

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 3, agosto 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

Editores Associados

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

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

Os materiais enviados para publicação em um dos números em português devem ser recebidos trinta dias antes da publicação. As submissões devem ser enviadas de preferência por e-mail, de preferência em formato Word ou RTF, para Fernando Hellmann (fernando.hellmann@ufsc.br). Para resenhas de livros envie uma cópia para Fernando Hellmann, Rua Heitor Luz, 97 Ap 1004. CEP 88015-500 Florianópolis, SC, Brasil. ISSN 2996-7309 (formato: online) DOI: 10.5281/zenodo.12784326

Índice

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)

Novidades sobre o Covid

As primeiras pesquisas sobre a COVID-19 estão cheias de métodos ruins e resultados de baixa qualidade - um problema para a ciência que a pandemia piorou, mas não criou

Dennis M. Gorman

1

Ferramentas Úteis

Como usar os dados regulatórios da Health Canada para análises secundárias sobre novos medicamentos, produtos biológicos e vacinas

Bai I, Doshi P, Herder MBM

4

Um quadro conceitual para a escalada cautelosa do tratamento anticancerígeno: Como otimizar o benefício geral e evitar a necessidade de ensaios de descalonamento

Pourmir I, Van Halteren HK, Elaidi R, Trapani D, Strasser F, Vreugdenhil G, Clarke M.

4

Boas práticas para gestão e compartilhamento de dados em pesquisas biomédicas experimentais

Teresa Cunha-Oliveira, John P.A. Ioannidis, Paulo J. Oliveira

5

Globalização e Ensaios Clínicos

Equidade global em ensaios clínicos: Um pronunciamento sobre política da ASCO Al Sukhun SA, Vanderpuye V, Taylor C et al.

5

Globalização de ensaios clínicos patrocinados pela indústria para pesquisas sobre câncer de mama, pulmão e cólon: tendências, ameaças e oportunidades

Payedimarri AB, Mouhssine S, Aljadeeah S, et al

6

Espanha. O crescimento dos ensaios clínicos dificulta o recrutamento de pacientes

Rocío Antolín

7

Ensaios Clínicos e Ética

A A crise ética da pesquisa clínica no Brasil: Lei n. 14.874/2024 e as flexibilizações das normativas brasileiras de proteção dos participantes

Hellmann F, Guedert JM

8

A declaração de Helsinki na literatura bioética desde a última revisão em 2013.

Ehni HJ, Wiesing U.

11

Medicamentos contra o câncer: um vício privado para o benefício público?

Sullivan Richard

12

Cartas de Advertência da FDA Detalham Controvérsia no Instituto Psiquiátrico — Duas cartas - uma para um psiquiatra - acompanham relatos de suicídio de um participante de ensaio.

Jennifer Henderson

12

Sangue contaminado no Reino Unido: o primeiro-ministro pede desculpa

Aurelien Breeden

13

Responsabilidades pós-estudo em ensaios clínicos pragmáticos: Cumprindo a promessa da pesquisa de promover mudanças no mundo

Morain SR, O'Rourke PP, Ali J, et al

15

Os grandes ensaios prospectivos de antidepressivos em transtornos mentais são ensaios de semeadura? Um estudo descritivo de ensaios registrados no ClinicalTrials.gov

Martineau S, Cristea IA, Chevance A, Fanelli D, Naudet F.

6

Comitês de Ética em Pesquisa

Regulação ética da pesquisa biomédica no Brasil: uma iniciativa de melhoria da qualidade

De Castro DRP, et al.

16

Uma proposta da FDA para a Dependência em Conselhos de Revisão Institucionais Únicos: Proceda Apenas com Cuidado	
Spellecy R, Thompson N, Nattinger AB	17
Impacto do credenciamento nos comitês de ética registrados em termos de qualidade e gestão na Índia: Um estudo transversal	
Dakhale, Ganesh N; Kalikar, Mrunalini Vinay; Giradkar, Akhil Bhagwan	18

Políticas, Regulamentação, Registro, e Disseminação de Resultados

Avaliando a consistência regulatória para ensaios clínicos internacionais anti-PD-(L)1	
Wu AQ, Benjamin DJ, Prasad V, Olivier T.	19
Uma análise empírica da sobrevivência global em aprovações de medicamentos pela FDA dos EUA (2006-2023)	
Elbaz J, Haslam A, Prasad V.	19
Benefício Clínico e Resultados Regulatórios de Medicamentos contra o Câncer Recebendo Aprovação Acelerada	
Liu ITT, Kesselheim AS, Cliff ERS.	20
Pacientes traídos pela FDA se recusando a cumprir a lei de relatórios de ensaios clínicos	
Till Bruckner	21
Resposta da FDA a uma solicitação de maior transparência	
Salud y Fármacos	22
O Reino Unido é o primeiro país a divulgar o nome dos patrocinadores que não registraram ensaios clínicos	
Salud y Fármacos	23
A União Europeia e a transparência em os ensaios clínicos	
Salud y Fármacos	23
Países nórdicos: 475 ensaios clínicos envolvendo 83.903 pacientes estão faltando resultados	
Till Bruckner	24
Brasil. Avaliação regulatória dos estudos clínicos de comprovação de segurança e eficácia de medicamentos	
Colli, Luciana Ferreira Mattos; Rosa Júnior, Ismael Aureliano; Abreu.	25
Uma análise ética comparativa da lei egípcia de pesquisa clínica	
Martin S, Ancillotti M, Slokenberga S. et al.	25
Ensaio clínicos: rascunho de guia da OMS	
Prescrire International 2024; 33 (258): 111	25
Novo Guia da EMA para estudos de não inferioridade	
Salud y Fármacos	26
Uso de Comitês de Monitoramento de Dados em ensaios clínicos, um Guia para a Indústria	
FDA, febrero 2024	27
Guia da FDA para patrocinadores cobrarem por medicamentos testados em ensaios clínicos	
Salud y Fármacos	28

Recrutamento, Consentimento Informado e Perspectivas dos Pacientes

Quando pensávamos que tudo já tinha sido dito sobre a autonomia: Desventuras de um “paciente” resistente, resiliente, e persistente que cruza caminhos com um “médico” que se diz “pesquisador”	
Sorokin P, Sotomayor MA, Muñoz del Carpio Toia A et al.	28
Compreensão do consentimento informado e participação voluntária em coortes de registro para o ensaio de vacina contra o HIV fase IIb em Dar Es Salaam na Tanzânia: um estudo descritivo qualitativo	
Iseselo MK, Tarimo EAM.	30
Rascunho de guia da FDA sobre consentimento informado	
Salud y Fármacos	30
Recrutam voluntários para participarem em ensaios clínicos com substâncias psicoativas	
Salud y Fármacos	31
A Influência da Expectativa de Papéis em Resultados reportados por Pacientes entre Pacientes com Enxaqueca: Um Ensaio Clínico Randomizado	
May A, Carvalho GF, Schwarz A, Basedau H.	31

Gestão de Ensaio Clínicos, Metodologia, Custos, e Conflitos de Interesse

Avaliando o risco do paciente, o benefício, e os resultados em desenvolvimento de fármacos: uma década de ensaios clínicos com lenvatinibe: uma revisão sistemática Crotty P, Kari K, Hughes GK et al.	32
Avaliando o risco ao paciente, o benefício, e os resultados no desenvolvimento de fármacos: um estudo observacional de ensaios clínicos em regorafenibe Dennis B, Bratten C, Hughes GK, et al	33
O Risco de Viés de Generalização é Generalizável? Um Estudo Meta-Epidemiológico Lauren von Klingraeff et al	34
Características, Progressão, e Resultados de Ensaio Clínicos de Plataforma Randomizados. Uma Revisão Sistemática Alexandra Griessbach et al.	34
Estimativas de sobrevivência livre de progressão estão moldadas por regras de censura específicas: Implicações para PFS como endpoint em ensaios randomizados em câncer. Lesan V, Olivier T, Prasad V.	35
MSF pede ao público e a agentes sem fins lucrativos que publiquem custos de ensaios clínicos para melhorar o acesso aos medicamentos para todos. MSF, 25 de abril de 2024	35
Um Novo Olhar nos Valores P de Ensaio Clínicos Randomizados. van Zwet E, Gelman A, Greenland S, Imbens G, Schwab S, Goodman SN.	37
Características de Pacientes Recebendo Novos Fármacos para Distrofia Muscular em ensaios em comparação com o tratamento de rotina. Hong D, Avorn J, Wyss R, Kesselheim AS.	37

Novidades sobre a Covid

As primeiras pesquisas sobre a COVID-19 estão cheias de métodos ruins e resultados de baixa qualidade - um problema para a ciência que a pandemia piorou, mas não criou (*Early COVID-19 research is riddled with poor methods and low-quality results – a problem for science the pandemic worsened but didn't create*)

Dennis M. Gorman

The Conversation, 23 de fevereiro de 2024

<https://theconversation.com/early-covid-19-research-is-riddled-with-poor-methods-and-low-quality-results-a-problem-for-science-the-pandemic-worsened-but-didnt-create-220635>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Tags: medicina baseada em evidências, integridade da ciência, validade científica na saúde, qualidade de periódicos médicos, escrutínio de artigos científicos, pesquisar no meio de uma pandemia, avaliar a eficácia de medicamentos, avaliar a segurança de medicamentos, pandemia covid, resposta à pandemia covid

No início da pandemia de COVID-19, os pesquisadores inundaram os periódicos com estudos sobre o então novo coronavírus [1]. Muitas publicações simplificaram o processo de revisão por pares para os artigos sobre a COVID-19, mantendo as taxas de aceitação relativamente altas. O suposto era que quem fazia as políticas e o público seriam capazes de identificar pesquisas válidas e úteis entre um volume muito grande de informações rapidamente disseminadas.

Porém, na minha revisão de 74 artigos sobre a COVID-19 publicados em 2020 nos 15 principais periódicos generalistas de saúde pública listados no Google Scholar, verifiquei que muitos destes estudos utilizaram métodos de qualidade ruim [2]. Várias outras revisões de estudos publicados em periódicos médicos [3-5] também mostraram que boa parte da pesquisa inicial sobre a COVID-19 utilizou métodos de pesquisa de baixa qualidade.

Alguns destes artigos foram citados muitas vezes. Por exemplo, a publicação de saúde pública mais citada listada no Google Scholar utilizou dados de uma amostra de 1,120 pessoas [6], principalmente jovens mulheres com um bom nível de educação, recrutadas majoritariamente nas redes sociais durante três dias. Descobertas baseadas numa amostra de conveniência pequena e auto-selecionada não podem ser generalizadas a uma população maior. Uma vez que os pesquisadores efetuaram mais de 500 análises dos dados, muitos dos resultados estatisticamente significativos são, provavelmente, por acaso. Porém, este estudo foi citado mais de 11.000 vezes [7].

Um artigo muito citado significa que muitas pessoas o mencionaram em seus próprios trabalhos. Mas um número grande de citações não está diretamente relacionado com a qualidade da pesquisa [8], já que os pesquisadores e os periódicos podem manipular essas métricas. Um número grande de citações de pesquisas de qualidade ruim aumenta a possibilidade de estarem sendo utilizadas evidências inadequadas para informar as políticas, o que piora ainda mais a confiança do público na ciência.

A Metodologia importa

Sou um pesquisador na área de saúde pública [9] com um interesse de longa data na qualidade e integridade das pesquisas. Este interesse reside na minha crença de que a ciência tem ajudado a resolver importantes problemas sociais e de saúde pública. Diferentemente do movimento anti-ciência que espalha

desinformação sobre medidas de saúde pública bem-sucedidas como as vacinas [10], acredito que a crítica racional é fundamental para a ciência.

A qualidade e a integridade da pesquisa dependem consideravelmente de seus métodos. Cada tipo de estudo desenhado deve possuir determinadas características para fornecer informações válidas e úteis.

Por exemplo, os pesquisadores sabem há décadas que, para estudos que avaliam a eficácia de uma intervenção [11], um grupo de controle [12] é necessário para saber se os efeitos observados podem ser atribuídos à intervenção.

As revisões sistemáticas [13] que agrupam dados de estudos existentes devem descrever a forma como os pesquisadores identificaram quais estudos iam incluir, como avaliaram a sua qualidade, como extraíram os dados e como pré-registaram os seus protocolos. Estas características são necessárias para assegurar que a revisão abrangerá todas as evidências disponíveis e indicar ao leitor quais dos estudos merecem atenção e quais não.

Certos tipos de estudos, tais como formulários únicos de amostras de conveniência que não são representativas da população alvo, recolhem e analisam os dados de uma forma que não permite aos pesquisadores determinarem se uma variável causou um determinado resultado [14].

Todos os desenhos de estudo têm normas que os pesquisadores podem consultar [15]. Mas o cumprimento de normas torna a pesquisa mais lenta. Ter um grupo de controle duplica a quantidade de dados que precisam ser coletados, e identificar e revisar minuciosamente todos os estudos sobre um determinado tópico demora mais tempo do que analisar superficialmente alguns. As amostras representativas são mais difíceis de gerar do que as amostras por conveniência, coletar dados em dois momentos é mais trabalhoso do que coletar todos ao mesmo tempo.

Estudos comparando artigos sobre a COVID-19 [16-18] com artigos não relacionados com a COVID-19 publicados nos mesmos periódicos concluíram que os artigos sobre a COVID-19 tendiam a ter métodos de qualidade inferior e eram menos prováveis de aderir às normas de relatório do que os artigos não relacionados com a COVID-19. Os artigos sobre a COVID-19 raramente tinham hipóteses e planos pré-determinados sobre a forma como iriam comunicar os seus resultados ou analisar os dados [19]. Isto significava que não havia garantias contra a manipulação dos dados para encontrar resultados

"estatisticamente significativos" que pudessem ser reportados seletivamente.

Estes problemas metodológicos foram provavelmente negligenciados no processo de revisão por pares consideravelmente encurtado dos artigos sobre a COVID-19 [20-21]. Um estudo estimou que o tempo médio entre o envio e a aprovação de 686 artigos sobre a COVID-19 foi de 13 dias, em comparação com 110 dias em 539 artigos pré-pandêmicos dos mesmos periódicos [22]. Em meu estudo, descobri que dois periódicos online que publicaram um volume muito elevado de artigos fracos metodologicamente sobre a COVID-19 tiveram um processo de revisão por pares de cerca de três semanas [23].

Cultura do publicar ou perecer

Estes problemas de controle de qualidade já estavam presentes antes da pandemia de COVID-19. A pandemia simplesmente os levou ao extremo.

Os periódicos tendem a favorecer resultados positivos e "novos" [24], ou seja, resultados que mostram uma conexão estatística entre variáveis que supostamente identificam algo anteriormente desconhecido. Como a pandemia foi, em muitos aspectos, uma novidade, proporcionou a alguns pesquisadores a oportunidade de fazer afirmações ousadas sobre como a COVID-19 se espalharia, quais seriam os seus efeitos na saúde mental, como poderia ser prevenida e como poderia ser tratada.

Muitos pesquisadores sentem-se pressionados a publicar artigos para que avancem em suas carreiras. Os acadêmicos trabalham num sistema de incentivos de "publicar ou perecer" [25, 26] há décadas em que o número de artigos que publicam faz parte das métricas utilizadas para avaliar o emprego, a promoção e a permanência. A inundação de informações de qualidade mista [27] sobre a COVID-19 deu a oportunidade de aumentar a quantidade de publicações e impulsionar as métricas de citação, uma vez que os periódicos buscavam e revisavam rapidamente os artigos sobre a COVID-19, que tinham mais chances de serem citados do que os artigos não relacionados à COVID.

As publicações online também contribuíram para a deterioração da qualidade das pesquisas. A publicação acadêmica tradicional era limitada na quantidade de artigos que podia gerar, porque os periódicos eram embalados e impressos num documento físico, normalmente produzido apenas uma vez por mês. Em contrapartida, alguns dos mega-periódicos publicam milhares de artigos por mês [28,29]. Estudos de baixa qualidade rejeitados por periódicos conhecidos podem ainda encontrar um meio disposto a publicar mediante o pagamento de uma taxa.

Referências

1. Else, H. How a torrent of COVID science changed research publishing — in seven charts. *Nature*. 2020; 588(7839), 553. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-03564-y>
2. Gorman, D. M. COVID-19 publications in top-ranked public health journals during the first phase of the pandemic. *Quantitative Science Studies*. May 01, 2023. 4(2), 535–546. https://doi.org/10.1162/qss_a_00257
3. Raynaud, M., Zhang, H., Louis, K., et al. COVID-19-related medical research: a meta-research and critical appraisal. *BMC Medical Research Methodology*. January 04, 2021. 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12874-020-01190-w>
4. Jung, R. G., Di Santo, P., Clifford, C., Prosperi-Porta, G., Skanes, S., Hung, A., Parlow, S., Visintini, S., Ramirez, F. D., Simard, T., &

Crítica Saudável

Criticar a qualidade das pesquisas publicadas é muito arriscado. Pode ser mal interpretado como uma forma de jogar gasolina na fogueira da anticiência. A minha resposta é que uma abordagem crítica e racional da produção de conhecimento é de fato, fundamental para a prática da ciência e também o funcionamento de uma sociedade aberta e capaz de resolver problemas complexos como uma pandemia mundial [30].

A publicação de um grande volume de desinformação disfarçada de ciência durante uma pandemia obscurece o conhecimento verdadeiro e útil [31]. Na pior das hipóteses, isto pode levar a más práticas e políticas de saúde pública.

A ciência feita corretamente produz informação que permite aos pesquisadores e os decisores políticos compreenderem melhor o mundo e testarem ideias sobre como o melhorar. Isto envolve examinar criteriosamente a qualidade dos desenhos [32] de um estudo, os métodos estatísticos, a reprodutibilidade e a transparência, e não o número de vezes que foi citado ou mencionado no twitter [33].

A ciência depende de uma abordagem lenta, cuidadosa e meticulosa da coleta, análise e apresentação de dados [34], especialmente se pretende fornecer informações para a adoção de políticas de saúde pública eficazes. Do mesmo modo, é improvável que se proceda a uma revisão cuidadosa e meticulosa por parte dos pares com artigos que aparecem impressos apenas três semanas depois de terem sido enviados para revisão. As disciplinas que recompensam a quantidade de pesquisa em detrimento da qualidade também têm menos probabilidade de proteger a integridade científica durante crises.

A ciência rigorosa requer cuidado e atenção, não pressa. A saúde pública se baseia em grande parte em disciplinas que estão passando por crises de replicação [35-37], como a psicologia, a ciência biomédica e a biologia. É semelhante a estas disciplinas em termos da sua estrutura de incentivos [38], dos desenhos dos estudos e dos métodos analíticos, também da sua desatenção a métodos transparentes e à replicação. Grande parte da pesquisa sobre a COVID-19 na saúde pública mostra que sofre de semelhantes métodos de qualidade ruim.

Reexaminar a forma como a disciplina recompensa os seus acadêmicos e avalia os seus estudos pode ajudar ela a se preparar melhor para a próxima crise de saúde pública.

- Hibbert, B. Methodological quality of COVID-19 clinical research. *Nature Communications*. February 11, 2021. 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21220-5>
5. Zdravkovic, M., Berger-Estilita, J., Zdravkovic, B., & Berger, D. Scientific quality of COVID-19 and SARS CoV-2 publications in the highest impact medical journals during the early phase of the pandemic: A case control study. *PloS One*. November 5, 2020; 15(11), e0241826. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241826>
6. Wang, C., Pan, R., Wan, X., et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. March 06, 2020; 17(5), 1729. <https://doi.org/10.3390/ijerph17051729>

7. International Journal of Environmental Research and Public Health - Google Scholar Metrics. (n.d.). https://scholar.google.com/citations?hl=en&vq=med_publichealth&view_op=list_hcore&venue=kEa56xIDDN8J.2023
8. Edwards, M. A., & Roy, S. Academic research in the 21st century: Maintaining scientific integrity in a climate of perverse incentives and hypercompetition. *Environmental Engineering Science*. January 01, 2017; 34(1), 51–61. <https://doi.org/10.1089/ees.2016.0223>
9. Dennis M. Gorman. (n.d.). <https://scholar.google.com/citations?user=XIo1PaQAAAAJ&hl=en>
10. Apetrei, C. Misinformation is a common thread between the COVID-19 and HIV/AIDS pandemics – with deadly consequences. *The Conversation*. August 24, 2022. <https://theconversation.com/misinformation-is-a-common-thread-between-the-covid-19-and-hiv-aids-pandemics-with-deadly-consequences-187968>
11. Campbell, D. T., & Stanley, J. C. *Experimental and Quasi-Experiment AI Designs for Research*. Simon Fraser University. (n.d.). <https://www.sfu.ca/~palys/Campbell&Stanley-1959-Exptl&QuasiExptlDesignsForResearch.pdf>
12. Godby, M. E. Control group | Definition, Examples, & Facts. *Encyclopedia Britannica*. August 1, 2016. <https://www.britannica.com/science/control-group>
13. Kolaski, K., Logan, L. R., & Ioannidis, J. P. A. Principles for good scholarship in systematic reviews. *Developmental Medicine & Child Neurology*. August 01, 2023. 66(4), 415–421. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15719>
14. Hammerton, G., & Munafò, M. R. Causal inference with observational data: the need for triangulation of evidence. *Psychological Medicine*. March 08, 2021. 51(4), 563–578. <https://doi.org/10.1017/s0033291720005127>
15. EQUATOR Network | Enhancing the QUALity and transparency of health research. (n.d.). <https://www.equator-network.org/>
16. Jung, R. G., Di Santo, P., Clifford, C., et al. Methodological quality of COVID-19 clinical research. *Nature Communications*. February 11, 2021b; 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21220-5>
17. Quinn, T. J., Burton, J. K., Carter, B., et al. Following the science? Comparison of methodological and reporting quality of covid-19 and other research from the first wave of the pandemic. *BMC Medicine*. February 23, 2021. 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-021-01920-x>
18. Zdravkovic, M., Berger-Estilita, J., Zdravkovic, B., & Berger, D. Scientific quality of COVID-19 and SARS CoV-2 publications in the highest impact medical journals during the early phase of the pandemic: A case control study. *PloS One*. November 05, 2020. 15(11), e0241826. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241826>
19. Erasmus, A., Holman, B., & Ioannidis, J. P. A. Data-dredging bias. *BMJ Evidence-based Medicine*. 2021; 27(4), 209–211. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111584>
20. Palayew, A., Norgaard, O., Safreed-Harmon, K., Andersen, T. H., et al. Pandemic publishing poses a new COVID-19 challenge. *Nature Human Behaviour*. June 23, 2020; 4(7), 666–669. <https://doi.org/10.1038/s41562-020-0911-0>
21. Horbach, S. P. J. M. Pandemic publishing: Medical journals strongly speed up their publication process for COVID-19. *Quantitative Science Studies*. August 01, 2020; 1(3), 1056–1067. https://doi.org/10.1162/qss_a_00076
22. Jung, R. G., Di Santo, P., Clifford, C., Prosperi-Porta, G., Skanes, S., Hung, A., Parlow, S., Visintini, S., Ramirez, F. D., Simard, T., & Hibbert, B. Methodological quality of COVID-19 clinical research. *Nature Communications*. February 11, 2021c; 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21220-5>
23. Gorman, D. M. COVID-19 publications in top-ranked public health journals during the first phase of the pandemic. *Quantitative Science Studies*. May 01, 2023b; 4(2), 535–546. https://doi.org/10.1162/qss_a_00257
24. Fanelli, D. “Positive” results increase down the hierarchy of the sciences. *PloS One*. April 07, 2010. 5(4), e10068. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010068>
25. Edwards, M. A., & Roy, S. Academic research in the 21st century: Maintaining scientific integrity in a climate of perverse incentives and hypercompetition. *Environmental Engineering Science*. January 01, 2017b; 34(1), 51–61. <https://doi.org/10.1089/ees.2016.0223>
26. Nosek, B. A., Spies, J. R., & Motyl, M. Scientific utopia. *Perspectives on Psychological Science*. November 07, 2021. 7(6), 615–631. <https://doi.org/10.1177/1745691612459058>
27. Apetrei, C. Misinformation is a common thread between the COVID-19 and HIV/AIDS pandemics – with deadly consequences. *The Conversation*. August 24, 2022b. <https://theconversation.com/misinformation-is-a-common-thread-between-the-covid-19-and-hiv-aids-pandemics-with-deadly-consequences-187968>
28. Gorman, D. M. The rise of a mega-journal in public health publishing. *Learned Publishing*. August 10, 2023; 36(4), 712–719. <https://doi.org/10.1002/leap.156>
29. Ioannidis, J. P. A., Pezzullo, A. M., & Boccia, S. The rapid growth of Mega-Journals. *JAMA*. March 20, 2023; 329(15), 1253. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.3212>
30. Ormerod, R. J. The history and ideas of critical rationalism: the philosophy of Karl Popper and its implications for OR. *Journal of the Operational Research Society*. December 21, 2017; 60(4), 441–460. <https://doi.org/10.1057/palgrave.jors.2602573>
31. West, J. D., & Bergstrom, C. T. (2021). Misinformation in and about science. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. April 9, 2021; 118(15). <https://doi.org/10.1073/pnas.1912444117>
32. Ioannidis, J. P. A. How to make more published research true. *PLoS Medicine*. October 21, 2014; 11(10), e1001747. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001747>
33. Van Calster, B., Wynants, L., & Riley, R. D. Methodology over metrics: current scientific standards are a disservice to patients and society. *Journal of Clinical Epidemiology*. May 30, 2021. [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(21\)00170-0/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(21)00170-0/fulltext)
34. Chiolero, A., Tancredi, S., & Ioannidis, J. P. A. Slow data public health. *European Journal of Epidemiology*. October 03, 2023; 38(12), 1219–1225. <https://doi.org/10.1007/s10654-023-01049-6>
35. Nuzzo, R. How scientists fool themselves – and how they can stop. *Nature*. October 07, 2015; 526(7572), 182–185. <https://doi.org/10.1038/526182a>
36. An open, Large-Scale, collaborative effort to estimate the reproducibility of psychological science. *Perspectives on Psychological Science*. November 07, 2012; 7(6), 657–660. <https://doi.org/10.1177/1745691612462588>
37. Ioannidis, J. P. A. Why most published research findings are false. *PLoS Medicine*. August 30, 2005; 2(8), e124. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020124>
38. Hardwicke, T. E., Serghiou, S., Janiaud, P., Danchev, V., Crüwell, S., Goodman, S. N., & Ioannidis, J. P. Calibrating the scientific ecosystem through Meta-Research. *Annual Review of Statistics and Its Application*. November 01, 2019; 7(1), 11–37. <https://doi.org/10.1146/annurev-statistics-031219-041104>

Ferramentas Úteis

Como usar os dados regulatórios da Health Canada para análises secundárias sobre novos medicamentos, produtos biológicos e vacinas (How to use the regulatory data from Health Canada for secondary analyses on new drugs, biologics and vaccines)

Bai I, Doshi P, Herder MBM

J Evidence-Based Medicine, 28 de outubro de 2023. doi: 10.1136/bmjebm-2023-112475 (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024*; 2 (3)

Tags: recuperação de ensaios clínicos, acesso a informação sobre ensaios clínicos, transparência em estudos clínicos, medicina baseada em evidências, verificar os resultados de ensaios clínicos

Resumo:

Incorporar os dados clínicos mantidos pelas agências regulatórias nacionais para produtos de saúde em análises secundárias, como revisões sistemáticas, pode ajudar a combater o viés de publicação e a publicação seletiva de resultados, apoiando também a prescrição de medicamentos, produtos biológicos e vacinas com base em evidências existentes.

Graças às mudanças recentes na legislação canadense, a Health Canada começou a divulgar dados clínicos, tanto publicados quanto não publicados, por meio de seu banco de dados online de "Divulgação Pública de Informações Clínicas" (Public Release of Clinical Information ou PRCI). Oferecemos orientação sobre como acessar e usar os dados regulatórios no banco de dados PRCI para realizar análises secundárias de medicamentos e de produtos biológicos.

O que já se sabe sobre este assunto

- A maioria das análises secundárias usa ensaios publicados, que podem ser afetados por viés de publicação e viés de relatório seletivo. A incorporação de dados mantidos pelos órgãos reguladores pode alterar substancialmente as conclusões das análises secundárias.

O que este estudo acrescenta

- Este estudo descreve como acessar e usar dados regulatórios obtidos online no Public Release of Clinical Information (PRCI) da Health Canada para realizar análises secundárias de medicamentos, produtos biológicos e vacinas.

Como este estudo poderia afetar a pesquisa, a prática, ou a política

- Incorporar os dados regulatórios do banco de dados PRCI em análises secundárias tem o potencial de melhorar significativamente a medicina baseada em evidências

Um quadro conceitual para a escalada cautelosa do tratamento anticancerígeno: Como otimizar o benefício geral e evitar a necessidade de ensaios de descalonamento (A conceptual framework for cautious escalation of anticancer treatment: How to optimize overall benefit and obviate the need for de-escalation trials).

Pourmir I, Van Halteren HK, Elaidi R, Trapani D, Strasser F, Vreugdenhil G, Clarke M.

Cancer Treat Rev. 2024;124:102693. doi: 10.1016/j.ctrv.2024.102693.

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024*; 2 (3)

Tags: tratamentos oncológicos, toxicidade do tratamento oncológico, ajustes de dose em oncologia, ensaios clínicos em oncologia, toxicidade excessiva da quimioterapia, efeitos adversos do tratamento oncológico

Aspectos destacados:

- Os desenhos de estudos de medicamentos oncológicos não costumam ser adequados para determinar o ponto ótimo de eficácia.
- Isso significa que poderia estar administrando tratamento em excesso, gerando toxicidade desnecessária e prejudicando as taxas de sucesso dos ensaios.
- Os ensaios de não inferioridade com descalonamento a exigem tempo e recursos consideráveis.
- Propomos uma nova maneira de ir aumentando as doses de tratamento forma cautelosa (*Framework for Cautious Escalation*) em ensaios clínicos de oncologia.
- Ir incrementando as doses de tratamento cautelosamente pode evitar o tratamento excessivo, otimizar o uso de recursos e evitar a necessidade de ensaios de desescala.

Resumo

Antecedentes: A forma como os ensaios clínicos oncológicos são conduzidos, seguindo as fases 1, 2 e 3, não fornece as informações necessárias para determinar o limite de eficácia ideal para novos tratamentos anticâncer. Consequentemente, há

um alto risco de sobredosagem e/ou tratamento excessivo por um período longo desnecessário, o que leva a um excesso de toxicidade e a um aumento da carga econômica para a sociedade. Muitas vezes, os ensaios de redução desescala para otimização da dose e para reduzir a intensidade do tratamento que se seguem à aprovação do produto não são realizados devido à falta de recursos e de tempo. Portanto, a forma como os produtos oncológicos são desenvolvidos precisa ser reestruturada para garantir que a intensificação do tratamento sistêmico do câncer seja feita de forma cuidadosa para assegurar uma eficácia ótima e sustentável.

Métodos: Neste documento, discutimos as oportunidades de gerar as informações necessárias para o aumento cauteloso da dose com base nos modelos de crescimento do câncer e na cinética de morte das células cancerígenas, assim como nos biomarcadores exploratórios, com o objetivo de projetar o estudo de superioridade de fase 3. Em seguida, comparamos o tamanho da amostra que seria necessário para um estudo de superioridade de fase 3, seguido do necessário estudo de desescala, com o tamanho da amostra que seria necessário para um estudo de fase 3 com vários braços, cada um com uma intervenção de intensidade diferente. Todos os elementos essenciais são estruturados em uma "Estratégia para o Aumento Cauteloso". A

discussão usa exemplos de câncer de mama, mas a estratégia deve ser aplicável a todos os tipos de câncer.

Resultados: A Estratégia de Aumento Cauteloso é um modelo promissor de desenvolvimento clínico em oncologia, com o

objetivo de evitar o tratamento excessivo e seus problemas associados, especialmente com relação ao número de ciclos de tratamento repetitivos. Espera-se que ela aumente a relevância e a taxa de sucesso dos ensaios clínicos e proporcione melhores resultados voltados para o paciente.

Boas práticas para gestão e compartilhamento de dados em pesquisas biomédicas experimentais

(Best Practices for Data Management and Sharing in Experimental Biomedical Research)

Teresa Cunha-Oliveira, John P.A. Ioannidis, Paulo J. Oliveira

Physiological Reviews, 7 de março de 2024

<https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2023>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Tags: integridade científica, reprodutibilidade dos resultados de ensaios, avanço científico, compartilhar dados de ensaios clínicos, forma de compartilhar dados de ensaios clínicos, bancos de dados, rendimento dos bancos de dados

A gestão eficaz dos dados é crucial para a integridade científica e a reprodutibilidade, um pilar crucial no progresso científico.

Dados bem-organizados e bem documentados permitem a validação e a construção nos resultados. A gestão de dados abrange atividades que incluem organização, documentação, armazenamento, compartilhamento e preservação. Uma gestão de dados sólida estabelece credibilidade, fomentando a confiança na comunidade científica e beneficiando as carreiras dos pesquisadores. Na biomedicina experimental, a gestão abrangente dos dados é crucial devido aos protocolos tipicamente intrincados, aos metadados extensos e aos grandes conjuntos de dados.

Os experimentos de baixo rendimento, em particular, requerem uma gestão cuidadosa para solucionar variações e erros nos protocolos e na qualidade de dados brutos. As práticas de pesquisa transparentes e responsáveis dependem da documentação precisa dos procedimentos, da coleta de dados e

dos métodos de análise. A gestão apropriada dos dados garante a preservação a longo prazo e a acessibilidade de conjuntos de dados valiosos.

Dados bem administrados podem ser revisitados, contribuindo para o conhecimento acumulado e para potenciais novas descobertas. A pesquisa financiada por fundos públicos tem uma responsabilidade adicional em termos de transparência, alocação de recursos e prevenção de redundância. Satisfazer as expectativas das agências de financiamento de pesquisa exige cada vez mais metodologias rigorosas, adesão a padrões, documentação detalhada e compartilhamento generalizado de dados, códigos e outros recursos auxiliares.

Esta revisão fornece percepções críticas sobre dados brutos e processados, metadados, conjuntos de dados de alto rendimento em comparação com de baixo rendimento, uma linguagem comum para a documentação, diretrizes experimentais e de relatório, sistemas eficientes de gestão de dados, práticas de compartilhamento e repositórios relevantes. Apresentamos de forma sistemática os recursos disponíveis e as práticas ideais para uma utilização ampla por parte dos pesquisadores biomédicos experimentais.

Globalização e Ensaios Clínicos

Equidade global em ensaios clínicos: Um pronunciamento sobre política da ASCO

(Global Equity in Clinical Trials: An ASCO Policy Statement)

Al Sukhun SA, Vanderpuye V, Taylor C, Ibraheem AF, Wiernik Rodriguez A, Asirwa FC, Francisco M, Moushey A.

JCO Glob Oncol. 2024;10:e2400015. doi: 10.1200/GO.24.00015.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10954071/> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Tags: equidade na participação em ensaios clínicos, ampliar o recrutamento para ensaios clínicos em outros países, ensaios clínicos em oncologia, diversidade na participação em ensaios clínicos

A ASCO é uma sociedade profissional global que representa mais de 50.000 médicos, outros profissionais de saúde e defensores de direitos em mais de 100 países, especializada em tratamento, diagnóstico, prevenção do câncer e defesa de direitos do paciente.

A ASCO busca, através de pesquisas, educação e da promoção da mais elevada qualidade de cuidados aos pacientes, criar um mundo onde o câncer seja prevenido ou curado e onde todos os sobreviventes sejam saudáveis. Nesta busca, a equidade na saúde

continua sendo o princípio fundamental da instituição, que se aplica a todas as suas atividades em todo o processo de tratamento do câncer. Este pronunciamento sobre política da ASCO destaca a necessidade urgente de equidade global nos ensaios clínicos, tendo como objetivo melhorar o acesso e a representação na pesquisa do câncer, uma vez que não só melhora os resultados do câncer, mas também sustenta os princípios de equidade e justiça nos cuidados de saúde.

Nota de Salud y FÁrmacos: Vale a pena observar que os autores deste artigo são de países de baixa e média renda e alguns deles receberam financiamento da indústria farmacêutica. A Salud y FÁrmacos acredita que, antes de recrutar pacientes para participar

de ensaios clínicos em oncologia, devem ser implementados mecanismos para assegurar que os ensaios clínicos que estão sendo realizados sejam necessários, bem projetados e tenham o potencial de agregar valor terapêutico aos tratamentos existentes. De acordo com dados da indústria, apenas 4% dos produtos

oncológicos testados em humanos são aprovados pelas agências reguladoras, e poucos dos que são aprovados realmente contribuem para estender ou melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Globalização de ensaios clínicos patrocinados pela indústria para pesquisas sobre câncer de mama, pulmão e cólon: tendências, ameaças e oportunidades

(Globalisation of industry-sponsored clinical trials for breast, lung and colon cancer research: trends, threats and opportunities)

Payedimarri AB, Mouhssine S, Aljadeeah S, et al

BMJ Oncology 2023;2:e000101. doi: 10.1136/bmjonc-2023-000101

<https://bmjoncology.bmj.com/content/2/1/e000101> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Tags: aumento do recrutamento em países de baixa e média renda, ensaios clínicos injustos, ensaios clínicos em países de baixa renda, ensaios clínicos em oncologia, distribuição risco benefício na pesquisa biomédica.

Resumo:

Objetivo: Os cânceres de mama, pulmão e cólon são os "grandes assassinos" na oncologia. O acesso a tratamentos inovadores é mais lento nos países de baixa e média renda. Investigamos a distribuição geográfica dos ensaios patrocinados pela indústria e se os resultados foram comunicados em registros de ensaios clínicos.

Métodos e análise: Conduzimos uma pesquisa no ClinicalTrials.gov por: (i) tipo de estudo: intervencional; (ii) condição: câncer de mama, de pulmão, e de cólon; (iii) fases: I-IV; (iv) financiador: indústria. Foram extraídos os ensaios registrados até 30 de junho de 2018; para os ensaios concluídos, foi realizada uma segunda extração em 30 de setembro de 2022.

Resultados: Foram incluídos 4177 ensaios. Os ensaios de fase I-IV que envolveram apenas países de alta renda foram 3254/4177 (77,9%), enquanto 923/4177 (22,1%) ensaios incluíram pelo menos um local de ensaio em países de renda média (Middle-income countries, MICs). A maioria dos ensaios de fase III (416/688; 60,5%) envolveu MICs, incluindo apenas MICs inferiores (6/416, 1,4%), apenas MICs superiores (225/416, 54,1%) e MICs inferiores e superiores (185/416, 44,5%). Os ensaios de fase IV envolveram MICs em 45/89 (50,6%) casos. Os ensaios de Fase I e II incluíram MICs em proporções menores (72/950, 7,6% e 390/2450, 15,9%, respectivamente). Não foram realizados ensaios em países de baixos rendimentos (Lower Income Countries, LICs). Entre os ensaios concluídos, 430 de 1854 (23,2%) envolveram MICs. Os resultados não tinham sido incluídos no registro em 63,4% (1176/1854) dos ensaios em geral e em 49,5% (213/430) dos ensaios que envolviam MICs.

Conclusão: Os ensaios sobre os cânceres da mama, de pulmão e de cólon estão deslocalizados cada vez mais para países que possivelmente não têm acesso a medicamentos inovadores. Além disso, os LICs não estão hospedando nenhum ensaio patrocinado

pela indústria. São necessárias medidas para garantir a distribuição dos benefícios pelos países onde se realizam os ensaios, para melhorar a transparência e para estimular a pesquisa que atenda às necessidades dos LICs.

O que se sabe sobre este tema

- A globalização dos ensaios clínicos é um fenômeno amplamente conhecido, que se refere tanto à pesquisa financiada pela indústria como à pesquisa não comercial.
- A maioria dos pacientes com câncer nos países de baixa renda (LICs) e de média renda (MICs) não tem acesso a tratamentos inovadores, mesmo que se pense que os LICs contribuem de forma significativa para o avanço da pesquisa clínica neste campo

O que este estudo agrega

- A nossa análise da distribuição geográfica dos ensaios clínicos financiados pela indústria para o câncer da mama, do pulmão e do cólon indica um envolvimento significativo dos LICs nos ensaios de fase III e de fase IV.
- Não existem ensaios clínicos para o câncer da mama, de pulmão e de cólon realizados por financiadores da indústria nos LICs.
- Uma parte significativa dos ensaios não comunica os resultados no registro de ensaios.

Como este estudo pode afetar as pesquisas na prática ou nas políticas

- As instituições de pesquisa e os pesquisadores dos LICs devem ser capacitados para assumir um papel de liderança na agenda da pesquisa do câncer.
- A agenda de pesquisa e desenvolvimento do câncer deve incluir os LICs, a fim de responder a necessidades específicas não atendidas em termos de cuidados oncológicos.
- São necessárias medidas regulamentares e legislativas para garantir a disponibilidade e a acessibilidade de preços para medicamentos inovadores nos países que participaram em ensaios financiados pela indústria e para assegurar a total transparência dos resultados dos ensaios.

Espanha. O crescimento dos ensaios clínicos dificulta o recrutamento de pacientes*(El aumento de los ensayos clínicos dificulta el reclutamiento de pacientes)*

Rocío Antolín

El Economista, 27 de março de 2024<https://www.economista.es/salud/noticias/12742064/03/24/el-aumento-de-los-ensayos-clinicos-dificulta-el-reclutamiento-de-pacientes.html>Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

- Existem muitos estudos e nem tantos participantes, o que dificulta o alcance do número necessário de participantes para realizar a pesquisa.
- Existem outros desafios como a existência da “cultura de pesquisa” nos hospitais

Todos os anos, a Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS) aprova cerca de 1.000 ensaios clínicos. O setor privado de saúde realiza parte desses estudos. No entanto, atualmente enfrenta uma série de dificuldades ou desafios para a realização desses estudos: recrutamento de pacientes e a existência de uma cultura de pesquisa.

Atualmente, a Espanha lidera o campo de ensaios clínicos na Europa. "Quando se pergunta a uma grande empresa farmacêutica quais são os países que mais recrutam no mundo, a classificação típica costuma ser primeiro os Estados Unidos e depois a Espanha", diz o diretor científico da Fundação de Pesquisas dos Hospitais HM, (Fundación de Investigación HM Hospitales) Dr. José María Castellano. E, de acordo com os especialistas, o país se ajusta mais do que outras regiões quando se trata de incluir pacientes em um estudo e realiza um melhor acompanhamento e cumpre adequadamente os protocolos.

De acordo com dados da Indústria Farmacêutica, dos 1.944 estudos autorizados pela União Europeia por meio do novo sistema de registro centralizado CTIS, a Espanha participou de 845 estudos (43% do total). Além disso, a Espanha foi responsável por coordenar a autorização de 350 pesquisas na UE. Além disso, um em cada quatro estudos está focado em doenças raras e os estudos pediátricos agora representam 15% do total. "A maioria dos estudos realizados nos centros espanhóis está em seus estágios iniciais, ao contrário do que acontecia há uma década atrás", diz Amelia a diretora do Departamento de Pesquisa Translacional da Indústria Farmacêutica, Amelia Martín Uranga.

O setor privado de saúde da Espanha é composto por 56% dos hospitais da península. A pesquisa está crescendo no sistema de saúde. Em 2022 – os mais recentes dados públicos – foram realizados 1.436 ensaios clínicos. Isso significa que metade dos estudos realizados naquele ano pertenceu a esse setor, de acordo com a publicação da BD Metrics do Proyecto Best.

45,1% dos estudos tinham como objetivo encontrar novas terapias contra o câncer. Em seguida, vieram as áreas de neurociência (8,6%), hematologia (6,7%), respiratória (6,6%) e vacinas (5,3%). Vale a pena observar que quase metade dos ensaios clínicos estava em fases iniciais. Além disso, Madri, Catalunha e a Comunidade Valenciana são os locais onde a maioria das pesquisas está sendo realizada.

Os ensaios clínicos em hospitais particulares têm uma série de dificuldades ou desafios. Por um lado, a existência de bons pesquisadores com estudos de qualidade e uma equipe bem treinada. "Ter uma equipe de pessoas que tenham o treinamento e o desejo de fazer pesquisa é complicado", diz o diretor científico corporativo da Vithas e diretor administrativo da Fundação Vithas, Ángel Ayuso.

Cada ensaio clínico está aberto a muitos hospitais. É certo que, em termos de volume, a maior proporção de pacientes recrutados vem da saúde pública. Não obstante, hoje em dia, a porcentagem de estudos realizados no setor privado de saúde é "muito alta", de acordo com as pesquisas. Vale a pena observar que a grande maioria dos ensaios clínicos é geralmente o resultado de acordos público-privados.

Existem dificuldades no recrutamento de pacientes para ensaios clínicos. Atualmente, existem muitos estudos - até mesmo alguns com critérios muito semelhantes competindo no mesmo centro - e nem são tantos pacientes. "Como clínico e pesquisador, é preciso garantir que o paciente possa ter um estudo que seja o mais próximo possível do que ele precisa. Mas essa é a parte ética. Se você tem muitos ensaios concorrentes, às vezes é difícil encontrar pacientes", diz Ángel Ayuso. "É necessário assumir um comprometimento sólido, ter os recursos, o pessoal e o espaço necessário para realizar ensaios clínicos no setor privado", resume José María Castellano.

Outro desafio é a existência de uma "cultura de pesquisa". Todas as áreas do hospital devem estar envolvidas no sucesso do estudo. Um estudo envolve a coordenação com a enfermagem, com a farmácia, com os exames de imagem, com o laboratório, com a patologia, etc. Todos os serviços devem estar perfeitamente coordenados", explica Ayuso.

"Nem todos os hospitais privados têm estrutura para realizar pesquisas", diz Castellano. O fato é que os serviços dos centros devem ser bem estruturados e conectados, mas há alguns que "são praticamente imóveis". "A consulta às terças e quintas-feiras, das 5 às 6 horas da manhã, é alugada para um médico atender os pacientes. Existem muitos médicos públicos que vêm realizar consultas ou atuar em privado. Agora, pelo menos os centros dos grandes grupos hospitalares estão ficando cada vez mais parecidos com o funcionamento dos públicos", diz o diretor científico corporativo da Vithas.

Mas como os ensaios clínicos são atraídos para os hospitais privados? De acordo com as pesquisas, têm métodos diferentes. Por exemplo, o Vithas faz isso por meio de sua fundação sem fins lucrativos com o objetivo de aumentar a transparência das pesquisas. Um fator chave na escolha do local de estudo pelas empresas farmacêuticas é o prestígio dos pesquisadores. "As empresas farmacêuticas lançam um estudo e escolhem um hospital porque conhecem os pesquisadores, porque eles são bem

conhecidos", explica o diretor administrativo da Fundação Vithas.

Os estudos têm um patrocinador, que apresenta a ideia e cuida da parte financeira. Além disso, a organização do estudo é frequentemente delegada a empresas conhecidas como Organização Representativa de Pesquisa Clínica (em inglês Clinical Research Organization CROs).

No final de 2023, o Quirónsalud tinha mais de 1.300 ensaios clínicos em andamento, 28% dos quais foram iniciados em 2022, de acordo com dados do IV Dia de pesquisas do grupo hospitalar. Adicionalmente, um ano antes, eles participaram de 1.313 estudos. Desses, 193 estavam em estágios iniciais (fase I ou II). Oncologia, doenças infecciosas, inflamatórias e crônicas, doenças renais, metabólicas e cardiovasculares foram as áreas terapêuticas mais pesquisadas, de acordo com o grupo hospitalar.

Por sua vez, a HM Hospitales teve mais de 300 ensaios clínicos abertos no ano passado, envolvendo mais de 1.000 pacientes. Especificamente, 36% estavam na fase I, 18% na fase II, 29% na fase III, 3% na fase IV e 14% eram ensaios observacionais.

A respeito de áreas terapêuticas, 60-70% dos estudos foram destinados ao desenvolvimento de terapias contra o câncer. "Nossa unidade de ensaios clínicos de fase I em oncologia incluiu quase 250 pacientes no ano passado", diz Castellano. Além disso, no ano passado, foram realizadas cerca de 30 pesquisas para testar moléculas inovadoras para indicações no campo da cardiologia. No entanto, Jose María Castellano destaca o ramo da neurologia. "Publicamos resultados que alteraram as diretrizes europeias no tratamento da doença de Parkinson por meio do uso de ultrassom de alta intensidade", diz José Maria.

Ademais, a Vithas tem atualmente 70 ensaios abertos. "Nosso foco principal é a oncologia, por exemplo, o câncer de pulmão. Também estamos fazendo pesquisas em endocrinologia, onde estamos terminando alguns testes de fase III e é muito possível que no próximo ano ou no ano seguinte eles possam chegar ao

mercado; pneumologia e cardiologia, onde estamos testando novas moléculas para reduzir o risco cardiovascular. Também temos testes em neurologia com novas moléculas que certamente chegarão ao mercado no campo da esclerose múltipla e da epilepsia", explica Ayuso.

Os pesquisadores do setor privado da saúde apontam que cada vez mais investimentos estão sendo destinados à saúde pública. "Eles não estão levando em conta que cada vez mais pesquisas clínicas, translacionais e de melhor qualidade estão sendo feitas no setor privado", diz Ángel Ayuso. "O auxílio recebido para a realização de estudos é muito pequeno. A maior parte vai para a saúde pública", complementa.

Nota de Salud y Fármacos: O Comitê de Ética em Pesquisa com Medicamentos do Hospital Gregorio Marañón é composto por uma equipe multidisciplinar de 24 profissionais e faz parte da Comissão de Pesquisa em Saúde do Instituto de Pesquisa Gregorio Marañón. Durante 2023, este comitê avaliou um total de 114 ensaios clínicos com medicamentos, o que representa um aumento de 47% em relação a 2020 e o coloca como líder na Espanha (https://www.cope.es/emisoras/comunidad-de-madrid/noticias/comite-etica-del-hospital-gregorio-maranon-lider-evaluacion-ensayos-clinicos-2023-20240327_3218445). Por outro lado, a nova regulamentação da Andaluzia reduz pela metade o tempo que os CEPs têm para analisar um protocolo patrocinado pela indústria. "Os comitês de ética em pesquisa na área da saúde se adaptam ao regulamento de simplificação administrativa e, entre as mudanças introduzidas, o Governo Regional da Andaluzia destacou a "racionalização" da emissão de pareceres e a "modificação" da composição e das funções do Comitê Coordenador de Ética da Pesquisa Biomédica da Andaluzia.

Leia mais: <https://www.europapress.es/esandalucia/sevilla/noticia-comites-etica-investigacion-salud-reduciran-mitad-tiempo-emitiran-dictamenes-20240327114608.html>

Ensaios Clínicos e Ética

A crise ética da pesquisa clínica no Brasil: Lei n. 14.874/2024 e as flexibilizações das normativas brasileiras de proteção dos participantes

Hellmann F, GUEDERT JM

Editorial. *Interface (Botucatu)* 28 08 Jul 2024;2024 <https://doi.org/10.1590/interface.240246> (de livre acesso em português e Inglês)

Tags: Ética em Pesquisa, Ensaios Clínicos Multinacionais, Direitos dos Participantes, Big Pharma, Lei n. 14.874/2024, Regulação Sanitária, Lobby Político, Populações Vulneráveis, Representatividade Social, Biopolítica e Necropolítica, Pesquisa Clínica no Brasil, Medicamentos Me Too, Controle Social, Indenização por Danos.

A pesquisa clínica é um campo essencial para o avanço da ciência médica e para o desenvolvimento de novos tratamentos. Porém, a globalização dos ensaios clínicos vem causando polêmicas, principalmente quanto à integridade dos dados coletados e possíveis violações dos direitos dos participantes [1-3]. No Brasil, o lobby do setor biofarmacêutico internacional ("Big Pharma") é forte e levou à flexibilização das normas que protegem os participantes, levantando sérias preocupações éticas.

Com a recente promulgação da Lei n. 14.874/2024, é imperativo discutir com essas mudanças regulamentares afetam a ética na pesquisa e a necessidade de políticas que priorizem a proteção dos participantes e a soberania nacional.

Brasil como destino de pesquisas clínicas multinacionais

O Brasil é local ideal para pesquisas clínicas multinacionais: população altamente miscigenada; grandes hospitais concentrados em regiões populosas, facilitando o recrutamento de participantes e propiciando menores custos; grande número de pessoas sem tratamentos e fora de ensaios clínicos; forte relação médico-paciente; profissionais qualificados; e regulação sanitária estável [3,5]. Outros motivos para empresas farmacêuticas internacionais realizarem experimentos com seres humanos são o

grande mercado brasileiro, a possibilidade de compra institucional pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e a judicialização da saúde, que força governos a comprar medicamentos novos e caros, mesmo quando existem alternativas equivalentes mais baratas [6,7].

Desigualdades e impactos sociais da pesquisa clínica no Brasil

Não existem normativas éticas para garantir que todos os estratos sociais sejam representados na experimentação farmacêutica. Há predominância de participantes de pesquisa provenientes das populações socialmente vulneráveis. No recrutamento desses participantes, a precariedade no acesso aos serviços de saúde torna-se oportunidade para participação em ensaios clínicos². Assim, as empresas capitalizam sobre doenças e vulnerações, particularmente entre populações marginalizadas, sobretudo negras e pobres, com práticas que gerenciam a vida e as expõem ao risco de morte. Isso revela uma interdependência entre biopolítica e necropolítica no contexto da saúde e, no Brasil, reflete a dinâmica de poder e exploração que caracteriza a indústria farmacêutica contemporânea [2].

A implementação de ensaios clínicos internacionais de medicamentos na América Latina, incluindo o Brasil, carece de um valor social robusto, proporciona benefícios financeiros principalmente para grandes corporações farmacêuticas e resulta na comercialização de medicamentos com segurança questionável [3,8,9].

Apenas uma pequena porcentagem dos novos produtos farmacêuticos agrega valor terapêutico⁸. A maioria é desenvolvida para maximizar os lucros, como os chamados medicamentos me too, lançados para assegurar mercado. Não há garantia de que os produtos testados no país serão registrados lá, e não há exigência de que sejam vendidos a preços acessíveis [10]. Apenas 60% dos novos medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) e testados na América Latina são registrados nos países anfitriões, a maioria destes com preços exorbitantes [10].

Quando os estudos da Big Pharma são desenvolvidos em instituições públicas, dinheiro público subsidia a pesquisa farmacêutica privada, com o SUS fornecendo recursos humanos e físicos e arcando com custos de tratamento de eventos adversos. Pesquisadores latino-americanos, incluindo os brasileiros, são frequentemente subutilizados, atuando como assistentes de pesquisa, recrutadores e coletadores de dados, e não como cientistas independentes [11]. Além disso, doenças negligenciadas no Brasil não são adequadamente investigadas pelo baixo investimento público em pesquisa¹² e direcionamento dos pesquisadores para projetos mais lucrativos para o setor farmacêutico [11].

Influência da Big Pharma e lobby político

A indústria farmacêutica sabe que seu sucesso econômico depende das decisões políticas e realiza um intenso lobby para influenciar políticas públicas e regulamentações. Seu objetivo é facilitar ensaios clínicos, aprovação de novos medicamentos e expansão de usos, priorizando lucros sobre a saúde pública. Esse lobby envolve doações eleitorais; pagamento de viagens e de outros benefícios; e a prática de "portas giratórias", na qual ex-funcionários públicos são contratados pela indústria e vice-

versa¹³. Por exemplo, a Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma), que representa 56 laboratórios estrangeiros e é responsável por 80% das vendas de medicamentos de referência e 33% dos genéricos no Brasil, já patrocinou viagens internacionais para parlamentares brasileiros [13]. Essas estratégias influenciam tanto o Congresso, com formação da chamada "Bancada dos Medicamentos", quanto o Poder Executivo, moldando decisões de agências reguladoras e ministérios para aprovar leis e regulamentos que favoreçam o setor.

Representantes das Big Pharma e das Organizações Representativas de Pesquisa Clínica sustentaram que modificações dos padrões éticos da pesquisa tornariam o Brasil mais atraente para estudos multicêntricos internacionais [14]. Essa afirmação é enganosa, pois testes clínicos ocorrem na fase final do desenvolvimento, enquanto inovação e concessão de patentes acontecem no início do processo. Além disso, o desempenho inovador do Brasil no setor farmacêutico é medíocre, refletindo o pouco incentivo à inovação no país condizente com as prioridades sanitárias [14].

A população enfrenta dificuldades de acesso aos medicamentos pela política econômica subordinada à lógica capitalista predatória. Portanto, é falacioso afirmar que as pesquisas clínicas das farmacêuticas internacionais no Brasil garantem acesso às tecnologias de ponta ao povo brasileiro. Esses estudos não são tratamentos, mas sim experimentos para avaliar uma intervenção que nem sempre (ou raramente) é benéfica para os participantes (especialmente nas fases iniciais 1 e 2 dos estudos). Muitos recebem placebo sem entender completamente essa possibilidade e, caso um medicamento seja aprovado e comercializado, não há garantia de acesso pós-estudo a um produto farmacêutico potencialmente benéfico desenvolvido por meio de pesquisa em seus corpos [9].

Lei n. 14.874/2024: a ética sacrificada pelo lucro

A configuração histórica da ética em pesquisa no Brasil conjuga sujeitos, fatores e lutas políticas, cuja compreensão demanda considerar a atuação de movimentos sociais na regulamentação ética dos ensaios clínicos [15], que começou no final dos anos 1980 - Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 01/1988 - e se consolidou com a criação do sistema de Comitês de Ética em Pesquisa/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/Conep) - Resolução CNS 196/1996. A recente Lei n. 14.874/2024 [4] torna os padrões éticos mais flexíveis e, segundo nossa argumentação, prioriza os lucros corporativos em detrimento da segurança dos participantes. Originado como Projeto de Lei (PL) 200/2015 no Senado, tutelado pela Interfarma e Aliança Pesquisa Clínica Brasil, o projeto foi modificado na Câmara como PL 7082/17, retorna ao Senado como PL 6.007/2023 [16], no qual é aprovado, e, por fim, sancionado pelo presidente Lula em 28 de maio de 2024 [4].

Embora todas as versões da lei tenham sido duramente criticadas [14,17-19] e numerosas entidades conceituadas tenham pedido diversos vetos, o presidente vetou apenas dois pontos da lei, alegando inconstitucionalidade e contrariedade ao interesse público. O primeiro exigia a comunicação ao Ministério Público da participação de povos originários em pesquisas, o que violava o princípio da isonomia e sugeria sua tutela estatal, condição já superada pela legislação. O segundo veto foi ao dispositivo que

limitava a continuidade do fornecimento gratuito do medicamento experimental a cinco anos após sua disponibilidade comercial no país [4]. Essa perda de acesso ao medicamento após cinco anos tem um impacto negativo sobre a saúde (e os direitos) dos participantes e prejudica o desenvolvimento de pesquisas clínicas éticas. Entretanto, outros problemas relacionados ao acesso pós-estudo permanecem, como o fato de o patrocinador e o pesquisador - e não o médico-assistente - indicarem a necessidade de manter a terapia, com base em critérios estabelecidos, incluindo a gravidade da doença e a disponibilidade de alternativas terapêuticas locais satisfatórias para o tratamento. Entende-se que o acesso pós-estudo deve ser garantido a todos os participantes da pesquisa que se beneficiaram da intervenção e àqueles do grupo placebo, pelo tempo que for necessário e benéfico [20]. No Brasil, a dispensação do medicamento testado é assegurada pelo Programa de Fornecimento Pós-Estudo, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) [21].

Fim do sistema CEP/Conep e do controle social

A nova lei⁴ ignora a trajetória histórica do CNS na regulamentação da ética em pesquisa e decreta o fim do sistema CEP/Conep, que, apesar das fragilidades, conta com quase 900 CEPs distribuídos pelo país e mais de 16 mil pessoas diretamente envolvidas, a maioria voluntariamente, focadas na proteção dos participantes de pesquisa. Um de seus maiores atributos era o controle social, porém, mesmo apoiado por entidades representantes de movimentos sociais, o lobby farmacêutico atropela direitos e interesses públicos e põe em risco a saúde dos participantes de pesquisa clínica. Embora o debate sobre o controle social das pesquisas não tenha efetivamente alcançado a sociedade brasileira como se deseja [22], ele deveria ser mantido.

A Lei n. 14.874/2024 substitui a Conep pela Instância Nacional de Ética em Pesquisa, coordenada por área técnica no Ministério da Saúde e com composição e regulamentação a serem definidas em um futuro regulamento. Isso representa a extinção do controle social da eticidade das pesquisas em humanos e um retrocesso na governança ética.

O PL inicial restringia-se às pesquisas clínicas. A lei aprovada ampliou sua abrangência a todas as áreas do conhecimento, a serem definidas por regulamento. Essa ampliação acentua o problema da avaliação ética das pesquisas nas Ciências Sociais e Humanas e pode resultar em falta de adequação e compreensão das suas especificidades.

A proteção contra conflitos de interesse do mercado farmacêutico depende do controle social e de avaliação ética adequada, essenciais para que a pesquisa clínica tenha valor social e científico.

Mudanças nos CEPs

A nova lei estabelece que o CEP deve ser constituído de "membros das áreas médica, científica e não científica", mas não afirma a necessidade de ter profissionais que entendam de ética aplicada, como bioeticistas, ou mesmo advogados, farmacêuticos, farmacologistas e demais profissionais. Ainda, exige apenas um representante dos participantes de pesquisa, independentemente do número total de membros (VII Artigo 7º) [4,] o que pode ser insuficiente para garantir a representatividade adequada.

A lei institui que a análise ética de pesquisas multicêntricas será realizada por um único CEP, preferencialmente o vinculado ao centro coordenador da pesquisa, que emitirá o parecer e notificará os demais CEPs participantes. Ensaios clínicos de alto risco exigem avaliação ética independente, imparcial e pareceristas experientes e eticamente subsidiados. Permitir que somente um CEP, vinculado à instituição do pesquisador, realize a análise ética pode comprometer a independência dessa avaliação. Preconiza-se que CEPs dos centros participantes devam avaliar os protocolos de pesquisa para aferir sua viabilidade local, assegurando equipe capacitada e recursos assistenciais disponíveis para a proteção dos participantes e resposta adequada aos efeitos adversos e minimização de danos.

A lei altera a exigência de relatórios de pesquisa, que passam a ser anuais em vez de semestrais, conforme preconizado pela Resolução CNS 466/12. Isso reduz a frequência de monitoramento e atualização das informações, afetando a transparência e a capacidade de resposta rápida a problemas que surgirem durante os estudos.

Mais um problema é a emissão de pareceres pelos CEPs, que podem aprovar, não aprovar ou suspender a pesquisa por motivos de segurança (§ 4, Artigo 14) [4], mas não prevê a possibilidade de emitir pendências solicitando adequações.

Questões sobre a proteção dos participantes de pesquisa

Outro aspecto preocupante é a permissão para remunerar indivíduos saudáveis que participem de ensaios clínicos de fase I ou de estudos de bioequivalência. Essa questão, também presente na Resolução CNS 466/1223, desrespeita o princípio constitucional da dignidade da pessoa humana, que proíbe a comercialização do corpo humano ou de suas partes. A possibilidade de ganho financeiro para participação em pesquisas é especialmente preocupante no contexto brasileiro, no qual a vulnerabilidade social é prevalente.

O artigo 23 da Lei n. 14.874/2024 garante que o participante será indenizado por eventuais danos sofridos durante a pesquisa e receberá a assistência à saúde necessária. No entanto, a lei não especifica claramente quem é responsável pela indenização, o que pode gerar incertezas e dificuldades na aplicação desse direito.

Quanto ao armazenamento de dados de pesquisa e ao envio de material biológico ao exterior, a regulamentação rigorosa é essencial para proteger os direitos dos participantes e a soberania nacional. No entanto, a lei aprovada compromete esses direitos ao permitir que o material, uma vez fora do país, seja regido por legislações estrangeiras, que podem não oferecer o mesmo nível de proteção, havendo a possibilidade de seu patenteamento e comercialização, colocando em risco a soberania nacional sobre recursos genéticos e biológicos.

Um apelo por ética na pesquisa clínica brasileira

A pesquisa clínica no Brasil deve ser conduzida de maneira ética, justa, transparente e benéfica para toda a sociedade. O afrouxamento das normas de proteção dos participantes em favor de interesses comerciais é um retrocesso inaceitável, especialmente prejudicial às populações vulneráveis. A proteção de grupos vulneráveis não é suficientemente abordada na nova

lei. Não há penalidades para os pesquisadores e patrocinadores que violem as normas éticas.

É fundamental que o novo Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos considere o controle social, trabalhe alinhado à Anvisa e seja adequadamente financiado para cumprir suas funções. Parte desse financiamento poderia vir da cobrança de taxas pelo Tesouro da União (e não pelos CEPs) para a avaliação ética dos protocolos de pesquisa clínica comerciais.

É necessário estabelecer um sistema de pesquisa clínica que promova inovações de forma ética e sustentável, beneficiando a saúde pública e o desenvolvimento científico do país. Além disso, serão necessários programas governamentais robustos para estimular estudos sobre doenças negligenciadas e populações historicamente privadas de terapias seguras, como a pediátrica, já que o setor não está interessado neles devido ao maior risco (e, portanto, maior supervisão) e à baixa margem de lucro.

A crise ética na pesquisa clínica no Brasil exige uma resposta urgente. Para isso, o Poder Executivo precisa urgentemente trabalhar na regulamentação da Lei n. 14.874/2024, com o objetivo de reduzir os danos causados e potencializar a proteção dos participantes de pesquisa clínica e da soberania nacional.

Referências

- Petryna A. When experiments travel: clinical trials and the global search for human subjects. Princeton: Princeton University Press; 2009.
- Castro R. Economias políticas da doença e da saúde: uma etnografia da experimentação farmacêutica. São Paulo: Hucitec/Anpocs; 2020.
- Homedes N, Ugalde A. Clinical trials in Latin America: where ethics and business clash. Berlin: Springer; 2017.
- Brasil. Presidência da República. Lei n° 14.874, de 28 de Maio de 2024. Dispõe sobre a pesquisa com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos. Brasília: Presidência da República; 2024.
- Petryna A. Experimentalidade: ciência, capital e poder no mundo dos ensaios clínicos. Horiz Antropol. 2011; 17:127-60.
- Oliveira YMC, Braga BSF, Pereira SPD, Ferreira MAF. Judicialização de medicamentos: efetivação de direitos ou ruptura das políticas públicas? Rev Saude Publica. 2020; 54:130.
- Biehler J, Petryna A. Tratamentos jurídicos: os mercados terapêuticos e a judicialização do direito à saúde. Hist Cienc Saude Manguinhos. 2016; 23(1):173-92.
- Homedes N, Ugalde A. Health and ethical consequences of outsourcing pivotal clinical trials to Latin America: a cross-sectional, descriptive study. PLoS One. 2016; 11(6):e0157756. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157756>
- Homedes N, Hellmann F, Delgado DF, Hernandez-Ibarra E, Ugalde A. Problemas éticos nos ensaios clínicos financiados pela indústria farmacêutica na América Latina. In: Faintuch J, editor. Ética em pesquisa: em medicina, ciências humanas e da saúde. São Paulo: Manole; 2021. p 276-90.
- Homedes N, Ugalde A. Availability and affordability of new medicines in Latin American countries where pivotal clinical trials were conducted. Bull World Health Organ. 2015; 93(10):674-83.
- Ugalde A, Homedes N. The impact of researchers loyal to Big Pharma on the ethics and quality of clinical trials in Latin America. Salud Colect. 2015; 11(1):67-86.
- Santana RS, Capucho HC, Leite SN. Pharmaceutical policies for diseases related to poverty in Brazil: a review. Res Soc Develop. 2021; 10(13):e301101321482.
- Passos N. O complexo "fármaco-político". In: Berrón G, González L, editores. A privatização da democracia: um catálogo da captura corporativa no Brasil. São Paulo: Vigência; 2016. p 109-22.
- Paumgarten FJR. Lobbying by Big Pharma, bottlenecks for clinical research, and loosening of ethical standards in Brazil. Cad Saude Publica. 2016; 32(2):e00189815. doi: 10.1590/0102-311X00189815. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00189815>
- Castro R. Ensaios clínicos, movimentos sociais e bioativismos: notas para uma (outra) genealogia do sistema brasileiro de ética em pesquisa. Saude Soc. 2022; 31(2):e220055ptDOI: <https://doi.org/10.1590/s0104-12902022220055pt>
- Brasil. Senado Federal. Projeto de lei n° 6007, de 2023 (substitutivo da câmara dos deputados ao projeto de lei do senado no 200, de 2015). Dispõe sobre a pesquisa com seres humanos no Brasil. Brasília: Senado Federal; 2023.
- Zanetti CHG, Tannous GS. Sob a pele do PL-200/2015 do Senado Brasileiro. Epidemiol Serv Saude. 2015; 24(4):789-94.
- Lima GR, Cunha JRA. Análise do Projeto de Lei do Senado (PLS) n° 200, de 2015, em face do Princípio da Proibição do Retrocesso Social. Cad Ibero-Am Dir Sanit. 2016; 5(4):76-95.
- Palácios M, Rego S. A proposta de regulamentação ética da pesquisa clínica apresentada ao Senado Brasileiro não interessa aos participantes de pesquisa. Cad Saude Publica. 2015; 31(8):1583-5.
- Hellmann F, Bernabe RLC, Homedes N. Post-trial provisions in the Declaration of Helsinki: a watered-down principle that needs to be strengthened. J R Soc Med. 2022; 115(11):420-3.
- Aquino TC, Martinez LL. Programas assistenciais para medicamentos no Brasil nos últimos três anos (2019-2021): uso compassivo, acesso expandido e fornecimento de medicamento pós-estudo. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo. 2023; 68:e019. doi: 10.26432/1809-3019.2023.68.019. <https://doi.org/10.26432/1809-3019.2023.68.019>
- Amorim KPC. Ética em pesquisa no sistema CEP-CONEP brasileiro: reflexões necessárias. Cienc Saude Colet. 2019; 24(3):1033-40.
- Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n° 466, de 12 de dezembro de 2012. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.

A declaração de Helsinki na literatura bioética desde a última revisão em 2013

(*The Declaration of Helsinki in bioethics literature since the last revision in 2013*)

Ehni HJ, Wiesing, U.

Bioethics, 2024;38:335–343. <https://doi.org/10.1111/bioe.13270> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2 (3)

Resumo:

O início de um novo processo de revisão da Declaração de Helsinki foi anunciado pela Associação Médica Mundial. Neste artigo serão identificadas as críticas que vêm sendo feitas na literatura bioética, particularmente em relação à última revisão.

Adicionalmente, são discutidas críticas que foram feitas na literatura mesmo antes da última revisão e que não se extinguiu. É analisada a plausibilidade da recomendação de alteração da Declaração de Helsinki.

Medicamentos contra o câncer: um vício privado para o benefício público?

(*Cancer medicines: a private vice for public benefit?*)

Sullivan Richard

ecancer 2024; 18 ed131

<https://ecancer.org/en/journal/editorial/131-cancer-medicines-a-private-vice-for-public-benefit> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Tags: ganância da indústria farmacêutica, custo do tratamento oncológico, preço do tratamento oncológico, tratamentos contra o câncer acessíveis, equidade no acesso aos tratamentos oncológicos

Resumo:

Os medicamentos contra o câncer se tornaram uma das tecnologias médicas mais importantes globalmente. Geram enormes lucros para a indústria biofarmacêutica, ao mesmo tempo que alimentam as atividades de pesquisa e promoção de financiadores públicos, organizações de pacientes, comunidades clínicas e científicas e ecossistemas políticos federais inteiros. O desajuste entre o preço, a acessibilidade e o valor de muitos

medicamentos contra o câncer e a necessidade global tem gerado um debate político significativo, mas vemos poucas mudanças nos comportamentos de qualquer um dos principais atores, desde os financiadores públicos de pesquisa até as autoridades reguladoras. Nesta análise das políticas, examinamos se, tendo em conta o dinheiro e o poder inerentes a este sistema, é possível chegar a um consenso global racional e a uma política que permita obter medicamentos para o câncer acessíveis e equitativos que proporcionem consistentemente benefícios clinicamente significativos.

Cartas de Advertência da FDA Detalham Controvérsia no Instituto Psiquiátrico — Duas cartas - uma para um psiquiatra - acompanham relatos de suicídio de um participante de ensaio. (FDA Warning Letters Detail Controversy at Psychiatric Institute

— *Two letters - one to a psychiatrist - follow reports of a trial participant's suicide*)

Jennifer Henderson

MedPage Today, 2 de abril de 2024

<https://www.medpagetoday.com/special-reports/features/109469>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Tags: fraude na pesquisa, violações dos direitos dos participantes de ensaios clínicos, ensaios clínicos em psiquiatria, desempenho dos CEPs, eventos adversos em ensaios clínicos em psiquiatria, subnotificação de eventos adversos, deficiências na implementação de ensaios clínicos

A FDA enviou duas cartas de advertência ao Instituto Psiquiátrico do Estado de Nova Iorque e a um médico pesquisador que trabalhava na instituição.

As cartas dizem respeito à proteção de seres humanos e seguem de perto a controvérsia em torno da pesquisa que foi liderada pelo psiquiatra Bret Rutherford, MD. Foi anteriormente relatado que um participante num ensaio clínico do medicamento de parkinson levodopa para a depressão cometeu suicídio [1] e que o ensaio foi subsequentemente suspenso.

Agora, as cartas de aviso da FDA lançaram luz sobre as inspeções da agência ao Comitê de Ética em Pesquisa (institutional review board, IRB) do instituto psiquiátrico e ao local de tratamento de Rutherford.

Ao abordar o Instituto Psiquiátrico do Estado de Nova Iorque [2], sediado no Departamento de Psiquiatria da Universidade de Columbia, na cidade de Nova Iorque, os agentes da FDA indicaram que o IRB da instituição não cumpria os requisitos legais que regem a proteção dos seres humanos.

O IRB não conseguiu preparar, manter e seguir procedimentos escritos para garantir a comunicação — incluindo aos oficiais institucionais apropriados e à FDA — de acordo com a carta.

Por exemplo, em 9 de agosto de 2021, numa reunião convocada, o IRB determinou que um evento adverso grave (EAG) de morte

por suicídio era um problema inesperado que envolvia riscos para os participantes, dizia a carta. Entretanto, o IRB não comunicou o fato à FDA.

Outros casos não comunicados à agência incluíram que, em 7 de fevereiro de 2022, o IRB analisou e analisou o incumprimento grave por parte de um investigador relacionado a redução da medicação sem fazer parte de um protocolo aprovado pelo IRB, acrescentou a carta. Em 11 de julho de 2022, o IRB determinou que o fato de um investigador não ter relatado um EAG ao IRB, não ter estabelecido ou documentado a viabilidade de forma consistente e não ter realizado todas as avaliações necessárias, era um descumprimento grave e contínuo.

Além disso, o IRB não analisou as pesquisas propostas durante reuniões realizadas em que a maioria dos seus membros - incluindo pelo menos um membro cujas principais preocupações eram em áreas não científicas - estavam presentes, continua a carta.

Na carta que a agência enviou a Rutherford [3], os funcionários da FDA escreveram que o psiquiatra não conseguiu assegurar que uma investigação clínica fosse realizada de acordo com um plano institucional.

Embora identificadores específicos tenham sido omitidos na carta divulgada publicamente, ela apontava para vários indivíduos inscritos que estavam fazendo tratamento antidepressivo na época de uma avaliação de triagem e não foram submetidos a um período de redução gradual e de abstinência da medicação exigido pelo protocolo.

Especificamente, os indivíduos não ficaram sem a sua medicação antidepressiva durante cinco meias-vidas de eliminação ou 2 semanas -- o que for mais longo -- antes da randomização, dizia a carta.

Em última análise, a FDA indicou em ambas as cartas que estas não se destinavam a ser uma lista completa de deficiências.

O Instituto Psiquiátrico Estadual de Nova York e a Rutherford dispuseram de 15 dias úteis a partir da chegada das respectivas cartas para notificar a FDA das medidas que tomaram ou planejam tomar mediante a quaisquer violações, de acordo com os documentos. Não resolver o caso poderá resultar em uma ação regulatória.

Por e-mail, um representante do instituto psiquiátrico forneceu ao MedPage Today as seguintes observações: "O Instituto Psiquiátrico Estadual de Nova Iorque está totalmente comprometido em proteger a saúde e a segurança de todos os participantes na programação. Embora não possamos comentar

sobre uma revisão em andamento, continuaremos cooperando com a FDA em relação a este assunto".

Por seu lado, Rutherford já não é membro do corpo docente do departamento de psiquiatria da Columbia e já não está mais empregado pelo Instituto Psiquiátrico Estadual de Nova Iorque. Ele não respondeu de imediato ao pedido de esclarecimento da MedPage Today.

Refêrencias

1. Maria Sole Campinoti. After reported suicide of participant, human research studies suspended at psychiatric institute affiliated with Columbia University, 11 de agosto de 2023 <https://www.cnn.com/2023/08/11/us/columbia-university-psychiatric-research-suspended/index.html>
2. FDA. New York State Psychiatric Institute IRB, 21 de marzo de 2024 <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/new-york-state-psychiatric-institute-irb-670989-03212024>
3. FDA. Bret R. Rutherford, M.D. MARCS-CMS 670544 — March 21, 2024 <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/bret-r-rutherford-md-670544-03212024>

Sangue contaminado no Reino Unido: o primeiro-ministro pede desculpa

Aurelien Breeden

New York Times, 21 de maio de 2024

<https://www.nytimes.com/es/2024/05/21/espanol/reino-unido-informe-sangre-contaminada.html>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Uma investigação de quase seis anos descobriu que muitas das mortes de cerca de 3.000 pessoas e a infecção de mais de 30.000 outras com diferentes vírus poderiam ter sido evitadas.

O primeiro-ministro britânico, Rishi Sunak, emitiu na segunda-feira um contundente pedido de desculpas às vítimas e às famílias de um dos piores fracassos sanitários do país, depois que um relatório devastador revelou que as contaminações sanguíneas que mataram 3.000 pessoas e infectaram mais de 30.000 outras poderiam ter sido evitadas em grande medida.

"Este é um dia de vergonha para o Estado britânico", disse Sunak aos legisladores na Câmara dos Comuns, onde apresentou um "pedido de desculpas sincero e inequívoco" pelo que ele chamou de falhas repetidas dos agentes britânicos.

"Sinto muito mesmo", disse ele, poucas horas após a divulgação de um relatório muito aguardado [1] que identificou um "catálogo de falhas" ao longo de duas décadas por parte de médicos e funcionários do governo britânico, a maioria delas erros evitáveis que foram ocultados.

O relatório de 2.000 páginas é o produto de quase seis anos de investigações que o governo britânico ordenou em 2017, após décadas de pressão das vítimas e de suas famílias [2].

"O relatório de hoje mostra um fracasso moral de décadas no coração de nossa vida nacional", disse Sunak. "Em todos os níveis, as pessoas e as instituições nas quais depositamos nossa confiança falharam da maneira mais dolorosa e devastadora."

Ele prometeu que o governo pagaria uma "indenização abrangente" aos infectados e suas famílias, mas disse que os

detalhes desses planos seriam publicados na terça-feira. Ele também prometeu que o governo estudaria as "extensas recomendações" do relatório para evitar que as falhas se repitam.

O governo do Reino Unido concordou, em 2022, em distribuir um pagamento provisório de £100.000 libras, ou US\$ 127.000, para cada vítima.

O relatório independente responsabiliza o Serviço Nacional de Saúde britânico, identificando "falhas sistêmicas, coletivas e individuais" por parte das autoridades quando dezenas de milhares de pessoas foram infectadas por transfusões de sangue contaminado ou produtos sanguíneos contaminados entre os anos 1970 e o início dos anos 1990. As autoridades da época e os sucessivos governos se recusaram a reconhecer essas falhas, de acordo com o relatório.

"Para salvar as aparências e economizar, grande parte da verdade foi ocultada", afirma o relatório.

De acordo com o relatório, mais de 26.000 pessoas contraíram hepatite C por meio de transfusões de sangue entre 1970 e 1991. Entre aqueles que receberam produtos sanguíneos contaminados, cerca de 1.250 pessoas foram infectadas pelo HIV, incluindo cerca de 380 crianças; outras 5.000 desenvolveram uma forma crônica de hepatite C.

"Esse desastre não foi um acidente", disse Brian Langstaff, ex-juiz da Suprema Corte que liderou as investigações, em uma coletiva de imprensa em Londres repleta de vítimas da contaminação e de suas famílias. Eles aplaudiram e vibraram quando Langstaff expôs o que, segundo ele, foi uma série de

falhas terríveis cometidas por funcionários da saúde e do governo britânico que "não priorizaram a segurança dos pacientes".

"As pessoas confiaram nos médicos e no governo para mantê-las seguras, e essa confiança foi traída", disse Langstaff. "O Serviço Nacional de Saúde e os sucessivos governos agravaram a agonia ao se recusarem a aceitar que algo estava errado."

As vítimas de contaminação sanguínea e suas famílias expressaram alívio com as descobertas do relatório, mas também insatisfação com o fato de ter levado tanto tempo. Algumas vítimas morreram antes que o inquérito fosse concluído - ou mesmo iniciado - assim como alguns dos funcionários que poderiam ter sido responsabilizados.

Andy Evans, um ativista veterano que tinha 13 anos quando descobriu que uma transfusão de sangue para sua hemofilia havia transmitido a ele o HIV, disse que se sentiu "validado e reivindicado".

"Questionaram e negaram o que aconteceu conosco durante gerações", disse Evans. "Este relatório põe um fim a isso".

Algumas das falhas destacadas no relatório ocorreram antes do nascimento de Sunak, mas Langstaff disse que, até recentemente, os governos haviam demonstrado uma "atitude defensiva institucional", minimizando ou negando os erros do passado, mesmo quando os pacientes infectados continuavam morrendo.

Em alguns casos, disse Langstaff, os documentos foram "deliberadamente e injustamente destruídos em uma tentativa de dificultar que a verdade fosse revelada".

A investigação não tinha poder para recomendar processos penais e não ficou imediatamente claro se o relatório levaria a algum processo.

"Se existirem provas claras e houver um canal para isso, então, obviamente, é algo que o governo terá que abordar", disse John Glen à rádio LBC na segunda-feira, o funcionário do governo britânico responsável pelas questões relacionadas à investigação sobre o sangue contaminado.

O escândalo tem suas raízes nas décadas de 1970 e 1980, quando milhares de pacientes foram expostos a sangue contaminado. Alguns precisaram de transfusões após acidentes, cirurgias ou complicações durante o parto.

Muitos outros eram pacientes com hemofilia, uma doença genética que impede a coagulação adequada do sangue. Na época, muitos deles receberam um tratamento derivado do plasma sanguíneo chamado Fator VIII, que fornecia a proteína que faltava aos pacientes hemofílicos para que o sangue coagulasse.

O tratamento era realizado usando bancos de plasma de milhares de doadores, o que significava que até mesmo um pequeno número de doações contaminadas poderia contaminar todo o banco. (As proteínas sintéticas do fator de coagulação foram desenvolvidas posteriormente).

O Serviço Nacional de Saúde importou parte do Fator VIII dos Estados Unidos, onde muitas doações vieram de prisioneiros ou usuários de droga que haviam sido pagos para doar sangue, aumentando o risco de contaminação de HIV ou de hepatite C.

Durante anos, o governo britânico e as autoridades de saúde insistiram que as infecções não foram intencionais, que os pacientes receberam o melhor atendimento disponível e que a detecção da hepatite C não poderia ter sido realizada antes.

Contudo, Langstaff afirmou que as autoridades britânicas ignoraram os primeiros sinais de alerta — alguns vindo da década de 1940— de que as transfusões de sangue poderiam transmitir doenças como a hepatite. Elas também não fizeram a detecção adequada de doadores de alto risco, não informaram os pacientes sobre os riscos e demoraram a adotar novos exames usados por outros países.

A Organização Mundial da Saúde já havia indicado, em 1952, como reduzir o risco de transmissão da hepatite por meio da transfusão de sangue e produtos sanguíneos, por exemplo, selecionando cuidadosamente os doadores e evitando grandes grupos de doadores. Porém, as autoridades britânicas seguiram pouco ou nada dessa orientação, acrescentou.

O relatório descobriu que as autoridades britânicas não conseguiram garantir um suprimento nacional suficiente de concentrados de Fator VIII do plasma de doadores do Reino Unido e, em 1973, autorizaram a importação de produtos sanguíneos dos Estados Unidos e da Áustria, embora esses tratamentos "fossem considerados menos seguros do que os tratamentos nacionais atuais para distúrbios hemorrágicos".

Em alguns casos, as vítimas foram usadas em ensaios médicos sem seu consentimento. Em outros, os diagnósticos foram atrasados ou negados, levando os pacientes a contaminarem seus parceiros sem saber.

O grupo de investigação —composto por profissionais da área jurídica, pesquisadores e funcionários públicos— escutou pessoas contaminadas e suas famílias e entes queridos, especialistas em medicina e ética, funcionários públicos e políticos.

Às vítimas e suas famílias, tinham considerado as pesquisas anteriores e as ofertas de indenização insuficientes. Em 2009, um relatório independente [3] concluiu que a tragédia poderia ter sido evitada se as importações de sangue dos EUA tivessem sido suspensas, mas não chegou a culpar médicos ou empresas individualmente, e nenhum funcionário do Departamento de Saúde foi chamado para prestar depoimento.

Em 2015, uma investigação na Escócia [4] resultou em um pedido de desculpas de David Cameron, então primeiro-ministro, mas a investigação foi considerada insatisfatória pelas vítimas e suas famílias porque não foi capaz de convocar testemunhas fora da Escócia.

Outros países, como os Estados Unidos [5] e o Japão [6], enfrentaram escândalos parecidos.

Na França, vários altos funcionários da saúde pública foram condenados em 1992 [7] por distribuir sangue contaminado, e o então Ministro da Saúde foi condenado em 1999 por negligência. Mas ele não foi punido, e dois outros altos funcionários, entre eles Laurent Fabius, então primeiro-ministro, foram absolvidos [8].

Referencias

1. Infected Inquiry Report, 20 de mayo de 2024. <https://www.infectedbloodinquiry.org.uk/reports/inquiry-report>
2. U.K. Orders New Inquiry Into Contaminated-Blood Scandal NYTimes, 11 d julio de 2017 <https://www.nytimes.com/2017/07/11/world/europe/uk-contaminated-blood-scandal-theresa-may.html?searchResultPosition=3>
3. Report on British tainted blood scandal stops short of blame NYT 23 de febrero de 2009 <http://www.nytimes.com/2009/02/23/world/europe/23iht-23blood.20379000.html>
4. The Penrose Inquiry, 25 de marzo de 2015 <https://www.penroseinquiry.org.uk/>
5. 4 Drug Companies Ordered to Pay Hemophiliacs. NYT 8 de mayo de 1997 <https://www.nytimes.com/1997/05/08/business/4-drug-companies-ordered-to-pay-hemophiliacs.html?searchResultPosition=13>

6. Japanese Suits on H.I.V.-Tainted Blood Settled, 15 de marzo de 1996 <https://www.nytimes.com/1996/03/15/world/japanese-suits-on-hiv-tainted-blood-settled.html>
7. France Convicts 3 in case of HIVtainted blood 24 de octubre de 1992 <https://www.nytimes.com/1992/10/24/world/france-convicts-3-in-case-of-hiv-tainted-blood.html?searchResultPosition=28>
8. Top French officials cleared over blood with AIDS virus. NYT 10 de marzo de 1999 <https://www.nytimes.com/1999/03/10/world/top-french-officials-cleared-over-blood-with-aids-virus.html>

Nota de Salud y Fármacos. De acordo com outras fontes [1], centenas de crianças foram infectadas com sangue contaminado, principalmente com hepatite C e HIV. Muitas dessas crianças aparentemente "participaram" dos ensaios porque tinham distúrbios de coagulação do sangue, embora suas famílias não tivessem consentido com sua participação, e a maioria delas já morreu.

Referência

1. Melisa Merlos. Un grupo de niños fueron utilizados como 'coneillos de indias' en ensayos clínicos, utilizaron productos sanguíneos infectados. *El Herald* 28 de abril de 2024. <https://heraldodemexico.com.mx/mundo/2024/4/28/un-grupo-de-ninos-fueron-utilizados-como-conejillos-de-indias-en-ensayos-clinicos-utilizaron-productos-sanguineos-infectados-598112.html>

Responsabilidades pós-estudo em ensaios clínicos pragmáticos: Cumprindo a promessa da pesquisa de promover mudanças no mundo (*Post-trial responsibilities in pragmatic clinical trials: Fulfilling the promise of research to drive real-world change*).

Morain SR, O'Rourke PP, Ali J, et al

Learn Health Sys. 2024;e10413. doi:10.1002/lrh2.10413

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/lrh2.10413> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Tags: condições para autorização de ensaios clínicos pragmáticos, sistemas de saúde e ensaios clínicos pragmáticos, fazer com que os ensaios pragmáticos tenham um impacto, pesquisa em sistemas de saúde

Resumo:

Embora um número considerável de acadêmicos tenha explorado as responsabilidades atribuídas aos participantes na pesquisa no final dos ensaios clínicos explicativos, não existem orientações sobre as responsabilidades atribuídas no final de um ensaio clínico pragmático (Pragmatic Clinical Trial, PCT).

Porém, as responsabilidades pós-ensaio nos PCTs apresentam aspectos distintos dos destacados nas orientações existentes e nos estudos anteriores. Entre estas considerações incluem-se as responsabilidades dos sistemas de prestação de cuidados de saúde em que os PCTs estão inseridos e as decisões sobre a implementação de intervenções que demonstrem benefícios

significativos após a sua integração em contextos de cuidados habituais— ou a desimplementação de aquelas que não demonstrem.

Neste artigo, apresentamos uma visão geral dos estudos e orientações anteriores sobre as responsabilidades pós-ensaios e, em seguida, identificamos os desafios das responsabilidades pós-ensaios para os ECP. Defendemos que, dado que uma das principais razões para os ECP é o fato de poderem facilitar a adoção de seus resultados pelos tomadores de decisão relevantes, deve haver uma predefinição de que os resultados dos estudos de ECP sejam incorporados aos futuros processos de prestação de cuidados. O exercício desta responsabilidade exigirá um planejamento prévio por parte dos pesquisadores, dos líderes dos sistemas de prestação de cuidados de saúde, das comissões de análise institucional e dos patrocinadores, de modo a garantir que os conhecimentos obtidos com as ECP influenciem, de fato, a prática no mundo real.

Os grandes ensaios prospectivos de antidepressivos em transtornos mentais são ensaios de sementeira? Um estudo descritivo de ensaios registrados no ClinicalTrials.gov (*Are large prospective trials on antidepressants in mental disorders seeding trials? A descriptive study of trials registered on ClinicalTrials.gov*)

Martineau S, Cristea IA, Chevance A, Fanelli D, Naudet F.

BMJ Open. 2023;13(8):e062913. doi: 10.1136/bmjopen-2022-062913.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10414101/> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Tags: ensaios de marketing, ensaios de sementeira, identificar ensaios de sementeira, ensaios não éticos

Resumo:

Objetivo: Este estudo descritivo de ensaios registrados tinha como objetivo identificar grandes ensaios clínicos sobre antidepressivos para distúrbios mentais: (1) para avaliar que proporção poderia ser classificada como "ensaios de sementeira" (ensaios para fins de comercialização) e (2) para descrever as suas características metodológicas e resultados.

Desenho: Foi conduzida uma pesquisa em todos os ensaios registrados no ClinicalTrials.gov por nome de medicamento em março de 2017.

Cenário: Foram seleccionados todos os ensaios registrados no banco de dados ClinicalTrials.gov. Foram recebidos grandes estudos registrados e estudos que incidem de forma antecipada sobre os efeitos dos antidepressivos nos distúrbios mentais. Os dados específicos foram extraídos automaticamente e posteriormente verificados, corrigidos e concluídos à mão.

Participantes: Estudos prospectivos foram seleccionados, focando nos efeitos dos antidepressivos em qualquer transtorno de saúde mental, com a inclusão planejada de 800 participantes ou mais.

Principais métricas de resultado: Três membros da equipe de estudo avaliaram de forma independente as seguintes características de "ensaio de sementeira" em cada estudo registrado: um elevado nível de participação do fabricante do produto no desenho do estudo, na análise de dados e na descrição do estudo, um coeficiente anormalmente baixo de número de

pacientes por local de ensaio, rotação e/ou omissão de resultados clinicamente relevantes nos resumos e conclusões que se centravam em limites secundários e marcadores substitutos. Os resultados secundários foram a exploração de um resultado funcional e a ocorrência de suicídio.

Resultados: Foram identificados 31 ensaios no banco de dados de ensaios clínicos. 18/31 foram publicados (58%). 8 destes 18 (44%) estudos foram identificados como possíveis ensaios de sementeira. 13/31 (42%) grandes ensaios previam explorar a funcionalidade e 5/31 (16%) a ocorrência de suicídio.

Conclusões: Os ensaios de grande escala são raros no campo da pesquisa de antidepressivos. Alguns poderiam ser "ensaios de sementeira". Poucos exploraram a questão do suicídio. Identificar ensaios de sementeira a partir de registros de dados incompletos, especialmente quando quase metade dos estudos ainda não estavam publicados, constituiu um desafio considerável. O atraso entre a nossa pesquisa e a publicação limita a força das nossas conclusões.

Nota de Salud y FÁrmacos.

* Ensaios de sementeira ("seeding trials" em inglês), são estudos clínicos frequentemente patrocinados por empresas farmacêuticas que, embora se apresentem como pesquisas científicas legítimas para avaliar a eficácia ou a segurança de um medicamento, têm como objetivo principal promover e comercializar esse medicamento junto aos médicos. Trata-se de uma estratégia de marketing disfarçada. Os ensaios de sementeira podem comprometer a integridade da pesquisa científica e introduzir vieses nas práticas de prescrição médica, levando a um uso inadequado ou excessivo de medicamentos.

Comitês de Ética em Pesquisa

Regulação ética da pesquisa biomédica no Brasil: uma iniciativa de melhoria da qualidade (*Ethical regulation of biomedical research in Brazil: a quality improvement initiative*).

Castro de, et al.

BMC Medical Ethics (2024) 25:68. doi: [10.1186/s12910-024-01065-5](https://doi.org/10.1186/s12910-024-01065-5)

<https://bmcmedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-024-01065-5>

Traduzidos por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(3)*

Tags: Brasil, Regulação ética, pesquisa biomédica, Sistema CEP/Conep, Ministério da Saúde, Hospital Moinhos de Vento, Q-CEP, ética em pesquisa, comitês de ética, análise ética, Resolução 466/2012, Resolução 510/2016, avaliação ética, consentimento informado, desigualdades sociais, conformidade, treinamento de CEPs, metodologia de pesquisa, problemas éticos, transparência, melhorias na qualidade.

Contexto: O Q-CEP (Qualificação dos Comitês de Ética em Pesquisa que compõem o Sistema CEP/Conep) é um projeto nacional resultante de uma parceria entre a Comissão Nacional

de Ética em Pesquisa (Conep), o Ministério da Saúde e o Hospital Moinhos de Vento (HMV). Foi desenvolvido para consolidar a política de revisão ética de pesquisas com seres humanos em todos os membros do Sistema CEP/Conep, o sistema nacional de comitês de revisão institucional do Brasil. O objetivo deste estudo foi, portanto, relatar a experiência e os resultados do projeto Q-CEP.

Métodos: Um estudo observacional e retrospectivo inclui dados do Q-CEP, obtidos a partir de visitas a todos os comitês de ética em pesquisa (CEPs) do país. As ações implementadas pelo Q-

CEP faziam parte de um processo em duas etapas: (i) visitas de treinamento a cada CEP; (ii) desenvolvimento de módulos de ensino à distância sobre temas estratégicos pertinentes à avaliação ética em pesquisa. Os dados apresentados aqui cobrem a primeira etapa (visitas de treinamento), definida pelo Q-CEP como a fase de diagnóstico do projeto. Para um país com desigualdades sociais e econômicas como o Brasil, esta é uma etapa particularmente importante; é necessária uma imagem precisa da realidade para informar o planejamento de estratégias de melhoria da qualidade.

Resultados: Entre 2019 e 2021, o Q-CEP visitou 832 CEPs e treinou 11.197 pessoas. Esta amostra cobriu quase todos os CEPs ativos do país; apenas 4 (0,5%) não foram avaliados. Dos 94 itens avaliados, 62% não atingiram a meta de pelo menos 80% de conformidade e cerca de 1/4 (26%) estavam abaixo de 50% de conformidade. A fase de diagnóstico do processo revelou inadequações por parte dos CEPs em suas revisões éticas. A análise dos formulários de consentimento informado mostrou conformidade em apenas 131 CEPs (15,74%). A descrição das pendências feitas pelos CEPs em seus relatórios estava em conformidade em 19,33% (n = 161). Aspectos administrativos e operacionais também foram considerados inadequados por mais da metade dos CEPs.

Conclusões: No geral, os CEPs brasileiros mostraram baixa conformidade em vários aspectos de sua operação, tanto na avaliação ética quanto em outros processos, o que justifica

treinamento adicional. O projeto Q-CEP faz parte de uma política de melhoria da qualidade promovida pelo Ministério da Saúde do Brasil. Os dados obtidos na etapa de diagnóstico do projeto contribuíram para a qualificação e consolidação de um dos maiores sistemas de avaliação ética em pesquisa do mundo.

Nota de Salud y Fármacos:

Os resultados apresentados pelo Q-CEP devem ser analisados criticamente, pois apresentam fragilidades metodológicas e éticas.

A Resolução CNS 466/2012 e suas complementares exigem submissão de pesquisas envolvendo seres humanos ao Sistema CEP/Conep, incluindo as pesquisas avaliativas. Não há menção no texto do artigo que projeto de pesquisa desta avaliação tenha sido submetido a um CEP ou à Conep.

A pesquisa tomou as normativas da CONEP como padrão, sem considerar a relevância prática de alguns critérios. A baixa conformidade dos CEPs às normativas pode refletir a impraticabilidade das normas e não necessariamente a falta de qualidade dos CEPs. O artigo parece desvalorizar o trabalho dos CEPs brasileiros e não discute a necessidade de revisão das normativas e de um sistema de avaliação contínua e feedback.

Mais informações sobre o projeto:

<https://proadi-sus.org.br/projeto/qualificacao-dos-comites-de-etica-em-pesquisa-que-compoem-o-sistema-cepconep>

Uma proposta da FDA para a Dependência em Conselhos de Revisão Institucionais Únicos: Proceda Apenas com Cuidado (A Proposal by the U.S. Food and Drug Administration for Reliance on Single Institutional Review Boards: Proceed Only With Caution).

Spellecy R, Thompson N, Nattinger AB.

Ann Intern Med. 2024 Mar;177(3):383-384. doi: 10.7326/M23-2152. Epub 2024 Feb 13. PMID: 38346309.

<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M23-2152#tab-citations>

Parágrafos selecionados e traduzidos por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Tags: centralizar a revisão ética de protocolos de pesquisa, comitês independentes de ética em pesquisa, CEPs comerciais, descuido da ética em pesquisa com seres humanos, CEP únicos, desempenho do CEP.

Esta lista não é exaustiva, e estamos cientes de que os CEPs comerciais tentam operar de forma a minimizar preocupações éticas e conflitos de interesse. Porém, os conflitos de interesse podem persistir. Nossa recomendação final deve reconhecer os conflitos institucionais gerados pelo modelo de negócio dos CEPs comerciais e determinar se pode ser desenvolvido um modelo de gestão para abordar eles.

Compartilhamos o objetivo da FDA de reduzir os custos e o tempo necessários para a aprovação de protocolos, pois eles podem acelerar a aprovação de novas terapias. Além disso, reconhecemos que melhorar a qualidade e a eficácia pode reduzir a eficiência. Todavia, também reconhecemos o equilíbrio entre revisões eficientes e revisões de qualidade, e a necessidade de encontrar um equilíbrio.

Em resumo, as suposições subjacentes aos benefícios esperados da proposta de CEP único da FDA não foram estabelecidas. Os riscos éticos decorrentes de conflitos de interesse institucionais não foram abordados, apesar dos claros incentivos financeiros inerentes ao modelo de negócios com fins lucrativos. Essas

preocupações éticas não abordadas representam uma ameaça real à supervisão ética dos ensaios clínicos. Diante de esta situação, argumentamos que a FDA deve proceder com mais cuidado e que devem ser estabelecidas formas para medir a qualidade de todos os CEPs. O risco de desabar a confiança em nosso sistema regulatório, nos ensaios clínicos e na ciência em geral é alto demais para prosseguir com a norma proposta antes de abordar essas questões.

Contexto: O Q-CEP (Qualificação dos Comitês de Ética em Pesquisa que compõem o Sistema CEP/Conep) é um projeto nacional resultante de uma parceria entre a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), o Ministério da Saúde e o Hospital Moinhos de Vento (HMV). Foi desenvolvido para consolidar a política de revisão ética de pesquisas com seres humanos em todos os membros do Sistema CEP/Conep, o sistema nacional de comitês de revisão institucional do Brasil. O objetivo deste estudo foi, portanto, relatar a experiência e os resultados do projeto Q-CEP.

Métodos: Um estudo observacional e retrospectivo inclui dados do Q-CEP, obtidos a partir de visitas a todos os comitês de ética em pesquisa (CEPs) do país. As ações implementadas pelo Q-CEP faziam parte de um processo em duas etapas: (i) visitas de

treinamento a cada CEP; (ii) desenvolvimento de módulos de ensino à distância sobre temas estratégicos pertinentes à avaliação ética em pesquisa. Os dados apresentados aqui cobrem a primeira etapa (visitas de treinamento), definida pelo Q-CEP como a fase de diagnóstico do projeto. Para um país com desigualdades sociais e econômicas como o Brasil, esta é uma etapa particularmente importante; é necessária uma imagem precisa da realidade para informar o planejamento de estratégias de melhoria da qualidade.

Resultados: Entre 2019 e 2021, o Q-CEP visitou 832 CEPs e treinou 11.197 pessoas. Esta amostra cobriu quase todos os CEPs ativos do país; apenas 4 (0,5%) não foram avaliados. Dos 94 itens avaliados, 62% não atingiram a meta de pelo menos 80% de conformidade e cerca de 1/4 (26%) estavam abaixo de 50% de conformidade. A fase de diagnóstico do processo revelou

inadequações por parte dos CEPs em suas revisões éticas. A análise dos formulários de consentimento informado mostrou conformidade em apenas 131 CEPs (15,74%). A descrição das pendências feitas pelos CEPs em seus relatórios estava em conformidade em 19,33% (n = 161). Aspectos administrativos e operacionais também foram considerados inadequados por mais da metade dos CEPs.

Conclusões: No geral, os CEPs brasileiros mostraram baixa conformidade em vários aspectos de sua operação, tanto na avaliação ética quanto em outros processos, o que justifica treinamento adicional. O projeto Q-CEP faz parte de uma política de melhoria da qualidade promovida pelo Ministério da Saúde do Brasil. Os dados obtidos na etapa de diagnóstico do projeto contribuíram para a qualificação e consolidação de um dos maiores sistemas de avaliação ética em pesquisa do mundo

Impacto do credenciamento nos comitês de ética registrados em termos de qualidade e gestão na Índia: Um estudo transversal

(Impact of accreditation on registered ethics committees in terms of quality and governance in India: A cross-sectional study)

Dakhale, Ganesh N.; Kalikar, Mrunalini Vinay¹; Giradkar, Akhil Bhagwan

Perspectives in Clinical Research 2024;15(2):p 80-88, DOI: 10.4103/picr.picr_153_23

https://journals.lww.com/picr/fulltext/2024/15020/impact_of_accreditation_on_registered_ethics.6.aspx (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2 (3)

Tags: credenciamento do CEP, impacto do processo de credenciamento do CEP, estndares para o credenciamento do CEP

Resumo:

Antecedentes: O credenciamento de um Comitê de tica  um processo de avaliao do desempenho em conformidade com um conjunto de normas. Poucos estudos demonstraram que o processo de credenciamento resulta na melhoria do funcionamento global dos comitês de tica em termos de qualidade e de gestão. Por esse motivo, o estudo presente foi planejado para avaliar o impacto do credenciamento nos comitês de tica registrados em termos de qualidade e gestão e para comparar o funcionamento dos comitês de tica credenciados e não credenciados em termos de qualidade e gestão.

Materiais e Métodos de Desenho do estudo: Trata-se de um levantamento seccional, de observao, baseado em questionários, realizado em 28 comitês de tica registrados na ndia, após aprovao do comitê de tica institucional.

Resultados: Os CEPs credenciados (n = 12) foram comparados em termos de percentagem relativamente às normas de credenciamento da NABH (National Accreditation Board for Hospitals & Healthcare Providers/Conselho Nacional de Acreditao para Hospitais e Provedores de Saúde) antes e

depois do credenciamento. Verificou-se que a maioria das normas relacionadas com a estrutura e composio, a adesão a políticas específicas, a integralidade da revisão e o processo de aprovao posterior foram cumpridos pela maioria dos CEPs após o credenciamento. Apenas alguns CEPs cumpriram alguns dos critérios antes do credenciamento. Houve uma diferença estatisticamente significativa no que se refere  adesão a políticas específicas por parte dos CEPs credenciados e não credenciados, como a atualizao do procedimento operacional padrão (SOP, Standard Operating Procedure) de acordo com a alterao dos requisitos (P < 0,0237), o processo de preparao do SOP (P < 0,0237), a categorizao do processo de revisão mencionado no SOP (P < 0,0237), o procedimento a seguir para a populao vulnerável (P < 0,0103), o processo de tratamento de questões relacionadas com queixas dos acionistas e violao de outros stakeholders (P < 0,0103), etc.

Conclusão: O credenciamento tem como resultado a melhoria do funcionamento da CEP em termos de qualidade e de gestão.

Nota de Salud y Fármacos: o que o artigo não discute  o impacto que a conformidade com essas normas tem sobre a qualidade da deliberao dos CEPs. O resultado desse estudo  previsível, porque os CEPs sabem que, se não cumprirem essas normas, não obterão o credenciamento desejado.

Políticas, Regulamentação, Registro e Disseminação de Resultados

Avaliando a consistência regulatória para ensaios clínicos internacionais anti-PD-(L)1

(Evaluating regulatory consistency for international anti-PD-(L)1 clinical trials)

Wu AQ, Benjamin DJ, Prasad V, Olivier T.

Eur J Cancer. 2024 Apr;201:113925. doi: 10.1016/j.ejca.2024.113925.

Parágrafos escolhidos e traduzidos por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Tags: toripalimabe-tpzi, sintilimabe, incoerências da FDA, JUPITER -02, POLARIS -02, subjetividade e aprovação regulatória, padronização de critérios regulatórios, ORIENT-11

No dia 27 de outubro de 2023, a FDA aprovou o inibidor de ponto de controle imunológico anti-PD-1 toripalimabe-tpzi para duas indicações. A primeira, em combinação com cisplatina e gemcitabina, para o tratamento de primeira linha de carcinoma nasofaríngeo (CNF) metastático ou recorrente localmente avançado; e a segunda, como agente único para CNF recorrente irresssecável ou metastático após progressão ou após quimioterapia à base de platina. As autorizações de comercialização se basearam nos ensaios clínicos JUPITER-02 e POLARIS-02, ambos realizados exclusivamente na Ásia. O JUPITER-02 envolveu apenas pacientes da China, Cingapura e Taiwan (NCT03581786), enquanto o POLARIS-02 envolveu apenas pacientes da China (NCT02915432).

Tínhamos falado previamente o que tem que ser levado em conta ao usar dados de um único país estrangeiro, e o fizemos quando o Comitê Assessor de Medicamentos Oncológicos (ODAC) da FDA se reuniu em fevereiro de 2022 para analisar o pedido de licença biológica para sintilimabe, outro tratamento anti-PD1 que foi estudado em combinação com quimioterapia para tratar câncer de pulmão de células não pequenas no estudo ORIENT-11. Naquele momento, o ODAC sinalizou várias preocupações, incluindo o desfecho primário do estudo, que foi a sobrevivência

livre de progressão (SLP), bem como a homogeneidade da população de pacientes que participou do ORIENT-11 e a dependência de dados de um único país estrangeiro. Por fim, o ODAC votou 14 -1 contra a aprovação do sintilimabe, o que obrigou o patrocinador a realizar um novo estudo nos EUA, e o fármaco ainda não recebeu a aprovação da FDA.

Porém, no caso do toripalimabe, a FDA parece ter revertido o rumo e aprovou duas novas indicações com base em dados de apenas uma região e um país. Questionamos se essas duas decisões regulatórias são consistentes: negar a aprovação para o sintilimabe e conceder a aprovação para o toripalimabe.

Os autores terminam a carta dizendo: reconhecemos que o conjunto de limitações do ORIENT-11 pode superar as do JUPITER-02, POLARIS-02 e EMPOWER-Lung 1, e já declaramos anteriormente que concordamos com as preocupações da FDA sobre o sintilimabe. Mas, não há uma característica única que explique por que o sintilimabe foi negado e o toripalimabe foi aprovado. A inconsistência interna embaça a confusa questão dos medicamentos contra o câncer estudados em países estrangeiros. A consistência e o precedente estão entre os principais valores de um órgão regulador, e incentivamos a FDA a emitir uma guia clara sobre a questão do uso de dados de um único país estrangeiro para a aprovação de medicamentos nos EUA.

Uma análise empírica da sobrevivência global em aprovações de medicamentos pela FDA dos EUA (2006-2023)

(An empirical analysis of overall survival in drug approvals by the US FDA [2006-2023]).

Elbaz J, Haslam A, Prasad V.

Cancer Medicine. 2024;13(8):e7190. DOI: 10.1002/cam4.7190

<https://europepmc.org/article/med/38659418> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Tags: contribuições dos oncologistas, falta de inovação em oncologia, inovação em câncer hematológico, impacto do tratamento na sobrevivência global, critérios para avaliar a eficácia do tratamento oncológico

Antecedentes: A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA expandiu a utilização de marcadores de substituição em medicamentos aprovados para indicações oncológicas/hematológicas. Este fato resultou provavelmente em um maior número de aprovações e possivelmente em medicamentos que chegam ao mercado mais rapidamente, mas não se sabe se esses medicamentos também melhoram a sobrevivência global (OS, Overall Survival) dos pacientes que os tomam.

Métodos: O nosso objetivo foi estimar a percentagem de medicamentos oncológicos que demonstraram melhorar a OS numa análise transversal das aprovações de medicamentos oncológicos pela FDA dos EUA (2006-2023). Procuramos dados

sobre a OS em ensaios de registro e na literatura revisada por pares.

Resultados: Encontrámos 392 aprovações de medicamentos oncológicos. Oitenta e sete (22%) aprovações de medicamentos foram baseadas na OS, 147 aprovações de medicamentos foram subsequentemente testadas quanto ao benefício da OS (38% de todas as aprovações e 48% dos medicamentos aprovados com base num substituto) e 130 (33%) ainda não foram testadas quanto ao benefício da OS. Das 147 aprovações de medicamentos posteriormente testadas quanto ao benefício em termos de OS, 109 (28% de todas as aprovações e 74% dos medicamentos posteriormente testados quanto ao benefício em termos de OS) ainda não demonstraram benefício em termos de OS, enquanto 38 (10% de todas as aprovações e 26% dos medicamentos posteriormente testados quanto ao benefício em termos de OS) demonstraram posteriormente ter benefício em termos de OS. No total, 125 dos 392 (32%) medicamentos

aprovados para qualquer indicação demonstraram, em algum momento, melhorar o benefício de OS, e 267 (68%) ainda não apresentaram aprovação.

Conclusão: Cerca de 32% de todas as aprovações de medicamentos oncológicos têm evidências de uma melhoria na

OS. São necessários estândares mais altos na regulamentação dos medicamentos para garantir que os medicamentos aprovados estão oferecendo melhores resultados aos pacientes, especificamente no que diz respeito à sobrevivência.

Benefício Clínico e Resultados Regulatórios de Medicamentos contra o Câncer Recebendo Aprovação Acelerada

(Clinical Benefit and Regulatory Outcomes of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval)

Liu ITT, Kesselheim AS, Cliff ERS.

JAMA. 2024;331(17):1471–1479. doi:10.1001/jama.2024.2396

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2817337> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2 (3)

Tags: aprovação acelerada de medicamentos oncológicos, aprovação condicionada de medicamentos oncológicos, transformação de aprovação acelerada a aprovação regular em medicamentos oncológicos, critérios de avaliação em ensaios oncológicos

Pergunta: Qual é o benefício clínico dos medicamentos contra o câncer concedidos à aprovação acelerada e com que base são convertidos em aprovação regular?

Descobertas: Neste estudo de coorte de medicamentos contra o câncer que receberam aprovação acelerada de 2013 a 2017, 41% (19/46) não melhoraram a sobrevivência global ou a qualidade de vida em ensaios confirmatórios após mais de 5 anos de acompanhamento, com resultados ainda indisponíveis para outros 15% (7/46). Entre os medicamentos transferidos para aprovação regular, 60% (29/48) das transferências se basearam em medidas substitutas.

Significado: Embora a aprovação acelerada possa ser útil, alguns medicamentos contra o câncer acabam não demonstrando benefícios no prolongamento da vida dos pacientes ou na melhora da qualidade de vida.

Importância: O caminho de aprovação acelerada da FDA dos EUA permite a aprovação de medicamentos experimentais que tratam necessidades médicas não supridas com base em alterações nas medidas substitutas consideradas "razoavelmente prováveis" para prever o benefício clínico. Os ensaios clínicos pós-aprovação são necessários para confirmar se esses medicamentos oferecem benefícios clínicos.

Objetivo: Determinar se os medicamentos contra o câncer que obtiveram aprovação acelerada acabam demonstrando benefícios clínicos e avaliar a base da conversão para aprovação regular.

Desenho, cenário e participantes:

Neste estudo de coorte, dados publicamente disponíveis da FDA foram usados para identificar medicamentos contra o câncer que receberam aprovação acelerada de 2013 a 2023.

Principais resultados e Métricas:

Melhora demonstrada na qualidade de vida ou na taxa de sobrevivência global em aprovações aceleradas com mais de 5 anos de acompanhamento, bem como critérios de avaliação de ensaios confirmatórios e tempo de conversão para pares de indicações de medicamentos convertidos para aprovação regular.

Resultados: Um total de 129 pares de indicações de medicamentos contra o câncer foram concedidos com aprovação acelerada de 2013 a 2023. Entre 46 indicações com mais de 5 anos de acompanhamento (aprovadas de 2013 a 2017), aproximadamente dois terços (29, 63%) foram convertidos em aprovação regular, 10 (22%) foram retirados e 7 (15%) permaneceram em andamento após uma média de 6,3 anos. Menos da metade (20/46, 43%) demonstrou um benefício clínico em ensaios confirmatórios. O tempo até a retirada diminuiu de 9,9 anos para 3,6 anos, e o tempo até a aprovação comum aumentou de 1,6 anos para 3,6 anos. Entre os 48 pares de indicações de medicamentos convertidos para aprovação comum, 19 (40%) foram convertidos com base na sobrevivência global, 21 (44%) na sobrevivência livre de progressão, 5 (10%) na taxa de resposta mais duração da resposta, 2 (4%) na taxa de resposta e 1 (2%) apesar de um ensaio confirmatório negativo. Comparando as indicações de aprovação acelerada e comum, 18 de 48 (38%) mantiveram-se iguais, enquanto 30 de 48 (63%) tiveram indicações diferentes (por exemplo, fase anterior da terapia).

Conclusões e Relevância: A maioria dos medicamentos contra o câncer que receberam aprovação acelerada não demonstraram benefícios na sobrevivência global ou na qualidade de vida dentro de 5 anos após a aprovação acelerada. Os pacientes devem ser claramente informados sobre os medicamentos contra o câncer que usam a abordagem de aprovação acelerada e que acabam não demonstrando benefícios nos resultados clínicos voltados para o paciente.

Nota de Salud y Fármacos: Vale lembrar que 80% dos novos medicamentos oncológicos são comercializados após receberem aprovação acelerada.

Pacientes traídos pela FDA se recusando a cumprir a lei de relatórios de ensaios clínicos*(Patients betrayed as FDA refuses to enforce clinical trial reporting law)*

Till Bruckner

Transparimed, 24 de fevereiro de 2024

<https://www.transparimed.org/single-post/fda-fdaaa-clinical-trials>Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)***Tags:** divulgar resultados de ensaios clínicos, obrigações da FDA, UAEM, transparência de os ensaios clínicos, reguladores relaxados, recursos da FDA, informar resultados de ensaios clínicos, CSR

As esperanças dos pacientes americanos por mais transparência nas pesquisas médicas foram frustradas na sexta-feira, quando a FDA da EUA se recusou completamente a aplicar uma lei que exige que os resultados de muitos ensaios de medicamentos e dispositivos médicos sejam tornados públicos.

A declaração da FDA foi feita em resposta [1] a uma Petição Popular apresentada pela Universities Allied for Essential Medicines (Universidades Aliadas para Medicamentos Essenciais [2], UAEM), um grupo internacional liderado por estudantes que está defendendo um maior nível de transparência nos ensaios clínicos em diversos países da América do Norte e da Europa.

Antecedentes: Após uma série de escândalos farmacêuticos de alto nível envolvendo evidências médicas ocultadas, o Congresso aprovou em 2007 a Lei de Emendas da FDA com apoio bipartidário esmagador. A lei exige que as empresas farmacêuticas, os fabricantes de equipamentos médicos, as universidades e os internados publiquem os resultados resumidos dos ensaios clínicos no registro público ClinicalTrials.gov [3] no prazo de um ano após a conclusão do ensaio.

O que a Petição Popular exigiu? A Petição Popular exigiu que a FDA deveria:

- Emitir mais advertências e começasse a impor multas
- Concentrasse suas ações de fiscalização nos ensaios mais importantes
- Tornasse pública uma lista das advertências emitidas

Qual foi a resposta da FDA?

A FDA se recusou a se comprometer a emitir mais advertências, se recusou a impor multas e alegou que, de qualquer forma, já estava se concentrando nos ensaios mais importantes.

O único elemento da petição que a FDA concedeu foi tornar pública uma lista das advertências emitidas. (Essa lista já está online [4] e será atualizada trimestralmente).

A gerente de defesa da TranspariMED, Marguerite O'Riordan, disse:

"A resposta da FDA é extremamente decepcionante. No momento em que os órgãos reguladores de toda a Europa estão se preparando para aplicar as novas leis de relatórios de ensaios clínicos, a agência federal dos EUA responsável pela proteção dos pacientes está anunciando publicamente que vai continuar permitindo que empresas e instituições poderosas violem a lei impunemente. Os pacientes americanos merecem mais do que isso."

Resposta detalhada da FDA

Abaixo, trechos da resposta da FDA, com comentários da TranspariMED.

"A FDA leva a sério seu papel na aplicação dos requisitos de apresentação de informações de registro e resultados do ClinicalTrials.gov... [5]"

TranspariMED: Não, FDA, você claramente não leva.

"FDA notes that the summary results information available on the ClinicalTrials.gov [6] data bank is only a portion of the extensive and comprehensive safety and efficacy data that may be submitted to and reviewed by FDA with a marketing application."

"A FDA destaca que as informações de resultados resumidos disponíveis no banco de dados ClinicalTrials.gov são apenas uma parte dos dados extensos e detalhados de segurança e eficácia que poderão ser enviados e analisados pela FDA com um pedido de comercialização."

TranspariMED: É verdade que os Relatórios de Estudos Clínicos (Clinical Study Reports, CSRs) incluem dados muito mais detalhados. Ironia: enquanto a Agência Europeia de Medicamentos e a Health Canada tornam os CSRs públicos, a FDA se recusa a publicar esses documentos.

"Na medida em que sua petição solicita que a FDA tome medidas corretivas, a FDA nega a solicitação... o processo legal... pode consumir muitos recursos e tempo... a construção de um caso de aplicação exige a identificação de todas as evidências e a determinação de quais testemunhas irão prestar depoimento... os procedimentos iniciais podem ser longos... uma parte responsável... talvez recorra..."

TranspariMED: É verdade, mas se a FDA aplicasse a lei algumas vezes (em vez de anunciar publicamente que continuará fazendo vista grossa), a maioria das empresas e instituições entenderia a medida e rapidamente se corrigiriam. Além disso, a FDA aparenta nunca ter solicitado financiamento adicional ao Congresso para aplicar essa lei [7].

"A FDA se concentra [seus esforços de fiscalização] em ensaios clínicos aplicáveis de produtos não aprovados, em que o produto se propõe a atender a uma necessidade significativa de saúde pública (por exemplo, COVID-19 e ensaios essenciais de produtos recentemente aprovados pela FDA) e ensaios que incluem populações vulneráveis (por exemplo, pediatria, participantes com deficiência cognitiva)."

TranspariMED: Não é verdade. Muitos esforços de fiscalização da FDA até o momento foram direcionados a ensaios que são de importância mínima para uso clínico ou para a saúde pública.

A resposta completa da FDA pode ser encontrada [aqui](#) [8]. A petição pública original da UAEM (que fornece uma análise detalhada da lei e das brechas de aplicação) está [aqui](#) [9]. O site da UAEM contém uma visão geral [de seu trabalho em andamento sobre transparência de ensaios clínicos](#) [10]. Se você for estudante e quiser participar da luta pela transparência dos ensaios clínicos, considere a possibilidade de [se associar à UAEM](#) [11].

Referências

1. Response Letter from FDA OC to Morningside Heights Legal Services, Inc. (On behalf of Universities Allied for Essential Medicines North America). Regulations.gov. February 20, 2024. <https://www.regulations.gov/document/FDA-2023-P-0660-0019>
2. Universities allied for essential medicines. Universities Allied for Essential Medicines. (n. d.). <https://www.uaem.org/>
3. ClinicalTrials.gov. (n.d.). <https://clinicaltrials.gov/>
4. Pre-Notices for potential noncompliance. U.S. Food And Drug Administration. April 11, 2024. <https://www.fda.gov/science-research/fdas-role-clinicaltrialsgov-information/pre-notices-potential-noncompliance>
5. ClinicalTrials.gov. (n.d. b). <https://clinicaltrials.gov/>
6. ClinicalTrials.gov. (n.d. c). <https://clinicaltrials.gov/>
7. DeGroot, L. FDA declines to issue fines for noncompliant trial reporting. Endpoints News. February 23, 2024. <https://endpts.com/fda-declines-to-issue-fines-for-noncompliant-trial-reporting/>
8. Response Letter from FDA OC to Morningside Heights Legal Services, Inc. (On behalf of Universities Allied for Essential Medicines North America). Regulations.gov. February 20, 2024b. <https://www.regulations.gov/document/FDA-2023-P-0660-0019>
9. Citizen Petition from Morningside Heights Legal Services, Inc. (On behalf of Universities Allied for Essential Medicines North America). Regulations.gov. February 23, 2023. <https://www.regulations.gov/document/FDA-2023-P-0660-0001>
10. News — Universities allied for essential medicines. Universities Allied for Essential Medicines. (n. d.). <https://www.uaem.org/news?tag=ClinicalTrials&category=North%20America>
11. Universities allied for essential medicines. Universities Allied for Essential Medicines. (n. d. b). <https://www.uaem.org/>

Resposta da FDA a uma solicitação de maior transparência

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)

Tags: UAEM, transparência de os ensaios clínicos, divulgar resultados de ensaios clínicos, recursos da FDA para garantir a divulgação de resultados de ensaios clínicos, a FDA e as sanções

A Lei de emendas da FDA (*FDA Amendments Act*), aprovada em 2007, exige que os patrocinadores de estudos registrem os estudos em um banco de dados federal, o ClinicalTrials.gov, no prazo de 21 dias após a inscrição do primeiro participante, e divulguem um resumo dos resultados no prazo de 12 meses após a data de conclusão do ensaio. Em 2017, entrou em vigor uma norma para fortalecer as exigências de relatórios.

Porém, conforme relatado por Ed Silverman, a FDA não pretende usar seu poder para obrigar os patrocinadores nem os pesquisadores de ensaios clínicos a registrarem os estudos e a publicarem os resultados.

Há um ano atrás, a *Universities Allied for Essential Medicines* (UAEM), uma organização sem fins lucrativos dirigida por estudantes de medicina e dedicada a promover a transparência da pesquisa e o acesso a medicamentos, entrou com uma petição junto à FDA dizendo que a agência não havia conseguido impor o cumprimento da lei, tornando seu descumprimento "generalizado".

A UAEM citou vários ensaios clínicos cujos patrocinadores e pesquisas não foram monitorados adequadamente pela FDA e disse que essa falta de adesão impede que o público tenha acesso a informações que poderiam ter salvado vidas. De acordo com a solicitação, o problema ameaça "a saúde e os direitos à informação de pacientes vulneráveis".

Em sua resposta, a FDA disse que é improvável que imponha multas ou emita os chamados avisos de descumprimento, pois isso consumiria muitos de seus recursos e ela prefere confiar no

cumprimento voluntário, mantendo seu direito de considerar a imposição de penalidades quando os regulamentos forem violados. Por outro lado, a FDA concordou em criar um portal contendo avisos enviados a empresas, universidades e pesquisas que não registrarem ensaios clínicos ou não divulgaram seus resultados.

A falta de acesso às informações pode afetar negativamente as decisões de tratamento e os custos de atendimento à saúde.

De acordo com o *FDA Trials Tracker*, um site criado por pesquisadores do Reino Unido para monitorar a FDA. Não foram informados os resultados de aproximadamente 23% dos mais de 20.800 ensaios registrados. O site estima que a FDA poderia ter aplicado multas de quase US\$ 63 bilhões, mas até agora não cobrou nada.

A FDA só começou a enviar avisos de descumprimento há dois anos e, em fevereiro de 2024, já havia enviado 130. Porém, só ameaçou impor multas por não publicar resultados de estudos no ClinicalTrials.gov em cinco ocasiões.

A UAEM também solicitou que a FDA emitisse um guia explicando como exigiria o cumprimento da norma. Essa estratégia deve definir prioridades para medicamentos e dispositivos sem alternativas, ensaios para atender a emergências de saúde pública e estudos focados em doenças que afetam desproporcionalmente comunidades carentes. A FDA concordou com a proposta, mas só a implementará quando a agência decidir revisar o guia sobre o que precisa ser feito para melhorar o monitoramento de ensaios clínicos.

Fonte Original

1. Silverman Ed. FDA gives a mixed response to a petition seeking greater clinical trial transparency. Statnews, 22 de febrero de 2024

O Reino Unido é o primeiro país a divulgar o nome dos patrocinadores que não registraram ensaios clínicos

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)

Tags: registro obrigatório de ensaios clínicos, identificar os ensaios clínicos não registrados, publicar lista dos que não registram os ensaios clínicos

Em março de 2024, a autoridade de pesquisa em saúde (Health Research Authority, HRA) do Reino Unido publicou dados sobre instituições que não registraram seus ensaios clínicos, tornando-se o primeiro país a fazer isso. De acordo com um artigo publicado na Stat [1], o relatório [2] inclui as informações da agência sobre 1.545 ensaios que receberam aprovação de um comitê de ética em pesquisa em 2022, incluindo o nome do ensaio, o patrocinador e o número de registro do ensaio. Se o ensaio não tiver sido registrado, está incluída a explicação que deram para a HRA por não ter feito. As brechas das informações se devem ao fato de ninguém ter fornecido as informações.

Até este ano, a agência só havia fornecido estatísticas que mostravam a proporção de estudos registrados, mas não os dados completos de registro.

Em 2022, 92% dos estudos foram registrados, o que é um aumento em relação aos anos anteriores.

"Na minha opinião, essa é uma novidade mundial de enorme importância", disse Emma Thompson, diretora de promoção e colaboradores da Cochrane, uma rede independente de pesquisas e profissionais de saúde que analisam ensaios clínicos.

Desde 2013, os patrocinadores de ensaios clínicos são obrigados a registrar os estudos em um banco de dados acessível ao público no prazo máximo de seis semanas após o recrutamento do primeiro participante. Essa era uma condição para receber um

parecer favorável de um comitê de ética em pesquisa, que supervisiona as questões de segurança dos participantes do ensaio. E em 2015, as auditorias desses ensaios começaram a ser publicadas.

Seis anos atrás, o ex-presidente do Comitê de Ciência e Tecnologia da Câmara dos Comuns publicou um relatório contundente criticando a falta de transparência nos ensaios e observando que havia "pouquíssimas consequências" para o descumprimento [3]. Naquela época, metade de todos os ensaios clínicos no Reino Unido não era registrada e, quando relatados, os resultados nem sempre correspondiam aos originalmente propostos no estudo.

A HRA havia indicado anteriormente que também monitoraria se os resultados dos testes se tornariam públicos, mas ainda não o fez, nem definiu uma data para isso.

Fonte Original

1. Ed Silverman U.K. becomes the first country to release detailed data on sponsors that fail to register clinical trials. Statnews, March 28, 2024 <https://www.statnews.com/pharmalot/2024/03/28/uk-studies-research-transparency-trials/>

Referências

2. NHS- Health Research Authority. Clinical trial registration report 2022. Last updated on 19 Mar 2024 <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/policies-standards-legislation/research-transparency/research-transparency-annual-report-2021/clinical-trial-registration-audits/clinical-trial-registration-report-2022/>
3. House of Commons Science and Technology Committee. Research integrity: clinical trials transparency. Tenth Report of Session 2017–19 <https://publications.parliament.uk/pa/cm201719/cmselect/cmsctech/1480/1480.pdf>

A União Europeia e a transparência em os ensaios clínicos

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)

Tags: confidencialidade das informações que aparecem em protocolos de pesquisa, proteger a propriedade intelectual de as empresas, proteger a privacidade de os participantes de ensaios clínicos, promover a transparência em os ensaios clínicos, CTIS, remover informação sensível

O Regulamento sobre ensaios clínicos da União Europeia de 2022 (*EU Clinical Trials Regulation ou RCT UE*) exige a divulgação de dados e documentos que acompanham os pedidos de realização de ensaios clínicos na União Europeia. Abaixo, resumimos a conclusão de um artigo da *Regulatory Affairs Professional Society* publicado em outubro de 2023, que descreve como o cumprimento e o compromisso com a transparência e o acesso às informações podem ser alinhados com a proteção da privacidade e dos direitos de propriedade intelectual [1].

Conclusão:

O RTC da UE enfatizou que as agências regulatórias prestam atenção à transparência nos ensaios clínicos, começando com a

estratégia de apresentação e o planejamento de qualquer Acordo de Ensaio Clínicos (CTA – Clinical Trial Agreement). O cumprimento desses requisitos é demorado e deve ser levado em consideração ao enviar uma solicitação para um ensaio clínico na Europa. Além disso, a forma como as informações são apresentadas deve estar em conformidade com o Sistema de Informações de Ensaios Clínicos (Clinical Trials Information System ou CTIS). Isso inclui a forma como se escrevem alguns dos documentos-chave, como os protocolos, o manual do pesquisador, o dossiê do produto em pesquisa, bem como as versões desses documentos que podem estar disponíveis ao público - onde os dados confidenciais devem ser removidos.

Para evitar a divulgação involuntária de dados pessoais e informações confidenciais, os patrocinadores devem ter um sistema para remover informações confidenciais. Também é possível adiar a divulgação de algumas informações. A remoção de informações e o adiamento de sua divulgação têm finalidades diferentes. Usar apenas a remoção para proteger a divulgação de informações confidenciais permite que os documentos sejam

liberados mais rapidamente, mas reduz as informações que estão disponíveis ao público. Por outro lado, usar apenas o mecanismo de adiamento para proteger dados confidenciais atrasa o acesso do público aos dados e/ou documentos, mas permite uma divulgação mais completa. Nenhuma das opções é intrinsecamente mais transparente do que a outra.

De acordo com os autores deste artigo, o adiamento é crucial para proteger informações confidenciais em alguns documentos, como relatórios de avaliação publicados pelos Estados Membros, que podem conter dados sensíveis. Portanto, ambos os mecanismos devem ser usados em conjunto para cumprir as regras de transparência do RCT UE e, ao mesmo tempo, garantir a proteção dos dados confidenciais e da propriedade intelectual dos promotores.

O ideal seria gerar documentos que não incluam dados pessoais ou informações confidenciais, para que possam ser publicados em um estágio bem inicial do desenvolvimento clínico.

Países nórdicos: 475 ensaios clínicos envolvendo 83.903 pacientes estão faltando resultados

(Nordic countries: 475 clinical trials involving 83,903 patients are missing results)

Till Bruckner

Transparimed, 6 de fevereiro de 2024

<https://www.transparimed.org/single-post/nordic-trials> (relatório completo de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Tags: transparência de ensaios clínicos, centros de pesquisa que não informam resultados, divulgar os resultados de ensaios clínicos, valor social de os ensaios clínicos, registro de centros que não publicam resultados de ensaios clínicos.

Um total de 475 ensaios clínicos conduzidos na Dinamarca, Islândia, Finlândia, Noruega e Suécia nunca apresentaram seus resultados ao público de nenhuma forma. No total, 83.903 pessoas participaram desses ensaios, segundo um novo relatório publicado hoje.

Descobertas-chave:

- Em todos os cinco países, 22% de todos os resultados de ensaios clínicos nunca foram publicados
- Apenas 27% dos resultados de todos os ensaios foram publicados dentro de 12 meses após a sua conclusão
- Há grandes diferenças de desempenho entre instituições diferentes

Resultados faltantes por instituições:

As instituições podem usar esse conjunto de dados para identificar seus ensaios não publicados, acompanhar os pesquisadores envolvidos e garantir que todos os resultados sejam publicados.

Hoje, sete grupos de pacientes e grupos de saúde apelam:

- Às instituições de pesquisa nórdicas- para que publiquem rapidamente todos os resultados de ensaios clínicos que faltam e para que assegurem que todos os resultados de ensaios futuros sejam publicados no prazo de 12 meses.
- Aos políticos em todos os cinco países - para que adotem uma legislação nacional que exija que os resultados de todos os

A divulgação de resumos de resultados de ensaios clínicos e resumos para a população como um todo, de acordo com o RCT UE, desempenha um papel fundamental na melhoria da transparência e da responsabilidade. Para ser consistente, é essencial cumprir os requisitos para a publicação dos resultados no ClinicalTrials.gov. Harmonizar o formato, o conteúdo e o cronograma da divulgação dos resultados dos estudos (na medida do possível) entre o RCT EU e o ClinicalTrials.gov pode ser uma boa estratégia.

Fala-se em estabelecer mecanismos de colaboração entre a EMA e a Health Canada para padronizar as práticas de transparência entre a Política 70 da EMA, a Divulgação Pública de Informação Clínica da Health Canada e o RCT UE.

Fonte Original

1. Sharma S. The emerging transparency paradigm for clinical trials in Europe. Regulatory Affairs Professional Society, outubro de 2024. <https://www.raps.org/News-and-Articles/News-Articles/2023/10/The-emerging-transparency-paradigm-for-clinical-tr>

ensaios clínicos sejam publicados.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, os resultados de todos os ensaios clínicos de intervenção devem ser publicados em até 12 meses após a conclusão do ensaio.

A não publicação dos resultados de ensaios clínicos desperdiça dinheiro público, prejudica os pacientes [1] e prejudica a saúde pública [2]. Os estudos médicos que são ocultos não beneficiam nem os pacientes nem a ciência: são desperdícios de pesquisa. As instituições que não garantem que os resultados dos ensaios clínicos sejam publicadas violam a ética da pesquisa médica e traem a confiança dos participantes do ensaio [3].

Até o momento, o Reino Unido é o único país do mundo a enfrentar sistematicamente o problema [4].

Referências

- 1 Bruckner T, Ellis B. Clinical Trial Transparency: A Key to Better and Safer Medicines. 28 de abril de 2017 https://media.wix.com/ugd/01f35d_0f2955eb88e34c02b82d886c528efeb4.pdf
- 2 Transparency International. Clinical trial Transparency: A guide for policy makers. Diciembre de 2017 https://docs.wixstatic.com/ugd/01f35d_def0082121a648529220e1d56df4b50a.pdf
- 3 WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
- 4 Bruckner T. How the UK is ending research waste - explained in 153 words, 14 de junio de 2022 <https://www.transparimed.org/single-post/uk-clinical-trial-reporting>

Brasil. Avaliação regulatória dos estudos clínicos de comprovação de segurança e eficácia de medicamentos

Colli, Luciana Ferreira Mattos; Rosa Júnior, Ismael Aureliano; Abreu. In: Silva, Taísa Kelly Pereira (Org.). *Mente e corpo: uma jornada interdisciplinar em Ciências da Saúde*. Campina Grande: Licuri, 2023, p. 86-97. DOI: 10.58203/Licuri.21268

Tags: equivalencia farmacéutica, vigilância sanitária, bioequivalencia, legislación ANVISA

Resumo

A comprovação de segurança e eficácia de medicamentos novos, genéricos e similares e a regulamentação destes perante a ANVISA é extensa e regulamenta uma importante etapa no processo de regularização de um medicamento. Foi realizada uma análise das principais legislações da ANVISA e revisão da literatura e apontamento dos principais critérios exigidos para a submissão de um processo de registro para o órgão regulador. A discussão é baseada nos estudos clínicos, que são realizados para

os medicamentos novos, e os estudos de bioequivalência e equivalência farmacéutica, que são realizados para os medicamentos genéricos e similares, e que se trata de estudos comparativos com o medicamento referência a fim de se garantir a equivalência terapêutica e, conseqüentemente a intercambialidade. Os estudos necessários a comprovação de segurança e eficácia são de custo elevado, porém sua necessidade é indiscutível a regularização sanitária de um medicamento e sua posterior comercialização, não havendo alternativa que garanta a segurança no uso.

Uma análise ética comparativa da lei egípcia de pesquisa clínica

(*A comparative ethical analysis of the Egyptian clinical research law*).

Martin S, Ancillotti M, Slokenberga S. et al.

BMC Med Ethics 2024; 25:48. <https://doi.org/10.1186/s12910-024-01040-0>

<https://bmcmedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-024-01040-0#citeas>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Tags: regulamentação de ensaios clínicos, princípios de ética em pesquisa, integridade da pesquisa

Antecedentes: Neste estudo, examinamos as implicações éticas da nova lei de ensaios clínicos do Egito, aplicando a estrutura ética proposta por Emanuel et al. e comparando ela com várias leis nacionais e internacionais. Essa análise é crucial, pois o Egito, que é considerado um mercado farmacêutico de alto crescimento, tornou-se um local atraente para ensaios clínicos, oferecendo percepções sobre a implementação ética de regulamentações bioéticas em um país de população grande, com uma infraestrutura de saúde robusta e pacientes predominantemente sem tratamentos anteriores.

Métodos: Realizamos uma análise comparativa da lei egípcia com os regulamentos da Suécia e da França, incluindo o Regulamento de Ensaios Clínicos da UE, considerando os critérios éticos de pesquisa em seres humanos, e aplicamos uma abordagem direcionada à análise qualitativa de conteúdo para examinar as leis e os regulamentos. Esse estudo envolveu um extenso monitoramento, sessões frequentes de debriefing e colaboração com especialistas jurídicos com conhecimento internacional relevante para garantir uma análise e interpretação precisa das leis.

Resultados: Na avaliação dos sete princípios diferentes (valores sociais e científicos, validação científica, seleção justa de participantes, relação risco-benefício, revisão independente, consentimento informado e respeito aos participantes), as regulamentações do Egito, da França e da UE tiveram pontuações semelhantes. Foi difícil identificar diretamente os princípios específicos (Valor Social, Valor Científico e Seleção Justa dos Participantes) devido ao fato de certos regulamentos incluírem princípios "implícitos" mais do que os explicitamente estabelecidos.

Conclusão: A análise enfatiza o alinhamento do Egito com os princípios éticos reconhecidos internacionalmente, conforme descrito por Emanuel et al., por meio de sua comparação com as normas francesas, suecas e da UE, enfatizando a necessidade crítica do Egito de refinar continuamente suas normas éticas para garantir a proteção dos participantes e a integridade da pesquisa. As principais questões identificadas incluem a necessidade de esclarecer e padronizar o conceito de valor social na pesquisa, juntamente com as preocupações relacionadas à especialização e imparcialidade dos conselhos de revisão ética, apontando para uma agenda mais ampla para melhorar a ética da pesquisa no Egito e em outros países.

Ensaios clínicos: rascunho de guia da OMS (*Clinical trials: WHO draft guidance*)

Prescrire International 2024; 33 (258): 111

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Tags: regulamentação de ensaios clínicos, critérios de avaliação indiretos, medidas substitutas, integridade da ciência, desenhos de ensaios clínicos, valor terapêutico

A *Prescrire* participou de uma consulta pública organizada pela OMS sobre ensaios clínicos.

Em setembro de 2023, a *Prescrire* respondeu a uma consulta organizada pela OMS sobre seu rascunho de guia para ensaios clínicos [1]. Em nossa resposta, destacamos os aspectos positivos incluídos no documento, bem como alguns aspectos que ele não menciona [2].

O rascunho do guia observa o problema do desperdício de pesquisa, mas a *Prescrire* gostaria que a OMS tivesse

especificado quem deveria ser responsável por evitar a realização de estudos mal planejados ou com pouco poder estatístico.

A *Prescrire* também sugeriu abordar outros aspectos importantes no guia para ajudar a informar a escolha entre diferentes opções de cuidados com a saúde. Em particular, o guia deveria:

- Abordar a necessidade de realizar ensaios clínicos comparativos com um tratamento padrão de benefício terapêutico comprovado, sempre que existir um;
- Abordar as fraquezas associadas ao aumento do uso de critérios substitutos que não demonstraram ter uma correlação direta com os resultados clínicos e ensaios clínicos não comparativos: esses dados são insuficientes para gerar evidências clínicas significativas;
- Exigir que as autoridades competentes imponham condições rígidas para a apresentação de evidências confiáveis sobre a eficácia e os efeitos adversos dos medicamentos aos quais

foram concedidas autorizações condicionais de comercialização: as evidências devem ser baseadas em critérios clínicos relevantes e apresentadas dentro de um prazo aceitável;

- Impedir que os fabricantes usem o status de dispositivo médico (DM) ou suplemento alimentar para produtos que se assemelham a medicamentos (já que esses status oferecem níveis mais baixos de proteção ao paciente do que o status de medicamento), exigindo que os ensaios demonstrem que sua ação não é farmacológica, imunológica e nem metabólica [2].

Referências

1. WHO "WHO guidance for best practices for clinical trials. Draft for public consultation" 2023: 54 pages.
2. *Prescrire* Editorial Staff "Feed back form for the public consultation for WHO guidance for global practices for clinical trials" 2023: 2 pages.

Novo Guia da EMA para estudos de não inferioridade

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)

Tags: ensaios clínicos de não inferioridade, harmonizar a regulamentação de ensaios clínicos, sensibilidade de os ensaios clínicos, margem de não inferioridade, estudos de equivalência terapêutica, qualidade de ensaios clínicos

A EMA quer desenvolver novas guias e divulgou sua proposta de trabalho [1]. O novo guia substituiria o CPMP/EWP/482/99: "*Points to consider on Switching between Superiority and Non-Inferiority*", adotado pelo CHMO em 2000; e o CPMP/EWP/2158/99 "*Guideline on the Choice of Non-Inferiority Margin*", adotado em 2005. A seguir, resumimos a proposta da EMA.

Segundo a EMA, os ensaios clínicos de Fase 3 usados para solicitar autorizações de comercialização são frequentemente ensaios clínicos de não inferioridade usando um comparador ativo. De acordo com a agência, convém atualizar e consolidar as guias existentes para incorporar os avanços metodológicos que se deram desde sua publicação.

O Anexo E 9 (R1) da ICH sobre estimativas de efeito de tratamento e sensibilidade de ensaios clínicos destacou a necessidade de determinar como esses conceitos se aplicam a estudos de não inferioridade e equivalência terapêutica [2]. Os ensaios de não inferioridade têm como objetivo demonstrar que a eficácia de um novo medicamento não é significativamente inferior à de um comparador ativo. Como o teste estatístico de equivalência terapêutica consiste em dois testes de não-inferioridade, muitas das considerações que se aplicam aos ensaios de não-inferioridade também são úteis quando se quer demonstrar equivalência terapêutica.

A sensibilidade de um ensaio para detectar diferenças entre os tratamentos é fundamental para evitar uma conclusão falsa de não inferioridade ou de equivalência. A falta de sensibilidade

pode ser devida ao desenho e à implementação, incluindo a escolha das estimativas de efeito do tratamento (*estimand*).

As guias vigentes da EMA exigem que dois tipos de análise, a análise de dados completos e a análise por protocolo, cheguem a conclusões semelhantes. Porém, o Anexo ICH E9 (R1) reconhece os problemas com a análise por protocolo, em particular seu desvio do princípio de intenção de tratar (ITT), assim como as dificuldades em estabelecer uma estimativa relevante com a qual alinhar a análise por protocolo. Se reconhece que a motivação para o uso da análise por protocolo é aumentar a sensibilidade para detectar diferenças entre os tratamentos e, ao mesmo tempo, evitar a diluição de seus efeitos com a inclusão de desvios de protocolo.

Consequentemente, é necessário estabelecer estimativas do efeito do tratamento que priorizem a sensibilidade para detectar diferenças e análises estatísticas que sejam imparciais ou conservadoras em relação às estimativas do efeito do tratamento correspondente e à hipótese nula de uma comparação de não inferioridade.

Ademais, a experiência acumulada indica que os ensaios de não inferioridade ou equivalência terapêutica devem levar em conta que esses estudos podem ter diversos objetivos:

- (1) a comparação putativa com placebo para demonstrar a eficácia do novo tratamento,
- (2) a avaliação do benefício em relação ao comparador,
- (3) demonstrar que o novo tratamento não é prejudicial (segurança não inferior em relação ao placebo), e
- (4) a equivalência terapêutica no caso de biossimilares.

Portanto, a margem de não inferioridade deve ser justificada com base em seu objetivo, o que requer um debate mais detalhado

Por último, se reconhece que o desenvolvimento de um único guia sobre comparações de não inferioridade e equivalência terapêutica facilitaria a conformidade com os requisitos regulamentadores relevantes.

No novo guia serão abordados os seguintes temas:

- Os diferentes tipos e objetivos dos ensaios de não inferioridade e equivalência;
- A qualidade e a sensibilidade dos ensaios;
- As estimativas do efeito terapêutico, incluindo questões específicas relevantes para fazer comparações de não inferioridade e equivalência;
- A Justificativa da margem de não-inferioridade para diferentes alvos, incluindo dificuldades na definição dessa margem;
- Análise estatística, incluindo bancos de dados para análise, tratamento de dados ausentes relacionados à estimativa do efeito do tratamento e análise de sensibilidade;
- Questões de multiplicidade;
- Mudanças entre comparações de não inferioridade e superioridade;

- Ensaios que incluem comparações de não inferioridade e superioridade em análises estatísticas.

Referências

1. EMA. Concept Paper for the Development of a Guideline on Non-Inferiority and Equivalence. Comparisons in Clinical Trials. EMA/65012/2024
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-development-guideline-non-inferiority-equivalence-comparisons-clinical-trials_en.pdf
2. ICH harmonised guideline. Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials E9(R1) Final version Adopted on 20 November 2019
https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1_Step4_Guideline_2019_1203.pdf

Ver também:

Gobierno Vasco. INFAC Metodología. Ensayos De No Inferioridad, Análisis De Subgrupos. Información Farmacoterapéutica 2023; 31 (1)
https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2023/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_31_1_Metodologia_ES.pdf

Uso de Comitês de Monitoramento de Dados em ensaios clínicos, um Guia para a Indústria

(Use of Data Monitoring Committees in Clinical Trials, Guidance for Industry)

FDA, febrero 2024

<https://www.fda.gov/media/176107/download> (de acesso livre em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Tags: comitê de monitoramento de dados, comitê de monitoramento de dados e segurança, ensaios clínicos que requerem um comitê de monitoramento de dados, ensaios clínicos adaptativos.

Introdução:

Este guia inclui recomendações para ajudar os patrocinadores de ensaios clínicos a determinar;

(1) quando seria útil estabelecer um comitê de monitoramento de dados (DMC, também conhecido como comitê de monitoramento de dados e segurança [DSMB] ou em inglês [DSMC] ou comitê independente de monitoramento de dados [IDMC]) para o monitoramento do ensaio, e

(2) quais procedimentos e práticas devem ser considerados para guiar seu funcionamento

Este guia atualiza a guia para patrocinadores de ensaios clínicos "Estabelecimento e Operação de Comitês de Monitoramento de Dados de Ensaios Clínicos" emitida em março de 2006 (o guia de 2006) (*Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees issued in March 2006*). Uma vez finalizada, este guia substituirá o guia de 2006.

As mudanças significativas na estrutura e na operação dos CMDs desde a publicação da diretriz de 2006 incluem:

- Um uso maior de CMDs em ensaios de tamanho modesto, conforme refletido no banco de dados de ensaios clínicos no ClinicalTrials.gov.

- Uma tendência a que os estatutos dos CMD sejam mais longos e detalhados.
- Um uso maior de CMDs na implementação de ensaios clínicos adaptativos com determinados desenhos.
- Um uso maior de alguns CMDs para supervisionar todo um programa de desenvolvimento clínico, em vez de um único ensaio clínico.
- A possibilidade de expandir as funções de um CMD, por exemplo, para revisar dados agregados para relatar sobre a segurança do produto que está sendo usado em ensaios que fazem parte de um pedido de registro de novas drogas em pesquisas.
- Uma globalização maior do desenvolvimento de produtos médicos e o uso de ensaios multirregionais com CMDs.

Para os propósitos deste guia, um CMD é um grupo de indivíduos com experiência relevante que revisa periodicamente os dados acumulados de um ou mais ensaios clínicos e recomenda ao patrocinador se deve continuar, modificar ou interromper o(s) ensaio(s). O patrocinador estabelece o CMD do ensaio clínico, mas o CMD deve ser independente do patrocinador e da realização do ensaio (consulte a seção VII deste guia).

Em geral, o guia da FDA não atribui responsabilidades legalmente aplicáveis. Os guias descrevem o pensamento atual da Agência sobre um tópico e deve ser considerado apenas como uma recomendação, a menos que sejam citados requisitos regulatórios ou legais específicos. O uso da palavra "deveria" no guia da Agência significa que se sugere ou se recomenda algo, mas não é exigido.

Guia da FDA para patrocinadores cobrarem por medicamentos testados em ensaios clínicos

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)

Tags: acesso ao produto experimental, acesso ampliado a medicamentos, pagamento por medicamentos experimentais em ensaios clínicos, responsabilidades dos patrocinadores de ensaios clínicos.

A FDA publicou um guia final que descreve como os patrocinadores podem cobrar pelos medicamentos que testam em ensaios clínicos que fazem parte de uma solicitação de novo fármaco em investigação (em inglês *Investigational New Drug IND*), durante os ensaios clínicos ou por meio de programas de acesso ampliado [1].

A *Pharmaceutical Technology* diz que esse guia substitui o guia publicado em junho de 2016 e explica o que o patrocinador precisará fazer para poder cobrar pelo medicamento em investigação, garantindo que isso não piore a carga financeira dos participantes [2]. O guia também explica como o patrocinador pode cobrar quando o ensaio clínico é cego e controlado sem comprometer o cegamento.

Apesar de que a FDA permita que os patrocinadores cobrem pelo medicamento quando ele é usado em um ensaio clínico após ter recebido autorização de comercialização ou por meio de acesso expandido, a agência exige que os patrocinadores forneçam

evidências razoáveis de que a cobrança não interferirá no desenvolvimento do medicamento e que documentem o fato [2].

A FDA também deixa claro que os patrocinadores devem demonstrar que os ensaios clínicos só podem ser realizados se puderem recuperar o custo extraordinário do produto, e devem apresentar documentação para apoiar seus cálculos. A FDA sugere razões como "complexidade de fabricação, escassez de um recurso natural, grande quantidade de medicamento necessária (por exemplo, com base no tamanho ou na duração do estudo) ou alguma combinação dessas ou de outras circunstâncias extraordinárias". A agência esclareceu que a natureza "extraordinária" desses custos seria avaliada em relação à situação financeira de uma empresa.

Referências

1. FDA. Charging for Investigational Drugs Under an IND. Questions and Answers. Guidance for Industry. Febrero 2024 <https://www.fda.gov/media/176308/download>
2. Akosua Mireku. FDA maps out process for sponsors to charge for drugs in clinical trials'. *Pharmaceutical Technology*, February 15 2024 <https://www.pharmaceutical-technology.com/newsletters/fda-maps-out-process-for-sponsors-to-charge-for-drugs-in-clinical-trials/?cf-view>

Recrutamento, Consentimento Informado e Perspectivas dos Pacientes**Quando pensávamos que tudo já tinha sido dito sobre a autonomia: Desventuras de um “paciente” resistente, resiliente, e persistente que cruza caminhos com um “médico” que se diz “pesquisador”**

Sorokin P, Sotomayor MA, Muñoz del Carpio Toia A et al.

Revista Iberoamericana de Bioética, 2023; (22), 1–14. <https://doi.org/10.14422/rib.i22.y2023.003><https://revistas.comillas.edu/index.php/bioetica-revista-iberoamericana/article/view/20152/18193> (de livre acesso em espanhol)Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Na capital de um país da América Latina e do Caribe, em uma instituição de saúde de alto prestígio, com pesquisas credenciadas, com um comitê de ética que revisa e aprova ou rejeita protocolos, com inúmeros documentos nacionais e internacionais, com a presença de uma autoridade reguladora de pesquisa; algo aconteceu sem que ninguém percebesse... até que uma pessoa foi recrutada de forma desonesta e sentiu que não queria ser "um número mais algo".

[Esse artigo é de livre acesso e vale a pena ser lido; abaixo está parte de uma das seções].

Em defesa própria e alheia

Após uma leitura detalhada do documento do TCLE, "o paciente" listou várias questões que geraram sentimentos em relação ao "protocolo", às ações do "médico/pesquisador" e à responsabilidade do centro de atendimento. Tudo o que foi surgindo (ideias, propostas, sugestões, críticas, questionamentos, reclamações) foi anotado em um brainstorming, sem ordem lógica ou cronológica, para que nenhum detalhe escapasse:

a. NUNCA recebeu um “convite para participar”.

b. NINGUÉM o informou que sua consulta por causa de uma dor inespecífica levaria ao tema de pesquisas sobre uma patologia associada a fatores que os médicos-pesquisadores estavam interessados em conhecer, mas que não tinham nada relacionado com sua consulta.

c. A menção no pseudo-TCLE do número de participantes foi pouco clara e foi imprecisa.

d. NÃO foram detalhados os critérios de inclusão nem de exclusão. A realização dessa "bateria de exames" foi EXTEMPORÂNEA, pois o prazo estipulado no protocolo para recrutamento, como se lê no CI, estava vencido.

e. Quanto aos riscos das pesquisas, NADA foi mencionado quanto ao possível vazamento de dados, nem tampouco quanto à perda de confiança no "médico/pesquisador", nos restos dos médicos e técnicos e na instituição como um todo, como consequência de falhas éticas, comunicacionais, metodológicas e processuais, entre outras, que justificariam a denúncia ao Presidente do Comitê de Ética e, eventualmente, à autoridade sanitária. No caso dela, em particular, o principal "risco" não está na picada da agulha (que a deixou com hematomas por toda a

área durante uma semana), mas no impacto que poderia ser causado pelo fato de as pessoas que trabalham lá terem acesso às suas informações, conhecerem seus dados confidenciais e invadirem sua privacidade. Mesmo que não se trate de uma "doença constrangedora" ou "incapacitante", como de fato NÃO é, o "paciente" acha constrangedor que as pessoas com quem ele interage há anos em vários eventos relacionados à saúde tomem conhecimento de sua condição (portador de uma suposta doença que está sendo imposta a ele para poder investigar ele).

Ele está angustiado com o alcance que essas informações poderiam ter sobre ele mesmo e sobre terceiros, pois se ele viesse a relatar o que aconteceu, seus dados confidenciais seriam expostos e ele não está disposto a que isso se torne público ou que se torne um tema de conversa entre colegas, já que se trata de um ambiente pequeno e altamente competitivo. Como se não bastasse, se ele tomasse uma atitude em relação ao dano causado, poderia ser rotulado como "conflituoso", quando, na verdade, foi uma vítima que seria revitimizada por essa situação, pois não apenas sua esfera pessoal, privada e íntima foi invadida: se ele quisesse reclamar, perderia o anonimato, o que nunca deveria ter acontecido com ele ou com nenhum outro "paciente".

f. A falta de transparência e a linguagem equivocada podem ser observadas na descrição do que está implicam as manobras a serem realizadas no estudo, onde é mencionado que elas são rotineiras em estudos de prevenção e que os médicos decidirão sobre o tratamento convencional de acordo com a patologia do participante. Observe que esse "estudo" NÃO está relacionado ao motivo alegado para o direcionamento ao centro. Nesse sentido, a "equipe médica" priorizou a pesquisa em detrimento do atendimento médico, considerando erroneamente que é mais importante para sua carreira profissional, de modo que, a rigor, a assistência necessária não foi prestada, o que pode ser interpretado como negligência por omissão e uma violação dos direitos humanos do "paciente" e até mesmo um conflito de interesse que fere gravemente o princípio da beneficência inerente à formação médica.

g. Quanto aos benefícios, o CI argumenta que não haverá benefícios diretos para o participante, pois "apenas" serão obtidos dados médicos. A respeito disso, o Artigo 15 da Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos refere-se explicitamente ao compartilhamento de benefícios, também traduzido como benefício compartilhado dos resultados. Uma interpretação ampla desse artigo sugeriria que aqueles que tiveram de "colocar o corpo" (Bergel, 2007), não por altruísmo, mas por falta de informações oportunas e transparentes (Osuna Carrillo, 2000), deveriam ter acesso aos resultados obtidos, se estes pudessem ser benéficos para tratar ou reverter sua condição clínica, caso contrário, o propósito seria diluído ou se transformaria em um mero uso circunstancial dos "objetos de estudo" ou "sujeitos" (Cecchetto, 2009).

h. Mais preocupante para o "paciente" é a falsidade com que o TCLE menciona que a participação no estudo não tem custo. Ele omite, ilude e evita reconhecer que a plano de saúde, a pré-pago ou outro será quem deve custear a "bateria de testes" que conforma "o circuito". Essa e outras práticas duplicadas ou desnecessárias podem funcionar como um sinal de alerta para um auditor que considere que, para aquele "paciente", significa um

custo excessivo para o provedor, e essa opinião pode influenciar negativamente a futuras coberturas.

i. No TCLE é exposto que não há remuneração financeira para o estudo, nem para os participantes nem para as pesquisas. Da mesma forma, afirma-se que a participação na pesquisa é completamente livre e voluntária, portanto, o participante pode se retirar a qualquer momento, assim que decidir. A afirmação é totalmente FALSA, pois a adesão ao protocolo NÃO FOI VOLUNTÁRIA, logo, houve coerção. Também fica explícito que o CEP, a autoridade regulatória ou o patrocinador, cujo nome NÃO está registrado, poderia encerrar o estudo, deixando assim de declarar quaisquer possíveis conflitos de interesse.

j. A intenção de se passar por rigoroso, quando há descumprimento dos regulamentos, fica evidente quando são indicados os dados de contato do pesquisador, que se compromete com que "o médico responsável pelo estudo responderá a quaisquer dúvidas que possam surgir sobre a participação". Embora o TCLE contenha um número de telefone de contato, para ter acesso a uma nova consulta com "o médico" que também é "o pesquisador principal", é necessário solicitar um agendamento e pagar pela consulta, já que "esse profissional só atende de forma privada" no mesmo centro. Além disso, "as tem que ser marcadas com três meses de antecedência".

k. A seção sobre "confidencialidade" é um compêndio de frases feitas sem a menor consistência. Quando "o paciente" perguntou sobre isso, foi dito a ele que eles só seriam vistos pela equipe de pesquisa, "sem violar a confidencialidade de acordo com as leis e regulamentações aplicáveis". O consentimento afirma que essa autorização ou permissão para compartilhar as informações pessoais de saúde do paciente será pelo tempo que for necessário. Ele adverte que essa autorização pode ser revogada a qualquer momento com aviso prévio por escrito ao pesquisador ou à equipe responsável. O cancelamento após o início da participação significa não continuar no estudo e não realizar mais nenhum procedimento, mas as informações pessoais de saúde coletadas até aquele momento serão usadas para os resultados do estudo.

A cláusula de confidencialidade NÃO especifica como, por quanto tempo ou onde as informações serão armazenadas. Por si só, a maneira pela qual a confidencialidade das informações é protegida é INACEITÁVEL. As informações foram obtidas de modo ilegítimo, pois não tinham a PERMISSÃO mencionada acima. Além disso, com uma revogação, as informações coletadas permanecerão em posse do "pesquisador", da "equipe", da instituição e de um patrocinador não identificado.

A autorização do "paciente" nunca foi solicitada e, logo, não foi concedida em tempo adequado, uma frase clichê que aparece no consentimento. Isso mostra a profunda ignorância ou o completo descaso por parte do pesquisador, da equipe e do comitê de ética da instituição em relação aos regulamentos em vigor em nível local, nacional e internacional e de boas práticas clínicas.

O "paciente" se pergunta qual deve ter sido o julgamento do comitê que aprovou a realização do estudo. Sendo uma instituição tão renomada tecnicamente, certamente terá recomendado ao "pesquisador" e à sua "equipe" que reformulassem os aspectos; não obstante, nem o TCLE nem os

procedimentos referidos mostram o cumprimento de tais exigências, e seria impensável não terem existido.

Compreensão do consentimento informado e participação voluntária em coortes de registro para o ensaio de vacina contra o HIV fase IIb em Dar Es Salaam na Tanzânia: um estudo descritivo qualitativo

(Comprehension of informed consent and voluntary participation in registration cohorts for phase IIb HIV vaccine trial in Dar Es Salaam, Tanzania: a qualitative descriptive study)

Iseselo, M.K., Tarimo, E.A.M.

BMC Med Ethics 2024;25:29 . <https://doi.org/10.1186/s12910-024-01033-z>

<https://link.springer.com/article/10.1186/s12910-024-01033-z#citeas> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Tags: conseguir que o participante entenda o consentimento informado, verificar a compreensão do consentimento informado, melhorar o consentimento informado.

Antecedentes: O consentimento informado, conforme estipulado nas diretrizes regulatórias de pesquisa em seres humanos, exige que os voluntários sejam bem-informados sobre o que acontecerá com eles em um ensaio. No entanto, os pesquisadores podem se deparar com o desafio de como garantir que um voluntário que concorde em participar de um ensaio clínico esteja realmente bem-informado. Este estudo teve como objetivo descobrir a percepção dos voluntários sobre o consentimento informado e a participação voluntária em ensaios clínicos do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) durante a coorte de registro.

Métodos: Realizamos um estudo qualitativo entre voluntários que estavam inscritos na coorte de registro de ensaios clínicos de HIV em Dar es Salaam na Tanzânia. Foi usada uma estratégia de amostragem intencional para obter vinte participantes do estudo. Os dados foram coletados entre junho e setembro de 2020 usando um guia de entrevistas semiestruturado. Entrevistas detalhadas foram usadas para coletar os dados a fim de obter percepções detalhadas dos participantes individuais do estudo sobre a compreensão do consentimento informado e a participação no ensaio clínico. Uma abordagem de análise temática foi usada para analisar os dados. Os temas e subtemas foram apoiados pelas citações dos participantes.

Resultados: Os voluntários descreveram a compreensão do consentimento informado a partir de diferentes perspectivas. Eles

relataram que vários componentes do consentimento informado, como procedimento do estudo, confidencialidade, riscos e benefícios, foram compreendidos durante as reuniões de interação. Além disso, a decisão dos voluntários de participar do grupo de registro foi voluntária. No entanto, aspectos do ensaio, como seguro de saúde, preservativos gratuitos e exames médicos, podem ter influenciado indiretamente a resistência dos voluntários em se retirarem do estudo.

Conclusão: As reuniões de interação podem aumentar a compreensão do consentimento informado entre os possíveis participantes de ensaios clínicos de HIV. No entanto, os incentivos do ensaio podem influenciar a participação e, portanto, pesquisas no futuro devem se concentrar nos desafios de dar incentivos no estudo. Isso irá garantir a compreensão e a participação voluntária no contexto de ensaios clínicos de HIV.

Nota de Salud y FÁrmacos: Nem este artigo nem outros sobre a mesma coorte explicam a relação entre aqueles que entrevistaram os participantes, os pesquisadores principais dos ensaios e os entrevistados. Existe a possibilidade de que os entrevistados tenham identificado os autores do artigo como parte da equipe que realiza o ensaio e, nesse caso, os resultados poderiam ser um pouco tendenciosos, pois se sabe que os participantes dos ensaios não querem perder a oportunidade de continuar participando de ensaios. Também não está descrito como os autores deste artigo conseguiram identificar os participantes do ensaio, o que leva a pensar que eles podem fazer parte da equipe de pesquisadores que realizam os ensaios clínicos.

Rascunho de guia da FDA sobre consentimento informado

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)

Tags: harmonizar a regulamentação de pesquisa em seres humanos, melhorar a compreensão do consentimento informado, organizar a informação que aparece no consentimento informado

Segundo um novo rascunho de guia [1], a FDA quer que os patrocinadores e pesquisadores que realizam ensaios clínicos apresentem as informações aos participantes do estudo ou a seus representantes com antecedência e de forma concisa, pois isso pode ajudar a facilitar o diálogo entre o possível sujeito em e um pesquisador. O guia também propõe algumas estratégias de comunicação que podem ser usadas para garantir que as informações seja mais acessível.

O *Regulatory News* afirma que, quando o Congresso aprovou a Lei de Curas do Século XXI (Lei de Curas) em 2016, os legisladores atualizaram a Política Federal para a Proteção de Sujeitos Humanos, também conhecida como Regra Comum, para garantir que os participantes de ensaios clínicos fossem mais bem informados sobre os ensaios; e a FDA propôs uma regra com requisitos idênticos [2]. Em 29 de fevereiro, a FDA e o Escritório de Proteção à Pesquisa em Seres Humanos (OHRP) do Departamento de Saúde e Serviços Humanos (HHS) emitiram uma rascunho de guia para que patrocinadores e pesquisadores cumpram essas normas.

A versão revisada da Regra Comum exige que os participantes de estudos clínicos ou seus representantes legalmente autorizados

recebam o consentimento informado em linguagem concisa e de fácil compreensão que os ajude a decidir por que devem ou não participar do estudo. O guia estabelece como as principais informações devem ser apresentadas no consentimento informado, incluindo recomendações sobre o tipo de informação a ser incluída, como ela deve ser organizada e como deve ser apresentada em ensaios clínicos que envolvam medicamentos, dispositivos e produtos biológicos.

"Usando frases simples e linguagem clara, bem como ferramentas de formatação e de organização, e os pesquisadores descobriram que a apresentação de informações em um formato de bolha discreto, organizado ou agrupado por tópico, pode facilitar a compreensão do consumidor", disse a FDA. "No apêndice da versão preliminar do guia, há um exemplo de como uma seção de informações importantes é apresentada usando o formato de bolha" [2].

Apesar de que o objetivo seja apresentar as principais informações de forma concisa para não sobrecarregar os

participantes do estudo, o guia observa que informações suplementares podem ser incluídas na seção de informações-chave quando forem importantes para a tomada de decisão do participante. Acrescenta que o Comitê de Assessoria sobre Proteção da Pesquisa em Humanos (SACHRP, siglas em inglês) do HHS tem recomendações sobre como apresentar essas informações para que sejam consistentes com as disposições da Regra Comum [2].

Referências

1. FDA. Key Information and Facilitating Understanding in Informed Consent for FDA-Regulated Clinical Investigations; Draft Guidance for Sponsors, Clinical Investigators, and Institutional Review Boards; Availability FDA-2022-D-2997
<https://www.regulations.gov/docket/FDA-2022-D-2997/>
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/key-information-and-facilitating-understanding-informed-consent-guidance-sponsors-investigators-and>
2. Ferdous Al-Faruque. FDA recommends participants receive key trial information early, concisely. Regulatory News, 4 de marzo de 2024
<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2024/3/fda-recommends-participants-receive-key-trial-info>

Recrutam voluntários para participarem em ensaios clínicos com substâncias psicoativas

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)

Tags: estratégias de recrutamento, recrutando pacientes com estresse pós-traumático, ensaios clínicos com substâncias psicodélicas

A Clerkenwell Health está tentando recrutar 40 ex-militares com transtorno de estresse pós-traumático (PTSD) para participar de um ensaio clínico com medicamentos psicoativos. De acordo com a terceirização, para recrutar 40 pessoas, eles precisarão examinar 1.000 pessoas [1]. Para conseguir isso, eles contam com o apoio de várias organizações filantrópicas que se concentram em questões de interesse em veteranos de guerra (Heads Up, re:mind, MQ Mental Health Research) e conseguiram que artistas famosos contribuam para ajudar a lançar a campanha de recrutamento.

As caridades participaram de uma mesa redonda para compartilhar pontos de vista e aprender sobre as últimas pesquisas sobre a eficácia potencial de psicodélicos e medicamentos psicoativos no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático. O artista comentou: "Se esse tipo de terapia estivesse disponível quando fui diagnosticado com PTSD

depois de servir nos Fuzileiros Navais e nas Forças Especiais por 20 anos, eu estaria disposto a experimentar. Poderia ter acelerado minha recuperação e até me permitido continuar no exército... Peço a todos os colegas veteranos que estão lutando contra o PTSD e que poderiam se beneficiar que se ofereçam como voluntários para esse ensaio. Se isso ajudar as pessoas a terem uma vida melhor, então vale 100% a pena. A sociedade percorreu um longo caminho e há menos estigma em torno da saúde mental. Mas as pessoas ainda têm um estigma pessoal sobre admitir o que pode estar afetando elas e por o que elas passaram, especialmente em um ambiente militar."

Outros personagens conhecidos fizeram comentários apoiando o estudo.

Fonte Original

1. Laws L. Clerkenwell Health calling for volunteers with PTSD to trial new psychoactive drug. Outsourcing, 5 de marzo de 2024
<https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2024/03/05/Veterans-charities-rally-to-help-find-volunteers-for-PTSD-trial>

A Influência da Expectativa de Papéis em Resultados reportados por Pacientes entre Pacientes com Enxaqueca: Um Ensaio Clínico Randomizado (Influence of Role Expectancy on Patient-Reported Outcomes Among Patients With Migraine: A Randomized Clinical Trial)

May A, Carvalho GF, Schwarz A, Basedau H.

JAMA Netw Open, 2024;7(4):e243223. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.3223

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2818034> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Tags: viés em ensaios clínicos, subjetividade dos critérios de avaliação, expectativas dos participantes de ensaios clínicos e critérios de avaliação

Pergunta: O papel atribuído que um indivíduo aceita (ou seja, o de um paciente ou de um controle saudável) influencia os resultados clínicos relatados pelo paciente?

Resultados: Nesse estudo clínico randomizado de 244 indivíduos com enxaqueca, os indivíduos que foram aleatoriamente designados para o papel de paciente apresentaram desempenhos clínicos significativamente diferentes em comparação com os pacientes que foram designados para o papel de controle saudável.

Significado: Esses resultados sugerem que os médicos precisam estar atentos ao impacto das expectativas e ao papel do paciente em relação aos resultados do estudo.

Resumo:

Importância: Em geral, acredita-se que a classificação de um indivíduo como paciente ou controle saudável é determinada pela presença ou ausência de doença, mas pouco se sabe se a simples consciência de ser um paciente ou um controle saudável pode desempenhar um papel importante no relato de resultados.

Objetivo: Investigar se a escolha do papel de um paciente ou de um controle saudável tem efeito sobre os resultados apresentados pelo paciente.

Desenho, cenário e participantes: Este ensaio clínico randomizado de centro único, duplo-cego, com 3 grupos, incluiu pacientes consecutivos de uma clínica terciarizada de enxaquecas em um único centro na Alemanha que foram convidados a participar entre outubro de 2019 e junho de 2023. A análise estatística foi realizada de janeiro a março de 2024.

Intervenção: Os pacientes com enxaqueca foram divididos aleatoriamente em dois grupos. O primeiro grupo foi informado de que esse estudo estava concentrado nos sintomas da enxaqueca, enquanto o segundo grupo foi informado de que estavam sendo procurados controles saudáveis para um estudo sobre pacientes com vertigem. Um terceiro grupo de participantes sem dor de cabeça, com idade e sexo compatíveis, serviu como controle. Todos os participantes assistiram a dois

vídeos padronizados de montanhas-russas e forneceram avaliações de seus níveis percebidos de enjoo e de tontura.

Principais resultados e métricas: O primeiro resultado foi o auto-relato de sintomas vestibulares. Os resultados secundários incluíram diferenças no enjoo, na carga de dor de cabeça e na incapacidade de enxaqueca. Os resultados foram avaliados por meio de questionários padronizados

Resultados: A amostra final incluiu 366 participantes: 122 pacientes com enxaqueca aos quais foi atribuído o papel de paciente (MP) (enxaqueca como paciente): média [DP] de idade, 37,56 [12,93] anos; 105 [86,1%] do sexo feminino), 122 pacientes com enxaqueca aos quais foi atribuído o papel de participante saudável (MH) (enxaqueca como saudável): média [DP] de idade, 37,03 [13,10] anos; 107 [87,7%] do sexo feminino) e 122 controles sem dor de cabeça (HC): média [DP] de idade, 37,55 [11,56] anos; 100 [82,0%] do sexo feminino). A função atribuída aos indivíduos com enxaqueca (MP vs. MH) teve um efeito significativo na auto-avaliação de (1) estimativa de que os sintomas (tontura) ocorrerão em condições específicas (sintomas vestibulares auto relatados: 79 MP [64,8%]; 29 MH [23,8%]; 9 HC [7,4%]; $P < 0,001$), (2) o aumento de tais sintomas (tontura) após assistir ao vídeo da montanha-russa e (3) a frequência relatada (mediana [IQR] de dias de dor de cabeça mensal autorrelatada para MP: 7 [4-15] dias; para MH: 5 [2-10] dias; $P = 0,008$) e gravidade (mediana [IQR] do escore de avaliação de incapacidade da enxaqueca para MP: 35 [20-64] pontos; para MH: 25 [11-47] pontos; $P = 0,005$) dos sintomas da enxaqueca. Também foram encontradas alterações estatisticamente significativas na frequência de dor de cabeça e na incapacidade causada pela enxaqueca.

Conclusões e Relevância: Este ensaio clínico randomizado encontrou um impacto das expectativas em relação à função de um paciente em relação aos resultados clínicos e do estudo. Essas descobertas sugerem que as expectativas em relação ao papel devem ser levadas em conta quando, por exemplo, tratamentos invasivos são discutidos.

Gestão de Ensaios Clínicos, Metodologia, Custos, e Conflitos de Interesse

Avaliando o Risco do Paciente, o Benefício, e os Resultados em Desenvolvimento de Fármacos: uma Década de Ensaios Clínicos com Lenvatinibe: Uma Revisão Sistemática

(Assessing Patient Risk, Benefit, and Outcomes in Drug Development: A Decade of Lenvatinib Clinical Trials: A Systematic Review)

Crotty P, Kari K, Hughes GK et al.

Targ Oncol 2024;19, 161–173 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11523-024-01040-5>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Tags: experiências de participantes em ensaios clínicos, toxicidade para participantes em ensaios clínicos, diferenças no valor de ensaios clínicos para a primeira indicação e subsequentes, segurança de os participantes em ensaios clínicos, lenvatinibe

Resumo:

Importância: Os agentes quimioterápicos são tipicamente testados inicialmente em suas indicações mais promissoras; porém, após a aprovação inicial da FDA dos EUA, novos ensaios clínicos são frequentemente iniciados em indicações menos promissoras, nas quais os pacientes apresentam uma pior relação carga-benefício. A literatura atual sobre o perfil de carga-

benefício do lenvatinibe em indicações não aprovadas pela FDA é fraca.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar ensaios clínicos publicados sobre o lenvatinibe para determinar o perfil de carga-benefício para os pacientes ao longo do tempo.

Revisão da Evidência: No dia 25 de maio de 2023, pesquisamos os bancos de dados Pubmed/MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL e ClinicalTrials.gov para ensaios clínicos de lenvatinibe usados no tratamento de cânceres sólidos. Os artigos

elegíveis eram ensaios clínicos, contendo participantes adultos, publicados em inglês e envolvendo tumores sólidos. A triagem e a coleta de dados foram realizadas de forma mascarada e duplicada. Para cada estudo elegível, coletamos dados de eventos adversos, características do ensaio, sobrevivência livre de progressão (PFS), sobrevivência global (OS) e taxa de resposta objetiva (ORR). Os ensaios foram classificados como positivos quando atingiram seu critério primário e segurança, negativos (não atingiram nenhum dos critérios) ou indeterminados (sem critério primário pré-especificado).

Descobertas: A expansão dos ensaios clínicos para além da indicação inicial do lenvatinibe na FDA demonstrou um aumento consistente nos eventos adversos cumulativos, juntamente com um declínio na eficácia do medicamento. O lenvatinibe foi testado em 16 indicações de câncer, recebendo aprovação da FDA em 4. Um total de 5.390 eventos adversos de grau 3-5 foram observados em 6.225 participantes de ensaios clínicos. Os testes de indicação expandida demonstraram ainda ORR

amplamente variável (11-69%), OS (6,2-32 meses) e PFS (3,6-15,7 meses) em todas as indicações. Após a aprovação inicial da FDA, os resultados dos ensaios clínicos em indicações expandidas tiveram menor probabilidade de atingir seus critérios primários, especialmente entre os ensaios clínicos não randomizados.

Conclusão e relevância: Nosso artigo avaliou a eficácia do lenvatinibe para suas indicações aprovadas pela FDA; no entanto, a expansão dos ensaios clínicos para novas indicações foi caracterizada pela diminuição da eficácia, enquanto os pacientes experimentaram uma alta carga de eventos adversos consistentes com o perfil de segurança estabelecido do lenvatinibe. Além disso, os testes de ensaios clínicos em novas indicações foram marcados por repetidos ensaios clínicos de fase I e II, além de uma falha na progressão para ensaios clínicos de fase III. Ensaios clínicos futuros usando o lenvatinibe como intervenção devem avaliar cuidadosamente os possíveis benefícios e a carga que os pacientes podem experimentar.

Avaliando o risco ao paciente, o benefício, e os resultados no desenvolvimento de fármacos: um estudo observacional de ensaios clínicos em regorafenibe

(Assessing patient risk, benefit and outcomes in drug development: an observational study of regorafenib clinical trials)

Dennis B, Bratten C, Hughes GK, et al

BMJ Oncology 2024;3:e000229. doi: 10.1136/bmjonc-2023-000229

<https://bmjoncology.bmj.com/content/3/1/e000229>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Tags: experiências de participantes de ensaios clínicos, toxicidade para participantes em ensaios clínicos, diferenças em valor de ensaios clínicos para primeira indicação e subsequentes, segurança dos participantes em ensaios clínicos, regorafenibe

Resumo:

Objetivo: Nosso objetivo neste estudo foi analisar todos os ensaios clínicos oncológicos que utilizaram o regorafenibe para criar um quadro completo de risco/benefício do medicamento.

Antecedentes: A criação de um novo quimioterápico é caro, tanto em termos de tempo quanto de capital gasto pelos laboratórios farmacêuticos. Para compensar o que gastaram, os fabricantes de medicamentos podem tentar reaproveitar seus medicamentos para novas indicações por meio de ensaios clínicos. Para entender completamente os riscos/benefícios em comparação com a eficácia de um medicamento, é necessário realizar uma análise conjunta.

Métodos: Fizemos uma busca no PubMed, Embase, Cochrane (CENTRAL) e ClinicalTrials.gov para ensaios de regorafenibe usados no tratamento de cânceres sólidos. Em seguida, extraímos a sobrevivência livre de progressão mediana e a sobrevivência

global em meses, os índices de eventos adversos e a taxa de resposta objetiva (ORR, objective response rate). Os estudos foram considerados positivos, negativos ou indeterminados com base em seus endpoints pré-especificados e tolerabilidade.

Resultados: 56 ensaios clínicos foram incluídos em nossa amostra final, com um total de 4960 participantes em 13 indicações. A maioria dos estudos (44 de 56; 78,75%) foi não cega, e a maioria foi não randomizada (41 de 56; 73,21%). Os ensaios sobre câncer colorretal foram inicialmente positivos, mas tornaram-se progressivamente negativos. O risco cumulativo para os pacientes aumentou com o tempo, enquanto a ORR permaneceu constantemente baixa.

Conclusões: Nossos resultados apontam que, desde a aprovação original do regorafenibe pela Food and Drug Administration (FDA), o perfil de risco para sua indicação original aumentou. A quantidade de ensaios não randomizados e de braço único em nossa amostra foi alarmante, indicando que pesquisas de maior qualidade tem que ser realizadas. Nossos resultados propõem que a eficácia e a segurança do regorafenibe podem ser mais impactantes em cânceres além de suas aprovações da FDA.

O Risco de Viés de Generalização é Generalizável? Um Estudo Meta-Epidemiológico*(Are the Risk of Generalizability Biases Generalizable? A Meta-Epidemiological Study)*

Lauren von Klingraeff et al

Research Square, Preprint, 2024

<https://www.researchsquare.com/article/rs-3897976/v1> (de livre acesso em inglês)Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)***Tags:** viés em pesquisa, generalizar os vieses, pesquisa em ciências do comportamento**Resumo:**

Antecedentes: Estudos preliminares (por exemplo, estudos piloto/viabilidade) podem resultar em dados enganosos de que uma intervenção está pronta para ser avaliada em um ensaio de grande escala, quando não está. Os vieses de risco de generalização (Risk of Generalizability Biases, RGBs, um conjunto de vieses de validade externa) representam características do estudo que influenciam as estimativas de eficácia, muitas vezes inflando as estimativas em estudos preliminares que não são replicados em ensaios de maior escala. Embora os RGBs tenham sido estabelecidos com base empírica em intervenções voltadas para a obesidade, não se sabe até que ponto os RGBs são aplicáveis a outras áreas da saúde. A compreensão da relevância dos RGBs na pesquisa de intervenção de comportamento de saúde pode informar os esforços organizados para reduzir sua prevalência.

Propósito: O propósito do nosso estudo foi examinar se os RGBs se aplicam fora das intervenções relacionadas à obesidade.

Métodos: Uma revisão sistemática identificou intervenções de conduta de saúde em quatro condutas não relacionadas à obesidade que seguem uma estrutura de desenvolvimento de intervenção semelhante de estudos preliminares que informam ensaios de maior escala (ou seja, transtorno do uso de tabaco, transtorno do uso de álcool, violência interpessoal e condutas

relacionadas ao aumento de infecções sexualmente transmissíveis). Para serem incluídas, as intervenções publicadas tinham de ser testadas em um estudo preliminar seguido de testes em um ensaio maior (os dois estudos, assim, formando um par de estudos). Extraímos os resultados relacionados à saúde e codificamos a presença/ausência de RGBs. Usamos modelos de meta-regressão para estimar o impacto dos RGBs sobre a mudança na diferença média padronizada (Δ SMD, standard mean difference) entre o estudo preliminar e o ensaio maior.

Resultados: Identificamos sessenta e nove pares de estudos, dos quais quarenta e sete eram elegíveis para inclusão na análise ($k = 156$ feitos), com RGBs identificados para cada comportamento. Para os pares em que o RGB estava presente no estudo preliminar, mas foi removido no ensaio maior, a eficácia do tratamento diminuiu em uma média de Δ SMD = -0,38 (variação - 0,69 a -0,21). Isso fornece evidências de uma queda maior na eficácia para estudos que continham RGBs em relação a pares de estudos sem RGBs presentes (o efeito do tratamento diminuiu em uma média de Δ SMD = -0,24, variando de - 0,19 a -0,27).

Conclusão: Os RGBs podem estar associados a estimativas de eficácia maiores em diversas áreas de pesquisa de intervenção em saúde. Essas descobertas sugerem que as semelhanças compartilhadas entre os campos de intervenção de conduta de saúde podem facilitar a introdução de RGBs em estudos preliminares, em vez de os RGBs serem isolados em um único campo de comportamento de saúde.

Características, progressão, e resultados de ensaios clínicos de plataforma randomizados. uma revisão sistemática*(Characteristics, Progression, and Output of Randomized Platform Trials. A Systematic Review)*

Alexandra Griessbach et al.

JAMA Netw Open. 2024;7(3):e243109. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.3109

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2816496> (de livre acesso em inglês)Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)***Tags:** ensaios de plataforma, ensaios clínicos em covid, ensaios clínicos oncológicos, desenho de ensaios de plataforma, informar sobre resultados de ensaios de plataforma**Pontos-chave:**

Pergunta: Quais são as características, progressão e os resultados dos ensaios de plataforma randomizados?

Descobertas: Nesta revisão sistemática de 127 ensaios de plataforma com um total de 823 braços, primariamente nas áreas de oncologia e COVID-19, as características adaptativas dos ensaios foram frequentemente mal comunicadas e usadas apenas em 49,6% de todos os ensaios; os resultados estavam disponíveis para apenas 65,2% dos braços de ensaios concluídos.

Significado: O planejamento e o relato dos recursos da plataforma e a disponibilidade dos resultados foram insuficientes nos ensaios de plataforma randomizados.

Resumo:

Importância: Os ensaios de plataforma têm se tornado cada vez mais frequentes, e são necessárias evidências para determinar como esse desenho de ensaio é realmente aplicado na prática de pesquisa atual.

Objetivo: Determinar as características, a progressão e os resultados de ensaios de plataforma randomizados.

Revisão de evidências: Nesta revisão sistemática de ensaios de plataforma randomizados, foram pesquisados Medline, Embase, Scopus, registros de ensaios, literatura cinzenta e servidores de pré-print, e o rastreamento de citações foi realizado em julho de 2022. Os investigadores foram contactados em fevereiro de 2023 para confirmar a veracidade dos dados e fornecer informações atualizadas sobre o status dos braços do ensaio de plataforma. Os ensaios de plataforma randomizados eram elegíveis se

planejassem explicitamente adicionar ou remover braços. Os dados foram extraídos em duplicata de protocolos, publicações, sites e entradas de registros. Para cada ensaio de plataforma, foram coletadas as características do desenho, como o uso de um braço de controle comum, o uso de dados de controle não simultâneos, a estrutura estatística, o ajuste para multiplicidade e o uso de características adicionais de desenho adaptativo. A progressão e o resultado de cada ensaio de plataforma eram determinados pelo status de recrutamento de braços individuais, o número de braços adicionados ou retirados e a disponibilidade de resultados para cada braço de intervenção.

Resultados: A pesquisa identificou 127 ensaios de plataforma randomizados com um total de 823 braços; a maioria dos ensaios foi realizada no campo da oncologia (57 [44,9%]) e da COVID-19 (45 [35,4%]). Após um aumento quase que duplicado no início de novos ensaios de plataforma no início da pandemia de COVID-19, o número de ensaios de plataforma diminuiu desde

então. As características dos ensaios de plataforma muitas vezes não foram relatadas (não relatadas: controle não simultâneo, 61 de 127 [48,0%]; ajuste de multiplicidade para braços, 98 de 127 [77,2%]; estrutura estatística, 37 de 127 [29,1%]). Os recursos de desenho adaptativo foram usados apenas por metade dos estudos (63 de 127 [49,6%]). Os resultados estavam disponíveis para 65,2% dos braços fechados (230 de 353). O fechamento precoce dos braços do ensaio de plataforma devido a problemas de recrutamento foi pouco frequente (5 de 353 [1,4%]).

Conclusões e relevância:

Esta revisão sistemática constatou que os ensaios de plataforma foram iniciados com mais frequência durante a pandemia da COVID-19 e diminuíram depois disso. A publicação das características da plataforma e a disponibilidade dos resultados eram insuficientes. O fechamento prematuro do braço por insuficiência de recrutamento foi raro.

Estimativas de sobrevivência livre de progressão estão moldadas por regras de censura específicas: Implicações para PFS como endpoint em ensaios randomizados em câncer (*Progression-free survival estimates are shaped by specific censoring rules: Implications for PFS as an endpoint in cancer randomized trials*).

Lesan V, Olivier T, Prasad V.

Eur J Cancer. 2024;202:114022. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114022.

[https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(24\)00678-6/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(24)00678-6/fulltext) (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Tags: análise com intenção de tratar, análise por protocolo, ajustar a análise de ensaios clínicos quando se retiram pacientes, análise de sobrevivência

Destaques:

- Os dados censurados podem substancialmente afetar os resultados da análise de sobrevivência.
- Diferentes conjuntos de regras de censura distorcem as estimativas de sobrevivência livre de progressão
- A censura informativa pode beneficiar apenas os pacientes do braço experimental.
- Os endpoints que medem tanto o benefício clínico quanto a toxicidade devem ser preferidos.

Resumo:

A análise de Kaplan-Meier se baseia na suposição de que os pacientes que são censurados – perdidos no acompanhamento ou

registrados apenas recentemente no estudo – não são diferentes, em média, dos pacientes que são acompanhados. Dessa forma, a censura desses pacientes – omitindo suas informações futuras e tomando a média daqueles que foram acompanhados – não deve alterar drasticamente a estimativa geral. No entanto, em um ensaio clínico recente, dois conjuntos de regras de censura – um favorável aos pesquisadores e outro favorável à Food and Drug Administration dos EUA – foram aplicados a uma estimativa de sobrevivência livre de progressão (Progression Free Survival, PFS). Em resposta, a estimativa de PFS se alterou drasticamente, aumentando a média no braço experimental de 32 para 43 meses, enquanto o braço de controle permaneceu essencialmente inalterado. Neste comentário, exploramos os motivos pelos quais a PFS mudou tão drasticamente. Apresentamos uma visão geral ampla da censura em ensaios clínicos oncológicos e sugestões para garantir que a PFS seja um parâmetro mais confiável.

MSF pede ao público e a agentes sem fins lucrativos que publiquem custos de ensaios clínicos para melhorar o acesso aos medicamentos para todos

(*MSF urges public and non-profit actors to publish clinical trial costs to improve access to medical products for all*)

MSF, 25 de abril de 2024

<https://msfaccess.org/precedent-setting-move-towards-drug-development-cost-transparency-msf-reveals-cost-its-landmark-tb>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Tags: custo realizar um ensaio clínico, transparência do custo de ensaios clínicos, MSF, TB-PRACTECAL, bedaquilina, tuberculose multiresistente, tratamento da tuberculose

Genebra, 25 de abril de 2024 - Na 5ª conferência da OMS sobre Políticas de Preços Farmacêuticos e Reembolso de hoje, Doctors without borders/Médicos Sem Fronteiras (MSF) apresentou os custos de seu ensaio clínico de destaque TB-PRACTECAL, que ajudou a identificar um regime de tratamento mais curto e

totalmente oral para a tuberculose resistente a medicamentos (TB-DR),* que totalizou 34 milhões de euros. ** Essa é a primeira vez que os custos detalhados de um ensaio clínico particular são compartilhados publicamente, desafiando a falta de transparência em relação ao desenvolvimento de medicamentos e a narrativa pública e política predominante de que os preços altos são necessários para cobrir os altos custos de pesquisa e desenvolvimento (P&D).

O estudo de MSF marca um primeiro passo significativo para aumentar a transparência dos custos de P&D biomédico, o que ajudaria a moldar modelos mais equitativos de P&D e a garantir o acesso global a tratamentos que salvam vidas para as pessoas que precisam deles com urgência.

Com base nessa análise, MSF desenvolveu o '[Transparency CORE](#)', um kit de ferramentas para relatórios de custos de ensaios clínicos, e pede a todos os agentes públicos e sem fins lucrativos que publiquem seus custos de ensaios clínicos e apoiem o desenvolvimento de políticas internacionais para exigir relatórios de custos padronizados [1].

"Esperamos que nossa declaração de custos de ensaios clínicos para identificar um regime aprimorado para a tuberculose resistente a medicamentos sirva como um alerta para que outros agentes públicos e sem fins lucrativos se juntem a nós e compartilhem publicamente seus custos de ensaios clínicos para garantir uma transparência mais ampla nos custos de P&D médica", disse o Dr. Bern-Thomas Nyang'wa, diretor médico de MSF e pesquisador-chefe do ensaio TB-PRACTECAL.

"Incentivamos os financiadores e implementadores de ensaios clínicos a experimentarem nosso '[Transparency CORE toolkit](#)' [2] e a se basearem nele como um guia para facilitar a publicação dos dados de custo. Embora a transparência nos gastos com P&D permaneça em grande parte ilusória, a transparência nos custos de ensaios clínicos é um passo transformador no sentido de expor o que a inovação médica realmente custa e construir um futuro em que o acesso a medicamentos e instrumentos médicos não seja prejudicado por preços altos."

O custo dos ensaios clínicos costuma ser a maior parte do custo geral de P&D de produtos de saúde, mas seus custos reais permanecem não divulgados, sem dados desagregados sobre os custos de P&D biomédico disponíveis publicamente. As [estimativas atuais dos custos totais](#) de P&D [3] para o desenvolvimento de novos medicamentos variam de US\$ 43,4 milhões (€ 40 milhões)*** a surpreendentes US\$ 4,2 bilhões (€ 3,9 bilhões), usando metodologias variadas. As estimativas de custo para ensaios clínicos farmacêuticos de fase 2 e fase 3 oscilam entre US\$ 5 e 142 milhões (€ 4,7 e 133 milhões).

A transparência dos custos dos ensaios clínicos é necessária para informar as políticas de precificação e formas inovadoras de financiar a P&D biomédica. A narrativa pública e política predominante sobre a precificação de produtos médicos ecoa sem críticas a alegação de longa data da indústria farmacêutica de que os preços altos são necessários para recuperar os altos custos de P&D e sustentar a futura inovação. No entanto, [pesquisas](#) demonstraram que não há ligação entre os altos preços dos medicamentos e os gastos da indústria com P&D [4]. Apesar disso, as estimativas de gastos com P&D da indústria farmacêutica ainda são usadas para informar a política de P&D e os debates sobre preços relacionados a produtos médicos. Quando analistas de fora da indústria conseguem ter acesso a informações mais detalhadas sobre os custos de P&D, incluindo contribuições significativas de financiamento dos setores público e setor filantrópico, esse conhecimento informa os debates sobre preços e alimenta o movimento global para baixar os preços.

Durante mais de uma década, o medicamento essencial para a TB, a bedaquilina, que é a espinha dorsal de todos os regimes de

TB-DR, inclusive o regime TB-PRACTECAL, manteve-se fora do alcance das pessoas com TB-DR devido ao seu preço exorbitante. A revelação de uma pesquisa acadêmica de que o investimento público em P&D da bedaquilina era até cinco vezes maior do que o investimento privado foi uma informação fundamental para um [movimento global liderado por ativistas da TB e pela sociedade civil](#) que resultou em uma redução expressiva do preço desse medicamento que salva vidas [5].

"O movimento global que pressionou por uma redução significativa do preço do medicamento para TB que salva vidas, a bedaquilina, demonstrou que a transparência dos custos de P&D pode levar a um maior acesso a instrumentos médicos e ajudar a salvar mais vidas", disse Roz Scourse, assessora de políticas da Campanha de Acesso de MSF. "A afirmação não comprovada, porém dominante, de que os preços altos são necessários para recuperar os altos custos de P&D não pode mais permanecer como uma zona livre de evidências – essa informação é uma peça fundamental do quebra-cabeça da política que pode informar o preço dos produtos médicos e quem tem acesso a eles. Hoje estamos desafiando essa narrativa e mostrando que a publicação dos custos detalhados de ensaios clínicos pode – e deve – ser feita. Solicitamos a todos os atores que financiam e realizam ensaios clínicos – e P&D de forma mais ampla – que divulguem publicamente seus custos, a fim de equipar governos, políticos, pesquisadores, ativistas e comunidades afetadas com as informações vitais necessárias para ter conversas com base em evidências sobre políticas de preços e como podemos garantir que os esforços de P&D biomédico realmente resultem em acesso justo."

Dados minuciosos sobre os custos de ensaios clínicos podem informar ainda mais o projeto de futuras iniciativas de P&D, incluindo incentivos inovadores de P&D e mecanismos de financiamento, especialmente para áreas em que há falta de interesse comercial na falta de mercados lucrativos, como TB, resistência antimicrobiana e patógenos com potencial pandêmico. A transparência sobre os custos detalhados dos ensaios clínicos também pode apoiar o orçamento e o planejamento financeiro dos ensaios clínicos, especialmente no caso de medicamentos sem fins lucrativos ou financiados com recursos públicos, e em ambientes de ensaios clínicos fora de países de alta renda; a falta desses dados impôs um desafio quando o TB-PRACTECAL estava sendo planejado.

"Como a Assembleia Mundial da Saúde este ano marcará o 5º ano desde a implementação da resolução de transparência [6], todos os governos devem tomar medidas urgentes para estabelecer uma legislação que exija a divulgação de custos de P&D desagregados, incluindo os custos de ensaios clínicos, especialmente onde a P&D recebeu financiamento público," disse Scourse.

* O MSF liderou o ensaio clínico randomizado TB-PRACTECAL fase 2b-3, que identificou um novo regime de tratamento para a TB-DR em 2022. Os resultados deste ensaio que foi um destaque levaram a OMS a recomendar um regime de 6 meses, totalmente oral, de bedaquilina, pretomanida, linezolida e moxifloxacina [BPALM] como o tratamento favorito para a TB resistente à rifampicina. Este regime foi adotado para uso em 40 países até agora.

**Os custos totais foram de €33,9 milhões. Embora os resultados principais tenham sido apresentados na conferência PPRI da OMS, os custos detalhados completos do ensaio clínico foram enviados para publicação revisada por pares em um jornal. Na publicação completa, os custos são divididos em 27 categorias de custo, por ano e por local do ensaio, com o intuito de oferecer um alto nível de transparência.

***Baseado nas taxas de conversão de 22 de abril de 2024.

Referências

1. Transparency CORE: Clinical Trial Cost Reporting Toolkit. MSF Access Campaign. April 25, 2024. <https://msfaccess.org/transparency-core-clinical-trial-cost-reporting-toolkit>
2. Transparency CORE: Clinical Trial Cost Reporting Toolkit. MSF Access Campaign. April 25, 2024b.

- <https://msfaccess.org/transparency-core-clinical-trial-cost-reporting-toolkit>
3. Geneva Graduate Institute, Global Health Center. Costs of pharmaceutical R&D. N d. <https://www.knowledgeportal.org/costs-r-d>
4. Angelis, A., Polyakov, R., Wouters, O. J., et al. High drug prices are not justified by industry's spending on research and development. *BMJ*. February 15, 2023; e071710. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071710>
5. Patnaik, P. Johnson & Johnson's patenting and pricing strategy for TB medicine bedaquiline: A cautionary tale for new TB medicines [GUEST ESSAY]. *Geneva Health Files*. October 6, 2023. https://genevahealthfiles.substack.com/p/johnson-and-johnsons-patent-bedaquiline-tb?utm_source=substack&utm_medium=email&utm_content=share
6. Improving the transparency of markets for medicines, vaccines, and other health products. World Health Organization. May 28, 2019. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_R8-en.pdf

Um Novo Olhar nos Valores P de Ensaios Clínicos Randomizados. (*A New Look at P Values for Randomized Clinical Trials*).

van Zwet E, Gelman A, Greenland S, Imbens G, Schwab S, Goodman SN. *NEJM Evid*. 2024;3(1):EVIDoa2300003. doi: 10.1056/EVIDoa2300003.

<https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoa2300003>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(3)*

Tags: valor P em ensaios clínicos, estimações do efeito de uma intervenção

Resumo:

Antecedentes: Examinamos os resultados primários de eficácia de 23.551 ensaios clínicos randomizados do Banco de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas.

Métodos: Estimamos que a grande maioria dos ensaios tem poder estatístico muito menor para efeitos reais do que os 80 ou 90% para os tamanhos de efeito declarados. Consequentemente, as estimativas "estatisticamente significativas" tendem a superestimar seriamente os efeitos reais 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 estar, no Banco de Dados da 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 relatado, a probabilidade do sinal do efeito estar errado e o potencial de previsão do ensaio.

Conclusões: Essa interpretação fornece percepções adicionais sobre o efeito em estudo e pode resguardar os pesquisadores médicos contra interpretações ingênuas do valor P e dimensões do efeito excessivamente otimistas. Como muitos campos de pesquisa sofrem com o baixo poder, nossos resultados também são relevantes fora do campo médico. (Financiado pelo Escritório Americano de Pesquisa Naval)

Características de Pacientes Recebendo Novos Fármacos para Distrofia Muscular em ensaios em comparação com o tratamento de rotina. (*Characteristics of Patients Receiving Novel Muscular Dystrophy Drugs in Trials vs Routine Care*).

Hong D, Avorn J, Wyss R, Kesselheim AS.

JAMA Netw Open. 2024;7(1):e2353094. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.53094

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2814232>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (3)*

Tags: representação de os participantes em ensaios clínicos, ensaios com medicamentos para distrofia muscular, doença de Duchenne

Postos-chave

Pergunta: Quais são as diferenças nas características demográficas e de doença dos pacientes que recebem medicamentos novos para distrofia muscular de Duchenne (DMD) em ensaios clínicos em comparação com os ambientes de tratamento de rotina?

Descobertas: Nesse estudo transversal de 223 pacientes em tratamento de rotina e 106 pacientes em ensaios clínicos, os

pacientes aos quais foram prescritos novos tratamentos para DMD durante o tratamento de rotina estavam em fases mais avançadas da doença e eram mais velhos do que aqueles em ensaios clínicos. Os pacientes de tratamento de rotina interromperam o tratamento após aproximadamente 7 meses, e os pagadores arcaram com despesas consideráveis por esses medicamentos.

Significado: Essas descobertas indicam que os novos medicamentos para tratar a DMD são caros e frequentemente interrompidos em ambientes de tratamento de rotina, o que justifica um estudo mais detalhado sobre se os altos custos dos

medicamentos são acompanhados por benefícios clínicos correspondentes.

Resumo:

Importância: A Food and Drug Administration dos EUA aprovou o eteplirsen para a distrofia muscular de Duchenne (DMD) em 2016 com base em um estudo fundamental e controverso que demonstrou um efeito limitado na medida substituta da produção de distrofina. Outros tratamentos para DMD da mesma classe continuaram.

Objetivo: Avaliar como os pacientes que recebem novos tratamentos para DMD em contextos clínicos pós-aprovação se comparam aos pacientes em ensaios clínicos.

Desenho, cenário e participantes: Esse estudo transversal coletou dados sobre pacientes que iniciaram 1 de 4 novos tratamentos para DMD (eteplirsen, golodirsen, viltolarsen e casimersen) utilizando bancos de dados nacionais de pedidos de indenização de pacientes com seguro comercial (Merative MarketScan e Optum's Clinformatics Data Mart Database [CDM]) e pacientes do Medicaid entre 19 de setembro de 2016 e 31 de março de 2022. Os pacientes foram monitorados por um ano após a data do primeiro uso de qualquer tratamento novo para DMD. Além disso, os pacientes em ensaios de medicamentos essenciais para DMD foram selecionados para comparação.

Exposições: Idade, sexo, raça e etnia, região e fase da DMD dos pacientes que recebiam o novo tratamento para DMD.

Principais resultados e métricas: O resultado principal foi o custo de assistência médica e a descontinuação do medicamento, medidos por meio de estatísticas descritivas.

Resultados: Foi identificado um total de 223 pacientes de cuidados de rotina iniciando novos medicamentos para DMD (58 no MarketScan, 35 no CDM e 130 no Medicaid). Entre os 106 pacientes dos ensaios principais, a média (DP) de idade foi de 8,5 (2,0) anos (intervalo, 4,0-13,0 anos), que era mais jovem do que a média de idade dos pacientes em tratamento de rotina (MarketScan: 13,7 [7,0] anos [intervalo, 1,8-33,3 anos; $P < .001$]; CDM: 11,9 [5,7] anos [intervalo, 0,6-23,6 anos; $P < .001$]; Medicaid: 13,4 [6,5] anos [intervalo, 1,8-46,1 anos; $P < .001$]). A proporção de pacientes do sexo feminino identificadas em ambientes clínicos pós-aprovação foi de 2,9% ($n = 1$) no CDM (vs. 34 pacientes do sexo masculino [97,1%]) e 1,5% ($n = 2$) no Medicaid (vs. 128 pacientes do sexo masculino [98,5%]), o que não foi diferente dos ensaios pivotais. Enquanto quase todos os pacientes nos ensaios pivotais tinham DMD estágio 1 ou 2 da doença quando iniciaram os tratamentos com DMD (103 [97,2%]), no cenário clínico pós-aprovação, um pouco mais de um terço dos pacientes estava na fase 3 ou 4 da doença (MarketScan, 17 [36,2%; $P < .001$]; CDM, 13 [41,9%; $P < .001$]; Medicaid, 54 [47,0%; $P < .001$]). O custo do pagador para novos tratamentos de DMD variou entre os bancos de dados, com uma média (DP) de US\$ 634.764 (US\$ 607.101) no MarketScan, US\$ 482.749 (US\$ 582.350) no CDM e US\$ 384.023 (US\$ 1.165.730) no Medicaid.

Conclusões e relevância: Esses achados levantam questões sobre a tradução dos resultados dos ensaios de medicamentos para DMD para os ambientes de tratamento de rotina, com os pacientes em tratamento de rotina interrompendo o tratamento em um ano e os financiadores arcando com despesas significativas com esses medicamentos. São necessários mais dados sobre se esses altos custos são acompanhados por benefícios clínicos correspondentes.