

Boletim Fármacos: *Ensaio Clínicos*

Boletim eletrônico para fomentar

O acesso e o uso adequado de medicamentos

<http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/>



**SALUD
Y FÁRMACOS**

Volume 2, número 1, fevereiro de 2024



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

Editores

Fernando Hellmann, Brasil
Núria Homedes Beguer, EUA

Assessores de Ensaios Clínicos

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

Assessor de Publicidade e Promoção

Adriane Fugh-Berman

Correspondentes

Rafaela Sierra, América Central
StevenOrozco Arcila, Colômbia
Raquel Abrantes, Brasil
Renato Ferreira da Silva, Portugal

Equipe de Tradutores

Antônio Menezes
Corina Bontempo Duca de Freitas
Fernando Hellmann

Webmaster

People Walking

Editores Associados

Albert Figueras, Espanha
Alejandro Goyret, Uruguai
Anahí Dresser, México
Benito Marchand, Equador
Bruno Schlemper Junior, Brasil
Albin Chaves, Costa Rica
Duilio Fuentes, Peru
Eduardo Hernández, México
Federico Tobar, Panamá
Filipe Carvalho Matheus, Brasil
Francisco Debessa 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 2833-0463 DOI: 10.5281/zenodo.10534937

Índice

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(1)

Novidades sobre a Covid

Análise forense das 38 mortes de participantes no Relatório Interino de 6 Meses do Ensaio Clínico da Vacina de mRNA BNT162b2 da Pfizer/BioNTech.	
Corinne Michels, Daniel Perrier, Jeyanthi Kunadhasan et al.	1
Pfizer-BioNTech e a ocultação de dados nos ensaios clínicos da vacina da COVID-19	
Laura Rangel Ybarra	1
Revisão ética de pesquisas durante a pandemia da COVID-19: Um estudo internacional	
Fabio Salamanca-Buentello, Rachel Katz, Diego S. Silva, Ross E.G. Upshur, Maxwell J. Smith	2
Perfil dos protocolos de ensaios clínicos sobre Covid-19 com participação da Fiocruz	
Vilênia Toledo de Souza	2
O caso dos testes de desafio em humanos na COVID-19	
Drewett GP.	3

Globalização e Ensaios Clínicos

A indústria farmacêutica demanda mais ensaios clínicos na atenção primária	
Lidia Ramírez	3

Ensaios Clínicos e Ética

Consulta pública sobre uma versão revisada do projeto da Declaração de Helsinque	
World Medical Association	4
Podemos confiar nos resultados dos ensaios clínicos?	
Salud y Fármacos	5
Ética em pesquisa: Novos desafios, velhos dilemas?	
Roitman, Adriel Jonas.	6
Uma revisão de escopo da literatura contendo casos de ética e integridade em pesquisa	
Armond ACV, Gordijn B, Lewis J. et al.	7
Levantando preocupações com aprovações éticas questionáveis - um estudo de 456 estudos do Instituto Hospitalar Universitário Mediterrâneo de Infecções	
Frank F, Florens N, Meyerowitz-katz G. et al.	7
Avaliando o risco, o benefício e os resultados para os pacientes no desenvolvimento de medicamentos: Uma Década de Ensaios Clínicos com ramucirumab.	
Khan A, Khan H, Hughes G et al	8
Ensaios Clínicos em crianças: muitos resultados não são relatados	
Rev Prescrire 2023; 32 (250): 195	8
Poucos ensaios randomizados sobre prevenção de parto prematuro aderem aos critérios de utilidade predefinidos.	
van 't Hooft J, van Dijk CE, Axfors C, Alfirevic Z, Oudijk MA, Mol BWJ, Bossuyt PM, Ioannidis JPA.	9
O Invima suspendeu um estabelecimento em Cali que fazia estudos clínicos em humanos sem autorização	
Semana, 6 de agosto de 2023	10
Organismo de vigilância dos EUA suspende os estudos em um centro psiquiátrico de Nova York, após suicídio de uma participante	
Ellen Barry	11
Re-equilibrando os interesses comerciais e públicos para priorizar aspectos biomédicos, sociais e ambientais na saúde ao definir e administrar conflitos de interesse	
Barbara K. Redman	13

Comitês de Ética em Pesquisa

Situação Atual dos Comitês de Ética em Pesquisa em Seres Humanos na América Latina Santos Castro C B, Bravo Pesántez CE	13
Como pode ser explicado o fracasso no desenvolvimento de medicamentos oncológicos Salud y Fármacos	14
México. Conflitividade ética em protocolos farmacológicos Nelson Eduardo Alvarez Licona, María de la luz Sevilla González	15

Políticas, Regulação, Registro e Disseminação de Resultados

Registrando a transparência: a criação da plataforma internacional de registro de ensaios clínicos pela organização mundial de saúde (2004-2006) Fernández-González, L.	15
Europa. Preparando um caminho para possibilitar ensaios clínicos coordenados em emergências de saúde pública na EU EMA, 25 de julho de 2023	16
Melhorando a transparência de ensaios clínicos na UE Rosa Castro	17
A Europa simplifica o acesso médico ao seu banco de dados de ensaios clínicos Redacción Médica, 6 de outubro de 2023	18
Consentimento simplificado em estudos randomizados em cluster: O novo Regulamento de Ensaios Clínicos da UE não fornece orientação suficiente Goldstein C E, van der Graaf R.	19
Colômbia. XI Diálogo Nacional Sobre Ética em Pesquisa. A política pública e o cultivo das emoções (outubro 26 e 27 de 2023) César Núñez	19
Espanha. Formar-se em ética de pesquisa. Quem se importa? Inmaculada de Melo Martín	20
Reino Unido: Novo esquema de notificação simplificada para ensaios clínicos de menor risco marca o início da revisão da regulamentação da Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA). O esquema visa assegurar que ensaios clínicos de menor risco sejam processados pela MHRA em menos de 14 dias. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 12 de outubro de 2023	21
A FDA emite aviso por falta de apresentação de resultados de ensaios clínicos Salud y Fármacos	22
A Heterogeneidade e utilidade do compartilhamento de pacotes de dados de participantes individuais por empresas farmacêuticas Hopkins AM, Modi ND, Abuhelwa AY, et al	23
A divulgação de dados de subgrupos idosos em ensaios clínicos de registro de câncer de mama entre 2012 e 2021 Eochagain CM, Battisti NML.	23
A Diretriz da FDA sobre o consentimento informado na investigação clínica Salud y Fármacos	24
Considerações sobre a condução de ensaios clínicos de produtos médicos durante grandes disrupções devido a desastres naturais e emergências de saúde pública FDA, setembro 2023	27
FDA emite um esboço de orientações para evidências confirmatórias em ensaios clínicos FDA, 18 de setembro de 2023	27
México. A regulamentação dos ensaios clínicos e das pesquisas garante benefícios e resultados: Alcocer Varela Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 1 de agosto de 2023	28

Recrutamento, Consentimento Informado e Perspectivas dos Pacientes	
Considerações bioéticas sobre incentivos para participantes voluntários saudáveis em pesquisas de Fase I	
Maria de la Luz Casas Martínez.	29
O Alzheimer, ensaios clínicos, e o consentimento informado	
Salud y Fármacos	29
Gestão dos Ensaios Clínicos, Metodologia, Custos e Conflitos de Interesse	
Demonstrar a eficácia de um tratamento	
Rev Prescrire 2023; 32 (249): 162-165	31
O que tem no placebo?	
Maryanne Demasi, Tom Jefferson	34
Oncologia de Senso Comum: resultados que importam	
Booth CM, Sengar M, Goodman A et al,	36
O tratamento dos grupos de controle nos ECRs oncológicos deve ser adequado	
Salud y Fármacos	38
Como podem melhorar os ensaios clínicos randomizados em oncologia?	
Neil Osterweil	39
A futilidade nos ensaios clínicos: o caso de RACECAT	
Salud y Fármacos	40
Quebra de cegamento não intencional em ensaios clínicos em doenças reumáticas	
Cody Bruggemeyer, Desh Nepal, Michael Putman	41
Fraquezas no uso de dados históricos no grupo de controle	
Salud y Fármacos	42
Uso de dados existentes para aprovações regulatórias	
Salud y Fármacos	43
Como melhorar as revisões sistemáticas	
Salud y Fármacos	44
Reflexões de ANMAT sobre Ensaios Clínicos Descentralizados	
ANMAT, julho 2023	45

Novidades Sobre a Covid

Análise forense das 38 mortes de participantes no Relatório Interino de 6 Meses do Ensaio Clínico da Vacina de mRNA BNT162b2 da Pfizer/BioNTech. (*Forensic analysis of the 38 subject deaths in the 6-Month Interim Report of the Pfizer/BioNTech BNT162b2 mRNA Vaccine Clinical Trial.*)

Corinne Michels, Daniel Perrier, Jeyanthi Kunadhasan et al.

International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research, 2023;3(1), 973-1008. <https://doi.org/10.56098/ijvtp.v3i1.85>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: viés de publicação de ensaios clínicos, vacinas de mRNA, vacinas da Pfizer, vacinas da BioNTech, minimização de eventos adversos em publicações de medicamentos, relato incompleto de ensaios clínicos.

Resumo

A análise oferecida aqui é única, pois representa o primeiro estudo baseado nos dados originais do ensaio clínico da vacina mRNA BNT162b2, produzida pela Pfizer/BioNTech (CA4591001), a ser realizado por um grupo não filiado ao patrocinador do ensaio. Nosso estudo é uma análise forense dos 38 participantes do ensaio que morreram entre 27 de julho de 2020, data de início da Fase 2/3 do ensaio clínico, e 13 de março de 2021, a data de término dos dados do Relatório Intermediário de 6 meses. A Fase 2/3 do ensaio envolveu 44.060 indivíduos que foram distribuídos igualmente em dois grupos que receberam ou a Dose 1 da vacina de mRNA BNT162b2, ou o controle Placebo (solução salina normal 0,9%).

Na Semana 20, quando a vacina de mRNA BNT162b2 recebeu a Autorização de Uso Emergencial da FDA dos EUA, aos indivíduos do braço placebo foi oferecida a opção de serem vacinados com BNT162b2. Quase todos aceitaram.

Surpreendentemente, uma comparação do número de mortes de participantes por semana durante as 33 semanas deste estudo não encontrou diferença expressiva entre o número de mortes entre os participantes vacinados e entre os participantes que receberam placebo nas primeiras 20 semanas do ensaio, a parte controlada com placebo.

Após a Semana 20, à medida que os indivíduos do grupo placebo foram desvendados e vacinados, as mortes entre indivíduos ainda não vacinados desse grupo diminuíram e, por fim, estabilizaram-se. As mortes entre indivíduos vacinados com BNT162b2 continuaram na mesma taxa. Nossa análise revelou inconsistências entre os dados dos indivíduos listados no Relatório Intermediário de 6 meses e as publicações de autoria dos administradores do centro de ensaios da Pfizer/BioNTech. Mais importante ainda, encontramos evidências de um aumento de mais de 3,7 vezes no número de mortes devido a eventos cardiovasculares em indivíduos vacinados com BNT162b2 em comparação com indivíduos que receberam placebo. Este considerável evento adverso não foi relatado pela Pfizer/BioNTech. Possíveis causas para essas inconsistências em dados foram identificadas.

Pfizer-BioNTech e a ocultação de dados nos ensaios clínicos da vacina da COVID-19

Laura Rangel Ybarra

Bilbaohiria, 29 de outubro de 2023

<https://bilbaohiria.com/actualidad/pfizer-biontech-y-la-ocultacion-de-datos-en-los-ensayos-clinicos-de-la-vacuna-covid-19/>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Tags: vacinas de COVID-19, vacinas da Pfizer, vacinas da BioNTech, relato incompleto de estudos clínicos.

A credibilidade das empresas farmacêuticas tem sido, em várias ocasiões, objeto de debate na comunidade científica. A análise recente do atraso na notificação de mortes associadas à vacina BNT162b2 da Pfizer-BioNTech lançou mais dúvidas sobre essa questão.

A autorização emergencial concedida pela FDA tem sido a pedra angular da vacinação global contra a COVID-19. No entanto, a transparência na divulgação de dados é fundamental para a confiança do público. Essa história, com suas reviravoltas e revelações, destaca a importância de uma análise completa e transparente.

O relatório que mudou tudo

Uma análise publicada no *International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research* revelou um aumento de 3,7 vezes no número de mortes cardíacas entre os participantes do estudo que receberam a vacina. Como é possível que os órgãos reguladores e o público não tenham conhecimento desses dados?

Corinne Michels, Ph.D., professora emérita de biologia no Queens College, Nova York, liderou uma equipe de pesquisadores que conduziu o que é descrito como o primeiro exame independente dos dados originais do ensaio clínico da vacina contra a COVID-19 da Pfizer-BioNTech.

O que eles descobriram Entre 13 de março de 2020 e 27 de julho de 2020, foram registradas 38 mortes. O estudo envolveu 44.060 participantes, metade dos quais recebeu uma dose de BNT162b2 e a outra metade um placebo.

O que chama a atenção é o fato de que 20 semanas após a FDA emitir a EUA (Autorização de Uso Emergencial) para a vacina, os participantes do grupo placebo puderam mudar para o grupo vacinado. Esse ato de "desvinculação" é incomum e geralmente ocorre quando os benefícios do medicamento são tão óbvios que não tratar os participantes se torna antiético.

No entanto, surgiu algo intrigante: após 33 semanas, os dados não mostraram diferença significativa nas mortes entre os grupos vacinado e placebo durante as primeiras 20 semanas do estudo.

A ética por trás da quebra do cegamento

O processo de "desmascaramento" normalmente se baseia na segurança e na eficácia do produto para atingir determinados objetivos. Nesse caso, as condições para esse ato não estavam claras. Foi uma medida ética? Ou havia outros fatores em jogo?

Quando se pensa em ensaios clínicos, imagina-se a busca incessante pela verdade científica. Entretanto, como em uma novela de detetives, as coisas nem sempre são o que parecem.

O ato de quebra do cegamento, normalmente ditado por um projeto ético, torna-se um pouco mais obscuro aqui. Nesse caso,

o estudo mostrou que não havia diferença nas taxas de mortalidade. Então, esse ato foi prematuro ou justificado?

Conclusão

A transparência na pesquisa e na publicação de ensaios clínicos é essencial para manter a confiança do público em vacinas e tratamentos. A retenção de dados, seja ela intencional ou não, pode ter consequências graves não apenas para a reputação de uma empresa, mas também para a saúde global. Como sociedade, devemos exigir e priorizar a transparência e a integridade em todos os níveis de pesquisa e desenvolvimento farmacêutico. Afinal de contas, quando se trata de saúde pública, cada detalhe conta.

Revisão ética de pesquisas durante a pandemia da COVID-19: Um estudo internacional

(*Research ethics review during the COVID-19 pandemic: An international study*)

Fabio Salamanca-Buentello, Rachel Katz, Diego S. Silva, Ross E.G. Upshur, Maxwell J. Smith
medRxiv 2023.09.24.23296056; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.09.24.23296056> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: CEPs em situações de emergência, ajustes no funcionamento dos CEPs em casos de emergências de saúde pública, colaboração entre os CEPs, CEPs e resposta à pandemia

Resumo

Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) ao redor do mundo enfrentaram grandes desafios durante a pandemia da COVID-19. Havia uma necessidade de conciliar uma resposta rápida com uma avaliação rigorosa dos protocolos de pesquisa de alto risco, tudo em um contexto de considerável incerteza. Este estudo avaliou as experiências e o desempenho dos CEPs durante a pandemia.

Realizamos uma pesquisa on-line anônima, transversal e global com presidentes (ou seus delegados) de CEPs que estavam envolvidos na revisão de protocolos de pesquisa relacionados à COVID-19 após março de 2020. A pesquisa foi realizada de outubro de 2022 a fevereiro de 2023 e consistiu de 50 itens, com oportunidades para dar respostas abertas.

Duzentos e três participantes [130 de países de alta renda (HICs) e 73 de países de baixa e média renda (LMICs)] responderam à nossa pesquisa. Os respondentes vieram de diversas entidades e organizações de 48 países (19 HICs e 29 LMICs) espalhados por todas as regiões da Organização Mundial da Saúde. As respostas mostram que pequena parcela do aumento do financiamento global para pesquisas sobre a COVID-19 foi alocado à operação

de CEPs. Poucos CEPs tinham políticas internas pré-existent para abordar a operação durante emergências de saúde pública, mas quase metade usava as diretrizes existentes. A maioria dos CEPs modificaram os procedimentos existentes ou projetaram e implementaram novos procedimentos, mas não avaliaram o sucesso dessas mudanças. A grande maioria dos participantes endossaram a implementação permanente de várias delas. Poucos CEPs adicionaram novos membros, mas consultaram especialistas não-membros, com quórum geralmente alcançado. A colaboração entre os CEPs não foi frequente, mas as revisões realizadas por diferentes CEPs foram reconhecidas e validadas. O volume de revisões aumentou durante a pandemia, com estudos relacionados à COVID-19 sendo priorizados. A maioria das revisões de protocolos foi relatada como tendo levado menos de três semanas. Um terço dos entrevistados relatou pressão externa sobre seus CEPs vindo de diferentes partes interessadas para aprovar ou rejeitar protocolos específicos relacionados à COVID-19.

Membros de CEPs enfrentaram desafios significativos para manter seus comitês funcionando durante a pandemia. Nossas descobertas podem informar como os CEPs devem abordar futuras emergências de saúde pública. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo internacional do gênero relacionado à COVID-19.

Perfil dos protocolos de ensaios clínicos sobre Covid-19 com participação da Fiocruz

Vilênia Toledo de Souza

Revista de Saúde Colectiva 2023; 33 e33016, • <https://doi.org/10.1590/S0103-7331202333016>

<https://www.scielo.br/j/physis/a/pGyVpntqXTKjbggB8tDhKfH/> (de livre acesso em português)

Resumo

Objetivo: Identificar a atuação da Fiocruz em estudos clínicos relacionados à Covid-19. Analisar as diferentes terminologias utilizadas para se referir à participação da Fiocruz. Mapear a região desses estudos. Mensurar a quantidade dos estudos aprovados nas plataformas de registro de estudos clínicos e bases ético-regulatórias. Dentre estes, analisar as características

metodológicas e de boas práticas dos protocolos dos estudos intervencionais.

Métodos: Foram revisadas as bases de dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), *ClinicalTrials.gov*, *International Clinical*

Trials Registry Platform (IERCP), *US Food and Drug Administration* (FDA) e Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI).

Resultados: Foram encontrados 53 estudos clínicos sobre Covid-19 com a participação da Fiocruz em 39 destes como instituição proponente. Dentre os 53 estudos, 19 estão em plataformas de registro. Sobre os estudos intervencionais registrados, cinco são de prevenção e nove de tratamento. A intervenção mais analisada nestes estudos foi cloroquina/hidroxicloroquina. Observou-se

ainda maior concentração dos estudos clínicos na Região Sudeste, com o total de 37.

Conclusão: Foram analisadas algumas limitações no delineamento metodológico que podem afetar o alcance dos estudos. Espera-se que os dados obtidos sejam utilizados para orientação futura de estudos clínicos sobre Covid-19 com participação da Fiocruz.

O caso dos testes de desafio em humanos na COVID-19

(*The Case for Human Challenge Trials in COVID-19*)

Drewett, G.P.

Bioethical Inquiry (2023). <https://doi.org/10.1007/s11673-023-10309-9>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: infectar seres humanos para fazer pesquisa, infecção humana controlada, ética da infecção humana controlada, pandemia por covid

Resumo

A pandemia de COVID-19 exigiu que pesquisas rápidas fossem feitas para ajudar na compreensão da doença e no desenvolvimento de novos tratamentos. Uma opção é a realização de testes de infecção humana controlada (CHITs).

Neste artigo, examino a história da infecção humana deliberada e dos CHITs e sua utilização antes da pandemia da COVID-19, as principais considerações éticas à volta dos CHITs no cenário da COVID-19, uma análise dos principais critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a aceitabilidade ética dos estudos de desafios humanos da COVID-19 e uma revisão dos dois CHITs da COVID-19 que já foram iniciados, sua conformidade com os critérios da OMS entre outras considerações éticas.

Globalização e Ensaios Clínicos

A indústria farmacêutica demanda mais ensaios clínicos na atenção primária

Lidia Ramírez

The Objective, 14 de setembro de 2023

<https://theobjective.com/sanidad/2023-09-14/industria-farmaceutica-ensayos-clinicos-atencion-primaria/>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Os ambulatorios participam de apenas 7,5% de todos os estudos médicos desse tipo.

A indústria farmacêutica está procurando levar os estudos clínicos para os ambulatorios. Embora a Espanha seja um dos países líderes em pesquisa, a atenção primária participa de apenas 7,5% de todos os estudos clínicos, de acordo com José Ramón Luis-Yagüe, Diretor de Relações com as Comunidades Autônomas da Farmaindustria.

"Temos um enorme potencial, com uma rede de cuidados primários que ninguém mais tem, o que nos dá um enorme potencial para desenvolver ensaios clínicos", disse Luis-Yagüe, que enfatizou que a Espanha é o "lugar ideal" para desenvolver essa atividade de pesquisa, pois tem mais de 3.000 centros de saúde, 50.000 profissionais e 100% de cobertura da população.

A esse respeito, o executivo da Farmaindustria, no 16º seminário para jornalistas organizado anualmente pela associação de empregadores, indicou que regiões como Andaluzia, Catalunha e Comunidade Valenciana já estão imersas em testes clínicos em ambulatorios, embora ele tenha enfatizado que tanto a indústria quanto todas as administrações "estão comprometidas" com o desenvolvimento desse projeto a prazo médio para longo.

Entre os 7,5% de ensaios clínicos já em andamento em ambulatorios, José Ramón Luis-Yagüe destaca os relacionados a vacinas, hipertensão arterial, cardiologia, ginecologia e até oncologia. "A atenção primária pode participar da maioria das áreas terapêuticas", diz ele, enfatizando que a estrutura estratégica de 2019 para APS "já fala da necessidade de impulsionar a pesquisa clínica em APS".

Para isso, a Farmaindustria desenvolveu um projeto para promover a pesquisa na atenção primária que inclui critérios de melhores práticas para a realização de ensaios clínicos, além de analisar as barreiras, ameaças e pontos fortes do sistema ambulatorial espanhol em termos de pesquisa. "Criamos um grupo de especialistas que inclui as três sociedades científicas, Semfyc, Semergen e SEMG, bem como nove empresas farmacêuticas. Um total de 50 especialistas trabalharam nesse projeto para elaborar o Guia", disse o Diretor de Relações com as Comunidades Autônomas da Farmaindustria, que enfatizou que "os médicos de família terão de ser treinados para trabalhar em pesquisa clínica", algo que foi recebido "com grande aceitação" por todos os profissionais. O projeto será apresentado em 23 de novembro em Málaga.

Quase 600 testes clínicos até setembro (202)

Por outro lado, a associação de empregadores destacou os quase 600 ensaios clínicos que foram aprovados no atendimento hospitalar até setembro de 2023. Em 2022, houve um total de 924, tornando a Espanha um dos países líderes em pesquisa por mais um ano, disse Amelia Martín Uranga, diretora de Pesquisa Clínica e Translacional da Farmaindustria.

Isso é algo que se choca com o atraso no acesso a novos medicamentos na Espanha, que é de 629 dias, e com a perda de competitividade europeia em relação a outros mercados. Enquanto a região da Ásia-Pacífico aumentou sua participação de 4% para 15% em uma década, a Europa diminuiu sua participação de 31% para 23% nos últimos 15 anos.

A esse respeito, Juan Yermo, diretor geral da Farmaindustria, explicou que desde dezembro eles estão trabalhando em conjunto com o governo no Plano Estratégico para a Indústria Farmacêutica para "unir" esforços e "avançar" na pesquisa clínica. "Esperamos aproveitar a oportunidade da Espanha de se tornar um centro de inovação e medicamentos estratégicos", acrescentou, observando que, para melhorar essas capacidades produtivas, a primeira coisa necessária são incentivos regulatórios para não espantar investidores estrangeiros.

Por fim, Yermo destacou que um em cada cinco euros do setor industrial vem da indústria farmacêutica. Pela primeira vez, o setor farmacêutico se consolidou como o principal exportador de produtos da Espanha em 2022. Dessa forma, as "especialidades farmacêuticas" ultrapassaram os veículos automotores como as principais exportações de mercadorias espanholas e, de representar cerca de 13.000.000 de euros em 2019 (5,1% do total), subiram para mais de 25.000.000 em 2022 (9,6%).

Nota de Salud y Fármacos: Vale a pena lembrar que, quando as agências reguladoras aprovam novos medicamentos para comercialização, elas o fazem com conhecimento limitado de seu perfil de segurança. Foi documentado que as retiradas de medicamentos devido a problemas de segurança ocorrem durante os primeiros sete anos, portanto, novos medicamentos são desencorajados até terminar esse período, embora sempre haja exceções (por exemplo, quando não há tratamento alternativo). Por outro lado, muitos ensaios clínicos desnecessários estão sendo realizados e uma boa parte deles é mal planejada. Talvez devêssemos começar a questionar se, nessas circunstâncias, seja aconselhável recomendar ensaios clínicos financiados pela indústria e se não seria mais útil fazer exigências à indústria e estabelecer sistemas para garantir que apenas os ensaios necessários e bem projetados sejam realizados.

Ensaios Clínicos e Ética

Consulta pública sobre uma versão revisada do projeto da Declaração de Helsinque (Public consultation on a draft revised version of the Declaration of Helsinki)

World Medical Association, janeiro de 2024.

<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/public-consultation-on-a-draft-revised-version-of-the-declaration-of-helsinki/>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Tags: Declaração de Helsinque. Consulta Pública. Ética em pesquisa. Associação Médica Mundial.

Antecedentes

A Associação Médica Mundial desenvolveu a Declaração de Helsinque como um conjunto de princípios éticos para pesquisas médicas envolvendo participantes humanos, em resposta às atrocidades cometidas por médicos em pesquisas médicas antiéticas durante a Segunda Guerra Mundial. Desde que a Associação Médica Mundial adotou a Declaração de Helsinque pela primeira vez em 1964, pesquisadores, comitês de ética e governos ao redor do mundo agora confiam nos princípios duradouros de alto nível do documento para orientar considerações éticas fundamentais e tomada de decisões.

Para garantir que a Declaração de Helsinque continue a cumprir seu propósito e aborde os desafios éticos em evolução na comunidade global de pesquisa, a Associação Médica Mundial convida a revisões periódicas do documento. Dado que o documento foi revisado pela última vez em 2013 e estava programado para uma revisão de rotina até 2023, a Associação Médica Mundial nomeou um novo grupo de trabalho[1] para facilitar a revisão atual da Declaração de Helsinque.

O processo de revisão é projetado para ser colaborativo, transparente e inclusivo. Os esforços do grupo de trabalho são

informados por reuniões regionais e temáticas ao longo de dois anos, onde questões são discutidas por especialistas locais e internacionais, bem como audiências envolvidas com opiniões diversas. As edições resultantes dos princípios propostos pelo grupo de trabalho são, por fim, divulgadas globalmente para períodos de comentários públicos para feedback.

Para maximizar a contribuição de todos os interessados e do público, estamos fornecendo dois períodos de comentários públicos separados. Um período de comentários públicos da fase 1 está ocorrendo agora para abordar questões das primeiras reuniões regionais, e um período de comentários da fase 2 seguirá na primavera (outono no hemisfério sul), quando temas adicionais forem abordados.

Aberto agora: Período de Comentários Públicos da Fase 1
As edições propostas até o momento pelo grupo de trabalho estão agora disponíveis para comentários públicos. Para enviar seus comentários ou os comentários da sua organização, [baixe o documento de comentários públicos da fase 1](#) e preencha quaisquer comentários na terceira coluna. Se desejar oferecer edições específicas para consideração, indique o novo texto proposto com negrito sublinhado. Indique quaisquer exclusões propostas com um traço. Você também pode deixar quaisquer comentários gerais ou abrangentes no topo do documento.

Certifique-se de que todos os comentários estejam devidamente atribuídos, incluindo seu nome, cargo e organização, que serão incluídos no documento de comentários publicado. Comentários sem atribuição não serão considerados. Por fim, envie o documento preenchido para doh@wma.net até 7 de fevereiro de 2024.

Consideração para Adoção: Reunião da Assembleia Geral em Helsinque, Finlândia.

O grupo de trabalho pretende recomendar uma versão final atualizada da Declaração de Helsinque ao Comitê de Ética

Médica da Associação Médica Mundial, e o documento está previsto para ser considerado pelo Conselho e pela Assembleia Geral em Helsinque, Finlândia, em outubro de 2024.

[1] O grupo de trabalho inclui Membros Constituintes da Associação Médica Mundial de Bangladesh, Bélgica, Brasil, China, Dinamarca, Finlândia, Alemanha, Israel, Itália, Japão, Malásia, Países Baixos, Nigéria, África do Sul, Taiwan, Reino Unido, Estados Unidos (presidente), Uruguai, Vaticano e Membros Associados da Associação Médica Mundial.

Podemos confiar nos resultados dos ensaios clínicos?

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(1)

Tags: informar incorretamente os resultados de ensaios clínicos, fraude em medicina, fraude em ensaios clínicos, ensaios zumbis, revisões sistemáticas incluem ensaios clínicos fraudulentos, saúde da mulher, ácido tranexâmico

Em 18 de julho de 2023, a Nature publicou um artigo que tenta descrever a extensão da fraude na pesquisa clínica e o impacto que isso pode ter nas orientações clínicas e na saúde dos pacientes [1].

A continuação, alguns dos pontos que chamaram mais a nossa atenção:

John Carlisle, um anestesista que trabalha no sistema nacional de saúde do Reino Unido e edita a revista *Anesthesia*, decidiu (em 2017) analisar todos os artigos que relatam ensaios clínicos randomizados e reuniu mais de 500 em três anos [2]. Ele conseguiu obter dados de participantes individuais de 150 ensaios clínicos randomizados e, depois de analisar todas as informações, concluiu que 44% dos artigos incluíam dados incorretos (cálculos incorretos, números ou cifras duplicados, resultados estatísticos impossíveis); e 26% dos artigos tinham tantos problemas que os resultados não eram confiáveis (os autores eram incompetentes ou haviam inventado os dados). Carlisle se refere a esses estudos como "estudos zumbis" porque eles parecem ser pesquisas confiáveis, mas não são. Mais tarde, ele descobriu que, sem acesso aos dados individuais, era impossível detectar esses "estudos zumbis", o que impedia que fossem detectados por revisores e editores de periódicos.

Embora Carlisle tenha rejeitado todos os artigos sobre ensaios com zumbis, eles acabaram sendo publicados em outros periódicos, em alguns casos com dados diferentes dos que ele havia visto.

Carlisle concluiu que os periódicos médicos devem assumir que todos os artigos podem conter informações incorretas e que os editores devem ter acesso aos dados individualizados dos participantes de estudos clínicos randomizados antes de publicar tais artigos.

Vários pesquisadores documentaram problemas semelhantes em outros campos da medicina, por exemplo, saúde da mulher, pesquisa sobre dor, saúde óssea e covid-19. Alguns afirmam que entre um quarto e um terço dos estudos clínicos contêm dados inventados.

O problema é que esses ensaios clínicos conflitantes são frequentemente incluídos em revisões sistemáticas e meta-análises e, em seguida, incorporados às orientações clínicas.

Ben Mol, especialista em obstetrícia e ginecologia baseado na Austrália, diz que de 20 a 30% dos ensaios clínicos randomizados incluídos em revisões sistemáticas relacionadas a intervenções voltadas para a saúde da mulher são suspeitos.

É aceito que sempre houve fraude na medicina. Ian Roberts, em 2005, escreveu uma revisão sistemática sobre o uso de bebidas açucaradas após lesão cerebral traumática, mas teve que se retratar quando começaram a surgir suspeitas sobre três dos estudos que ele havia incluído.

Mais de 100 estudos de um autor japonês foram retratados, mas 27 deles ainda são citados em 88 revisões sistemáticas e diretrizes clínicas, incluindo as orientações recomendadas pelo governo japonês para o tratamento da osteoporose [3]. Se os ensaios clínicos desse autor tivessem sido excluídos, os resultados das revisões sistemáticas teriam sido diferentes.

Uma revisão da Cochrane sobre ensaios clínicos de ivermectina para tratar a covid-19 afirmou que 40% dos ensaios clínicos randomizados não eram confiáveis [4].

Tanto Ian Roberts quanto Ben Mol identificaram ensaios clínicos fraudulentos sobre o uso de ácido tranexâmico para interromper o sangramento excessivo após o parto, um problema que afeta 14 milhões de mulheres anualmente, das quais 70.000 morrem.

Em 2016, Roberts analisou 26 ensaios clínicos com ácido tranexâmico para essa indicação e disse que muitos deles eram problemáticos (randomização fraca, parágrafos semelhantes, inconsistência nos dados etc.) [5]. Quando ele solicitou dados individualizados, os pesquisadores não se dispuseram a compartilhá-los. Essa proliferação de estudos fraudulentos pode ter ocorrido porque os pesquisadores viram que um grande estudo estava sendo feito e decidiram realizar outros menores, cópias ruins, que ninguém ousaria questionar.

Uma revisão de 36 ensaios clínicos randomizados, envolvendo um total de 10.000 mulheres, realizada em 2021 sobre o efeito da injeção de ácido tranexâmico em mulheres imediatamente após a

cesariana, concluiu que isso reduziria o sangramento em 60% [6]. Em contrapartida, um estudo recente com 11.000 mulheres resultou em uma redução muito pequena no sangramento, sem significância estatística [7]. De acordo com Mol, a diferença se deve a problemas com os 36 estudos clínicos. Muitos dos estudos menores não eram confiáveis.

Em 2018, foi publicada uma revisão da Cochrane [8] que analisou se a administração de corticosteróides a mulheres prestes a dar à luz via cesariana reduz problemas respiratórios no recém-nascido. Os esteróides trazem benefícios para os pulmões do recém-nascido, mas podem ter efeitos negativos no desenvolvimento do cérebro. Em bebês prematuros, os benefícios superam os riscos, mas o efeito do uso de esteróides no final da gestação não é claro. A revisão, que incluiu quatro estudos, concluiu que a administração de corticosteróides poderia reduzir os problemas respiratórios e foi citada 200 vezes, inclusive em várias orientações clínicas. No entanto, em janeiro de 2021, Mol e outros examinaram mais de perto três dos estudos e detectaram erros, então entraram em contato com os autores, que não conseguiram fornecer respostas satisfatórias. Em 2021, a revisão foi repetida, mas incluindo apenas um dos estudos, e os autores concluíram que os dados eram insuficientes para chegar a uma conclusão.

No geral, a Mol documentou problemas em mais de 800 artigos, dos quais pelo menos 500 são ensaios clínicos, mas até agora houve pouco mais de 80 retratações e 50 expressões de preocupação.

Um dos grupos da Cochrane desenvolveu uma metodologia que pode ajudar a identificar artigos que relatam ensaios clínicos não confiáveis. Outros autores usaram essa ferramenta e eliminaram 44 dos 122 artigos que identificaram na literatura que estudavam medidas para prevenir o nascimento prematuro [9].

O trabalho está em andamento para desenvolver ferramentas para identificar ensaios que não são confiáveis. Alguns acreditam que os editores de periódicos devem exigir dados individualizados de todos os participantes do estudo.

Referências

1. Van Noorden R. Medicine is plagued by untrustworthy clinical trials. How many studies are faked or flawed? *Nature*. 2023 Jul;619(7970):454-458. doi: 10.1038/d41586-023-02299-w. PMID: 37464079.
2. Carlisle JB. False individual patient data and zombie randomised controlled trials submitted to Anaesthesia. *Anaesthesia*. 2021 Apr;76(4):472-479. doi: 10.1111/anae.15263. Epub 2020 Oct 11. PMID: 33040331.
3. Alison Avenell, Mark J Bolland, Greg D Gamble & Andrew Grey (2022) A randomized trial alerting authors, with or without coauthors or editors, that research they cited in systematic reviews and guidelines has been retracted, *Accountability in Research*, DOI: 10.1080/08989621.2022.2082290
4. Popp M, Reis S, Schießer S, Hausinger RI, Stegemann M, Metzendorf MI, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, Weibel S. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jun 21;6(6):CD015017. doi: 10.1002/14651858.CD015017.pub3. PMID: 35726131; PMCID: PMC9215332.
5. Ker K, Shakur H, Roberts I. Does tranexamic acid prevent postpartum haemorrhage? A systematic review of randomised controlled trials. *BJOG*. 2016 Oct;123(11):1745-52. doi: 10.1111/1471-0528.14267. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27558956.
6. Bellos I, Pergialiotis V. Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage in women undergoing cesarean delivery: an updated meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Apr;226(4):510-523.e22. doi: 10.1016/j.ajog.2021.09.025. Epub 2021 Sep 25. PMID: 34582795.
7. Pacheco LD, Clifton RG, Saade GR, Weiner SJ, Parry S, Thorp JM Jr, Longo M, Salazar A, Dalton W, Tita ATN, Gyamfi-Bannerman C, Chauhan SP, Metz TD, Rood K, Rouse DJ, Bailit JL, Grobman WA, Simhan HN, Macones GA; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Tranexamic Acid to Prevent Obstetrical Hemorrhage after Cesarean Delivery. *N Engl J Med*. 2023 Apr 13;388(15):1365-1375. doi: 10.1056/NEJMoa2207419. PMID: 37043652; PMCID: PMC10200294.
8. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP, McGoldrick E. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 3;8(8):CD006614. doi: 10.1002/14651858.CD006614.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Dec 22;12:CD006614. PMID: 30075059; PMCID: PMC6513666.
9. Wilson A, Hodgetts-Morton VA, Marson EJ, Markland AD, Larkai E, Papadopoulou A, Coomarasamy A, Tobias A, Chou D, Oladapo OT, Price MJ, Morris K, Gallos ID. Tocolytics for delaying preterm birth: a network meta-analysis (0924). *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Aug 10;8(8):CD014978. doi: 10.1002/14651858.CD014978.pub2. PMID: 35947046; PMCID: PMC9364967.

Ética em pesquisa: Novos desafios, velhos dilemas?

Roitman, Adriel Jonas.

Cidade de Buenos Aires; Governo da Cidade de Buenos Aires. Ministério da Saúde.

Dirección General de Docencia, Investigación y Desarrollo Profesional; jun. 2023. 109 p.

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1436577> (de livre acesso em espanhol)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Resumo

Relatório dos trabalhos do 1º Congresso de Ética em Pesquisa, realizado na cidade de Buenos Aires, em setembro de 2022, e organizado pelo Comitê Central de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde dessa cidade. Os dois principais temas do Congresso foram "Desafios éticos na pesquisa durante a pandemia e pós-pandemia" e "Contribuição das novas

tecnologias para os processos de pesquisa". São apresentados os trabalhos do congresso, organizados nos capítulos O trabalho dos Comitês de Ética em Pesquisa durante a pandemia; O papel das comunidades na pesquisa; Contribuição das novas tecnologias para os processos de pesquisa; e Desafios modernos para a pesquisa em saúde.

Uma revisão de escopo da literatura contendo casos de ética e integridade em pesquisa*(A scoping review of the literature featuring research ethics and research integrity cases.)*

Armond ACV, Gordijn B, Lewis J. et al.

BMC Med Ethics 2021; 22:50 <https://doi.org/10.1186/s12910-021-00620-8><https://bmcmedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-021-00620-8> (de livre acesso em inglês)Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Tags: má conduta em pesquisa, integridade científica, pesquisa antiética, ética em pesquisa, fraude em pesquisa, falsificação de resultados de pesquisa, pesquisa antiética, integridade em pesquisa, ética em pesquisa

Antecedentes: As áreas da Ética em Pesquisa (EP) e Integridade em Pesquisa (IP) estão evoluindo rapidamente. Casos de má conduta em pesquisa, outras transgressões relacionadas à EP e à IP e comportamentos eticamente questionáveis têm sido publicados com frequência. O objetivo desta revisão de escopo foi de reunir casos de EP e IP, analisar suas principais características e examinar como esses casos estão representados na literatura científica.

Métodos. A pesquisa incluiu casos que envolviam violação ou mau comportamento, julgamento inadequado ou prática de pesquisa prejudicial em relação a uma estrutura normativa. Foi realizada uma pesquisa nos websites PubMed, Web of Science, SCOPUS, JSTOR, Ovid e Science Direct em março de 2018, sem restrição de idioma ou data de publicação. Os dados relacionados aos artigos e aos casos foram extraídos das descrições dos casos.

Resultados. Foram identificados um total de 14.719 registros, e 388 itens foram incluídos na síntese qualitativa. Os artigos continham 500 descrições de casos. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 238 casos foram incluídos na análise.

De acordo com a análise dos casos, a fabricação e a falsificação foram as violações identificadas com maior frequência (44,9%). A não adesão às leis e normas pertinentes, como a falta de consentimento informado e aprovação de CEPs foi a segunda violação marcada com maior frequência (15,7%), seguida por questões de segurança do paciente (11,1%) e plágio (6,9%). 80,8% dos casos vieram da área de Ciências Médicas e da Saúde, 11,5% de Ciências Naturais, 4,3% de Ciências Sociais, 2,1% de Engenharia e Tecnologia e 1,3% de Ciências Humanas. A retratação do artigo foi a sanção mais prevalente (45,4%), seguida pela exclusão dos pedidos de financiamento (35,5%).

Conclusões. As descrições de casos encontradas em publicações acadêmicas são dominadas por discussões sobre casos em destaque e são publicadas principalmente na seção de notícias de publicações. Nossos resultados mostram que há uma super-representação de casos de pesquisa biomédica em relação a outros campos científicos quando comparados à sua proporção em publicações científicas. Os casos envolvem principalmente questões de fabricação, falsificação e segurança do paciente. Esta descoberta pode ter grande impacto sobre a incidência de comportamentos inadequados em publicações acadêmicas. A predominância de casos de fabricação e falsificação pode desviar a atenção da comunidade acadêmica de outras violações relevantes, porém menos visíveis, assim como de outras formas de comportamento inadequado que surgiram recentemente.

Levantando preocupações com aprovações éticas questionáveis - um estudo de 456 estudos do Instituto Hospitalar Universitário Mediterrâneo de Infecções *(Raising concerns on questionable ethics approvals – a case study of 456 trials from the Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection)*

Frank F, Florens N, Meyerowitz-katz G. et al.

Res Integr Peer Rev 2023; 8: 9 (2023). <https://doi.org/10.1186/s41073-023-00134-4> (de livre acesso em inglês)Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Tags: Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée. IHU-MI, pesquisas não éticas, relatórios de CEP mal feitos, fraude na revisão do CEP

Resumo

Antecedentes. A prática da pesquisa clínica é rigorosamente regulamentada pela lei. Durante os processos de apresentação e revisão, a conformidade dessas pesquisas com as leis vigentes no país onde foram realizadas nem sempre é cumprida corretamente pelos seus autores ou verificada pelos seus editores. Aqui, relatamos o caso de uma única instituição responsável por centenas de publicações onde é possível encontrar preocupações éticas aparentemente relevantes, além de 10 meses de acompanhamento feito por meio de contato com editores dos artigos. Assim, defendemos um controle mais rigoroso da autorização ética pelos editores científicos e pedimos a cooperação dos mesmos para esse fim.

Métodos. Apresentamos uma investigação dos aspectos éticos e legais de 456 estudos publicados pelo IHU-MI (Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection) em Marselha, França.

Resultados. Identificamos uma ampla variedade de problemas com a autorização de realização da pesquisa e a ética dos estudos publicados que se relacionavam com ao Comitê de Revisão Institucional e à aprovação apresentada. Entre os estudos investigados, 248 foram conduzidos com o mesmo número de aprovação ética, mesmo que fossem diferentes os participantes, as amostras e os países de investigação. Trinta e nove (39) não continham sequer uma referência ao número de aprovação ética enquanto eram apresentados como pesquisas com seres humanos. Assim, entramos em contato com as revistas que publicaram esses artigos e fornecemos as suas respostas às nossas preocupações. Deve-se observar que, a partir da nossa investigação e notificação às revistas, a PLOS (Biblioteca

Pública de Ciências) emitiu expressões de preocupação para várias publicações aqui analisadas.

Conclusão. Este caso apresenta uma investigação sobre a veracidade da aprovação ética e mais de 10 meses de acompanhamento por pesquisadores independentes. Pedimos um controle e uma cooperação mais rigorosos no tratamento destes

casos, incluindo a exigência editorial de providenciar documentos de aprovação ética, diretrizes do COPE (Comitê de Ética em Publicação) para tratar destas preocupações éticas além de políticas editoriais transparentes e cronogramas para responder a tais preocupações. Todos os materiais suplementares estão disponíveis.

Avaliando o risco, o benefício e os resultados para os pacientes no desenvolvimento de medicamentos: Uma Década de Ensaios Clínicos com ramucirumab.

(Assessing Patient Risk, Benefit, and Outcomes in Drug Development: A Decade of Ramucirumab Clinical Trials.)

Khan A, Khan H, Hughes G et al

Poster session presented at 7th Annual Joint Research Meeting, Tulsa, Oklahoma, United States. 2023

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(1)*

Tags: sobrevivência geral em estudos sobre câncer, ônus para os pacientes por participarem em ensaios clínicos, riscos para os pacientes de participar em ensaios clínicos, benefícios para os pacientes que participam de ensaios clínicos, ensaios clínicos oncológicos.

Resumo

Objetivo. Este estudo tem como objetivo avaliar ensaios clínicos publicados de ramucirumabe para avaliar o perfil de risco/benefício e o ônus ao longo do tempo para os pacientes.

Antecedentes. O ônus do desenvolvimento de medicamentos oncológicos para os pacientes, aliado ao aumento das taxas de insucesso dos ensaios clínicos, enfatiza a necessidade de uma reforma **no** desenvolvimento de medicamentos. A identificação e a abordagem de padrões de excesso de ônus podem orientar as políticas, garantir proteções baseadas em evidências para os participantes dos estudos e melhorar a tomada de decisões médicas.

Métodos. Em 25 de maio de 2023, foi realizada uma pesquisa bibliográfica no Pubmed/MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL e ClinicalTrials.gov para estudos clínicos usando ramucirumabe como monoterapia ou em combinação com outras intervenções para o tratamento do câncer. Os autores selecionaram títulos e resumos para possível inclusão de forma

mascarada e duplicada. Após a triagem dos dados, eles foram extraídos de forma mascarada e duplicada. Os estudos foram classificados como positivos _ quando atingiram os critérios de critério primário e de segurança_, negativos ou indeterminados.

Resultados. O ramucirumabe foi inicialmente aprovado para câncer gástrico, mas desde então foi testado em 20 tipos de câncer fora das indicações aprovadas pela FDA. Em nossa análise dos estudos com ramucirumabe, houve um total de 10.936 participantes e 10.303 eventos adversos relatados. Os ganhos em sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão para os pacientes foram de 1,5 e 1,2 meses, respectivamente. As indicações aprovadas pela FDA registraram resultados mais positivos em comparação com as indicações off-label.

Conclusão. Descobrimos que as indicações aprovadas pela FDA para ramucirumabe tiveram melhores resultados de eficácia do que as indicações não aprovadas. Entretanto, um número preocupante de eventos adversos foi observado em todos os estudos avaliados. Os participantes dos estudos controlados e randomizados com ramucirumabe mostraram ganhos escassos na sobrevivência geral quando avaliados em relação a um grupo de comparação. Os médicos devem pesar cuidadosamente os riscos associados à terapia com ramucirumabe, considerando sua carga de toxicidade e os baixos ganhos de sobrevivência.

Ensaios Clínicos em crianças: muitos resultados não são relatados

Rev Prescrire 2023; 32 (250): 195

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(1)*

Tags: viés de publicação de ensaios clínicos, ensaios clínicos que não são publicados, ensaios clínicos que terminam antes da hora, ensaios clínicos em pediatria, publicação de ensaios clínicos em pediatria

Muitos ensaios clínicos se encerram antes da hora. Na metade dos que são concluídos, os resultados não são relatados ou publicados.

Em muitas avaliações de medicamentos, os ensaios clínicos são encerrados precocemente sem a devida justificativa ou seus resultados nunca são publicados. Será que essas falhas também são observadas em estudos de intervenção em crianças? Um grupo de pesquisadores dos EUA quantificou a magnitude do problema.

O estudo incluiu 13.259 ensaios clínicos - registrados no registro público de ensaios clínicos dos EUA (ClinicalTrials.gov) entre 2007 e 2020 - nos quais os participantes tinham menos de 18 anos de idade. Metade dos ensaios clínicos foram conduzidos para avaliar um medicamento, produto biológico ou suplemento dietético [1].

Aproximadamente um terço desses ensaios clínicos havia sido concluído até 2017. Três anos após a conclusão, os resultados de apenas um quarto dos ensaios clínicos haviam sido relatados no registro, e os resultados detalhados de apenas um terço haviam sido divulgados em publicação científica. No total, os resultados de apenas metade dos estudos clínicos concluídos foram publicados ou relatados no registro [1].

Um em cada dez ensaios clínicos incluídos no estudo havia sido encerrado antes da hora. A justificativa mais comum foi a dificuldade de recrutar participantes. Os autores também apontaram que, no caso de crianças, aplicam-se requisitos éticos mais rigorosos (para obter consentimento, por exemplo) e que os pais podem ser muito relutantes.

As organizações que financiaram os ensaios clínicos (governos, universidades, empresas farmacêuticas, entre outras) citaram outros motivos pelos quais um ensaio clínico não é concluído. Por exemplo, para um em cada cinco encerramentos precoces, as universidades culpavam a falta de equipe ou de financiamento, ou o fato de o pesquisador ter deixado a instituição. As empresas farmacêuticas foram mais propensas do que outros financiadores a declarar que haviam tomado a decisão de encerrar um estudo, sem fornecer justificativas adicionais. Uma possível explicação é que os resultados não estavam de acordo com os interesses comerciais da empresa.

Uma melhora modesta foi observada entre os períodos de 2007-2012 e 2012-2017: menos estudos foram interrompidos precocemente e houve um aumento na proporção de estudos que relataram ou publicaram seus resultados [1].

Os incentivos em vigor nos EUA parecem não ser suficientemente eficazes para estimular as empresas farmacêuticas a investirem em estudos clínicos em crianças e a divulgarem dados detalhados desses estudos, contribuindo para uma melhor tomada de decisão na prestação de serviços de saúde. Na UE, a situação é semelhante. Com a revisão da legislação farmacêutica europeia - iniciada pela Comissão Europeia no final de abril de 2023 - haverá uma oportunidade para melhorar.

Referências

1. Brewster R et al. "Early discontinuation, results reporting, and publication of pediatric clinical trials" *Pediatrics* 2022; 149 (4): 11 pages + supplemental information: 10 pages.
2. "European legislation on orphan drugs and paediatric drugs" *Prescrire Int* 2022; 31(239): 193.

Poucos ensaios randomizados sobre prevenção de parto prematuro aderem aos critérios de utilidade predefinidos (*Few randomized trials in preterm birth prevention meet predefined usefulness criteria.*)

van 't Hooft J, van Dijk CE, Axfors C, Alfievic Z, Oudijk MA, Mol BWJ, Bossuyt PM, Ioannidis JPA.

J Clin Epidemiol 2023, 30;162:107-117. doi: 10.1016/j.jclinepi.2023.08.016.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435623002238> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Tags: ensaios clínicos não éticos, seleção inadequada de critérios, transparência dos resultados de ensaios clínicos, utilidade de ensaios clínicos, ensaios clínicos inúteis, prevenção de parto prematuro

Pontos em destaque

- Um décimo dos estudos sobre parto prematuro adere a pelo menos metade dos itens de utilidade avaliados.
- Estudos recentes (publicados a partir de 2010) apresentam um aumento nos resultados compostos ou substitutos (menos informativos).
- O uso de critérios para resultados informativos, centrar-se no paciente, o pragmatismo e a transparência devem ser os principais alvos do planejamento de futuras pesquisas

Resumo

Objetivos. Operacionalizamos uma ferramenta de utilidade para a pesquisa identificada por meio de buscas na literatura e consensos e examinamos se os ensaios clínicos randomizados (ECRs) que abordam a prevenção do parto prematuro aderem aos critérios de utilidade predefinidos.

Desenho e contextualização do estudo. A ferramenta de utilidade inclui oito critérios que combinam 13 itens. Os ECRs foram avaliados quanto à conformidade com cada item por vários

avaliadores (concordância do revisor de 95 a 98%). Foram calculadas as proporções de conformidade com intervalo de confiança (IC) de 95% e a mudança ao longo do tempo foi avaliada usando ≥ 2010 como ponto de corte.

Resultados. Entre os 347 ECRs selecionados, publicados em 56 revisões da Cochrane sobre parto prematuro, apenas 36 (10%, IC de 95% = 7-14%) atenderam a mais da metade dos critérios de utilidade. Em comparação com os ensaios anteriores a 2010, os ensaios recentes usaram resultados compostos ou substitutos (menos informativos) com mais frequência (13% vs. 25%, risco relativo 1,91, IC 95% = 1,21-3,00). Apenas 16 ensaios refletiram a uma prática real (pragmatismo) em seu desenho (5%, IC 95% = 3-7%), sem melhorias ao longo do tempo. Nenhum estudo relatou o envolvimento das mães para refletir as prioridades dos pacientes e a seleção de critérios de valoração. Os ensaios recentes foram mais transparentes.

Conclusão. Poucos ECRs de prevenção de parto prematuro aderiram a mais da metade dos critérios de utilidade, mas a maioria dos critérios de utilidade estão melhorando desde 2010. O uso de resultados informativos, centrar-se no paciente, o pragmatismo e a transparência devem ser as principais metas para o planejamento de pesquisas futuras.

O Invima suspendeu um estabelecimento em Cali que fazia estudos clínicos em humanos sem autorização

Redacción

Semana, 6 de agosto de 2023

<https://www.semana.com/nacion/cali/articulo/invima-suspension-en-cali-a-establecimiento-que-hacia-estudios-clinicos-en-humanos-sin-autorizacion/202322/>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Após várias denúncias, a entidade constatou que a norma sanitária não estava sendo cumprida.

O Instituto Nacional de Vigilância de Medicamentos e Alimentos (Invima) informou que no dia 1º de agosto realizou uma Inspeção, Vigilância e Controle (IVC) no Centro Internacional de Vacinas e/ou no Malaria Vaccine and Development Center (MVDC), constatando que as atividades associadas aos estudos clínicos envolvendo seres humanos não foram aprovadas pela entidade reguladora.

"De acordo com as competências do Invima e de acordo com as normas vigentes, após o trabalho do IVC, foi aplicada uma medida de segurança sanitária que consiste na 'suspensão total das atividades relacionadas à pesquisa clínica em seres humanos', indicou o Invima.

A entidade reguladora também explicou que o estabelecimento não possui certificação de Boas Práticas Clínicas emitida pelo Invima. Portanto, não está autorizado a realizar pesquisas clínicas em seres humanos em ensaios de fase I a IV envolvendo medicamentos e/ou dispositivos médicos [1].

"A inspeção encontrou documentos de estudos clínicos que não foram avaliados ou aprovados por este instituto antes de seu início e, consequentemente, não cumprem os requisitos legais e técnicos estabelecidos pela regulamentação sanitária; bem como documentos de estudos clínicos que não foram avaliados ou aprovados por Comitês de Ética em Pesquisa certificados em Boas Práticas Clínicas por este instituto".

Foram encontrados estudos que não têm a manifestação expressa de participação voluntária por parte dos sujeitos da pesquisa e que podem ser verificados pela assinatura de consentimentos informados.

"Em alguns estudos, o pesquisador principal não é médico. Da mesma forma, alguns subinvestigadores não possuem registro médico no Registro Único de Talento Humano em Saúde. Além disso, foi constatado que os pesquisadores, no momento em que iniciaram os estudos de pesquisa, não tinham treinamento atualizado em Boas Práticas Clínicas [2], nem um compromisso assinado com a autorregulação ética da pesquisa médica de Helsinque".

Entre os achados, conforme relatado pelo Invima, está a existência de informações sobre publicações em periódicos indexados com resultados de estudos realizados em seres humanos que não foram aprovados pelo Invima, e nos quais, além disso, o nome de um comitê de ética é evidente, mas não foi encontrado nenhum suporte de sua participação na avaliação e aprovação desses estudos.

Aos participantes dos estudos foi oferecido um pagamento de 250.000 pesos por sua participação nos estudos, uma atividade

que vai contra os princípios indicados na Resolução 8430 de 1993, que afirma que a participação dos sujeitos deve ser (...) "de livre escolha e sem qualquer coerção" (...).

"O desenho desses estudos revelou a existência de possíveis conflitos e práticas que contrariam as normas éticas nacionais e internacionais, tendo em vista que participantes saudáveis são expostos premeditadamente a uma patologia em estudo, para posteriormente medir a imunogenicidade da vacina, sem levar em conta o controle de riscos e os procedimentos estabelecidos nas Boas Práticas Clínicas para esse tipo de intervenção".

Foi possível confirmar que, para esses estudos, não houve transferência adequada de informações para os respectivos comitês de ética, o que permitiria o monitoramento adequado da segurança e dos aspectos éticos que são de competência desses órgãos de pesquisa.

"Durante a diligência não foi possível inspecionar 100% da documentação solicitada por este instituto, devido ao fato de que os funcionários do centro que atenderam argumentaram que estavam sob a custódia do pesquisador principal, que não estava disponível para participar da visita", disse o Invima.

E acrescentou: "Em conformidade com as disposições do artigo 578 da Lei 09 de 1979, este comunicado é emitido para alertar a comunidade sobre os riscos à saúde de participar de estudos clínicos que não são aprovados e monitorados pelo Invima", disse a agência [3].

Vale ressaltar que o Instituto dará continuidade às investigações pertinentes, de acordo com suas competências, e fará o respectivo repasse aos órgãos de investigação e/ou controle, quando for o caso.

"Nossa entidade reitera seu compromisso com a saúde pública e a segurança das pessoas que participam em estudos clínicos no país, garantindo o desenvolvimento de pesquisas sob princípios éticos em que devem prevalecer o respeito à dignidade humana e a proteção dos direitos e do bem-estar dos participantes", concluiu o Invima.

Nota de Salud y Fármacos: pode-se ler o informe do INVIMA neste link <https://retractionwatch.com/wp-content/uploads/2023/08/2023-08-05-invima-suspended-mvdc.pdf> (em espanhol).

Referencias

1. Redacción. Atención: lanzan explosivo contra CAI de la Policía en Cali, Semana, 5 de agosto de 2023 <https://www.semana.com/nacion/cali/articulo/atencion-lanzan-explosivo-contra-cai-de-la-policia-en-cali/202327/>
2. Redacción. Impactante video muestra cómo mataron a un hombre en el centro de Cali, por robarlo; la víctima estaba de cumpleaños, 5 de agosto de 2023 <https://www.semana.com/nacion/cali/articulo/impactante-video->

[muestra-como-mataron-a-un-hombre-en-el-centro-de-cali-por-robarlo-la-victima-estaba-de-cumpleanos/202307/](https://www.semana.com/nacion/cali/articulo/cayo-banda-criminal-que-fabricaba-drogas-sinteticas-en-una-casa-y-las-vendia-a-domicilio-en-cali/202356/)

[criminal-que-fabricaba-drogas-sinteticas-en-una-casa-y-las-vendia-a-domicilio-en-cali/202356/](https://www.semana.com/nacion/cali/articulo/cayo-banda-criminal-que-fabricaba-drogas-sinteticas-en-una-casa-y-las-vendia-a-domicilio-en-cali/202356/)

3. Redacción. Cayó banda criminal que fabricaba drogas sintéticas en una casa y las vendía a domicilio en Cali. Semana, 5 de agosto de 2023 [https://www.semana.com/nacion/cali/articulo/cayo-banda-](https://www.semana.com/nacion/cali/articulo/cayo-banda-criminal-que-fabricaba-drogas-sinteticas-en-una-casa-y-las-vendia-a-domicilio-en-cali/202356/)

Organismo de vigilância dos EUA suspende os estudos em um centro psiquiátrico de Nova York, após suicídio de uma participante (*U.S. watchdog halts studies at N.Y. Psychiatric Center after a subject's suicide*)

Ellen Barry

New York Times, 10 de agosto de 2023

<https://www.nytimes.com/2023/08/10/health/columbia-drug-trials-suicide.html>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Tags: agência reguladora suspende pesquisa clínica, fraude em pesquisa, suicídio de sujeitos de pesquisa, segurança dos participantes de ensaios clínicos, ensaios clínicos psiquiátricos, eventos adversos em ensaios clínicos psiquiátricos

Os órgãos reguladores federais suspenderam as pesquisas com seres humanos no New York State Psychiatric Institute, afiliado à Columbia - um dos centros de pesquisa mais antigos do país - enquanto investigam os protocolos de segurança em todo o instituto após o suicídio de um participante da pesquisa.

Kate Migliaccio-Grabill, porta-voz do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, confirmou na quarta-feira que o Escritório de Proteção à Pesquisa Humana da agência estava investigando o instituto psiquiátrico e havia limitado sua capacidade de conduzir pesquisas com seres humanos apoiadas pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos.

Em 12 de junho, cerca de duas semanas antes da ordem federal, o instituto "interrompeu voluntariamente todos os estudos em andamento que envolviam interações com seres humanos", disse Carla Cantor, diretora de comunicações do instituto. A decisão afetou 417 estudos, 198 dos quais contam com participantes. Desses, 124 são financiados pelo governo federal.

É raro o escritório regulador dos EUA suspender pesquisas, e isso sugere que os pesquisadores estão preocupados com possíveis violações de protocolos de segurança que possam ter ocorrido de forma mais ampla dentro do instituto. De acordo com seu site, o instituto está realizando cerca de 500 estudos [1] com orçamentos combinados de US\$ 86 milhões.

A pesquisa ocorreu após a morte por suicídio de um participante de um estudo liderado pelo Dr. Bret R. Rutherford, professor associado de psiquiatria da Universidade de Columbia, que estava testando um medicamento para o mal de Parkinson - levodopa - como tratamento para depressão e mobilidade reduzida em idosos.

O Dr. Rutherford renunciou ao seu cargo no instituto em 1º de junho e não é mais membro do departamento de psiquiatria da Columbia, disse a Sra. Cantor. O Dr. Rutherford não respondeu aos pedidos de comentários deixados em sua casa e em seu escritório.

Quando questionada sobre o suicídio relatado, a Sra. Cantor não confirmou que a morte havia ocorrido durante um estudo clínico, dizendo que o instituto não poderia fornecer nenhuma

informação sobre os participantes do estudo devido às leis de privacidade sobre questões de saúde.

A "prioridade máxima do instituto é a saúde e a segurança das pessoas que participam de nossos prestigiosos programas de pesquisa", disse Cantor em um comunicado..

Ele disse que o instituto "trabalhou com agências federais para conduzir sua inspeção e, posteriormente, reestruturou e fortaleceu seus programas de adesão e supervisão de pesquisa em todo o instituto".

O instituto, administrado pelo Escritório de Saúde Mental do Estado de Nova York, está buscando aprovação federal para um novo plano de segurança de pesquisa para que os estudos financiados pelo governo federal possam ser retomados. Também está realizando uma análise de segurança de estudos de pesquisa em humanos (não financiados pelo governo federal), que deve ser concluída no próximo mês.

A Sra. Cantor explicou que, após a auditoria inicial do laboratório Rutherford, os Institutos Nacionais de Saúde solicitaram uma auditoria externa de todas as pesquisas financiadas pelo governo federal.

Amanda Fine, porta-voz dos Institutos Nacionais de Saúde, disse que a agência estava trabalhando em estreita colaboração com o Escritório para a Proteção de Sujeitos Humanos em Estudos de Pesquisa, que está investigando o assunto. Os Institutos Nacionais de Saúde não podem discutir assuntos que estão em revisão, disse ela.

O suicídio do sujeito foi publicado [2] anteriormente no SpeERCum, um site de notícias dedicado à pesquisa sobre autismo. Mas a decisão da agência norte-americana de ordenar a suspensão geral de outros estudos não havia sido divulgada até agora.

O ensaio o sobre levodopa para depressão tardia, que começou em 2018 e recebeu US\$ 736.579 em financiamento do Instituto Nacional de Saúde Mental, tinha como objetivo recrutar 90 adultos [3] com mais de 60 anos que sofriam de depressão leve a moderada e tinham lentidão para andar.

Ao final, a equipe recrutou apenas 51 participantes, dos quais 20 desistiram ou não se qualificaram, de acordo com os registros fornecidos aos órgãos federais de supervisão. Os 31 restantes foram designados a um dos dois grupos, um grupo de levodopa e um grupo de placebo.

No site clinicaltrials.gov [4], sob o título "eventos adversos graves", os pesquisadores observaram que a pessoa que morreu por suicídio [5] havia sido designada para o grupo placebo do estudo.

O Dr. Rutherford e seus co autores publicaram vários artigos com base no ensaio, relatando que a levodopa, que aumenta os níveis de dopamina, produziu melhorias na mobilidade, raciocínio e sintomas depressivos na população do estudo.

Os resultados promissores foram registrados [6] no Journal Watch do NEJM (New England Journal of Medicine), que afirmou que os médicos "poderiam considerar o uso de levodopa" em pacientes cuja cognição ou mobilidade não respondessem aos tratamentos padrão para depressão.

Não está claro quando o suicídio ocorreu, mas os registros mostram que o estudo foi temporariamente [7] suspenso pelo Instituto Nacional de Saúde Mental em janeiro de 2022 e encerrado [8] em maio de 2023. Este ano, três revistas científicas retiraram artigos [9] porque foram identificados erros metodológicos nos estudos do laboratório do Dr. Rutherford.

Uma delas apontou uma falha específica [10]: oito indivíduos haviam parado de tomar antidepressivos recentemente, em vez de esperar 28 dias para que "o medicamento desaparecesse de seu sistema - wash-out", conforme exigido pelo protocolo do estudo. Os pacientes ficaram sem tomar o medicamento por uma média de 10 dias; um indivíduo ficou apenas um dia sem tomar o medicamento.

O Dr. Rutherford, membro do corpo docente da Columbia desde 2010, era um pesquisador prolífico que havia recebido 32 bolsas [11], totalizando mais de US\$ 15,5 milhões do Instituto Nacional de Saúde Mental desde 2010.

Os participantes do estudo recebiam US\$ 15 em dinheiro pelas visitas semanais e um adicional de US\$ 400 por se submeterem a exames de ressonância magnética e PET.

Emily Roberts, ex-assistente de pesquisa no laboratório do Dr. Rutherford e coautora de um de seus artigos, disse à SpeERCum que o recrutamento para o estudo foi difícil e que alguns critérios foram enfraquecidos para aumentar o número de participantes.

Roberts, que dirigiu o ensaio clínico durante seu primeiro ano, disse que a experiência a desiluiu e contribuiu para sua decisão de deixar a área. "Fiquei decepcionada com o rigor da pesquisa que estava sendo implementada lá", disse ela. Roberts confirmou seus comentários à SpeERCum, mas se recusou a fazer mais comentários a respeito publicamente.

Alguns estudos sobre medicamentos psiquiátricos exigem que os participantes façam um "wash-out", ou seja, parem de tomar os medicamentos que estão tomando e deixem que seus corpos os eliminem para que os cientistas possam testar a eficácia de um novo medicamento.

De acordo com Jeffrey Kahn, diretor do Berman Institute for Bioethics da Universidade Johns Hopkins, essa prática é específica da pesquisa psiquiátrica e cria tensões sobre o que é melhor para os pacientes.

"Não há nenhuma outra categoria de teste de medicamentos em que se peça às pessoas que parem de tomar o medicamento que estão tomando", disse ele. "É uma violação de um padrão de atendimento. Não se pode dizer a alguém: 'Pare de tomar sua quimioterapia para que possamos compará-la com uma nova quimioterapia'."

É raro que as agências reguladoras parem uma pesquisa em toda a instituição.

Em 2015, a Universidade de Minnesota suspendeu a inscrição em ensaios de medicamentos psiquiátricos após um relatório crítico [12] de auditores estaduais sobre o suicídio em 2004 de um paciente que foi internado em uma instituição estadual quando estava inscrito em um ensaio clínico do antipsicótico Seroquel patrocinado pela Indústria.

Em 2001, o Office for Human Research Protections ordenou que a Universidade Johns Hopkins [13] suspendesse quase todas as suas pesquisas médicas em humanos financiadas pelo governo federal após a morte de um voluntário que inalou um medicamento não autorizado para asma.

Em 2000, a agência federal suspendeu temporariamente todas as pesquisas médicas em humanos [14] na Universidade de Oklahoma depois que uma investigação mostrou que os pacientes haviam recebido injeções de uma vacina feita por pessoal de laboratório não qualificado.

Referências

1. Research | New York State Psychiatric Institute. (n.d.). <https://nyspi.org/index.php/nyspi/research>
2. Exclusive: Shake-up at top psychiatric institute following suicide in clinical trial. The Transmitter. November 8, 2023. <https://www.thetransmitter.org/ethics/exclusive-shake-up-at-top-psychiatric-institute-following-suicide-in-clinical-trial/>
3. New York State Psychiatric Institute. (2018, November 28). L-DOPA vs. Placebo for Depression and Psychomotor Slowing in Older Adults. ClinicalTrials.gov. https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/30/NCT03761030/Prot_000.pdf
4. CTG labs - NCBI. (n.d.). <https://clinicaltrials.gov/>
5. L-DOPA vs. Placebo for Depression and Psychomotor Slowing in Older Adults - Study Results - ClinicalTrials.gov. (n.d.). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03761030>
6. NEJM Journal Watch: In Late-Life Depression, Levodopa Improves Psychomotor Speed. May 3, 2019. <https://www.jwatch.org/na48997/2019/05/03/late-life-depression-levodopa-improves-psychomotor-speed>
7. History of changes for study: NCT03761030. (n.d.). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03761030?A=1&B=12&C=merged#StudyPageTop>
8. L-DOPA vs. Placebo for Depression and Psychomotor Slowing in Older Adults - Full Text View - ClinicalTrials.gov. December 3, 2018. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03761030>
9. Flawed protocol for levodopa clinical trial brings retractions. The Transmitter. November 13, 2023. <https://www.thetransmitter.org/retraction/flawed-protocol-for-levodopa-clinical-trial-brings-retractions/>
10. Retraction notice to: "Effects of L-DOPA Monotherapy on Psychomotor Speed and [11C]Raclopride Binding in High-Risk Older Adults With Depression." (2023, February 15). Biological Psychiatry Journal. [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(22\)01812-1/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(22)01812-1/fulltext)

11. NIH. RePORT) RePORTER. (n.d.).
<https://reporter.nih.gov/search/NIPFGIHdck26G46h4RIH-Q/projects>
12. Office of the Legislative Auditor. (2015, March 19). A Clinical Drug Study at the University of Minnesota Department of Psychiatry: The Dan Markingson Case. documentcloud.org.
<https://www.documentcloud.org/documents/1690025-markingson.html>
13. Kolata, G. Johns Hopkins Death Brings Halt To U.S.-Financed Human Studies. The New York Times. July 20, 2001.
<https://www.nytimes.com/2001/07/20/us/johns-hopkins-death-brings-halt-to-us-financed-human-studies.html?smid=nytcore-ios-share&referringSource=articleShare>
14. Hiltz, P. J. Safety Concerns Halt Oklahoma Research. The New York Times. July 11, 2000.
<https://www.nytimes.com/2000/07/11/health/safety-concerns-halt-oklahoma-research.html>

Re-equilibrando os interesses comerciais e públicos para priorizar aspectos biomédicos, sociais e ambientais na saúde ao definir e administrar conflitos de interesse (*Rebalancing commercial and public interests in prioritizing biomedical, social and environmental aspects of health through defining and managing conflicts of interest*)

Barbara K. Redman

Front. Med. Sec. Regulatory Science, 22 de setembro de 2023; 10
<https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1247258> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Tags: setor público a serviço de interesses comerciais, subsídios público-privados, interesses comerciais dominam as agendas de pesquisa em saúde, conflitos de interesse estruturais, benefícios do investimento público em pesquisa

Resumo. A pesquisa biomédica tem como objetivo beneficiar os seres humanos e a sua saúde. Para este fim, as normas científicas envolvem o exame e a crítica do trabalho de outros além da priorização de questões que devem ser estudadas. No entanto, nas áreas de pesquisa em saúde em que a indústria participa, esta tem utilizado estratégias bastante elaboradas com o objetivo de burlar as normas científicas e dominar a agenda de pesquisa, principalmente por meio de seu apoio financeiro e da falta de transparência de suas práticas de pesquisa. Agora se demonstrou que estas táticas apoiam de maneira uniforme os produtos da indústria.

As entidades comerciais são auxiliadas nesse fim por políticas públicas que incorporam significativamente os interesses e as agendas comerciais ao financiamento e à infraestrutura de pesquisa federal. Portanto, para entender o cenário resultante e seu efeito sobre a prioridade de agendas de pesquisa em saúde, as

definições tradicionais de conflitos de interesse (CDI) individuais e de CDI institucionais, menos desenvolvidos, devem ser complementados por um novo conceito de conflitos de interesses estruturais, que operam largamente como monopólios intelectuais, a favor da Indústria.

Estes arranjos geralmente resultam em recursos financeiros e de reputação que asseguram o domínio das prioridades comerciais em agendas de pesquisa, tornando secundários quaisquer outros interesses e ignorando os justificáveis retornos ao público do investimento de seus impostos. Não há atenção sustentada aos mecanismos pelos quais os interesses públicos possam ser ouvidos e pelos quais questões normativas possam ser levantadas, que em seguida seriam equilibradas com os interesses comerciais relatados de forma transparente. O foco em pesquisa que favorece a aprovação de produtos comerciais ignora os determinantes sociais e ambientais da saúde. O viés comercial pode invalidar proteções regulatórias de pesquisa ao obscurecer relações válidas de risco-benefício consideradas por comitês de ética em investigação.

Comitês de Ética em Pesquisa

Situação Atual dos Comitês de Ética em Pesquisa em Seres Humanos na América Latina.

Santos Castro C B, Bravo Pesántez CE

Tesla Revista Científica, 2023; 3(1), e193

<https://tesla.puertomaderoeditorial.com.ar/index.php/tesla/article/view/194/269> (de livre acesso)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Resumo

Introdução: Os avanços científicos e o desejo de criar tecnologias incluem riscos que fizeram com que os seres humanos fossem vistos como objetos de estudo. Para proteger seus direitos fundamentais, foram desenvolvidos padrões e comitês legais e éticos para limitar e controlar esses abusos. Especificamente, os comitês de ética em pesquisa com seres humanos (CEP) desempenham um papel fundamental na avaliação metodológica e ética dos projetos de pesquisa, pois garantem a objetividade e a imparcialidade desses processos.

Objetivo: Descrever a situação atual dos CEPs na América Latina.

Métodos: Foi realizada uma revisão narrativa da literatura. Os critérios de inclusão foram artigos científicos publicados no período de 2017 a 2022, em espanhol e inglês. Foram usados os termos de pesquisa Medical Subjects Headings e Health Sciences Descriptors, além dos operadores booleanos AND e O, nos bancos de dados: Lilacs, Google Scholar, Medline.

Resultados: Em nível latino-americano, as normas, os princípios e os fundamentos internacionais não são aplicados na formação

do CEP; há regulamentações com critérios diferentes em cada país. Na avaliação dos protocolos de pesquisa, foram encontradas diferenças em seu gerenciamento. Entre as restrições ao seu desenvolvimento estão a falta de pessoal administrativo, infraestrutura, sobrecarga de trabalho, recursos econômicos limitados e inexistência de ferramentas de informática.

Conclusões: O fortalecimento dos CEP é um desafio a ser enfrentado para garantir a proteção da dignidade e do bem-estar dos sujeitos que participam de pesquisas de qualidade.

Como pode ser explicado o fracasso no desenvolvimento de medicamentos oncológicos

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(1)

Tags: problemas nas pesquisas oncológicas, acesso a dados pré-clínicos, excesso de projetos de pesquisa inúteis, ensaios clínicos fúteis, concorrência pelo mercado, CEP, novas funções dos CEPs

Tito Fojo publicou uma crítica ao artigo de Jentzsch et al, que resumimos a seguir. Jentzsch et al descrevem um estudo transversal que teve como objetivo esclarecer os motivos do fracasso e os custos clínicos associados ao desenvolvimento fracassado de 16 inibidores do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1R) que foram avaliados em 183 estudos clínicos. Esses estudos administraram IGF-1R a mais de 12.000 pacientes com diagnóstico de câncer a um custo estimado de mais de US\$1,6 bilhão. Esse artigo reflete os problemas no desenvolvimento de terapias contra o câncer e, embora sua estimativa de custos seja passível de críticas, nesse contexto, uma diferença de algumas centenas de milhões de dólares é, infelizmente, irrelevante. De acordo com Fojo, o importante é entender as causas do problema, tentar evitar que ele ocorra novamente e documentar suas consequências éticas.

O problema não é novo, diz Fojo, mas se tornou mais pronunciado desde que as grandes empresas farmacêuticas entregaram a descoberta de novos agentes terapêuticos a empresas menores de biotecnologia. A fonte do fracasso geralmente está em experimentos que não são reproduzíveis, mas que geram muito interesse. Isso faz com que várias empresas de biotecnologia, pessoas com acesso aos mesmos dados e com experiências sobrepostas, cheguem a conclusões semelhantes e comecem a desenvolver terapias para aquele alvo. As terapias novas e de desenvolvimento mais rápido chegam primeiro aos pacientes e, nos primeiros estudos, não apresentam resultados muito bons, mas a esperança é eterna e a ênfase muda para critérios fracos, especialmente do ponto de vista do benefício clínico. As grandes empresas farmacêuticas, ansiosas para serem as primeiras no mercado, pegam algumas das novas terapias e as desenvolvem agressivamente. Logo surgem relatos de que as terapias não funcionam como esperado, o que deveria interromper seu desenvolvimento, mas centenas de milhões de dólares já foram investidos no desenvolvimento de uma dúzia ou mais de produtos "eu também" e, com o sucesso a apenas algumas centenas de milhões de dólares de distância, parar não é uma opção.

Todas as empresas farmacêuticas ou de biotecnologia acham que o próximo agente é melhor do que o da concorrência, mas todas se baseiam em dados e experiências semelhantes e, com raras exceções, nenhuma terá sucesso. Os fracassos se acumulam rapidamente e, à medida que os recém-chegados se voltam para outros cânceres com perfis histológicos diferentes, os fracassos se acumulam ainda mais rapidamente. Após anos de desenvolvimento, com bilhões de dólares gastos em vão, a

realidade começa a se impor e o desenvolvimento desacelera, como no caso dos inibidores mitóticos. A maioria dos atores envolvidos deixa a empresa e vai para outra, e nenhuma lição é aprendida. Em seguida, a mesma coisa acontece novamente com o próximo alvo promissor.

Segundo Fojo [1], no desenvolvimento fracassado de inibidores de IGF-1R, os sinais de alerta observados no contexto de medicamentos aprovados, incluindo a força dos dados de apoio, foram ignorados. Embora os dados pré-clínicos de qualidade sejam valiosos, infelizmente há muitos dados ruins ou altamente tendenciosos. Precursores, especialmente de concorrentes, que falharam também são frequentemente ignorados. Considerando que, para praticamente todos os alvos para os quais foram descobertos medicamentos bem-sucedidos, não apenas um, mas vários tratamentos foram desenvolvidos e aprovados (por exemplo, inibidores de CDK4/6, inibidores de ponto de controle, inibidores de PARP, inibidores de tirosina quinase [TKI] EGFR, inibidores de NTRK e muitos outros), todos por indivíduos treinados com acesso aos mesmos dados, a probabilidade de que uma terapia ativa seja encontrada após o fracasso das primeiras dezenas de terapias é muito baixa. Além disso, com raras exceções, a maioria das terapias é eficaz para uma indicação primária, na qual foram bem-sucedidas, e para alguma indicação adicional ou algumas indicações adicionais nas quais sua atividade é menos robusta. O sucesso na busca de outros tipos de câncer com perfis histológicos diferentes e dados menos favoráveis é improvável, e fazer isso geralmente é um sinal de desespero.

Para melhorar a situação, tem que ser exigidos dados pré-clínicos melhores, reconhecer que nenhum medicamento funciona em todos os tumores e evitar iniciar estudos sem biomarcadores ou com biomarcadores ruins. Além disso, o lançamento de grandes estudos de fase 2 ou 3 sem aproveitar as estratégias emergentes para orientar melhor as chamadas decisões de "ir ou não" é cada vez mais incompreensível.

Infelizmente, o fracasso no desenvolvimento de novos medicamentos é comum, e os custos incorridos podem chegar a entre US\$ 50 bilhões e US\$ 60 bilhões por ano. Ao analisar fracassos de negócios dessa magnitude, é fácil encontrar problemas solucionáveis entre os sinais de alerta que foram ignorados. Uma dessas questões solucionáveis exigirá a ajuda dos comitês de ética em pesquisa (CEPs), que supostamente são os guardiões dos pacientes. Muitos dos estudos incluídos no estudo de Jentzsch et al foram aprovados depois que um número crescente de pacientes se inscreveu em estudos semelhantes sem benefícios. É hora de os CEPs considerarem as falhas repetidas de uma classe terapêutica e levarem essas informações em conta

durante o processo de aprovação, para evitar que outro tratamento "eu também" seja administrado a dezenas ou centenas de pacientes que confiam seu bem-estar aos CEPs. Os CEPs devem evitar operar em um vácuo e aprovar estudos de várias terapias fracassadas sem restrições de inscrição.

Também há que se abordar as empresas farmacêuticas que realizam pesquisas destinadas ao fracasso, ignorando inúmeros sinais de alerta, e depois atribuem suas despesas ao custo de fazer negócios e as corrigem aumentando os preços, também devem ser abordadas. A sociedade precisa e se beneficia, geralmente muito, das grandes empresas farmacêuticas e pode aceitar razoavelmente pagar pelo sucesso, mas não por fracassos que foram claramente devidos a decisões ruins e mau julgamento. A

sociedade deve deixar claro para as grandes empresas farmacêuticas que esses custos devem ser arcados por elas, e não por nós.

Fonte Original

1. Tito Fojo. Journeys to Failure that Litter the Path to Developing New Cancer Therapeutics JAMA Netw Open. 2023;6(7):e2324949. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.24949 <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2807715>
2. Jentzsch V, Osipenko L, Scannell JW, Hickman JA. Costs and causes of oncology drug attrition with the example of insulin-like growth factor-1 receptor inhibitors. JAMA Netw Open. 2023;6(7):e2324977. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.24977

México. Conflitividade ética em protocolos farmacológicos

Nelson Eduardo Álvarez Licona, María de la luz Sevilla González

Contactos, Revista de Educación en Ciencias e Ingeniería, 2023;130 Julio - Setembro (2023)

<https://contactos.izt.uam.mx/index.php/contactos/issue/view/21>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(1)

Os comitês de ética em pesquisa regulamentam a pesquisa em saúde na qual as pessoas participam como sujeitos de pesquisa. No México, a Lei Geral de Saúde é regulamentada por meio de normas, sendo específica para a pesquisa em saúde, embora outras normas se apliquem, o Regulamento da Lei Geral de Saúde sobre Pesquisa em Saúde (1983), indicando em seu Art. 13 as seguintes referências: respeito à dignidade, proteção de seus direitos e seu bem-estar. Essas considerações devem ser avaliadas do ponto de vista do risco-benefício, com atenção especial às pessoas vulneráveis, considerando as pessoas doentes como uma condição de vulnerabilidade.

A sequência de estudos farmacológicos começa com a administração do medicamento em modelos animais,

continuando com sua aplicação pela primeira vez em seres humanos, até que sejam obtidos dados sobre a eficácia e a segurança terapêutica; é realizada seguindo a sequência das Fases I a IV. Em todas as fases, a segurança é avaliada por meio do registro, da notificação e da atenção aos efeitos adversos. No México, no contexto do direito à saúde, as Fases I e II devem ser realizadas com indivíduos hospitalizados [os indivíduos da Fase 1 são indivíduos saudáveis que são hospitalizados para o teste, Comentário de Salud y Fármacos], o que implica monitoramento diário de 24 horas. No entanto, apesar do que estabelece a legislação, nos protocolos farmacológicos apresentados aos Comitês de Ética em Pesquisa, encontramos falhas éticas, o que torna indispensável a avaliação realizada por esses comitês.

Políticas, Regulação, Registro e Disseminação de Resultados

Registrando a transparência: a criação da plataforma internacional de registro de ensaios clínicos pela organização mundial de saúde (2004-2006) (*Registering transparency: the making of the international clinical trial registry platform by the world health organization [2004-2006]*)

Fernández-González, L.

Global Health 2023;19(71). <https://doi.org/10.1186/s12992-023-00970-5>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(1)

Tags: IERCP, transparência de ensaios clínicos, integridade da ciência, história dos registros de ensaios clínicos, exploração de seres humanos, viés de publicação, fraude na medicina, ICMJE, escândalo do Paxil, regular as empresas farmacêuticas

Resumo

Antecedentes: Este artigo analisa os eventos e as condições que levaram à criação da Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos (IERCP- International Clinical Trials Registry Platform) em 2006 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e como a OMS abordou a questão da transparência na pesquisa farmacêutica global. Usando análise textual histórica, apresento os debates científicos que defenderam a criação de registros oficiais de ensaios clínicos em periódicos médicos além das repercussões do escândalo do Paxil da GSK em 2004,

identificando os principais argumentos éticos e científicos que levaram ao envolvimento da OMS como ator importante no registro de ensaios no contexto do modelo de negócios das grandes empresas farmacêuticas.

Resultados: Tratando as perguntas "Por que registrar?" e "Por que registros?" como guia, examino as questões de viés de publicação e seletividade de relatórios pela Indústria, identificando duas maneiras pelas quais a prática de viés de publicação prejudicam a transparência em pesquisas patrocinadas pela Indústria. A primeira envolve preocupações éticas relacionadas à exploração de participantes humanos e à ocultação de resultados negativos. A segunda aborda a deterioração da confiabilidade de evidências devido ao acesso incompleto aos resultados de ensaios. Ao revisar a série de eventos ocorridos

entre 2004 e 2006 - período entre o escândalo do Paxil e o lançamento do IERCP -, analiso as ações tomadas pelos diferentes atores envolvidos: (1) o Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (ICMJE) e a criação do Grupo de Ottawa; (2) a OMS, partindo da Cúpula Ministerial sobre Pesquisa em Saúde realizada em novembro de 2004, e (3) as respostas da Indústria farmacêutica e, nomeadamente, a da GSK ao pedido de transparência e registro de ensaios.

Conclusões: A história do registro de ensaios usando o IERCP como aparato de asseguarção da veracidade de dados mostra a dificuldade em regulamentar um empreendimento de saúde transformado em um negócio global. Além disso, demonstra os desafios apresentados pela globalização e como é mais fácil e rápido globalizar negócios em comparação com a globalização de boas práticas, levantando a questão de que tem sido tão difícil desfazer certas tendências. De fato, a história do movimento a favor de um registro de ensaios não é uma história de sucesso em regulamentação, ou pelo menos ainda não.

Europa. **Preparando um caminho para possibilitar ensaios clínicos coordenados em emergências de saúde pública na UE**
(*Europa. Paving the way towards coordinated clinical trials in public health emergencies in the EU*)

EMA, 25 de julho de 2023

<https://www.ema.europa.eu/en/news/paving-way-towards-coordinated-clinical-trials-public-health-emergencies-eu>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Tags: colaboração em pesquisa clínica, estudos multicêntricos em resposta à pandemia, resposta à pandemia, priorizar ensaios clínicos em situações de emergência

A EMA publicou um relatório de um workshop que reuniu percepções e sugestões de possíveis ações a nível da UE para melhorar a forma com que ensaios clínicos são organizados e conduzidos na União Europeia (UE) em eventos de emergências de saúde pública [1]. As ações apresentadas no relatório visam abordar de forma abrangente os obstáculos e desafios enfrentados durante a pandemia da COVID-19, além do surto da doença mpox, na organização de ensaios clínicos de dimensões adequadas em vários Estados-Membros que permitam a rápida coleta de evidências suficientes de alta qualidade que consigam apoiar a tomada de decisões vigorosas pelas autoridades de saúde em toda a UE.

O workshop foi organizado pela Força-Tarefa de Emergência (ETF- Emergency Task Force) da EMA e pela Comissão Europeia (CE) em 9 de junho de 2023, com a participação de autoridades nacionais competentes (NCAs), representantes de comitês de ética e patrocinadores acadêmicos.

As discussões do workshop enfatizaram a necessidade de estudos mais extensos em vários países europeus, recrutamento mais rápido e o fornecimento de resultados conclusivos em tempo limitado durante uma emergência de saúde pública. As ações propostas se concentram em duas áreas:

- A tramitação e aprovação regulatória de grandes ensaios clínicos multinacionais na UE durante emergências de saúde pública. Isso inclui, por exemplo, a melhoria da coordenação entre órgãos reguladores e comitês de ética dentro e através de Estados-Membros, a aceleração da avaliação e da autorização de pedidos de ensaios clínicos, a consideração por introduzir flexibilidades na implementação do Regulamento de Ensaios Clínicos e a facilitação do uso do Sistema de Informações sobre Ensaios Clínicos da UE (CTIS);
- A estrutura de financiamento e alocação eficiente de recursos para ensaios clínicos durante emergências na UE, incluindo a

criação de um Comitê de Coordenação para apoiar a priorização de ensaios, o aprimoramento mecanismos para identificar e classificar compostos promissores, a mobilização de mecanismos de financiamento da UE e dos Estados-Membros e medidas para ajudar a acelerar a garantia de locais para a realização ensaios clínicos.

De acordo com as recomendações, a função essencial da Força Tarefa de Emergências- a ETF- de fornecer consultoria científica, revisões e apoio a ensaios clínicos de grande escala em situações de emergência deve ser ampliada para incluir também os comitês de ética interessados, de forma voluntária, para assim discutir e coordenar protocolos de ensaios clínicos.

Os participantes do workshop enfatizaram a necessidade de tornar a Europa um lugar melhor para a realização de pesquisas. As ações propostas serão levadas em consideração pela CE, pela EMA e pelos Estados Membros no estabelecimento de um planejamento concreto para a melhoria de ensaios clínicos durante emergências de saúde pública na UE. O trabalho de aprovações de estudos clínicos em emergências de saúde pública será levado adiante pela iniciativa ‘Accelerating Clinical Trials in the EU’ (ACT EU) [2], a colaboração entre a UE e a CE, os Chefes das Agências de Medicamentos (HMA) e a EMA que busca transformar a forma com que ensaios clínicos são entabulados, projetados e executados. A estrutura para o financiamento será discutida especificamente com a CE e os Estados-Membros no contexto dos atuais esforços para melhorar a coordenação da pesquisa clínica financiada na UE e com agentes internacionais.

Referências

1. EMA. European Medicines Agency / Emergency Task Force and European Commission workshop on lessons learned on clinical trials in public health emergencies, 9 de junho de 2023
<https://www.ema.europa.eu/en/events/european-medicines-agency-emergency-task-force-european-commission-workshop-lessons-learned-clinical>
2. EMA. Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT EU)
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/accelerating-clinical-trials-eu-act-eu>

Melhorando a transparência de ensaios clínicos na UE (*Improving the transparency of clinical trials in the EU*)

Rosa Castro

European Public Health Alliance, 26 de junho de 2023

<https://epha.org/improving-the-transparency-of-clinical-trials-in-the-eu/>Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Tags: European Public Health Alliance, EPHA, acelera os ensaios clínicos, transparência de ensaios clínicos, regulamentação de ensaios clínicos da UE, publicação de resultados de ensaios clínicos sem ocultações, HAI, Transparimed, EudraCT

Em 22 e 23 de junho de 2023, a EPHA participou [do workshop de lançamento](#) [1] da plataforma multissetorial para a [Iniciativa de Aceleração de Ensaios Clínicos na UE \(ACT EU\)](#) [2], organizada pela Agência Europeia de Medicamentos. A EPHA também contribuiu para uma sessão destinada a discutir "como garantir que informações-chave de ensaios clínicos estejam disponíveis publicamente, ao mesmo tempo em que se alcança uma proteção equilibrada dos interesses econômicos legítimos dos patrocinadores?"

As observações que se seguem basearam-se no trabalho de alguns de nossos membros e parceiros na [Aliança Europeia para P&D Responsável e Medicamentos Acessíveis](#) [3], que fizeram recomendações para melhorar a transparência de ensaios clínicos.

Transparência de ensaios clínicos na Regulação de Ensaios Clínicos da UE

A transparência de ensaios clínicos é um pilar fundamental da Regulação de Ensaios Clínicos da União Europeia (CTR). O Artigo 81 (4), que regulamenta o banco de dados da UE sobre ensaios clínicos (CTIS), afirma que: "O banco de dados da UE deve ser publicamente acessível, a menos que, para toda ou parte dos dados e informações nele contidos, a confidencialidade seja justificada por qualquer um dos seguintes motivos:

- Proteção de dados pessoais de acordo com o Regulamento (CE) nº 45/2001;
- Proteção de informações comercialmente confidenciais, especialmente levando em consideração o status da autorização de comercialização do medicamento, a menos que haja um interesse público predominante na divulgação;
- Proteção da comunicação confidencial entre os Estados-Membros em relação à preparação do relatório de avaliação;
- Garantir uma supervisão eficaz da condução de um ensaio clínico pelos Estados-Membros."

Tais exceções precisam ser interpretadas de forma restrita e de acordo com o espírito da Regulação. De fato, o considerando 67 enfatiza que "para garantir um nível suficiente de transparência nos ensaios clínicos, o banco de dados da UE deve conter todas as informações relevantes referentes ao ensaio clínico apresentado por meio do portal da UE".

Quais são os problemas atuais com a transparência de ensaios clínicos na implementação da CTR?

Nas breves observações compartilhadas durante a sessão sobre transparência de ensaios clínicos, a EPHA reconheceu os esforços e progressos realizados pela Comissão Europeia, pela Agência Europeia de Medicamentos e pelas autoridades nacionais, saudando o debate aberto no workshop de lançamento da plataforma multissetorial. Algumas áreas que exigem mais atenção incluem o uso de adiamentos e ocultações em

documentos-chave publicados no Sistema de Informação de Ensaios Clínicos (CTIS), que é o banco de dados central da UE sobre ensaios clínicos.

Adiamentos e ocultações

Permitir que as empresas adiem a publicação dos protocolos de ensaios subjacentes é problemático, e de fato, o [documento de orientação](#) reconhece que "adiamentos extensos podem reduzir significativamente a utilidade dos dados clínicos no CTIS" [4]. Adiar a publicação dos protocolos de ensaios clínicos após a conclusão do ensaio não está incluído na CTR (foi incluído em um anexo) e vai contra o propósito de avançar a transparência de ensaios clínicos para beneficiar a pesquisa científica, pacientes e a sociedade em geral.

Isso foi explicado por uma [carta conjunta](#) [5] desenvolvida por vários pacientes, profissionais de saúde e outras ONGs de saúde, enviada ao Conselho de Administração da EMA no ano passado, que solicitou que o Conselho "direcionasse a agência a divulgar protocolos de ensaios clínicos não censurados para ensaios de Fase II e Fase III no CTIS no momento em que os resultados resumidos dos ensaios relacionados fossem tornados públicos". E embora as ocultações possam ser preferíveis aos adiamentos como mecanismo para equilibrar a necessidade potencial de proteger o interesse econômico dos patrocinadores, elas também devem ser usadas com cautela, conforme explicado por um [documento de orientação](#) [6]:

"A aplicação de ocultações deve ser feita com rigoroso julgamento. Deve-se considerar que ocultações extensas nos documentos 'para publicação' iriam contra o espírito de transparência da CTR. É necessário enfatizar que os documentos ocultados precisam permanecer significativos para o público, incluindo potenciais participantes de ensaios e profissionais de saúde".

Monitoramento do progresso da transparência é crucial para alcançar os objetivos da Regulação de Ensaios Clínicos

Em 2021, a Health Action International (HAI) e a Transparimed [publicaram um artigo](#) [7] que examinou o progresso alcançado e identificou áreas-chave para melhorar o CTIS. Uma das principais recomendações desse relatório é integrar painéis de desempenho públicos no banco de dados do CTIS. Isso permitiria que os patrocinadores monitorassem sua própria conformidade e também permitiria que o público em geral (incluindo pacientes e grupos de saúde) acompanhasse o progresso e identificasse lacunas remanescentes.

De fato, enquanto os patrocinadores de ensaios clínicos foram obrigados a publicar os resultados de alguns ensaios de medicamentos no EudraCT desde 2014, como revelado pelo EU Trials Tracker lançado em 2018, enormes lacunas de conformidade ainda permanecem. Para evitar isso, o CTIS (e também o Eudamed) deve incorporar painéis de desempenho que tornem a conformidade (ou a falta dela) visível aos mesmos

patrocinadores, bem como a partes interessadas e o público em geral.

Referências

1. EMA. ACT EU multi-stakeholder platform kick-off workshop, 22 de junho de 2023 <https://www.ema.europa.eu/en/events/act-eu-multi-stakeholder-platform-kick-workshop>
2. EMA. Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT EU) <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/clinical-trials-human-medicines/accelerating-clinical-trials-eu-act-eu>
3. The European Alliance for Responsible R&D and Affordable Medicines <https://medicinesalliance.eu/>
4. Comisión Europea. https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-04/regulation5362014_qa_en.pdf
5. Till Bruckner. Health groups sound alarm over EMA plan to hide clinical trial protocols. Transparimed, 16 de outubro de 2022 <https://www.transparimed.org/single-post/ema-ctis-clinical-trial-protocols>
6. EMA. Q&A on the protection of Commercially Confidential Information and Personal Data while using CTIS. Question and Answers, version 1.2 https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-protection-commercially-confidential-information-personal-data-while-using-ctis_en.pdf
7. Trasparimed, HAI. ACCESS TO CLINICAL TRIAL DATA IN EUROPE Lessons from EudraCT for Eudamed and the Clinical Trials Information System, Septiembre 2021 <https://haiweb.org/wp-content/uploads/2021/09/Lessons-Eudamed-and-CTIS-2021.pdf>

A Europa simplifica o acesso médico ao seu banco de dados de ensaios clínicos

Redacción Médica, 6 de outubro de 2023

<https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/europa-simplifica-el-acceso-medico-a-su-base-de-datos-de-ensayos-clinicos-7542>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

As normativas darão às partes interessadas acesso mais rápido às informações.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) adotou regras de transparência revisadas para a publicação de informações de ensaios clínicos enviadas por meio do Sistema de Informações sobre Ensaios Clínicos. As simplificações introduzidas "tornarão as informações de ensaios clínicos acessíveis às partes interessadas", incluindo pacientes e profissionais de saúde, de maneira "mais rápida e eficiente".

Uma das principais mudanças nas regras revisadas é a remoção do mecanismo de adiamento, que permitia que os patrocinadores adiassem a publicação de determinados dados e documentos por até sete anos após o término do estudo para proteger dados pessoais e informações comerciais confidenciais.

O triplo benefício da nova normativa

As regras atualizadas atingem um "equilíbrio" entre a transparência das informações e a proteção das informações comerciais confidenciais. A agência explica que os pacientes se beneficiam porque as principais informações dos estudos clínicos, que os pacientes identificaram como mais relevantes, são publicadas com antecedência.

Elas também introduzem simplificações no processo que beneficiam os patrocinadores de estudos clínicos que precisam proteger informações comerciais e dados pessoais.

Por fim, beneficiam os profissionais de saúde, pois o sistema resultante é mais fácil de usar, facilita o acesso às informações de ensaios clínicos e a inscrição em ensaios clínicos, além de

aumentar a conscientização sobre as possíveis opções de tratamento.

As regras serão aplicadas após a implementação técnica no Sistema de Informações sobre Estudos Clínicos (CTIS).

As atualizações foram motivadas pelo feedback e pela experiência das partes interessadas após o lançamento do sistema. Uma consulta pública de oito semanas foi realizada entre maio e junho de 2023.

As regras de transparência revisadas serão aplicadas após sua implementação técnica no Sistema de Informações sobre Estudos Clínicos, incluindo seu portal público, que deverá ser finalizado no segundo trimestre de 2024. A data efetiva da finalização do processo e a entrada em vigor das novas regras serão comunicadas aos usuários do sistema antes de se tornarem aplicáveis.

O que é o CTIS?

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

A autorização e a supervisão de estudos clínicos são de responsabilidade dos Estados-Membros da UE/Área Econômica Europeia, enquanto a EMA é responsável pela manutenção do seu sistema de informações (CTIS).

Consentimento simplificado em estudos randomizados em cluster: O novo Regulamento de Ensaios Clínicos da UE não fornece orientação suficiente

(Simplified consent in cluster randomised trials: The new EU Clinical Trials Regulation does not provide sufficient guidance)

Goldstein C E, van der Graaf R.

BMJ 2023;382:e075773 doi:10.1136/bmj-2023-075773

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Tags: consentimento informado simplificado, ensaios clínicos em cluster, regulamentação europeia de ensaios clínicos

Mensagens importantes

- O novo Regulamento de Ensaios Clínicos da UE exige o uso de "consentimento simplificado" para todos os ensaios clínicos randomizados por cluster, mas não está claro como isso deve ser interpretado.

- A ambiguidade do consentimento simplificado pode fazer com que os comitês de ética promovam e aprovem de forma inadequada protocolos que usam o consentimento de exclusão em estudos randomizados por cluster que avaliam medicamentos.
- Os critérios de avaliação para que um comitê de ética aceite o consentimento simplificado devem ser esclarecidos para garantir a proteção ética adequada dos participantes em estudos randomizados por cluster.

Colômbia. XI Diálogo Nacional Sobre Ética em Pesquisa. A política pública e o cultivo das emoções

(26 e 27 de outubro de 2023)

César Núñez

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(1)

Tags: promovendo a ciência e a tecnologia na Colômbia, avaliar políticas públicas, consensar avaliação de políticas públicas, Minciencias, SNCTel, EIBIC, Diálogo Nacional sobre Ética em Pesquisa

Com a liderança da Dra. Deyanira Duque Ortiz, Assessora da Diretoria de Ciências, o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação da Colômbia (MINCIENCIAS), no marco da construção da Política de Ética, Bioética e Integridade Científica (EIBIC) na Colômbia, realizou o XI DIÁLOGO NACIONAL SOBRE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN (XI DIÁLOGO NACIONAL SOBRE ÉTICA NA PESQUISA), que reuniu os diversos atores do Sistema Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação-SNCTe a um nível de instituições universitárias, centros e institutos de pesquisa, unidades e entidades gestoras de inovação e entidades financiadoras, pesquisadores, acadêmicos, empresários, servidores públicos, entidades nacionais e territoriais, organizações da sociedade civil, instituições públicas ou privadas e comunidade em geral que esteja envolvida na concepção, execução ou relacionada com atividades de ciência, tecnologia e inovação, entre outros. O evento foi realizado nos dias 26 e 27 de outubro de 2023 na Universidad Externado de Colombia e na Universidad de los Andes, na cidade de Bogotá, Colômbia.

Minciencias na Colômbia adotou no ano de 2018 a "Política de Ética em Pesquisa, Bioética e Integridade Científica"-EIBIC, mediante a Resolução 314, e a expectativa atual de MINCIENCIAS Colômbia é conseguir sua implementação com o apoio de todos os atores do Sistema de Ciência, Tecnologia e Inovação (SNCTeI) e, ao mesmo tempo, realizar a avaliação de impacto da Política EIBIC. A política da EIBIC se concentra em "Fomentar a apropriação de uma cultura baseada na ética, na bioética e na integridade científica que promova e oriente a reflexão coletiva, participativa e plural nos processos de ciência, tecnologia e pesquisa desenvolvidos na Colômbia, para o desenvolvimento social com justiça e equidade". Para isso, a participação desses atores em reuniões nacionais é considerada

importante para estabelecer acordos sobre o desenho da avaliação desse impacto.

O objetivo principal do XI Diálogo Nacional sobre Ética em Pesquisa foi identificar alguns direcionamentos para a reflexão teórico-conceitual e metodológica sobre a avaliação de impacto de políticas públicas, a partir da análise de alguns documentos produzidos no processo de implementação, no âmbito do ideal democrático, para o desenho da avaliação de impacto da Política EIBIC.

Esse evento considerou uma agenda com duas tendências metodológicas: uma de reflexão especializada com conferências centrais, para as quais vários convidados internacionais estavam presentes. A Dra. Ángela Calvo de Saavedra, professora da Faculdade de Filosofia da Pontificia Universidad Javeriana Bogotá, falou sobre o papel das emoções na deliberação ética, na medida em que a história psíquica e social faz delas uma fonte de significado nas ações humanas e, nesse sentido, seu cultivo político proativo é justificado como uma característica da construção da cidadania democrática. Da mesma forma, o Dr. Ismael Rafols García, da Universidade de Leiden. Universidade Politécnica de Valência. UNESCO, apresentou suas reflexões sobre "Desafios da ética na pesquisa diante dos novos modelos de ciência, tecnologia e inovação", que implicaram a avaliação e os indicadores de Ciência e Tecnologia, o sistema de incentivos baseado na bibliometria, uma das principais causas de práticas não éticas e os problemas emergentes em relação à integridade científica baseada na ciência aberta.

O marco da discussão buscou obter diferentes perspectivas sobre quais diretrizes deveriam ser adotadas para a avaliação do impacto da política da EIBIC na Colômbia. Isso foi feito por meio da metodologia de painel, que foi moderada pelo Dr. Óscar Rodríguez Nieto, membro do Centro de Estudos Manuel Ramírez, Colômbia. Entre os foram incluídas as associações econômicas do país, representadas pela Dra. Sandra Rodríguez (Diretora do Conselho Gremial Nacional), Jaime Ramírez

(Docente-pesquisador) do Instituto de Saúde Pública da Pontifícia Universidad Javeriana) e o convidado especial Dr. Gregorio Montero (Vice-Ministro de Reforma e Modernização do Estado do Ministério da Administração Pública, República Dominicana).

Por outro lado, buscou-se ampliar o espaço de reflexão e validação dos aspectos históricos e atuais na construção da política da EIBIC, por meio da realização de mesas redondas sobre temas específicos: i) Código de Integridade Científica, ii) Governança dos Comitês de Ética em Pesquisa, iii) Incentivos e Plano Nacional de Formação em EIBIC, iv) Direcionamentos para a avaliação do impacto da EIBIC.

Efetivamente, e em sincronia com a agenda formulada em relação ao escopo do XI Diálogo Nacional sobre Ética em Pesquisa para o país, foram considerados: " i) dar conta do processo de conformação da comunidade de interesse da EIBIC, e sua contribuição para a geração de conhecimento a partir de sua participação na implementação, ii) analisar todas as variáveis impostas pelos processos históricos específicos, para entender a lógica dos desafios e desenhar e implementar as estratégias necessárias, iii) identificar a contribuição da política da EIBIC para a estrutura institucional do SNCTeI".

Nesse sentido, a oportunidade para a construção conjunta de novos elementos que dêem vida à realização da Política de Ética, Bioética e Integridade Científica (EIBIC), como uma aposta não instrumentalista aplicada ao desenvolvimento da Ciência, Tecnologia e Inovação na Colômbia, orientou uma finalidade do XI Diálogo Nacional sobre Ética em Pesquisa para além de ser um exercício de valorização da eficiência no grau de cumprimento dos objetivos, e da eficiência administrativa nos meios utilizados para alcançar os objetivos, que leve em conta a coerência interna no desenho da política da EIBIC e diferencie os aspectos analíticos dos aspectos metodológicos de sua implementação na Colômbia. Claramente se reconhece que a plena realização da política da EIBIC na Colômbia é responsabilidade de todos os atores.

A conferência está disponível neste link
<https://www.youtube.com/watch?v=aYCf7FEptE4>

Cesar Núñez é professor, pesquisador, membro do Comitê de Ética em Pesquisa e coordenador do Sistema de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação do Programa de Psicologia - SIDIPPSI, Universidade de Medellín, Colômbia; Pesquisador Sênior, MINCIENCIAS, Colômbia. Ele também é presidente da Corporação Psicológica Iberoamericana de Clínica e Saúde - APICSA Colômbia.

Espanha. Formar-se em ética de pesquisa. Quem se importa?

Inmaculada de Melo Martín

El País, 20 de julio de 2023

<https://elpais.com/ciencia/2023-07-20/formarse-en-etica-de-la-investigacion-a-quien-le-importa.html>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Não temos como saber se os pesquisadores e pesquisadoras espanhóis conhecem os princípios da ética científica.

Falsificação. Fraude. Práticas científicas questionáveis. Acusações de plágio. Conflitos de interesses. Quantos desses casos de má prática científica são resultado da ignorância a respeito dos códigos de ética e de boas práticas? Não sabemos. Quantos resultam de uma cultura científica em que questões éticas complexas raramente são discutidas? Também não sabemos. Quase não há estudos sobre treinamento em integridade científica na Espanha. Sabemos, é claro, que não existe um padrão para esse treinamento em nossas universidades e centros de pesquisa, apesar de o Código de Conduta Europeu para Integridade na Pesquisa recomendar que esse treinamento seja oferecido aos membros da comunidade científica em todos os níveis.

Algumas universidades e centros de pesquisa têm códigos de boas práticas de ética científica e de pesquisa. Mas essa preparação, se existir, geralmente é voluntária e as instituições parecem não ter como determinar quem fez ou não fez essas matérias.

É claro que a educação sobre ética em pesquisa não é suficiente para evitar a má conduta na ciência. Muitos outros aspectos individuais e institucionais também são relevantes. Mas ela é parte dos ingredientes que promovem uma cultura de ciência responsável, consistente com o que as sociedades democráticas exigem de suas instituições científicas. No entanto, ao contrário

de outros países, como os EUA, a Espanha não exige por lei que os envolvidos na ciência façam matérias de treinamento em ética em pesquisa e boas práticas científicas. Não há regulamentação sobre o conteúdo dessas matérias nem sobre o número mínimo de horas que devem ser concluídas, nem há qualquer obrigação de as instituições verificarem a aprovação nessas matérias para poder trabalhar no campo científico. E, é claro, não há requisitos de educação continuada.

A falta de requisitos de treinamento em boas práticas científicas é uma deficiência grave. Mas ainda mais surpreendente é o fato de que aqueles que fazem pesquisas com seres humanos também não precisam ter conhecimento de ética em pesquisa com seres humanos. Nossa legislação [2] indica que os estudos clínicos devem ser conduzidos de acordo com os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque e na Convenção de Oviedo, bem como com os princípios básicos estabelecidos nas leis espanholas que regulam os direitos dos pacientes à informação [3] e os direitos das pessoas com deficiência [4]. No entanto, não temos como saber se os pesquisadores espanhóis estão cientes de todos esses princípios. O que existe é uma regulamentação [5] sobre a existência e o credenciamento dos Comitês de Ética em Pesquisa de Medicamentos, que são responsáveis por avaliar os aspectos metodológicos, éticos e legais dos estudos realizados nesse campo. Mas esses comitês não têm autoridade para exigir que os pesquisadores sejam treinados em ética, nem para controlar se eles são treinados nessas áreas, muito menos para estabelecer o conteúdo desses cursos. Pior ainda, eles nem sequer têm autoridade para auditar

os estudos que avaliam e verificar se estão sendo realizados de acordo com as normas estabelecidas.

Os mesmos problemas surgem com o estudo de amostras biológicas de origem humana para fins de pesquisa biomédica. Temos uma legislação específica sobre as condições em que as amostras biológicas devem ser armazenadas e preservadas, como e quando obter o consentimento dos doadores de amostras, bem como a aplicação de várias leis relevantes. Mas não há exigência de treinamento sobre ética e legislação nessa área, então devemos presumir que os pesquisadores devem adquiri-lo por sua própria conta e risco? Nos outros países não funciona assim, e seria suficiente adaptar o que já é aplicado com sucesso no exterior ao contexto espanhol.

Paradoxalmente, na Espanha, temos módulos de treinamento regulamentados no campo da pesquisa com animais. Aqueles que trabalham com animais para fins experimentais são obrigados por lei [7] a não apenas ter um diploma acadêmico relevante, mas também a passar por cursos que os capacitem, entre outras habilidades, a identificar, compreender e responder

adequadamente a questões éticas relacionadas ao bem-estar animal, bem como estar ciente da legislação pertinente. A duração mínima desses cursos, seu conteúdo e por quem e como eles devem ser ministrados estão claramente especificados na legislação [8]. Faz todo o sentido que esse treinamento exista, tanto para assegurar o bem-estar animal quanto para garantir a integridade da pesquisa. Mas não é possível acreditar que a integridade científica e os direitos e o bem-estar dos seres humanos sejam menos importantes, não é mesmo? Não está na hora de regulamentar o treinamento em ética em pesquisa para aqueles que trabalham com ciência?

Referências

1. <https://allea.org/wp-content/uploads/2023/06/European-Code-of-Conduct-Revised-Edition-2023.pdf>
2. <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2015-14082>
3. <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2002-22188>
4. <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2002-22188>
5. <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2015-14082>
6. <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2011-18919>
7. https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-3564
8. https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-3564

Reino Unido: Novo esquema de notificação simplificada para ensaios clínicos de menor risco marca o início da revisão da regulamentação da Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA). O esquema visa assegurar que ensaios clínicos de menor risco sejam processados pela MHRA em menos de 14 dias.

(New streamlined notification scheme for lowest-risk clinical trials marks start of MHRA overhaul of regulation. The scheme will see the lowest-risk clinical trials processed by the MHRA in less than 14 days.

Comunicado de imprensa

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 12 de outubro de 2023

<https://www.gov.uk/government/news/new-streamlined-notification-scheme-for-lowest-risk-clinical-trials-marks-start-of-mhra-overhaul-of-regulation>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Tags: MHRA, revisão acelerada de ensaios clínicos, ensaios clínicos de baixo risco, promoção de pesquisa clínica no Reino Unido

Pacientes no Reino Unido, o sistema de saúde e o setor de ciências da vida devem se beneficiar de um novo esquema que reduzirá em mais de 50% o tempo que a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) leva para aprovar ensaios clínicos de menor risco.

O esquema tem base no que foi delineado no inquérito sobre ensaios clínicos da MHRA, que foi endossado por 74% dos respondentes. Ele representa uma parte significativa da revisão da regulamentação de ensaios clínicos feita pelo órgão regulador, apoiando a ambição do governo de que o Reino Unido se torne um dos melhores países do mundo para a realização de pesquisas clínicas tanto para pacientes quanto para pesquisadores.

As solicitações iniciais para os ensaios de Fase 3 e 4 de menor risco serão processadas pela MHRA em 14 dias, em vez dos 30 dias hoje requeridos, desde que o patrocinador possa demonstrar que o ensaio adere aos critérios exigidos pela MHRA, incluindo a confirmação de que não existam conhecidos problemas de segurança com o medicamento investigado.

Dra. June Raine, Diretora Executiva da MHRA, disse: "Estamos entusiasmados com a introdução desse novo sistema simplificado de ensaios clínicos. A regulamentação de ensaios clínicos deve ser flexível e proporcional ao risco, de modo que os requisitos

regulatórios sejam orientados conforme o risco que um ensaio apresenta.

"Nosso novo esquema de notificação é exatamente isso. Ele reduzirá o tempo necessário para que os ensaios clínicos de menor risco sejam iniciados e executados sem prejudicar a segurança do paciente. Isso ajudará a dar a pacientes no Reino Unido acesso mais rápido aos medicamentos que podem salvar vidas ainda sendo estudados.

"Nossa mensagem para todos os patrocinadores de ensaios clínicos é que é do interesse de todos aderir subitamente todos os ensaios elegíveis ao novo esquema."

Dra. Janet Messer, Diretora de Aprovações da Health Research Authority, disse: "Estamos muito satisfeitos em apoiar a MHRA com este novo esquema. A análise em colaboração já reduziu o tempo de análise de ensaios clínicos à metade do prazo que tinha há cinco anos, e estamos interessados em explorar como o Serviço de Ética em Pesquisa acelerado do Reino Unido pode complementar o novo esquema de notificação para acelerar ainda mais a pesquisa de alta qualidade em saúde e assistência social.

"Aguardamos ansiosamente o feedback da comunidade de pesquisa para garantir que, juntos, continuemos a facilitar a realização de pesquisas nas quais as pessoas possam confiar."

Steve Bates OBE, Diretor Executivo da BioIndustry Association (BIA), disse: "É ótimo ver a implementação desse processo simplificado em ensaios de estágio final de menor risco, sobre o qual a Dra. Raine comentou na *BIA Future of UK Regulation Conference* na semana passada. Esta é mais uma medida da agência para acelerar as aprovações de ensaios clínicos e oferecer um serviço em bom prazo e eficaz ao setor de ciências da vida."

O parecer de um comitê de ética em pesquisa continuará sendo um requisito para ensaios elegíveis.

Os critérios da MHRA para o esquema foram revisados e endossados pelo grupo de consultoria científico especializado e independente do governo, a Comissão para Medicamentos Humanos (CHM), o Grupo de Consultoria Especializado em Ensaios Clínicos, Medicamentos Biológicos e Vacinas (CTBVEAG) além de representantes de associações comerciais, da indústria e do meio acadêmico, que recentemente ajudaram a apoiar a prestação de serviços para ensaios clínicos e investigações, garantindo que as contribuições da MHRA sejam robustas e que atendam às expectativas.

Os critérios para a notificação de ensaios clínicos serão mantidos sob revisão contínua e poderão estar sujeitos a alterações caso haja evidências que sustentem essa necessidade, incluindo a possibilidade de expandir o esquema para incluir alguns ensaios clínicos de risco médio.

Nota de Salud y Fármacos. De acordo com o Pharmaphorum Para que um estudo de fase 3 seja elegível, o protocolo já deve ter sido aprovado nos EUA ou na UE, seguir um estudo anterior de fase 3 com o mesmo medicamento aprovado pela MHRA nos dois anos anteriores (desde que outras condições sejam atendidas) ou envolver um medicamento licenciado e usado no Reino Unido, na UE ou nos EUA.

Para os estudos de Fase 4, o medicamento em estudo deve ser licenciado e usado de acordo com sua indicação aprovada no Reino Unido, na UE ou nos EUA e não deve ter outras preocupações de segurança, como a descontinuação clínica de outros estudos em andamento.

A medida foi tomada depois que uma análise independente do setor de ensaios clínicos comerciais do Reino Unido, encomendada após um relatório do setor que constatou um declínio de 41% no início de novos estudos entre 2017 e 2021, identificou uma longa lista de recomendações para reverter a tendência.

Referência

1. Phil Taylor. MHRA pledges two-week review for low-risk clinical trials Pharmaphorum, 12 de outubro de 2023 <https://pharmaphorum.com/news/mhra-pledges-two-week-review-low-risk-clinical-trials>

A FDA emite aviso por falta de apresentação de resultados de ensaios clínicos

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(1)

Tags: Light Sciences Oncology, transparência nos resultados de ensaios clínicos, ação regulatória da FDA, publicação de resultados de ensaios clínicos

Em conformidade com a Lei de Emendas da Food and Drug Administration (FDA) de 2007, os patrocinadores são obrigados a enviar determinados resultados de estudos clínicos ao ClinicalTrials.gov, geralmente no prazo máximo de um ano, prorrogável, após a conclusão do estudo. A solicitação de prorrogação deve ser enviada dentro de um ano. Quando isso não é feito, a FDA pode multar os infratores da lei em até US\$ 10.000 por dia, mas raramente faz isso.

Conforme relatado pela Endpoints, em 29 de julho de 2023, a FDA enviou um aviso de não conformidade à Light Sciences Oncology por não ter informado os resultados de um estudo clínico que terminou em 2017. A empresa solicitou uma prorrogação em 2018, mas o fez após o prazo. A FDA já havia enviado uma carta à empresa em 2022, solicitando o envio dos resultados em 30 dias e alertando que ela enfrentaria medidas regulatórias caso não o fizesse.

No aviso de julho, a FDA novamente deu à empresa 30 dias para apresentar os resultados a partir do recebimento da notificação. A Light Sciences apresentou os dados em 2 de agosto, mas eles ainda não foram publicados no ClinicalTrials.gov.

A carta é uma resposta à pressão que a FDA vem recebendo de grupos de defesa do consumidor e legisladores para melhorar a transparência dos estudos clínicos, forçando os patrocinadores dos estudos a cumprirem as regras.

Entre os grupos que estão fazendo lobby junto à FDA estão a Universities Allied for Essential Medicines North America e a TranspariMed.

Fonte Original

1. Lia de Groot. FDA issues rare notice of noncompliance for not reporting clinical trial results. Endpoints, 17 de agosto de 2023. <https://endpts.com/light-sciences-oncology-receives-rare-notice-of-noncompliance-by-fda/>

Ver a carta da FDS neste site

<https://www.fda.gov/media/170685/download?attachment>

A Heterogeneidade e utilidade do compartilhamento de pacotes de dados de participantes individuais por empresas farmacêuticas (*Heterogeneity and Utility of Pharmaceutical Company Sharing of Individual-Participant Data Packages*).

Hopkins AM, Modi ND, Abuhelwa AY, et al

JAMA Oncol. Outubro de 2023. doi:10.1001/jamaoncol.2023.3996

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2810120> (de livre acesso em inglês)Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Tags: integridade da ciência, reprodutibilidade da ciência, acessar a dados individuais de participantes de ensaios clínicos, padronizar a apresentação de dados individuais de ensaios clínicos

Resumo

Importância. A Indústria farmacêutica fez investimentos substanciais no desenvolvimento de meios para o compartilhamento de dados de participantes individuais (IPD) de ensaios clínicos. No entanto, a utilidade e a integridade dos IPD compartilhados e dos documentos de apoio devem ser avaliadas para garantir que potenciais avanços científicos possam ser realizados a partir do compartilhamento de dados.

Objetivo Avaliar a utilidade e a integridade do IPD além dessa dos documentos de apoio fornecidos por ensaios clínicos patrocinados pela indústria.

Projeto, cenário e participantes

De 9 de fevereiro de 2022 a 9 de fevereiro de 2023, 91 dos 203 ensaios clínicos que apoiaram a aprovação de medicamentos anticâncer da Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA para o tratamento de cânceres sólidos na última década foram considerados elegíveis para solicitação de IPD. Este estudo de melhoria da qualidade realizou uma auditoria retrospectiva da utilidade e da integridade do IPD e dos documentos de apoio fornecidos pelos 91 ensaios clínicos para uma meta-análise delineada.

Exposições. Solicitação pelo IPD de 91 ensaios clínicos de oncologia indicados como elegíveis para a solicitação.

Principais consequências e medidas tomadas. A utilidade e a integridade do IPD e documentos de apoio fornecidos.

Resultados Os pacotes IPD foram obtidos de 70 dos 91 ensaios clínicos solicitados (77%). O tempo médio para o fornecimento de dados foi de 123 (intervalo, 117-352) dias. Foram observadas ocultações em 18 dos pacotes de IPD adquiridos, sendo esses (26%) para dados de resultados, 11 (16%) para variáveis de avaliação e 19 (27%) para dados ajustados. Além disso, 20 pacotes de IPD (29%) não contavam com um relatório de ensaio clínico, 4 (6%) possuíam dicionários de dados incompletos ou ausentes e 20 (29%) não possuíam arquivos contendo a descrição de anonimização ou ocultações. O acesso ao IPD de 21 ensaios elegíveis (23%) não foi concedido.

Conclusões e relevância. Neste estudo de melhoria de qualidade, houve uma variabilidade substancial nos pacotes de IPD fornecidos em relação à integridade das principais variáveis de dados e documentos de apoio. Para melhorar o ecossistema de compartilhamento de dados, as principais áreas de aprimoramento incluem garantir que os ensaios clínicos sejam elegíveis para o compartilhamento de IPD, tornar os IPD elegíveis acessíveis de forma transparente e garantir que os pacotes de IPD aderem a um padrão de utilidade e integridade.

A divulgação de dados de subgrupos idosos em ensaios clínicos de registro de câncer de mama entre 2012 e 2021

(*Reporting of older subgroups in registration breast cancer trials 2012–2021*).

Eochagain, C.M., Battisti, N.M.L.

Breast Cancer Res Treat 2023, 411–421. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07081-0>Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Tags: análise de estudos clínicos por subgrupos de idade, limitações da análise de estudos clínicos, câncer de mama, tratamento de câncer de mama, tratamentos para idosos, tratamento de câncer de mama para idosos

Resumo

Introdução: O relato adequado de dados específicos para populações idosas inscritas em ensaios de câncer de mama é fundamental, dada a alta incidência da doença entre esse grupo demográfico. Este estudo teve como objetivo examinar a integridade dos relatórios de subgrupos de idosos entre pacientes que participaram em ensaios clínicos de registro que investigaram tratamentos sistêmicos para câncer de mama.

Métodos Foram incluídos ensaios clínicos que levaram à aprovação de medicamentos pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) dos EUA para câncer de mama entre 2012 e 2021. Os relatórios de ensaios primários e todas as publicações secundárias disponíveis foram avaliados de forma sistemática e objetiva com relação à disponibilidade de dados em eficácia,

especificações de linha de base, segurança e resultados de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) entre subgrupos mais velhos.

Resultados. Foram avaliados 27 ensaios e 216 publicações. 20,3% dos pacientes tinham idade ≥ 65 anos. 70,0% dos pacientes tinham um status de desempenho de 0 no grupo de oncologia cooperativa do leste (ECOG). Embora o relato completo dos critérios primários tenha sido adequado (72,7%), a maioria dos critérios primários definidos por protocolo eram critérios suplentes (84,8%). Os dados de sobrevivência geral entre populações mais velhas não estavam disponíveis em 50,0% dos estudos. Os relatos foram ruins para os critérios secundários de eficácia (81,8% não relatados), especificações de linha de base (70,4% não relatados), toxicidade (55,6% não relatados) e resultados de qualidade de vida relacionada à saúde (87,5% não relatados).

Conclusão. Os resultados destacam ausências significativas no relato de dados específicos de idade em estudos de registro de

câncer de mama. A falta de informação dos principais resultados de eficácia, segurança e QVRS destaca a necessidade de padrões obrigatórios de divulgação e uma maior dedicação às prioridades

e necessidades das populações mais velhas na divulgação de ensaios clínicos de registro

A Diretriz da FDA sobre o consentimento informado na investigação clínica

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(1)

Tags: Diretriz da FDA, CEPs e consentimento informado, pesquisadores clínicos e consentimento informado, regulamentação de ensaios clínicos

Nota de Salud y Fármacos: Decidimos publicar esta notícia porque é importante conhecer as decisões tomadas pela FDA, no entanto, não concordamos com todas as recomendações incluídas nessa diretriz.

Em 15 de agosto de 2023, a FDA publicou a versão final de sua diretriz sobre consentimento informado[1], cujo primeiro rascunho havia sido lançado em 2014, quase 10 anos antes. Vários grupos de defesa comentaram sobre essa diretriz. Abaixo, resumimos alguns desses comentários.

A National Law Review [2] disse que a nova diretriz se baseia na experiência de pesquisa clínica acumulada na última década, incluindo pesquisas realizadas durante a pandemia de covid-19. A diretriz final fornece esclarecimentos e exemplos importantes para os comitês de ética em pesquisa (CEPs), pesquisadores e patrocinadores e, entre outras coisas, afirma o seguinte:

Responsabilidades dos CEPs

Os CEPs permanecem responsáveis pela revisão e aprovação dos formulários de consentimento, que devem aderir aos requisitos regulatórios e garantir que o processo de obtenção do consentimento informado proteja adequadamente os direitos e o bem-estar dos indivíduos que participam da pesquisa clínica:

- Eles devem revisar e aprovar todos os materiais usados no processo de consentimento informado, não apenas o formulário de consentimento informado em si, mas também os materiais de recrutamento e quaisquer outros materiais informativos que se deseje fornecer aos possíveis participantes.
- Os CEPs devem revisar a adequação e a propriedade da redação usada no termo de consentimento livre e esclarecido, bem como seu tamanho e apresentação geral, para garantir que não seja muito complexo, legalista ou não transparente para os possíveis participantes.
- Os CEPs devem confirmar que os pesquisadores solicitarão o consentimento de uma maneira que minimize a possibilidade de coerção e influência indevida. Eles devem confirmar que o consentimento será adequadamente documentado e que qualquer método alternativo de obtenção de consentimento respeitará os objetivos do processo de consentimento informado.
- Os CEPs devem estabelecer procedimentos para a revisão oportuna, eficiente e eficaz de novas informações fornecidas a eles pela indústria ou pelos investigadores sobre a pesquisa, ou mudanças na pesquisa clínica que possam afetar a decisão do

participante de permanecer no estudo. Os CEPs também devem analisar e aprovar quaisquer alterações que precisem ser feitas no consentimento informado. A diretriz fornece exemplos de situações em que informações adicionais não são necessárias, como quando o indivíduo encerrou a participação ativa no estudo ou quando é improvável que as novas informações afetem a decisão do indivíduo de continuar participando do estudo, e esclarece que determinadas alterações administrativas, como correção de erros tipográficos ou ortográficos ou alterações nos números de telefone, podem ser enviadas a qualquer momento e não exigem revisão e aprovação formal.

- CEP tem a responsabilidade final de determinar se, como parte do processo de consentimento informado, os participantes devem receber informações sobre os interesses financeiros dos pesquisadores principais.

Responsabilidades do Pesquisador Clínico

- Os pesquisadores devem notificar o CEP sobre o processo de consentimento e fornecer cópias de todas as informações relacionadas à pesquisa a serem compartilhadas com os possíveis participantes. Os pesquisadores devem receber a aprovação do CEP antes de recrutar e inscrever os participantes no estudo e, à medida que a pesquisa avança, devem atualizar o CEP e fazer as revisões necessárias no processo e nas informações.
- Os Pesquisadores só devem delegar a responsabilidade pela obtenção do consentimento informado a indivíduos qualificados por sua formação, treinamento e experiência; que tenham conhecimento sobre a pesquisa clínica específica; e que tenham o treinamento e as credenciais apropriadas para responder a perguntas ou tratar das preocupações dos participantes (ou seja, profissionais de saúde, não coordenadores de estudo).

Responsabilidades do patrocinador

Se o patrocinador fornecer aos pesquisadores um modelo de termo de consentimento para adaptação e uso na pesquisa, deverá fornecer imediatamente ao pesquisador quaisquer revisões ou modificações no modelo de termo e trabalhar com o pesquisador para garantir que o CEP analise e aprove tais modificações ou revisões.

Para pesquisas clínicas multicêntricas revisadas por mais de um CEP, o patrocinador deve compartilhar modificações substanciais feitas por um CEP local com todos os outros pesquisadores e seus CEPs. O patrocinador deve considerar o compartilhamento dessas informações usando um modelo de formulário de consentimento modificado. Para pesquisas multicêntricas com um CEP central que coopera com os CEPs

loais, o patrocinador deve enviar as modificações substanciais ao CEP central.

Os patrocinadores de estudos de dispositivos médicos que têm pessoal presente durante os procedimentos de pesquisa ou visitas de acompanhamento, ou que de outra forma realizam atividades que afetam diretamente o sujeito, devem descrever essas atividades no formulário de consentimento informado.

A análise de Ropes e Grey [3] acrescenta detalhes ao que foi dito acima, enfatizando as mudanças em relação à diretriz que estava em vigor até o momento. De acordo com eles, a diretriz.

- Agiliza a revisão dos formulários de consentimento informado pelos CEPs. Os CEPs não precisam revisar as alterações no consentimento informado resultantes da correção de erros de digitação e ortografia, alterações nas informações de contato e traduções dos formulários de consentimento para outros idiomas que não sejam o inglês.
- A FDA incentiva os pesquisadores a usarem métodos e tecnologias inovadores no consentimento informado para ajudar a se comunicar com os participantes da pesquisa e educá-los. O CEP é responsável por revisar os materiais de consentimento informado e garantir a adequação e a propriedade da redação desses materiais. Reconhecendo que um formulário de consentimento informado extenso nem sempre comunica as informações aos participantes de forma eficaz, a FDA disse que imagens e diagramas e "outros recursos visuais" podem ser usados, sugerindo que vídeos ou objetos tridimensionais podem ser usados para facilitar a comunicação durante o processo de consentimento informado. Para indivíduos com deficiências físicas ou sensoriais, a FDA recomenda que os pesquisadores forneçam "modificações razoáveis e ajudas e serviços auxiliares quando necessário para atender às necessidades específicas da população do estudo", por exemplo, gravações de áudio do conteúdo do formulário de consentimento ou formulários de consentimento com impressão ampliada.
- Novas tecnologias podem ser usadas para obter o consentimento por meio de mecanismos que não sejam formulários de consentimento em papel, referindo-se ao consentimento eletrônico, mas adverte que uma discussão puramente oral sobre o consentimento informado não é suficiente. A Orientação Final afirma que "em situações em que o documento assinado não pode ser recuperado... e o consentimento eletrônico não está disponível, é aceitável manter nos registros do estudo uma imagem fotográfica do formulário de consentimento assinado, juntamente com um certificado da pessoa que insere a fotografia nos registros do estudo, indicando como a fotografia foi obtida e que é uma fotografia do formulário de consentimento informado assinado pelo participante". Isso pode ser útil, por exemplo, se um participante em isolamento com uma doença infecciosa, assinar um formulário em papel enquanto estiver em isolamento e tirar uma foto do formulário assinado em seu smartphone, que será enviada por mensagem de texto ao pesquisador.

- Descreve como comunicar novas informações aos participantes: são especificadas circunstâncias em que não será obrigatório compartilhar informações sobre a pesquisa clínica com o participante. Por exemplo, conforme mencionado acima, na maioria dos casos em que um indivíduo tenha encerrado a participação ativa no estudo e nos casos em que a informação provavelmente não afetará a disposição do indivíduo de continuar no estudo.
- A FDA analisa em profundidade a comunicação aos participantes de "novas informações significativas (por exemplo, alterações no protocolo, novas descobertas relacionadas à segurança) que possam afetar a disposição do participante em continuar participando do estudo clínico". Em tais situações, o CEP deve informar os participantes sobre as alterações no protocolo e sobre a segurança. Nesses casos, o CEP é responsável por determinar "se deve fornecer as novas informações aos sujeitos atualmente inscritos e dar-lhes a oportunidade de afirmar sua disposição de continuar na pesquisa"; e "se o investigador deve fornecer as novas informações aos indivíduos atualmente inscritos, seja com um documento de consentimento informado revisado ou com um método alternativo....".
- A FDA também fornece alguns esclarecimentos sobre como comunicar as novas informações aos participantes e como registrar a retirada do participante. Métodos alternativos de comunicação "como um adendo ao consentimento ou uma folha de informações" podem ser usados para comunicar novas informações significativas aos participantes. Nesses casos, "o indivíduo inscrito deve ser solicitado a assinar e datar o addendum de consentimento ou a folha de informações" e "uma cópia do addendum de consentimento ou da folha de informações assinada e datada deve ser fornecida ao indivíduo".
- Os pesquisadores não precisam compartilhar novas informações significativas com "participantes que tenham encerrado sua participação ativa no estudo... a menos que as novas informações estejam relacionadas a riscos que possam se tornar aparentes após essa participação" e "participantes que ainda estejam participando ativamente... quando for improvável que a alteração afete sua decisão de continuar no estudo (por exemplo, um aumento no número de participantes do estudo)".
- Mudança nas informações de contato: O consentimento do participante não é necessário para alterar as informações de contato da(s) pessoa(s) com quem o participante pode entrar em contato para fazer perguntas sobre seus direitos ou para relatar danos relacionados à pesquisa. As novas informações de contato "podem ser fornecidas ao participante durante uma visita ou enviadas pelo correio em um envelope para proteger a privacidade do participante".
- Aborda os conflitos de interesse dos pesquisadores: a diretriz final aconselha os pesquisadores a considerarem os efeitos de seus possíveis conflitos de interesse na pesquisa clínica, acrescentando que os CEPs têm a responsabilidade final de determinar se o processo de consentimento informado deve incluir a divulgação dos conflitos de interesse financeiro dos pesquisadores. Isso sugere que os CEPs devem ter processos

em vigor para exigir a divulgação dos interesses financeiros dos pesquisadores ao CEP.

- Mostra como gerenciar templates/modelos de formulários de consentimento informado: O patrocinador geralmente fornece aos centros de estudos modelos de formulários de consentimento informado. A FDA fornece recomendações sobre como as mudanças nos formulários sugeridos pela FDA devem ser comunicadas aos pesquisadores.
- Fala sobre as interações entre o patrocinador e o participante: Na Diretriz Final, a FDA aborda um cenário em que a equipe do patrocinador pode estar presente para observar determinados procedimentos do estudo. A FDA afirma que a presença da equipe do patrocinador deve ser divulgada aos participantes durante o processo de consentimento informado.
- Discute a possibilidade de participação em várias pesquisas: A FDA não incentiva a inscrição simultânea de um sujeito em mais de uma pesquisa clínica. Entretanto, ela reconhece que a inscrição de um sujeito em mais de um estudo ao mesmo tempo pode ser apropriada em determinadas circunstâncias. Essas circunstâncias incluem estudos de doenças raras que avaliam diferentes aspectos de uma condição ou uma pesquisa clínica de um novo medicamento e um dispositivo de diagnóstico in vitro complementar.

Na Orientação Final, a FDA continua a enfatizar o papel das leis de privacidade, exigindo que os formulários de consentimento informado incluam "[uma] declaração descrevendo até que ponto, se houver, os registros que identificam o sujeito serão mantidos confidenciais e observando a possibilidade de a FDA inspecionar os registros".

A FDA enfatiza que pode haver várias partes que exigem acesso aos registros do paciente, como "o patrocinador do estudo, a equipe de pesquisa, as agências reguladoras e/ou os membros do comitê de ética", e que essas informações devem ser comunicadas aos participantes durante o processo de consentimento informado.

Entretanto, "a revisão preliminar do histórico do paciente e o registro de informações limitadas são considerados preparação para uma pesquisa clínica, não se enquadram na definição de pesquisa clínica e, portanto, não requerem consentimento informado".

Na Diretriz Final, a FDA mantém sua posição de que os dados "coletados sobre os participantes até o momento de sua retirada das investigações clínicas devem ser mantidos". A FDA enfatiza que a exclusão de registros com a retirada de um participante "prejudicaria a validade científica e, portanto, a integridade ética" de um estudo. A FDA observa que os participantes devem ser informados no documento de consentimento de que os dados coletados até o momento da desistência continuarão a fazer parte do banco de dados do estudo e não poderão ser excluídos.

A FDA destaca em toda a Orientação Final as funções que diferentes tipos de indivíduos desempenham no processo de consentimento informado. Especificamente:

- Obtenção do consentimento individual: a FDA afirma na Diretriz Final que o processo de consentimento pode ser delegado pelo pesquisador a terceiros, mas "o pesquisador continua responsável por garantir que o consentimento informado legalmente válido seja obtido" e o indivíduo que obtém o consentimento deve ter "conhecimento, treinamento e credenciais apropriados e deve ser capaz de responder a quaisquer perguntas ou preocupações que o sujeito possa ter sobre o estudo e/ou procedimentos alternativos" ou outros tratamentos, se houver, que possam ser vantajosos para o sujeito. Isso sugere que a FDA pode esperar que a pessoa que obtém o consentimento seja um profissional da saúde, em oposição a um coordenador de pesquisa que não tem essa experiência.
- Tradutor: A FDA afirma que, quando um tradutor é usado durante o processo de consentimento, "o tradutor deve ser fluente em inglês e no idioma do participante" e que "pode ser apropriado ter um tradutor disponível em todas as visitas do estudo para transmitir informações entre o participante e a equipe do estudo". A FDA também enfatiza que, no caso de pesquisas pediátricas em que o participante da pesquisa fala inglês, mas os pais que dão permissão não falam, "a criança que participará da pesquisa não deve ser usada como intérprete para os pais, mesmo que a criança seja fluente em inglês e possa dar consentimento".
- Testemunha do processo de consentimento informado: geralmente, para sujeitos que não entendem inglês ou que têm baixo nível de alfabetização, é usado um breve documento de consentimento informado que declara que os elementos do consentimento informado foram apresentados oralmente ao sujeito. Os regulamentos da FDA exigem que, quando esse formulário resumido for usado, uma testemunha deverá estar presente, e tanto o formulário resumido quanto um resumo por escrito do que foi dito ao sujeito deverão ser assinados. A Orientação Final fornece várias recomendações para testemunhas, incluindo a de que a testemunha não tenha relação com o participante da pesquisa e seja independente da equipe de pesquisa.
- Representantes legalmente autorizados: a FDA também enfatiza a importância de incluir pessoas com deficiências cognitivas nas discussões sobre o consentimento informado, na medida do possível, e recomenda que lhes seja oferecida a oportunidade de designar um representante legalmente autorizado ("LAR"). A FDA afirma: "Embora alguns indivíduos em potencial, como aqueles com deficiência cognitiva profunda, não possam contribuir para a decisão de consentimento, outros poderão designar um LAR, definir os limites de sua própria participação na pesquisa ou permanecer ativamente envolvidos nas decisões de se inscreverem e de permanecerem inscritos na pesquisa."

Fonte Original

1. FDA. Informed Consent: Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors, Agosto 2023 <https://www.fda.gov/media/88915/download>
2. Jennifer S. Geetter, Anisa Mohanty, Sam Siegfried of McDermott Will & Emery FDA Issues Final Guidance on Informed Consent in Clinical Investigations Resumir y juntar con siguientes. National Law Review, 8 de setembro de 2023

<https://www.natlawreview.com/article/fda-issues-final-guidance-informed-consent-clinical-investigations>

3. David Peloquin, Gregory H. Levine, Mark Barnes. FDA Finalizes Guidance on Informed Consent for Clinical Investigations.

Ropes&Grey, 23 de Agosto de 2023.

<https://www.ropesgray.com/en/insights/alerts/2023/08/fda-finalizes-guidance-on-informed-consent-for-clinical-investigations>

Considerações sobre a condução de ensaios clínicos de produtos médicos durante grandes interrupções devido a desastres naturais e emergências de saúde pública (*Considerations for the conduct of clinical trials of medical products during major disruptions due to disasters and public health emergencies*)

FDA, setembro 2023

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-conduct-clinical-trials-medical-products-during-major-disruptions-due-disasters-and> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(1)*

Tags: Diretriz da FDA, emergências de saúde pública, ensaios clínicos durante emergências de saúde pública

Esta diretriz recomenda estratégias que os patrocinadores de ensaios clínicos com produtos médicos podem considerar quando houver uma grande interrupção na condução e nas operações de ensaios clínicos devido a desastres naturais ou emergências de

saúde pública, que podem incluir, entre outros, furacões, terremotos, conflitos militares, surtos de doenças infecciosas ou ataques bioterroristas. O apêndice desta diretriz explica essas estratégias em detalhes, respondendo às perguntas que a Agência recebeu sobre a realização de ensaios clínicos durante crises graves.

FDA emite um esboço de orientações para evidências confirmatórias em ensaios clínicos (*FDA issues draft guidance regarding confirmatory evidence of clinical trials*)

FDA, 18 de setembro de 2023

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-issues-draft-guidance-regarding-confirmatory-evidence-clinical-trials> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(1)*

Tags: orientação da FDA, ensaios clínicos confirmatórios, ensaios clínicos pós-comercialização

Hoje, o CDER (*Center for Drug Evaluation and Research* ou Centro para a Investigação e Avaliação de Medicamentos), juntamente com o Centro de Avaliação e Pesquisa Biológica (*Center for Biologics Evaluation and Research* ou CBER) e o Centro de Excelência em Oncologia (*Oncology Center of Excellence*) da FDA, publicaram o projeto de orientação ‘Como Demonstrar Evidência Substancial de Eficácia com Base em Uma Investigação Clínica Adequada e Bem Controlada e Evidência Confirmatória’ (*Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness based on One Adequate and Well-Controlled Clinical Investigation and Confirmatory Evidence*).

Esta orientação (a orientação de Evidência Confirmatória) complementa a versão preliminar da orientação para o setor *Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products* (dezembro de 2019) e a orientação para o setor *Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products* (maio de 1998).

A orientação *Confirmatory Evidence* complementa e aprofunda as recomendações da orientação preliminar *Substantial Evidence of Effectiveness* de 2019, fornecendo mais detalhes sobre o uso de dados extraídos de uma ou mais fontes (por exemplo, dados clínicos, dados mecanísticos, dados de animais) para apoiar os resultados de uma investigação clínica adequada e bem controlada. Ela também inclui exemplos de tipos de dados que podem ser considerados evidências confirmatórias. É importante ressaltar que a orientação enfatiza a importância do pronto

envolvimento com a agência pela parte de patrocinadores que pretendem obter evidências substanciais de eficácia numa investigação clínica adequada e bem controlada obtendo evidências confirmatórias.

Embora o padrão da FDA para a demonstração de eficácia não tenha mudado desde a publicação da orientação de 1998, a ciência e também o desenvolvimento de medicamentos e produtos biológicos têm evoluído, levando a mudanças nos tipos de programas de desenvolvimento de produtos enviados à agência. Esta orientação emitida hoje, juntamente com a orientação preliminar de 2019, fornece informações adicionais com respeito à flexibilidade em quantidade e em tipo de evidência necessária para estabelecer a eficácia dos mesmos.

Os patrocinadores devem considerar o cenário clínico da terapia proposta para avaliar se devem ou não estabelecer evidências substanciais de eficácia com uma investigação clínica adequada e bem controlada e evidências confirmatórias. Especificações sobre doenças ou condições podem ser relevantes em determinar se essa abordagem é apropriada.

Embora as considerações de segurança estejam além do escopo desta orientação, a tomada de decisões envolvendo um programa de desenvolvimento de medicamentos também deve levar em consideração os dados necessários para demonstrar que um medicamento é seguro. A descoberta de evidências substanciais de eficácia é necessária, porém não suficiente para a aprovação pela FDA. Uma decisão de aprovação também requer a determinação de que um medicamento é seguro para o uso relevante.

México. A regulamentação dos ensaios clínicos e das pesquisas garante benefícios e resultados: Alcocer Varela

Comunicado conjunto

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 1 de agosto de 2023Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

- A Cofepris apresenta a nova Plataforma Digital de Pesquisa e Ensaios Clínicos: Alejandro Svarch Pérez
- Ela responde à necessidade de regulamentação da saúde para fortalecer a pesquisa de terapias e doenças.
- A plataforma foi desenvolvida por especialistas do IPN: Arturo Reyes Sandoval

A pesquisa e os ensaios clínicos devem ser regulamentados para garantir benefícios e resultados científicos e éticos sólidos, disse o Secretário de Saúde Jorge Alcocer Varela.

No lançamento da nova Plataforma Digital para Pesquisa e Ensaios Clínicos chamada DigiPRIS, implementada pela Comissão Federal de Proteção contra Riscos à Saúde (Cofepris), ele enfatizou que esse novo sistema une a digitalização e a regulamentação da saúde para fortalecer a pesquisa, um agente ativo, disruptivo e transformador para alcançar uma sociedade sustentável, solidária e saudável.

A plataforma é destinada a especialistas dos setores público e privado que realizam pesquisas clínicas em seres humanos. Ela permite o processo de solicitação de novos protocolos e alterações naqueles já autorizados. Ela também pode ser usada para processar solicitações, revisar o status e receber soluções. Enfatizou que esta plataforma responde à necessidade de contar com regulação sanitária centrada na pessoa, rápida, justa e transparente, e que contribua com a pesquisa para obtenção de terapias de vanguarda e para ampliar o conhecimento de enfermidades.

"Hoje estamos dando um passo monumental, deixando para trás a revisão em papel e modernizando a forma como a pesquisa é regulamentada no México", disse ele.

Durante a cerimônia realizada no Instituto Nacional de Ciências Médicas e Nutrição "Salvador Zubirán" (INCMNSZ), Alcocer Varela enfatizou que essa ferramenta digital facilitará a rastreabilidade, a agilidade e, acima de tudo, um novo relacionamento entre os pesquisadores e a autoridade reguladora.

"Em minha longa jornada como pesquisador, experimentei em primeira mão as dificuldades burocráticas do antigo sistema e não tenho dúvidas de que essa plataforma será um oásis no árido deserto que percorremos em busca das respostas que as instituições precisam".

O diretor da Cofepris, Alejandro Svarch Pérez, disse que a materialização dessa plataforma aproxima o desenvolvimento da pesquisa em nosso país de todos, desde a maior empresa até a menor instituição nas fronteiras de nosso país. Essa conquista é o resultado da aliança com o Instituto Politécnico Nacional (IPN) e da liderança de pessoas jovens e comprometidas:

"Nos anos anteriores, as instituições públicas desviaram seu objetivo de servir ao povo para favorecer pequenos grupos de interesse. Hoje isso está mudando", disse ele.

O comissário federal entregou ao diretor geral do INCMNSZ, José Sifuentes Osornio, a licença sanitária para o primeiro biobanco para fins de pesquisa em nosso país. É a primeira licença emitida para um instituto nacional, o que representa uma conquista no fortalecimento da regulamentação da pesquisa.

O diretor geral do Instituto Politécnico Nacional (IPN), Arturo Reyes Sandoval, destacou que a Plataforma Digital para Pesquisa e Ensaios Clínicos foi desenvolvida por uma equipe interdisciplinar especializada em sistemas e segurança cibernética da Escuela Superior de Ingeniería Mecánica y EléERCa (Esime), Unidad Culhuacán.

Explicou que a equipe da Politécnica realizou o planejamento, o projeto, o desenvolvimento, a implementação, a transferência de tecnologia, a garantia de qualidade, a documentação, a implantação e a administração desse importante projeto, que ajuda a digitalizar vários aplicativos e procedimentos gerenciados pela Cofepris.

Ressaltou que o IPN tem orgulho de fazer parte de projetos importantes para o país, como o Trem Maia, o Corredor Interoceânico do Istmo de Tehuantepec e, neste caso, a Plataforma Digital para Pesquisa e Ensaios Clínicos, demonstrando o amplo conhecimento desenvolvido em suas salas de aula e contribuindo para a solução de problemas específicos em nosso país.

Em nome da Cofepris, Ángeles Tovar Vargas, coordenadora de projetos da nova plataforma digital de Pesquisa e Ensaios Clínicos, destacou que foi um desafio otimizar e melhorar a área de Ensaios Clínicos da Cofepris, já que as indústrias regulamentadas costumavam frequentar o Centro de Serviços Integrales (CIS). Além disso, as avaliações e autorizações eram realizadas com a entrega de documentos físicos e as informações eram fornecidas em CD ou USB.

"Em conjunto com o IPN, estamos trabalhando nessa estratégia, focada na digitalização e automação de processos simples, eliminando etapas desnecessárias e informações redundantes, e também na melhor preservação dos registros na Cofepris; tudo isso sem esquecer que o mais importante é a segurança e a privacidade das informações tratadas na comissão federal."

O diretor geral do INCMNSZ, José Sifuentes Osornio, considerou o lançamento do DigiPRIS uma ocasião importante, no contexto do programa de ferramentas regulatórias inovadoras e on-line que oferece transparência e rastreabilidade:

"O lançamento desta plataforma neste instituto nos motiva porque aqui realizamos pesquisas médicas e biomédicas, bem como ensino e atendimento de qualidade aos pacientes que procuram nossos serviços."

Recrutamento, Consentimento Informado e Perspectivas dos Pacientes

Considerações bioéticas sobre os incentivos para participantes voluntários saudáveis em pesquisas de Fase I

María de la Luz Casas Martínez.

Humanidades Médicas. 2023; 23(2): e2522

<https://humanidadesmedicas.sld.cu/index.php/hm/article/view/2522> (de livre acesso)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Resumo

Os estudos clínicos de Fase I são conduzidos com a participação de voluntários saudáveis para testar a segurança e a tolerabilidade de produtos farmacêuticos em pesquisa. Neles, os participantes são expostos aos riscos do medicamento em estudo sem a possibilidade de benefício médico direto e, normalmente, precisam passar dias ou semanas em um local de pesquisa. Incentivos como pagamentos monetários são usados para

estimular a inscrição e compensar os participantes por seu tempo. Essas características dos estudos com voluntários saudáveis da fase I criam um contexto de pesquisa que difere acentuadamente da maioria das outras pesquisas clínicas, pois a maioria deles são indivíduos financeiramente vulneráveis. Este artigo tem como objetivo explorar os fatores bioéticos que influenciam o fornecimento de incentivos a participantes voluntários saudáveis em pesquisas de Fase I.

O Alzheimer, ensaios clínicos, e o consentimento informado

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(1)

Tags: consentimento informado em pesquisas clínicas, consentimento informado em demência, autonomia para participar de ensaios clínicos, engano terapêutico, ensaios não éticos

Um artigo de Melody Petersen no LA Times nos lembra como é fácil violar a autonomia de pacientes com Alzheimer e outras demências que participam de ensaios clínicos.

De acordo com o artigo [1], um médico anunciou "O diagnóstico precoce prolonga a qualidade de vida" no site de um programa para idosos organizado por uma igreja "Mission Viejo" na Califórnia. Esse médico oferece testes de memória gratuitos e recomendações personalizadas com base nesses resultados. Ele dá dezenas de palestras por ano em asilos, centros para idosos, igrejas e Clubes Rotary no sul da Califórnia, explicando ao público como manter a memória afiada. Ele se descreve como um missionário médico e um especialista em "cérebros saudáveis". Isso o ajuda a recrutar participantes para ensaios clínicos de uma empresa privada que está experimentando medicamentos para tratar a doença de Alzheimer.

Depois que a FDA aprovou dois tratamentos para Alzheimer e as empresas decidiram cobrar US\$ 26.000 por ano por paciente, outras empresas aceleraram seus ensaios clínicos com substâncias semelhantes. De acordo com um estudo publicado em maio, serão necessários mais de 57.000 participantes de pesquisa para os testes clínicos de mais de 140 medicamentos experimentais para combater o mal de Alzheimer.

Alguns acreditam que as pessoas com demência podem confundir a ajuda dos recrutadores de ensaios clínicos com o atendimento fornecido pelos médicos, uma situação que os cientistas chamam de "erro ou engano terapêutico". O objetivo de um ensaio clínico é testar um medicamento experimental, ressaltam esses médicos, e não fornecer cuidados médicos.

Deve-se lembrar que mais de 95% dos estudos sobre medicamentos para demência não conseguiram demonstrar que a terapia retarda o declínio da memória, além de apresentar efeitos

colaterais. Os dois novos medicamentos e muitos dos outros que estão sendo estudados são anticorpos monoclonais projetados para eliminar a amiloide, uma proteína que pode se acumular no cérebro. Eles são administrados por infusão intravenosa e apresentam riscos de sangramento ou inchaço cerebral. Nos testes do Aduhelm, um dos medicamentos para Alzheimer aprovados pela FDA, 40% dos participantes sofreram hemorragia ou inflamação no cérebro.

É muito fácil para os pacientes que se inscrevem em tais ensaios não compreenderem os riscos inerentes à participação. Os pesquisadores que conduzem esses ensaios podem "ganhar quantias fenomenais" pelos pacientes que recrutam, portanto, eles têm interesse em recrutar e podem induzir indevidamente os pacientes a participarem, prometendo grandes melhorias em sua saúde e dando falsas esperanças.

O médico mencionado acima organiza "almoços de aprendizagem" em que as pessoas podem comer de graça enquanto ouvem seus conselhos sobre saúde. Todos os seus serviços são gratuitos para os pacientes, explicou ele em um podcast em fevereiro. As empresas farmacêuticas, ávidas por novos voluntários para seus estudos, pagam a conta. Seu assistente garantiu aos ouvintes do podcast que os voluntários não correm "absolutamente" nenhum perigo. "A saúde do paciente é nossa prioridade número um", afirmou.

Em setembro, uma avó de 84 anos de Lake Forest se inscreveu em um teste. A filha da mulher disse que só ficou sabendo do ensaio clínico semanas depois, quando sua mãe piorou repentinamente, ficando confusa e incapaz de se lembrar que dia era hoje. A família a levou ao médico, que solicitou um exame de ressonância magnética que mostrou que ela havia sofrido um derrame. A filha disse que sua mãe estava preocupada com sua memória, mas não havia sido diagnosticada com Alzheimer.

A mulher assinou um formulário de consentimento de 21 páginas, que listava os riscos do medicamento. A filha disse que a mãe recentemente teve dificuldade para entender a conta

mensal de luz. Como é possível que ela dê consentimento para esse estudo?

As normativas federais determinam que uma pessoa sem capacidade mental para entender um formulário de consentimento de estudo não pode ser inscrita, a menos que um representante legalmente autorizado consinta em seu nome.

Em outubro, a mulher recebeu sua primeira infusão do estudo. Quando ela não compareceu às visitas subsequentes, a clínica enviou Ubers para buscá-la várias vezes. O The Times conversou com a mulher em julho. Ela disse que não se lembrava de ter ido à clínica ou de ter feito qualquer uma das visitas descritas nos documentos.

Nem o pesquisador principal nem o diretor da clínica responderam às perguntas sobre os processos de verificação de que o participante havia entendido o consentimento informado. Advarra, o comitê de ética em pesquisa com fins lucrativos e apoio privado que a Lilly contratou para supervisionar o estudo, não quis comentar.

A realização de ensaios clínicos pode ser um negócio lucrativo. Um estudo de 225 ensaios clínicos realizados entre 2015 e 2017 constatou que o custo para as empresas farmacêuticas foi, em média, de mais de US\$ 40.000 e até US\$ 75.000 para cada participante que concluiu um ensaio.

Os estudos de medicamentos para Alzheimer são especialmente caros, devido à dificuldade de recrutar pacientes e aos extensos testes exigidos de cada participante. As empresas farmacêuticas normalmente pagam à empresa recrutadora US\$ 600 por um teste cognitivo, US\$ 2.400 por uma ressonância magnética e até US\$ 8.000 por uma tomografia por emissão de pósitrons, explicam os pesquisadores. Os voluntários também costumam receber compensações.

As empresas farmacêuticas estão dispostas a pagar essas quantias porque um medicamento aprovado pode valer muitos bilhões de dólares. A Eisai, empresa japonesa que vende o Leqembi, um dos dois medicamentos aprovados condicionalmente pela FDA, espera que as vendas globais anuais do medicamento atinjam US\$ 7 bilhões até 2030.

As empresas preferem trabalhar com centros de pesquisa em vez de com universidades. Dos 76 centros que estão recrutando pacientes para o estudo remternetug da Lilly, um é uma universidade.

A Parexel, uma operadora de ensaios que pertence a dois fundos de capital privado, incluindo um controlado pela Goldman Sachs, recruta pacientes usando um método semelhante ao descrito acima. Ela criou o que chama de "clínica de memória comunitária" no campus do Glendale Adventist Medical Center.

Em um artigo de jornal médico sobre a clínica, a equipe da Parexel explicou que a empresa estava recrutando pacientes para testes iniciais de fármacos experimentais em humanos, incluindo testes de fase 1. Esses testes geralmente envolvem um pequeno número de pessoas porque pouco se sabe sobre o efeito do fármaco experimental em seres humanos. Os funcionários escreveram que era difícil fazer com que as pessoas se inscrevessem nesses testes porque eles apresentam riscos mais altos e exigem procedimentos invasivos complexos, como punções lombares.

Os funcionários da Parexel escreveram que "aumentaram significativamente" o número de pessoas encaminhadas para os ensaios clínicos da empresa, organizando palestras para idosos e fazendo aos participantes uma série de perguntas sobre suas habilidades cognitivas. Aqueles que parecem sofrer de problemas de memória são convidados para a clínica de memória para se submeterem a uma bateria de testes neurológicos, escreveram eles.

Se a equipe concluir que a pessoa tem comprometimento cognitivo leve ou doença de Alzheimer, a pessoa e sua família recebem recomendações e são informados sobre os ensaios clínicos disponíveis para os quais podem se voluntariar.

A Parexel declarou ao The Times que os médicos e a equipe que trabalham na clínica de memória são independentes daqueles que conduzem os ensaios clínicos. A empresa afirma que um médico que está conduzindo o ensaio garante que os participantes sejam capazes de compreender os riscos do estudo, perguntando a eles e a seus familiares sobre as informações contidas no formulário de consentimento.

Quando as empresas farmacêuticas pagam por ensaios clínicos, elas controlam quais informações são divulgadas. A Eli Lilly começou a testar o remternetug em 2018, mas decidiu interromper o estudo de fase 1 depois de registrar 36 adultos saudáveis. A empresa não divulgou os resultados. Quando divulgou os resultados de 41 pacientes que participaram de um segundo estudo de Fase I, a empresa afirmou que o medicamento havia causado uma "redução rápida e robusta da placa amiloide" no cérebro dos participantes e que os resultados apoiavam a pesquisa em andamento. De acordo com o estudo, 24% dos participantes sofreram inflamação cerebral e 17% sofreram hemorragias cerebrais. Um dos 41 voluntários sofreu hemorragia e inflamação cerebral e teve uma tentativa de suicídio.

Fonte Original

1. Melody Petersen. Alzheimer's drug trials target older Californians. Do they understand what they're signing up for? Los Angeles Times, 10 de julho de 2023 <https://www.latimes.com/business/story/2023-07-10/californians-recruited-alzheimers-drug-trials-consent-risks>

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

Demonstrar a eficácia de um tratamento

Rev Prescrire 2023; 32 (249): 162-165

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Tags: integridade da ciência, avaliar a eficácia de um tratamento, limitações dos estudos observacionais, dados da prática clínica

Ensaios clínicos comparativos, randomizados e duplo cego: a base de uma abordagem científica rigorosa

- Qual é a melhor maneira de demonstrar a eficácia de um tratamento? Em outras palavras, como estabelecer uma relação causal entre o tratamento e a melhora clínica de valor suficiente para justificar o risco de sofrer os danos conhecidos - e ainda desconhecidos - de um medicamento?
- Este artigo é baseado na revisão da literatura da *Prescrire*, especialmente no que se refere à avaliação de novos medicamentos e outros tratamentos.
- Um ensaio clínico é um experimento científico no qual os participantes são submetidos a uma intervenção de saúde para testar uma hipótese predefinida sobre a relação causal entre a intervenção recebida e o estado de saúde dos participantes.
- Avaliar a eficácia de um tratamento geralmente requer a comparação com o tratamento de referência; se não houver nenhum, ele deve ser comparado com um placebo ou com nenhum tratamento. Se uma comparação direta não for feita como parte do mesmo estudo, é impossível distinguir bem entre as observações relacionadas aos efeitos do tratamento e aquelas relacionadas a outros fatores que são diferentes entre os grupos.
- Para poder garantir que as diferenças observadas em um ensaio clínico sejam devidas ao tratamento em estudo, os grupos que estão sendo comparados devem ser idênticos em todos os aspectos, exceto pelo tratamento que recebem. O método mais confiável para formar grupos de pessoas com características semelhantes é a randomização, na qual, por meio de um processo aleatório, semelhante ao de jogar uma moeda, cada participante é designado a um grupo.
- Em um estudo clínico duplo-cego, nem os pacientes nem os profissionais de saúde sabem qual tratamento os participantes recebem: isso evita que o conhecimento do tratamento influencie seu comportamento ou suas decisões durante o estudo.
- A evidência de que um tratamento tem um efeito positivo sobre um critério de valoração - end point - "indireto" - por exemplo, o valor em um teste de laboratório - geralmente não prova que ele é benéfico para os pacientes.
- Os estudos clínicos duplo-cegos e randomizados são o método mais robusto de fornecer evidências da eficácia de um tratamento, especialmente quando outro estudo clínico confirma seus resultados. No entanto, ao tomar decisões de saúde, é importante estar ciente de suas principais limitações e

também levar em conta os riscos conhecidos e desconhecidos e o que o paciente espera pessoalmente do tratamento.

Um tratamento é eficaz quando previne ou tem um efeito positivo sobre as manifestações ou o curso normal de uma doença, por exemplo, aliviando os sintomas, acelerando a recuperação, reduzindo a incidência de complicações ou recorrência, ou prolongando a sobrevivência.

Qual é a melhor maneira de demonstrar a eficácia de um tratamento? Em outras palavras, como estabelecer uma relação causal entre o tratamento e a melhora clínica de magnitude suficiente para justificar o risco de sofrer os danos conhecidos - ou os ainda desconhecidos - de um medicamento?

Este artigo é baseado na revisão da literatura da *Prescrire*, especialmente no que se refere à avaliação de novos medicamentos e outros tratamentos. No texto, é explicado o significado dos seguintes termos: ensaio clínico, comparativo, randomizado, duplo-cego e o critério clínico.

Experimentação em vez de simples observação

Na pesquisa clínica, há dois tipos diferentes de estudos: observacionais ou descritivos e intervencionistas ou experimentais.

Estudos observacionais: descrevem sem intervir. Em um estudo observacional, é observado um grupo de pessoas (uma "coorte") que não está recebendo uma intervenção adicional, além do tratamento habitual, para mudar o curso de sua saúde. Esses estudos fornecem informações úteis para avaliar um tratamento, especialmente para formular hipóteses sobre seus efeitos e para estimar a frequência dos efeitos adversos [2]. Entretanto, eles não demonstram uma relação causal entre os efeitos observados e o tratamento recebido: eles não fornecem evidências sobre a eficácia de um tratamento. Por exemplo, um estudo usando dados de 121.700 mulheres, coletados entre 1976 e 1994, sugeriu que a mortalidade era menor entre as que usavam terapia hormonal pós-menopausa do que entre as que não usavam. A diferença parecia ser mais acentuada em mulheres com fatores de risco para eventos cardiovasculares. Ela foi considerada estatisticamente significativa depois que alguns "ajustes" foram feitos, por exemplo, alguns cálculos para levar em conta algumas diferenças entre as que usaram e as que não usaram, que estavam relacionados principalmente ao peso corporal, ao status de fumante, à presença ou ausência de hipertensão e a outros fatores associados a um risco maior de morte prematura [4].

Cuidado com os fatores de confusão que não são levados em conta. Esse estudo observacional estabeleceu a existência de uma associação estatística - nessa coorte de mulheres - entre o uso de terapia hormonal pós-menopausa e a mortalidade [4]. Entretanto, essa associação estatística pode ser explicada de várias maneiras, além do uso desse tratamento. Por exemplo, é provável que as mulheres que optaram por usar a terapia

hormonal pós-menopausa (que, naquela época, já era considerada benéfica há muito tempo) tenham prestado mais atenção à sua saúde do que as não usuárias e tenham se exercitado regularmente, seguido uma dieta mais saudável e provavelmente feito mais exames de saúde, etc. Esses fatores de "confusão", se não fossem igualmente distribuídos entre os dois grupos de mulheres, poderiam ter contribuído para a menor mortalidade observada entre as usuárias de terapia hormonal na pós-menopausa. Fatores de confusão é uma das muitas causas de viés que devem ser levadas em conta ao analisar os resultados de tais estudos [3].

Outra possibilidade é que essa associação estatística seja simplesmente o resultado do acaso (a).

Mais adiante, no início dos anos 2000, um ensaio clínico maior, randomizado, comparativo, duplo-cego, chamado Women's Health Initiative (WHI) refutou os resultados desse estudo: ele mostrou que a incidência de eventos cardiovasculares era maior em mulheres que usavam terapia hormonal na pós-menopausa [5].

Estabelecer um vínculo causal: ensaios clínicos. Um ensaio clínico é um estudo experimental no qual os efeitos de uma intervenção terapêutica são observados com o objetivo principal de avaliar e quantificar sua eficácia clínica [6].

Por tanto, um estudo clínico é um experimento científico realizado para confirmar a hipótese predefinida de que existe uma relação causal entre uma intervenção (por exemplo, a administração de um tratamento) e o estado de saúde do paciente enquanto recebe a intervenção ou depois dela. Se a intervenção for um tratamento, o experimento consiste, por exemplo, em administrar o tratamento do estudo a um grupo de pacientes e o tratamento padrão a outro grupo de pacientes inscritos no mesmo ensaio clínico. Se não houver um tratamento de referência, o tratamento em estudo é comparado a um placebo ou a nenhum tratamento [6].

Se a comparação for feita com um grupo de pacientes que foi formado de forma diferente, como pacientes inscritos em outro ensaio clínico, ela estará sujeita ao mesmo tipo de viés que um estudo observacional. Isso se aplica, por exemplo, à comparação entre grupos de pacientes que parecem ter características semelhantes, mas que foram monitorados em instituições diferentes ou com anos de diferença. Salvo algumas raras exceções, as comparações só são conclusivas se forem diretas e entre pacientes inscritos no mesmo ensaio clínico (b).

Comparação direta para melhor avaliação

Na década de 1950, cirurgiões em Parma e na Filadélfia propuseram tratar a angina de peito ligando as artérias mamárias internas, uma cirurgia realizada sob anestesia local. Mais da metade dos pacientes relatou uma melhora acentuada nos sintomas alguns dias ou semanas após o procedimento. Em 1959 e 1960, dois ensaios clínicos randomizados compararam a ligadura das artérias mamárias internas com a cirurgia simulada. A melhora clínica (em alguns casos dramática) foi tão comum no grupo da cirurgia simulada quanto no grupo da ligadura.

Com essa descoberta, concluiu-se que a ligadura das artérias mamárias internas não tinha eficácia inerente [7].

No começo de 2020, uma equipe de Marselha (França) relatou resultados clínicos positivos em pacientes com covid-19 que haviam sido tratados com hidroxiclороquina [8]. Nos meses seguintes, vários ensaios clínicos comparativos estabeleceram de forma consistente que a progressão da covid-19, independentemente de ser inicialmente leve ou grave, é a mesma para pacientes tratados com hidroxiclороquina e para aqueles tratados com placebo [9].

Esses exemplos ilustram o risco de concluir erroneamente que um tratamento é eficaz quando ele não foi diretamente comparado com o tratamento de referência, um placebo ou nenhum tratamento.

Em um estudo clínico comparativo, os pacientes geralmente são divididos em dois grupos e monitorados simultaneamente (c). Os participantes do grupo de "intervenção" recebem o tratamento do estudo. Os participantes do outro grupo, o grupo "controle", recebem o tratamento comumente usado para tratar o problema ou, se não houver nenhum, um placebo ou nenhum tratamento (d) [6]. No final do estudo clínico, o estado de saúde dos participantes do grupo de intervenção é comparado ao do grupo de controle. No entanto, para obter evidências de alta qualidade, é melhor garantir que, no momento da inscrição, a saúde dos participantes nos dois grupos seja a mais semelhante possível e que, antes do início do ensaio clínico, eles tenham características semelhantes: esse é o objetivo da randomização.

Randomização para garantir que os grupos sejam idênticos, exceto pelo tratamento que recebem

Para garantir que as diferenças observadas entre os grupos de intervenção e controle em um ensaio clínico sejam devidas ao tratamento em estudo, é essencial que não haja outra explicação. Isso é obtido por meio da formação de grupos com as mesmas características antes do início do estudo [6].

A randomização significa que um processo aleatório, semelhante ao lançamento de uma moeda, é usado para designar cada participante do estudo clínico para o grupo que receberá o tratamento experimental ou para o grupo de controle. É o método mais simples e confiável para garantir que, exceto pelo tratamento que receberão, os participantes inscritos terão as mesmas características antes do início do ensaio clínico. Quanto mais participantes forem incluídos no estudo, maior será a probabilidade de a randomização produzir grupos com prognóstico semelhante [6].

A randomização também evita a possibilidade de que o tratamento atribuído a cada paciente seja influenciado, consciente ou inconscientemente, pela presença ou ausência de características que possam afetar o curso da doença, como idade, estado de saúde ou gravidade da condição que está sendo tratada.

Sendo assim, a randomização também é um pré-requisito para a significância estatística (e) [6]. A descrição das características do paciente no momento da atribuição do grupo serve para confirmar, com base em algumas características importantes e em fatores de confusão prováveis ou confirmados, que o acaso não gerou diferenças entre os grupos que poderiam alterar os resultados do estudo.

É essencial garantir que, durante todo o ensaio clínico, as intervenções que estão sendo comparadas sejam os únicos fatores que poderiam contribuir para as diferenças nos efeitos observados em cada grupo. Esse é o objetivo do duplo cegamento: após a randomização, ele evita fatores que possam afetar um grupo mais do que o outro [6].

Ocultamento com duplo cegamento para minimizar o viés e a subjetividade

O objetivo do duplo cegamento é evitar que ocorram diferenças entre os grupos (além do tratamento recebido) durante o estudo clínico, e também evitar o viés nos resultados. Duplo cegamento significa que nem os pacientes nem os profissionais de saúde sabem qual tratamento cada participante recebeu até que o estudo clínico e a análise de seus resultados sejam concluídos.

O tratamento recebido é ocultado dos pacientes para evitar que eles modifiquem seus comportamentos relacionados à saúde ou interpretem suas experiências com base em seus conhecimentos ou crenças sobre o tratamento em estudo. Por exemplo, sem cegamento os pacientes que sabem que não receberam o tratamento em avaliação para prevenir eventos cardiovasculares provavelmente estarão mais inclinados a se exercitar ou parar de fumar.

Os profissionais de saúde não sabem se o participante está recebendo o tratamento para evitar que essa informação influencie, consciente ou inconscientemente, suas decisões sobre o acompanhamento do paciente ou a introdução de outros tratamentos. Por exemplo, quando não há cegamento e o médico sabe se um paciente está ou não recebendo o tratamento experimental, essa informação poderia induzi-lo a usar mais ou menos tratamentos adicionais ou a monitorar o paciente com mais ou menos cuidado.

Por fim, o tratamento recebido é ocultado dos avaliadores para evitar que essa informação influencie sua avaliação. Por exemplo, se eles souberem que um paciente recebeu tratamento sob avaliação para prevenção cardiovascular, isso poderia levá-los a atribuir erroneamente a morte de um paciente a uma causa não cardiovascular.

Selecionar critérios que sejam importantes para os pacientes.

A evidência de eficácia em um estudo clínico randomizado, comparativo e duplo-cego não prova necessariamente que o tratamento é benéfico. Também é necessário garantir que a eficácia demonstrada corresponda a uma melhora real para os pacientes [1].

Critérios de avaliação substitutos: raramente são úteis para os pacientes. Às vezes, a eficácia potencial de um tratamento é avaliada com base em critérios não clínicos, que não constituem um benefício real para os pacientes. Quando se presume que um critério esteja associado à melhora clínica, ele é chamado de critério substituto. Os exemplos incluem concentrações de colesterol sérico, pressão arterial, níveis de hemoglobina glicosilada no sangue (HbA1c), extrassístole ventricular em um eletrocardiograma, densidade mineral óssea ou evidência radiográfica de fraturas vertebrais assintomáticas. Os critérios clínicos reais, como morte, desconforto respiratório, distúrbios visuais associados à retinopatia diabética, fraturas ósseas sintomáticas e desconforto ou incapacidade que os pacientes

possam sentir em suas vidas diárias são mais úteis para medir a melhora ou a deterioração da saúde de um paciente [1].

Demonstrar que um tratamento tem um efeito positivo em um critério indireto não prova que essa melhora se aplica aos critérios clínicos que são importantes para os pacientes. Por exemplo, demonstrou-se que o clofibrato reduz o colesterol sérico, mas aumenta a mortalidade; demonstrou-se que a rosiglitazona reduz a HbA1c, mas aumenta o risco de insuficiência cardíaca; demonstrou-se que o flúor aumenta a densidade óssea, mas aumenta o risco de fraturas; e demonstrou-se que a flecainida reduz a taxa de extrassístole ventricular após infarto do miocárdio, mas aumenta o risco de morte súbita [10-14].

Às vezes, é razoável usar um critério substituto que se relaciona intimamente com o curso clínico de uma doença em vez de critérios clínicos. O uso da carga viral do HIV como um critério substituto ao avaliar a terapia antirretroviral é um exemplo disso [1].

Na prática: os estudos clínicos randomizados, comparativos e duplo-cegos continuam sendo a melhor ferramenta de avaliação, mas têm algumas limitações

Os estudos clínicos randomizados, comparativos e duplo-cegos são a ferramenta de avaliação mais robusta para demonstrar a eficácia potencial de um tratamento. Entretanto, a demonstração de um efeito em um critério clinicamente relevante em um ensaio clínico randomizado, comparativo e duplo-cego não é suficiente para demonstrar a eficácia real em pacientes. Também é necessário que não existam falhas no desenho do estudo clínico, na sua execução ou na sua interpretação, para que seus resultados não sejam tendenciosos. E, como em qualquer ciência baseada em experimentação, é importante garantir que os resultados possam ser reproduzidos, ou seja, confirmar os resultados em pelo menos um outro ensaio clínico realizado por outra equipe.

Mesmo sem falhas metodológicas, um ensaio clínico comparativo, randomizado e duplo-cego tem escopo limitado: quanto mais diferentes forem as características dos pacientes e dos participantes de um ensaio clínico, menor será a probabilidade de esses resultados serem traduzidos para a prática clínica.

*"Os médicos costumam se gabar de que podem curar todos os seus pacientes com algum tratamento que usam (...) Poderíamos estar sujeitos todos os dias aos maiores enganos sobre o benefício de um tratamento se não tivéssemos a possibilidade de acesso a um experimento comparativo. Gostaria de lembrar apenas um exemplo recente sobre o tratamento da pneumonia. O experimento comparativo mostrou, de fato, que o tratamento da pneumonia com sangria, que se pensava ser o mais eficaz, é uma mera ilusão terapêutica". Claude Bernard (trecho da tradução para o inglês de Henry Copley Greene do livro *Introduction à l'Étude de la Médecine Expérimentale* [Introdução ao Estudo da Medicina Experimental", 1865]).*

a- A significância estatística de uma associação ou correlação entre duas variáveis não significa necessariamente que haja uma relação causal. O site www.tylervigen.com fornece muitos exemplos de correlações estatisticamente significativas em que uma relação causal parece altamente improvável.

b- Nos raros casos em que uma doença piora sistematicamente em curto prazo se não for tratada, a evidência não comparativa de uma associação entre o tratamento e a melhora clínica é suficiente para estabelecer uma relação causal entre os dois. Assim, em 1922, foi demonstrado que a insulina era um tratamento eficaz para o diabetes tipo 1, uma doença que anteriormente resultava em morte rápida em quase todos os casos (ref. 15).

c- Outro tipo de estudo, chamado de estudo clínico cruzado, compara vários tratamentos sucessivos nos mesmos pacientes. Sob certas condições, esses ensaios clínicos podem ser tão conclusivos quanto os ensaios de grupos paralelos (ref. 6).

d- Quando alguns Pesquisadores, profissionais de saúde ou pacientes estão convencidos de que um tratamento experimental será mais eficaz do que outros tratamentos disponíveis, eles às vezes acham que não seria ético realizar um ensaio clínico comparativo. Entretanto, até que a superioridade de um tratamento experimental tenha sido estabelecida de forma conclusiva e justifique o risco de os pacientes sofrerem seus efeitos adversos conhecidos e ainda desconhecidos, é considerado ético realizar um estudo clínico comparativo, desde que o comparador escolhido seja o tratamento padrão ouro para aquele problema. A comparação com um placebo ou sem tratamento só é considerada eticamente aceitável quando não há um tratamento de referência bem estabelecido (ref.16).

e- Os testes estatísticos são baseados na suposição de que os grupos comparados foram formados por atribuição aleatória. Eles quantificam a probabilidade de que o acaso, por si só, tenha produzido uma diferença entre os grupos tão grande quanto (ou até maior que) o efeito observado, sob a "hipótese nula" de que os tratamentos comparados têm os mesmos efeitos (ref.6).

Referências selecionadas da revisão bibliográfica da Prescrire

1. Prescrire Editorial Staff "Evaluation of treatment benefits: clinical endpoints relevant to patients" *Prescrire Int* 2008; 17 (98): 260.
2. Prescrire Editorial Staff "Evaluation of treatment risks: taking clinical data, pharmacology and patient characteristics into account" *Prescrire Int* 2010; 19 (105): 44-45.
3. Prescrire Rédaction "Facteurs de confusion: sources de biais majeurs" *Rev Prescrire* 2009; 29 (310): 618-620.
4. Grodstein F et al. "Postmenopausal hormone therapy and mortality" *N Engl J Med* 1997; 336 (25): 1769-1775.
5. Prescrire Rédaction "Hormonothérapie substitutive de la ménopause. Sans intérêt clinique à long terme" *Rev Prescrire* 2018; 38 (417): 536.
6. "The randomized controlled trial". In: Daly LE et al. "Interpretation and Uses of Medical Statistics" 4th ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1991: 214-239.
7. Miller FG "The enduring legacy of sham-controlled trials of internal mammary artery ligation" *Prog Cardiovasc Dis* 2012; 55 (3): 246-250.
8. Prescrire Editorial Staff "Hydroxychloroquine: the situation is critical" *Prescrire Int* 2020; 29 (219): 227.
9. Prescrire Editorial Staff "Hydroxychloroquine in covid-19: no proven efficacy, including in less severe forms of the disease" 24 July 2020.
10. Prescrire Rédaction "Quelle place pour les fibrates en prévention cardiovasculaire?" *Rev Prescrire* 2001; 21 (219): 555-556.
11. Prescrire Rédaction "Rosiglitazone: la triste saga continue" *Rev Prescrire* 2010; 30 (324): 742.
12. Riggs BL et al. "Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis" *N Engl J Med* 1990; 322 (12): 802-809.
13. Prescrire Rédaction "Le risque de mort par antiarythmique. Les résultats préliminaires d'une étude importante" *Rev Prescrire* 1989; 9 (87): 295-296.
14. Prescrire Editorial Staff "Flecainide: fatalities and cardiac arrests?" *Prescrire Int* 2022; 31 (234): 46-47.
15. Banting FG et al. "Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus" *Can Med Assoc J* 1922; 12 (3): 141-146.
16. Prescrire Rédaction "Évaluer le progrès thérapeutique: avec méthode, au service des patients" *Rev Prescrire* 2015; 35 (382): 565-569.

O que tem no placebo? (What's in the placebo?)

Maryanne Demasi, Tom Jefferson

Maryanne Demasi, 17 de julho de 2023

<https://open.substack.com/pub/maryannedemasi/p/whats-in-the-placebo?>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Tags: integridade da ciência, grupos de controle inadequados em ensaios clínicos, adjuvantes com efeitos adversos, sigilo da indústria farmacêutica, JUPITER, ensaio clínico JUPITER, transparência em ensaios clínicos

Tentamos descobrir o que há na "pílula placebo" que foi usada em um dos mais controversos ensaios clínicos com estatinas jamais realizados.

Uma conversa recente [1] entre Joe Rogan - um podcaster popular - e o candidato à presidência Robert F. Kennedy Jr. provocou um debate internacional sobre placebos em estudos clínicos. Neste artigo, documentamos a dificuldade em determinar os detalhes (formulação e teste) do placebo usado no controverso estudo clínico do Crestor (rosuvastatina). Essas informações foram adaptadas de um artigo publicado [2] anteriormente no *Jama Internal Medicine*.

O objetivo de um ensaio clínico controlado por placebo é fazer uma avaliação confiável da segurança e eficácia de um medicamento ou vacina contra um placebo (que pode ser ativo ou

Um placebo ativo - que não tem efeito terapêutico sobre o problema que está sendo tratado - pode ser usado para imitar os efeitos colaterais da intervenção. Por exemplo, no estudo clínico de um antidepressivo, a atropina pode ser usada como placebo para imitar a "boca seca" que geralmente é sentida após o uso de um antidepressivo, mas que não tem efeito terapêutico sobre a depressão. O objetivo dessa prática é reduzir o risco de revelar o tratamento aos participantes do estudo.

Normalmente, são escolhidos placebos inertes ou inativos. Os placebos inativos devem "combinar" com a aparência visual e sensorial do medicamento em estudo para manter o ocultamento durante todo o ensaio clínico. Em outras palavras, o placebo deve ter a mesma forma, cor, textura, peso, sabor e aroma.

As empresas farmacêuticas mantêm os detalhes em segredo

As empresas farmacêuticas geralmente fabricam os placebos que usam em ensaios clínicos. Os dados técnicos e os métodos analíticos usados para os placebos são explicados no certificado de análise (CoA), que faz parte do dossiê enviado ao órgão regulador relevante ao solicitar a autorização do produto.

Espera-se que os órgãos reguladores analisem o CoA para garantir que o placebo e o medicamento em estudo sejam bem combinados e, assim, eliminar qualquer variável desconhecida. No entanto, os pesquisadores independentes geralmente não têm conhecimento dos detalhes do conteúdo do placebo: os fabricantes mantêm essas informações confidenciais. Por exemplo, em ensaios clínicos da Gardasil (a vacina contra o HPV), o fabricante geralmente usava um placebo contendo sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo (AAHS) - um adjuvante que aumenta a resposta imunológica - e mantinha a formulação em segredo confidencial.

De fato, é incomum que a formulação exata de um placebo [4] seja divulgada na publicação revisada por pares de um ensaio clínico. Além disso, as revistas médicas não pedem aos autores - ou aos fabricantes de medicamentos - que divulguem o conteúdo do placebo ou publiquem o CoA. Os placebos podem conter excipientes, como produtos químicos, corantes ou alérgenos que podem causar efeitos colaterais acidentalmente, o que colocaria em questão a confiabilidade dos dados do estudo e a transparência de informações importantes.

Em 2017, Robert Shader, médico e editor-chefe da *Clinical Therapeutics*, expressou preocupação quando, em um estudo [5] envolvendo pacientes com esclerose múltipla - publicado no *New England Journal of Medicine* -, um anticorpo monoclonal (*ocrelizumabe*) foi administrado a um grupo e o outro recebeu um placebo "correspondente". Mas o que havia no placebo? "Soro fisiológico? Ou o mesmo veículo no qual o anticorpo monoclonal foi dissolvido?" Essas foram as perguntas levantadas por Shader [6]. Pouco tempo depois, ele fez o seguinte anúncio [7] para autores em potencial:

"A partir de 1º de janeiro de 2018 (edição 1, volume 40), será obrigatório incluir na seção 'Métodos' uma descrição completa de qualquer placebo (PBO) ou controle pareado usado em um ensaio clínico. Não será mais suficiente simplesmente declarar que foi usado um placebo. Isso significa que a cor, a forma (cápsula, comprimido ou líquido), o conteúdo (por exemplo, lactose), incluindo a coloração, o sabor (se houver) e a apresentação (por exemplo, duplo manequim) devem ser detalhados. Para PBOs sólidos, a forma também deve ser descrita e deve ser especificado se ele é ativo ou inativo. Além disso, devem ser incluídos todos os esforços que foram feitos para estudar o sucesso do emparelhamento. Por exemplo, os participantes/ pacientes ou os médicos que avaliam/pontuam o tratamento poderiam adivinhar a atribuição? Os procedimentos simulados também devem ser descritos em detalhes. Fazemos essas alterações como parte de nosso esforço contínuo para facilitar a replicação dos resultados de ensaios clínicos. Com muita frequência, essas informações valiosas não são incluídas nos resultados publicados. Se o placebo não for adequadamente combinado com o medicamento ou a vacina do estudo, há o risco de que os danos não sejam adequadamente relatados ou que os resultados sejam enganosos [8]. Haveria também

questões éticas sobre a validade do consentimento dos pacientes para que participem do estudo.

Mesmo quando um de nós (TJ) descobriu evidências de que um ensaio clínico fundamental de uma vacina contra o HPV havia informado erroneamente que um ingrediente "ativo" do placebo era inerte, nem os autores nem os editores [9] fizeram nada para corrigir o erro.

O placebo no ensaio clínico JUPITER

O ensaio clínico JUPITER [10] investigou o efeito de 20 mg de rosuvastatina (Crestor) em "pessoas saudáveis" com baixo risco de doença cardíaca. Foi um estudo altamente controverso porque, apesar das críticas significativas [11], ele estabeleceu as bases para a aprovação regulatória da rosuvastatina para prevenir um "primeiro evento cardiovascular". Houve um aspecto desse estudo que chamou nossa atenção. Embora as dores musculares tenham sido semelhantes nos grupos estatina e placebo, a taxa de dores musculares relatada no grupo placebo (tomando o comprimido "inerte") foi muito maior (15,4%) do que nos grupos placebo de outros estudos clínicos com estatina (<5%) [13].

Por esse motivo, procuramos obter o CoA do placebo usado no estudo JUPITER, na esperança de que ele pudesse explicar por que os "participantes saudáveis" do grupo placebo, que apresentavam baixo risco de doença cardíaca, tiveram uma taxa excepcionalmente alta de dor muscular.

O processo de obtenção de CoA de um placebo usado em um estudo clínico mostrou-se difícil. A publicação revisada por pares no *New England Journal of Medicine* não incluía informações sobre o conteúdo do placebo, tampouco o protocolo do estudo, que o descrevia apenas como um placebo "combinado".

Depois disso, entramos em contato com o pesquisador principal [14], Paul Ridker, professor de medicina da Universidade de Harvard e do Brigham and Women's Hospital, mas ele não respondeu aos nossos e-mails.

Consultamos a EMA, pois ela fornece acesso a alguns dados regulatórios. No entanto, a Agência nos informou que não havia aprovado nenhuma estatina isoladamente (havia aprovado apenas dois produtos que combinavam estatinas e fibratos), então recorreremos aos estados-membros da UE.

O órgão regulador holandês (o Conselho de Avaliação de Medicamentos, ou MEB) aprovou a rosuvastatina e confirmou que tinha os dados do estudo clínico JUPITER. Mas depois de enviar vários e-mails ao longo de vários meses solicitando acesso ao CoA, a agência finalmente admitiu que não estava de posse do documento.

Também enviamos uma solicitação ao órgão regulador de medicamentos australiano, a Australian Therapeutic Goods Administration (TGA), que nos informou que as informações solicitadas "não estão disponíveis publicamente e a TGA não está em posição de publicar tais informações... sem a permissão do patrocinador (AstraZeneca Pty Ltd).

A TGA também indicou que poderíamos fazer a solicitação por meio de um processo formal da Lei de Liberdade de Informação (FOIA). Entretanto, eles não garantiram que as informações

seriam liberadas "se o patrocinador apresentasse objeções válidas" ou se os documentos estivessem protegidos pela isenção da FOIA. A TGA sugeriu que entrássemos em contato diretamente com o fabricante, o que fizemos.

Depois de vários e-mails e longos atrasos, finalmente recebemos uma resposta da AstraZeneca, afirmando que poderíamos "solicitar" acesso às informações, mas não poderíamos compartilhá-las com terceiros sem restrições. A empresa estipulou nas condições que não poderíamos publicar o CoA em periódicos revisados por pares e que qualquer análise que fizéssemos do CoA teria que ser "pré-revisada" pela empresa, já que ela é a proprietária das informações.

Nós nos recusamos a aceitar as condições da AstraZeneca. Esses tipos de controles em que a pesquisa deve ser vetada por empresas farmacêuticas ou em que os pesquisadores são obrigados a assinar acordos de confidencialidade podem sufocar a ciência aberta [16].

Falta de transparência

Nossas tentativas de analisar de forma independente a formulação do placebo usado no estudo clínico JUPITER para eliminar uma variável desconhecida foram demoradas, complexas e, portanto, sem sucesso. Como o conteúdo do placebo ainda é desconhecido, não podemos esclarecer se a ausência de qualquer aumento nos danos musculoesqueléticos no ensaio clínico JUPITER foi um resultado confiável. Além disso, ainda há dúvidas se os órgãos reguladores analisaram adequadamente o documento antes de tomar a decisão de aprovar a estatina. Estamos preocupados com o fato de que aspectos importantes dos ensaios clínicos patrocinados pela indústria farmacêutica estejam sendo mantidos em segredo e que os fabricantes tenham a palavra final sobre os resultados dos ensaios clínicos desses medicamentos comumente usados.

Referências

1. Episode 1999 – Robert Kennedy, Jr. [podcast]. The Joe Rogan Experience. 15 de junho de 2023. <https://open.spotify.com/episode/3DQfcTY4viyXsIXQ89NXvg>
2. Demasi, E. PHD, Jefferson, T. Placebo—The Unknown Variable in a Controlled Trial. *Jama Intern Med.* 22 de fevereiro de 2021. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2776287>
3. Moncrieff, J., Wessely, S., Hardy, R. Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14974002/>
4. Shader, R. I. MD. Placebos, Active Placebos, and Clinical Trials. *Clinical Therapeutics.* 28 de fevereiro de 2017. [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(17\)30116-9/](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(17)30116-9/)
5. Montalban, X. MD, Hauser, S. L. MD, Kappos, L. MD, Arnold, D. L. MD, Bar-Or, A. MD, Comi, G. MD, de Seze, J. MD, Giovannoni, G. MD, Hartung, H. MD, Hemmer, B. MD, Lublin, F. MD, Rammohan, K. W. MD, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine.* 19 de enero de 2017. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606468>
6. Shader, R. I. MD. Placebos, Active Placebos, and Clinical Trials. *Clinical Therapeutics.* Volumen 39, número 3, 2017. [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(17\)30116-9/pdf](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(17)30116-9/pdf)
7. Shader, R. I. MD. Placebos and Clinical Therapeutics. *Clinical Therapeutics.* 23 de junio de 2017. [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(17\)30729-4/](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(17)30729-4/)
8. Doshi, P., Bourgeois, F., Hong, K. et al. Adjuvant-containing control arms in pivotal quadrivalent human papillomavirus vaccine trials: restoration of previously unpublished methodology. *BMJ Evidence-Based Medicine.* 17 de marzo de 2020. <https://ebm.bmj.com/content/25/6/213>
9. Jefferson, T. Refining the E in EBM. *BMJ Evidence-Based Medicine.* 27 de julio de 2020. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111348>
10. Ridker, P. M. MD, Danielson, E. MIA, Fonseca, F. A. H. MD, Genest, J. MD, Gotto, A. M. Jr. MD, Kastelein, J. J. P. MD, Koenig, W. MD, Libby, P. MD, Lorenzatti, A. J. MD, MacFadyen, J. G. BA, Nordestgaard, B. G. MD, Shepherd, J. MD, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. 20 de noviembre de 2008. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0807646>
11. López, A., Wright, J. Rosuvastatin and the JUPITER trial: critical appraisal of a lifeless planet in the galaxy of primary prevention. *Int J Occup Environ Health.* Enero-marzo 2012. <https://doi.org/10.1179/1077352512z.00000000008>
12. Maningat, P. MD, Breslow, J. L. MD. Needed: Pragmatic Clinical Trials for Statin-Intolerant Patients. *The New England Journal of Medicine.* 15 de diciembre de 2011. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1112023>
13. Fernandez, G. MD, Spatz, E. S. MD, Jablecki, C. MD, Phillips, P. S. MD. Statin myopathy: A common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* Junio de 2011. <https://www.ccjm.org/content/ccjom/78/6/393.full.pdf>
14. Brigham and Women's Hospital. Paul M Ridker, MD, MPH. <https://prevmed.bwh.harvard.edu/paul-m-ridker-md-mp/>
15. Jefferson, T., Demasi, M., Doshi, P. Statins for primary prevention: what is the regulator's role? *BMJ Evidence-Based Medicine.* 26 de febrero de 2020. <https://ebm.bmj.com/content/26/4/162>
16. The BMJ. Precedent pushing practice: Canadian court orders release of unpublished clinical trial data. 19 de julio de 2018. <https://blogs.bmj.com/bmj/2018/07/19/precedent-pushing-practice-canadian-court-orders-release-of-unpublished-clinical-trial-data/>

Oncologia de Senso Comum: resultados que importam (*Common Sense Oncology: outcomes that matter*)

Booth CM, Sengar M, Goodman A et al,

Lancet Oncol. 2023;24(8):833-835. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00319-4.

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(23\)00319-4/fulltext#articleInformation](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(23)00319-4/fulltext#articleInformation)

Parágrafos seleccionados e traduzidos por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Tags: melhorar os ensaios clínicos oncológicos, qualidade de vida de pacientes oncológicos, tratamentos oncológicos de qualidade, critérios de avaliação centrados para o paciente

A oncologia precisa recalibrar sua estratégia para se tornar mais centrada no paciente e priorizar o tratamento oncológico equitativo. Uma abordagem que priorize as necessidades dos pacientes, oferecendo tratamentos que melhorem a sobrevivência e a qualidade de vida, promova a tomada de decisões informadas

e garanta que esses tratamentos estejam disponíveis para todos os pacientes.

Em abril de 2023, oncologistas, acadêmicos e defensores de pacientes de todo o mundo se reuniram na Queen's University (Kingston, Ontário, Canadá). Os objetivos dessa reunião foram estabelecer princípios básicos para orientar o desenvolvimento de um movimento de Oncologia de Senso Comum (CSO) centrado

no paciente, definir metas e um plano de ação e disseminar os princípios orientadores da Oncologia de Senso Comum para que os ensaios e tratamentos de câncer se concentrem nos resultados importantes para os pacientes.

A missão, a visão e os princípios orientadores da CSO são mostrados no quadro. A CSO se concentrará inicialmente em três pilares: geração de evidências, interpretação de evidências e comunicação de evidências. Esse trabalho será centrado no paciente e enfatizará a igualdade na saúde. Os projetos da CSO buscarão soluções para problemas com objetivos mensuráveis que influenciam a pesquisa, a educação, a prestação de serviços de saúde e a política do câncer.

Oncologia de senso comum (CSO): resultados que importam

Missão: Garantir que o atendimento oncológico se concentre nos resultados importantes para os pacientes

Visão: Os pacientes têm acesso a tratamentos oncológicos que proporcionam melhorias significativas nos resultados que são importantes para eles, independentemente de onde moram ou de seu sistema de saúde. Para concretizar essa visão, nosso objetivo é que:

- Os resultados que interessam aos pacientes orientam os ensaios clínicos para o registro de medicamentos; e esses resultados se tornam o padrão para todas as decisões regulatórias sobre um medicamento.
- Os relatórios dos estudos sejam transparentes e usem uma linguagem compreensível para oncologistas e pacientes.
- Os pacientes recebem uma mensagem clara sobre as opções de tratamento, permitindo que tomem decisões informadas e alinhadas com seus objetivos e valores pessoais.
- Os únicos tratamentos registrados, reembolsados e recomendados serão aqueles que possam melhorar significativamente a vida dos pacientes.
- A Oncologia de Senso Comum, que é fundamentada na medicina baseada em evidências e na avaliação crítica, torna-se um componente curricular essencial nos programas de formação em oncologia.
- Os sistemas de saúde investem no desenvolvimento de novos tratamentos e na garantia de que os pacientes têm acesso a tratamentos comprovados e se beneficiam deles.

Princípios orientadores

- 1 O acesso a um tratamento oncológico de qualidade é um direito humano básico: a nenhum paciente deve ser negado o acesso a um tratamento eficaz nem se pode causar problemas econômicos para que possa receber bom atendimento oncológico.
- 2 As necessidades dos pacientes e da sociedade devem orientar a pesquisa e o atendimento oncológico.

- 3 O envolvimento dos pacientes e da sociedade é essencial na tomada de decisões políticas.
- 4 Os pacientes devem esperar que os tratamentos recomendados melhorem significativamente sua sobrevivência ou qualidade de vida.
- 5 A tomada de decisão compartilhada entre pacientes e oncologistas deve ser baseada nos valores do paciente, na medicina baseada em evidências e na avaliação crítica.
- 6 Os tratamentos contra o câncer devem ter um preço justo para o contexto em que serão usados.
- 7 A igualdade de acesso a cuidados de alta qualidade deve ser uma prioridade tão alta quanto a inovação e os novos tratamentos.
- 8 O atendimento oncológico integral centrado no paciente inclui a integração oportuna da oncologia psicossocial, da sobrevivência e dos cuidados paliativos.

O primeiro pilar é a geração de evidências, que visa a garantir que os ensaios clínicos usem e relatem os resultados importantes para os pacientes. Esse fluxo de trabalho buscará fornecer soluções para melhorar a concepção e o relato de ensaios clínicos para garantir que os resultados importantes para os pacientes sejam priorizados.

O segundo pilar é a interpretação das evidências, que visa a promover o pensamento crítico dos médicos. Para ajudar os pacientes em suas tomadas de decisão, os oncologistas devem ser bem treinados em avaliação crítica. Os oncologistas individuais e os comitês de desenvolvimento de diretrizes devem evitar recomendar tratamentos com base em estudos mal projetados ou mal documentados que demonstrem benefícios insignificantes. O objetivo desse fluxo de trabalho é capacitar os oncologistas a tomar decisões clínicas sólidas, alinhadas com os resultados importantes para os pacientes.

O terceiro pilar é a comunicação de evidências, que visa melhorar a compreensão dos pacientes, do público e dos formuladores de políticas sobre as opções de tratamento do câncer. Esse fluxo de trabalho explorará como facilitar a tomada de decisões mais bem informadas pelos pacientes, o envolvimento com os formuladores de políticas e o trabalho com jornalistas para garantir que as reportagens da mídia sejam equilibradas, contextualizadas e menos sensacionalistas.

A CSO promoverá intervenções que melhorem visivelmente a vida dos pacientes. Celebraremos estudos bem conduzidos e promoveremos tratamentos eficazes, mas também denunciaremos e contestaremos intervenções que possam causar mais danos do que benefícios.

A CSO agradece a participação de todas as partes interessadas, especialmente os grupos de defesa dos pacientes. A CSO educará e treinará a próxima geração de oncologistas para melhorar nosso campo em benefício dos pacientes. Buscaremos reduzir as desigualdades globais e regionais no acesso a cuidados acessíveis e de alta qualidade.

O tratamento dos grupos de controle nos ECRs oncológicos deve ser adequado.

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(1)

Tags: desenho de ensaios clínicos oncológicos, grupo controle em ensaios clínicos oncológicos, tratamento adequado para quando há progressão do câncer, ensaios clínicos cruzados, impacto do desenho de ensaios clínicos nos resultados de eficácia

Um artigo publicado no *Journal of Clinical Oncology* defende a garantia de que os participantes do grupo de controle de ensaios clínicos randomizados (ECRs) de produtos contra o câncer recebam o tratamento adequado quando a doença progredir [1].

O artigo começa lembrando que a ética dos ECRs se baseia no fato de que, no momento da inscrição, há incerteza sobre qual é a melhor estratégia de tratamento. Os participantes assumem certos riscos, incluindo a exposição à toxicidade desconhecida dos produtos experimentais e a inconveniência de consultas e testes diagnósticos adicionais, que, no caso da oncologia, podem ser invasivos (biópsias de medula óssea). Nos ECRs com medicamentos oncológicos, os pacientes geralmente seguem o tratamento especificado no protocolo até a progressão da doença, a interrupção do tratamento devido à toxicidade, a desistência do paciente, a recomendação do comitê de monitoramento de dados de segurança para interromper o estudo mais cedo ou a conclusão de um período de acompanhamento pré-especificado.

Uma questão importante, mas frequentemente negligenciada, é o tratamento que os pacientes receberão após a progressão da doença com o tratamento que receberam durante o estudo. Garantir que os pacientes tenham acesso ao tratamento padrão após a progressão é fundamental, tanto para o cuidado clínico quanto para apoiar a justificativa ética da inclusão dos pacientes no ECR. Embora as agências reguladoras geralmente não exijam que os patrocinadores incluam o tratamento cruzado em estudos randomizados, o tratamento pós-progressão ideal também é essencial para a integridade científica e o valor clínico dos resultados do estudo.

Em primeiro lugar, os pacientes que optam por assumir os riscos e os encargos de participar de um estudo clínico para ajudar a gerar conhecimento que apoie o avanço da ciência médica devem receber tratamento pós-progressão padronizado adequado por motivos de reciprocidade: (Nota de SyF: o artigo original inclui uma tabela que documenta como os estudos clínicos SHINE, ZUMA7, CLL14, ALCYONE, MAIA, AGILE, LATITUDE, VISION, CHECKMATE 9ER, JAVELIN 100 administraram tratamentos abaixo do padrão para os grupos de controle após a progressão da doença).

Na oncologia, muitos estudos randomizados de fase III são projetados para testar se determinados tratamentos, muitas vezes já comprovadamente eficazes em linhas avançadas de tratamento, oferecem aos pacientes maiores benefícios quando usados em linhas anteriores de tratamento. Nos ECRs com tratamentos reconhecidamente eficazes, os pacientes randomizados para o grupo de controle que progridem podem optar pelo medicamento experimental usado no estudo como tratamento padrão após a progressão. Isso também é chamado de crossover e, nessas circunstâncias, pode não ser ético privar o paciente do acesso a esse tratamento.

Isso pode ser difícil de fazer se o medicamento experimental não for comercializado ou não estiver disponível no país do paciente. Entretanto, a empresa que está conduzindo o estudo pode fornecer o medicamento aos pacientes por uma pequena fração do preço normal. Privar os pacientes do grupo de controle do acesso à terapia padrão após o ECR também tem implicações científicas importantes.

Na oncologia, a principal questão é se o novo tratamento melhora a qualidade de vida ou prolonga a sobrevivência global (SG) em comparação com o tratamento padrão. Se os pacientes do grupo de controle não receberem o tratamento padrão após a progressão da doença, eles estarão em desvantagem injusta e será difícil avaliar se a intervenção realmente melhorou a qualidade de vida ou a sobrevivência. Exemplos de estudos que deveriam ter oferecido crossover incluem o estudo JAVELIN-100 que usou avelumabe de manutenção para câncer urotelial, o estudo SHINE que estudou o uso de ibrutinibe mais bendamustina-rituximabe no linfoma de células do manto e os estudos com daratumumabe no mieloma múltiplo.

Quando um ECR tem como objetivo informar uma decisão estratégica, como a inclusão de um tratamento em uma linha de tratamento anterior, o estudo não precisa demonstrar que usar o medicamento mais cedo é melhor do que não usá-lo (isso já é conhecido). Em vez disso, o estudo deve demonstrar que usar o medicamento mais cedo é superior a usá-lo em estágios posteriores. Demonstrar a segurança por meio da não inferioridade ou superioridade na sobrevivência global exige o acompanhamento dos pacientes mesmo após a progressão.

Os pacientes não devem ser forçados, mas devem ter a opção de escolher receber a terapia experimental.

Uma avaliação precisa e justa da sobrevivência global é especialmente importante quando se usam critérios de avaliação substitutos, como a sobrevivência livre de progressão (SLP). A SLP se relaciona mal com a qualidade de vida dos pacientes e não capta a toxicidade não fatal do tratamento, portanto, a SG deve ser avaliada para garantir que as melhorias observadas na SLP não ocorram à custa da redução da sobrevivência.

Privar o grupo de controle do acesso a um tratamento eficaz após a progressão pode aumentar a probabilidade de o grupo de intervenção demonstrar um benefício de SG (ou diminuir a probabilidade de danos à SG, no contexto de maior toxicidade).

Muitas vezes, há confusão sobre se um cruzamento apropriado constitui um fator de confusão, ou seja, se o recebimento do tratamento experimental pelos pacientes do grupo de controle após a progressão afeta de forma inadequada os resultados do estudo, especialmente a SG. Porém, quando se sabe que um medicamento é eficaz, ele não é um fator de confusão, mas sim o braço comparador desejado do estudo, tanto para o bem dos participantes do estudo quanto para garantir que o estudo produza os resultados mais úteis para informar a prática clínica.

Por fim, em ensaios clínicos, o acesso à terapia padrão após a progressão pode ajudar a distribuir de forma mais justa os benefícios e os ônus da pesquisa clínica. Os pacientes de países de baixa renda já arcam com o ônus dos ensaios clínicos de medicamentos que acabarão sendo proibitivamente caros em seus países. Alguns médicos e hospitais desses países querem realizar ensaios clínicos para poder oferecer tratamento aos seus pacientes.

Exigir que os patrocinadores e pesquisadores descrevam e justifiquem os cuidados pós-progressão de forma mais detalhada não só incentivaria as empresas a facilitar o acesso aos seus

medicamentos, mas também informaria os médicos sobre se a toxicidade do tratamento restringe as opções terapêuticas posteriores. Atualmente, pouco se fala sobre as terapias pós-progressão e essas informações geralmente são relegadas ao material suplementar.

Fonte Original

1. Edward R. Scheffer Cliff, Aaron S. Kesselheim, William B. Feldman. Ensuring Ethical Postprogression Therapy for Patients in Randomized Trial Control Arms. *Journal of Clinical Oncology* 2023 41:24, 3984-3987 <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.22.02675?role=tab> (de libre acceso en inglés)

Como podem melhorar os ensaios clínicos randomizados em oncologia?

Neil Osterweil

Medscape, 11 de agosto de 2023

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5911234>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Os ensaios clínicos randomizados em oncologia podem fazer ou desfazer um medicamento experimental do qual dependem as vidas dos pacientes e os lucros das empresas farmacêuticas [1].

Esses estudos geralmente colocam duas opções, um tratamento experimental e um tratamento de controle, geralmente um padrão de tratamento, um contra o outro para ver qual tem o maior benefício.

Mas existem espaços éticos cinzas no desenho do estudo que podem, intencionalmente ou inadvertidamente, inclinar a balança a favor do grupo experimental. Esses vieses podem resultar em um tratamento ruim para os participantes do estudo, até mesmo causar danos, e podem invalidar ou diluir as descobertas científicas.

Uma questão importante é se os participantes do grupo de controle recebem tratamento padrão ou terapia ativa após a progressão da doença. No jargão dos estudos clínicos, essa prática é chamada de cruzamento.

Os pacientes que não recebem a terapia padrão de tratamento após a progressão da doença podem ser "injustamente prejudicados", de acordo com especialistas em um comentário publicado no final de junho [1].

Pior ainda, o cruzamento ideal nem sempre ocorre, disse o autor do comentário, Dr. Edward R. Scheffer Cliff, mestre em saúde pública pelo Brigham and Women's Hospital em Boston, EUA, ao *Medscape Medical News*.

Um exemplo recente vem do estudo ADAURA, que compara a terapia adjuvante com osimertinibe e placebo após a ressecção completa de câncer de pulmão de células não pequenas em estágio IB-IIIA, localizado ou localmente avançado, com mutações de EGFR.

O ensaio, que começou em novembro de 2015, foi aberto mais cedo e interrompido por recomendação do comitê independente de monitoramento de dados porque o osimertinibe foi associado a uma redução de quase 80% no risco de recorrência da doença ou morte [2]. Esses dados levaram à sua aprovação pela Food

and Drug Administration (FDA) em 2018 como tratamento de primeira linha nesse cenário.

Dados recentes de sobrevivência geral do ADAURA, apresentados na Reunião Anual da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) de 2023, ajudaram a confirmar o benefício do medicamento: o osimertinibe foi associado a uma redução de 51% no risco de morte em comparação com o placebo.

Mas os críticos desse relatório estavam preocupados com o fato de que, apesar dos benefícios relatados do osimertinibe, apenas 79 dos 205 pacientes (38,5%) do grupo de controle que recidivaram receberam o tratamento, que agora é considerado padrão de tratamento nesse cenário.

A baixa taxa de cruzamento no estudo com osimertinibe representa uma falha grave no desenho do estudo e, possivelmente, uma questão ética.

No comentário, o Dr. Cliff, juntamente com seus colaboradores, Aaron S. Kesselheim, J.D., com mestrado em saúde pública, e o Dr. William B. Feldman, D.Phil., com mestrado em saúde pública, detalharam os problemas éticos associados à baixa taxa de cruzamento [1].

"No desenho ético de ensaios clínicos, os pacientes fazem sacrifícios significativos para participar e, em troca, a comunidade acadêmica e clínica deve a eles o tratamento ideal durante a parte intervencionista do ensaio e, se progredirem, após a progressão, especialmente quando está diretamente no controle do patrocinador que o medicamento que eles produzem esteja disponível para um participante", escreveram o Dr. Cliff e seus colaboradores.

Os autores chamaram a atenção para 10 ensaios clínicos, incluindo SHINE, ZUMA-7, CLL14, ALCYONE e JAVELIN 100, que tiveram cruzamentos problemáticos. No estudo SHINE, por exemplo, 39% dos pacientes do grupo de controle com linfoma de células do manto receberam terapia BTKi após a progressão, enquanto no estudo ALCYONE sobre mieloma múltiplo, apenas 10% dos pacientes do grupo de controle receberam daratumumabe na primeira progressão. O estudo

VISION teve a menor taxa de cruzamento, com apenas um paciente do grupo de controle (0,5%) com câncer de próstata metastático resistente à castração recebendo lutécio-PSMA-617 após a progressão.

"Privar os pacientes do grupo de controle do acesso a um estudo controlado randomizado padrão após a terapia também tem implicações científicas importantes", escreveram o Dr. Cliff e seus colegas. Em oncologia, "se os pacientes do grupo de controle não receberem a terapia padrão de tratamento após a progressão da doença, eles estarão em desvantagem injusta e será difícil avaliar se a intervenção realmente melhorou a qualidade de vida ou a sobrevivência".

Os ensaios clínicos devem ser projetados tendo em mente tanto o comportamento ético quanto a integridade científica, disse o Dr. Cliff ao Medscape. É responsabilidade de todos os envolvidos direta ou indiretamente em estudos randomizados garantir que eles sejam projetados com a obrigatoriedade de não serem cegos

no momento da progressão da doença, e que o cruzamento seja permitido e financiado pelo patrocinador e exigido pelos investigadores do estudo e pela Food and Drug Administration.

Quando se trata de estudos clínicos e dos sacrifícios que os pacientes fazem para participar, "acho que todos devem melhorar", afirmou o Dr. Cliff.

O comentário do Dr. Cliff e seus colegas foi apoiado pela Arnold Ventures. O Dr. Cliff divulgou financiamento institucional para o empreendimento. O Dr. Kesselheim relatou reembolso por testemunho de especialista. O Dr. Feldman relatou ter prestado consultoria para a Alosa Health e a Aetion, além de testemunho como especialista em litígio.

Referencia

1. Edward R. Scheffer Cliff et al., Ensuring Ethical Postprogression Therapy for Patients in Randomized Trial Control Arms. JCO 41, 3984-3987(2023). DOI:10.1200/JCO.22.02675

A futilidade nos ensaios clínicos: o caso de RACECAT

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(1)

Tags: interrupção de ensaios clínicos, ensaios clínicos fúteis, DSMB, futilidade estatística de um ensaio clínico, RACECAT

Existem ensaios clínicos que são interrompidos devido à futilidade, ou seja, porque se determina que o ensaio clínico não atingirá seus objetivos. A futilidade pode se dever à falta de evidências para apoiar o benefício desejado, a evidência de danos ou a questões práticas que tornam improvável a conclusão bem-sucedida do estudo.

Um artigo publicado no JAMA [1], que resumimos a seguir, discute como Pérez de la Ossa et al [2] comunicaram os resultados do RACECAT, um ensaio clínico randomizado por cluster que avalia a estratégia ideal para o transporte de pacientes que residem em áreas não urbanas e com suspeita de AVC isquêmico devido à oclusão de grandes vasos para um hospital. O estudo comparou o efeito do transporte de pacientes diretamente para um centro com capacidade de trombectomia (estratégia experimental) com o transporte para o centro mais próximo (estratégia de controle). O critério de avaliação primário foi a incapacidade em 90 dias, de acordo com a escala Rankin modificada (mRS). O desenho do estudo incluiu regras de interrupção pré-especificadas para eficácia e futilidade, duas análises intermediárias para revisar os resultados e uma análise final.

O estudo RACECAT foi interrompido por futilidade após a segunda análise interina, seguindo uma recomendação do conselho de monitoramento de dados e segurança (DSMB), porque uma regra de futilidade vinculativa pré-especificada havia sido cumprida. A regra sugeria que a aparente falta de eficácia do transporte direto para um centro treinado em trombectomia provavelmente não seria revertida com a conclusão do ensaio clínico.

A futilidade pode ser estatística, como no ensaio clínico de Pérez de la Ossa et al [2], ou baseada na impossibilidade de concluir o ensaio com sucesso. A futilidade estatística é definida como a

existência de uma baixa probabilidade de que um estudo atinja seu objetivo principal, caso o estudo seja concluído conforme planejado. Em contraste com a futilidade estatística, a inviabilidade ocorre quando não é possível recrutar participantes elegíveis, quando o financiamento se esgota ou quando eventos externos (por exemplo, um terremoto ou a aprovação de uma terapia concorrente elimina a necessidade da terapia que está sendo testada) forçam o encerramento antecipado. Os ensaios que são encerrados devido à futilidade estatística devem, por definição, ser considerados negativos, enquanto os ensaios que são encerrados devido à inviabilidade são geralmente considerados inconclusivos.

As regras de futilidade estatística podem ser obrigatórias, o que significa que o ensaio deve ser interrompido se os critérios pré-especificados forem atendidos; ou não obrigatórias, o que significa que o ensaio pode continuar, mesmo que os critérios de futilidade estatística sejam atendidos. O não cumprimento de uma regra de futilidade obrigatória compromete as características operacionais de um estudo (por exemplo, controle de falsos positivos - erros do Tipo I) e a integridade científica do ensaio clínico. As regras de futilidade não obrigatórias dão flexibilidade ao DSMB para recomendar a continuação do estudo.

Os pesquisadores também podem descrever diretrizes de descontinuação mais informais, por exemplo, descrevendo considerações gerais sobre o equilíbrio entre o benefício para o paciente, o risco e o valor científico que devem ser levados em conta para decidir quando descontinuar o ensaio, em vez de fornecer critérios estatísticos específicos.

As regras de interrupção de futilidade ajudam a proteger os interesses dos participantes do estudo e da sociedade, reduzindo a probabilidade de que uma intervenção ineficaz ou prejudicial seja investigada por mais tempo do que o necessário ou em mais participantes do que o necessário.

Os ensaios que são interrompidos prematuramente devido à futilidade devem ser interpretados com cautela.

Um ensaio clínico que é interrompido prematuramente por futilidade coleta menos dados do que se o ensaio continuasse com o tamanho da amostra originalmente planejado. Tamanhos de amostra maiores permitem estimativas mais precisas dos benefícios do tratamento e das taxas de eventos adversos. As estimativas dos efeitos do tratamento feitas a partir de um estudo interrompido prematuramente por futilidade serão menos precisas do que as obtidas se o estudo tivesse continuado até o número máximo de participantes.

Como a futilidade foi usada no RACECAT?

No ensaio RACECAT, não estava claro se os pacientes com suspeita de AVC isquêmico deveriam ser transportados para o centro primário mais próximo, onde seriam tratados para AVC, ou se era melhor transferi-los para um centro de AVC abrangente com capacidade de trombectomia. Foi definido um limite estatístico de futilidade de ligação. A segunda análise intermediária pré-especificada foi realizada após 1.225 ou aproximadamente 70% do número máximo esperado de pacientes terem completado 90 dias de acompanhamento. Nessa análise, a regra pré-especificada de descontinuação obrigatória foi acionada, resultando na recomendação do DSMB de descontinuar o estudo por futilidade, com 1.401 pacientes inscritos. Essa descontinuação do estudo ocorreu porque a

diferença observada entre as estratégias de transporte não foi consistente com o benefício presumido no protocolo, resultando em uma baixa probabilidade de que o estudo pudesse demonstrar um benefício se concluído conforme planejado.

Como a futilidade afeta a interpretação do RACECAT?

Pérez de la Ossa et al relataram uma razão de chances para o critério de avaliação primário, o escore mRS em 90 dias, de 1,03, com um IC de 95% de 0,82 a 1,29. Com base nas características do desenho, o RACECAT tinha um poder de 80% para detectar uma melhoria de 6% na proporção de pacientes com um bom resultado funcional (escore mRS ≤ 2), equivalente a uma razão de chances de 1,35. Os resultados negativos desse estudo foram consistentes com a conclusão de que o transporte de pacientes diretamente para um centro com capacidade de trombectomia, em vez de para o centro de AVC local mais próximo, não proporcionou benefícios clínicos significativos.

Fonte Original

1. Wendelberger B, Lewis RJ. Futility in Clinical Trials. JAMA. 2023;330(8):764–765. doi:10.1001/jama.2023.14111 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2808097>
2. Pérez de la Ossa N, Abilleira S, Jovin TG, et al; RACECAT Trial Investigators. Effect of direct transportation to thrombectomy-capable center vs local stroke center on neurological outcomes in patients with suspected large-vessel occlusion stroke in nonurban areas: the RACECAT randomized clinical trial. JAMA. 2022;327(18):1782-1794. doi:10.1001/jama.2022.4404

Quebra de cegamento não intencional em ensaios clínicos em doenças reumáticas

(Unintentional unblinding in rheumatic disease trials)

Cody Bruggemeyer, Desh Nepal, Michael Putman

The Lancet 2023; 5(10): e633-e636, [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00191-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00191-1)

[https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(23\)00191-1/fulltext#articleInformation](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(23)00191-1/fulltext#articleInformation)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(1)

Tags: viés na realização de ensaios clínicos, dificuldades para cegar participantes de ensaios clínicos, efeitos adversos de tratamentos experimentais, integridade de dados de ensaios clínicos reumatológicos

Resumo

A prática de cegar a designação ao tratamento em ensaios controlados e randomizados mitiga o impacto de vieses cruciais em ensaios observacionais. O desmascaramento, em que os participantes do ensaio ou os pesquisadores tomam conhecimento da natureza do tratamento a que são submetidos, representa uma ameaça considerável à validade dos resultados do ensaio. Os ensaios de reumatologia, particularmente, podem ser suscetíveis à deficiência de mascaramento devido às terapias para doenças reumáticas geralmente terem altas taxas de efeitos colaterais idiossincráticos e frequentemente dependerem de conclusões subjetivas. Apesar desta suscetibilidade, a incidência em que a falta de mascaramento ocorre em ensaios controlados e randomizados em doenças reumáticas raramente foi avaliada durante os ensaios ou reconhecida como uma limitação. Os reumatologistas devem estar cientes dessa importante ameaça à validade dos resultados dos ensaios, devem ser realizadas avaliações de desmascaramento e, quando possível, devem ser implementadas estratégias para evitar o desmascaramento.

Nota de Salud y Fármacos: O Medscape fez um comentário sobre esse artigo, que pode ser lido no seguinte link

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5911394> e que, entre outras coisas, diz o seguinte

Os autores selecionaram uma amostra de estudos pivotais (para registro) de 14 medicamentos comumente prescritos para doenças reumáticas para os quais havia ensaios clínicos randomizados duplo-cegos disponíveis, comparando a substância ativa com um placebo.

Os 14 estudos incluíam tratamentos classificados como medicamentos antirreumáticos modificadores de doenças, alguns dos quais poderiam causar efeitos colaterais que os placebos não causariam, como reações no local da injeção e da infusão e diferenças nos resultados dos relatórios laboratoriais, observaram os autores.

Em sua análise, o Dr. Bruggemeyer e seus coautores avaliaram as discrepâncias nas taxas de efeitos adversos relatados entre aqueles que receberam os medicamentos ativos e os placebos, e classificaram os 14 estudos da seguinte forma:

- Alto risco de desmascaramento: 9 estudos tiveram um alto risco estimado de desmascaramento, incluindo ensaios de adalimumabe com citrato, anakinra, anifrolumabe, apremilast, ixekizumabe, leflunomida, metotrexato, risankizumabe e tofacitinibe.

- Risco moderado de desmascaramento: 3 estudos tiveram um risco moderado estimado de desmascaramento, incluindo os estudos com azatioprina, micofenolato de mofetil e tocilizumabe.
- Baixo risco de desmascaramento: 2 estudos tiveram um baixo risco estimado de desmascaramento, incluindo os estudos de belimumabe e rituximabe.
- Muitas medidas de eficácia dos tratamentos usados em reumatologia dependem de relatos de pacientes sobre o alívio da dor e de outros sintomas da doença. Por exemplo, a resposta de 20% do American College of Rheumatology para artrite reumatoide, amplamente utilizada, inclui componentes que dependem da avaliação da atividade da doença pelo paciente e pelo médico.

Fraquezas no uso de dados históricos no grupo de controle

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(1)

Tags: integridade da ciência, grupos de controle adequados para ensaios clínicos, fraquezas dos dados históricos em ensaios clínicos

Um estudo publicado no JAMA [1] afirma que os ensaios clínicos randomizados continuam sendo a melhor maneira de testar um tratamento, pois a randomização evita o viés de alocação; no entanto, há situações em que os pesquisadores optam por usar controles históricos para estimar o benefício do novo tratamento. De acordo com os autores, esses controles históricos são grupos de pacientes retirados de um banco de dados preexistente, e o estudo compara os resultados do tratamento experimental em participantes recém-inscritos com os de pacientes que estão no banco de dados preexistente. Os controles pré-existentes podem vir de um estudo clínico anterior, de outro estudo clínico em andamento ou da revisão de registros médicos.

Os controles históricos são usados quando não é ético tratar o grupo de controle com placebo, quando é difícil recrutar (doenças de ratos), ou quando doenças graves ou populações pediátricas estão envolvidas. Entretanto, esse tipo de estudo tem limitações, e os autores mencionam as seguintes:

- Os pacientes do grupo de controle histórico podem ser sistematicamente diferentes dos pacientes do grupo de tratamento, o que pode influenciar os resultados do estudo e diminuir a confiança na precisão do efeito do tratamento. Os fatores de confusão incluem: diferenças no padrão de tratamento entre o controle histórico e os grupos experimentais; diferenças na composição das populações inscritas (nível de gravidade ou outros fatores que possam afetar a saúde dos participantes); e, em alguns casos, como, por exemplo, no caso da covid, os pacientes podem ter sido expostos a diferentes variantes do vírus.
- O desenho e a maneira como o estudo histórico ou a coleta de dados foram conduzidos podem ser diferentes do estudo atual. Por exemplo, o estudo histórico pode ser conduzido de forma cega, enquanto o novo estudo de grupo único tem um tratamento de rótulo aberto, o que pode afetar a avaliação dos resultados. Os estudos podem ter critérios de inclusão e exclusão diferentes, o que limita ainda mais a comparabilidade. Por fim, os estudos podem ter procedimentos diferentes para coleta de dados, medição de resultados e adjudicação de critérios de avaliação. Isso é menos preocupante para variáveis objetivas e claramente definidas, como a mortalidade, mas pode ser uma consideração importante para variáveis que

exigem adjudicação ou são sensíveis ao método de medição (por exemplo, medidas de resultados relatados pelo paciente). Existem muitas fontes potenciais de confusão ao usar controles históricos, e a importância dessas limitações deve ser avaliada no contexto de cada estudo específico.

Os autores acreditam que existem alternativas ao uso de controles históricos quando é difícil randomizar o controle. Uma opção é usar uma meta de desempenho, possivelmente derivada dos resultados publicados de vários estudos prévios. Em vez de usar dados de pacientes individuais de um estudo prévio, uma meta de desempenho é definida para um grupo de controle hipotético (por exemplo, "taxa de recaída <50%"). Embora essa abordagem tenha muitas das mesmas limitações que o uso de controles históricos, ela pode ser preferível nos casos em que as estimativas da literatura sobre os resultados no grupo de controle estão disponíveis, mas os dados individuais dos pacientes não são acessíveis. Outra alternativa é usar controles históricos para aumentar um grupo de controle randomizado simultaneamente, em vez de depender apenas de controles históricos.

Após fornecer essas explicações teóricas, os autores discutem como Coehlo et al [2] usaram os dados do estudo NEURO -TTR, que estudou o tratamento com eplonersen em pacientes com amiloidose transtirretina hereditária. A análise primária compara os resultados dos participantes designados para receber eplonersen com os de uma população de controle de participantes que receberam placebo em um ensaio clínico prévio. O artigo conclui que os pacientes do grupo de controle histórico eram um pouco mais velhos, mais propensos a ter doença grave e tinham uma representação maior de pacientes norte-americanos e menos pacientes da América do Sul, Austrália e Ásia. Os critérios de avaliação da eficácia tiveram distribuições semelhantes na linha de base, apoiando a credibilidade do controle. Embora as preocupações sobre a comparabilidade dos controles históricos com os pacientes contemporâneos não possam ser completamente eliminadas, no caso do eplonersen, a grande magnitude do efeito do tratamento pode reduzir qualquer preocupação remanescente sobre a validade das conclusões obtidas usando um grupo de controle histórico.

Fonte Original

1. Marion JD, Althouse AD. The Use of Historical Controls in Clinical Trials. JAMA. 2023;330(15):1484–1485. doi:10.1001/jama.2023.16182 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2810249>

2. Coelho T, Marques W Jr, Dasgupta NR, et al; NEURO-TTRansform Investigators. Eplontersen for hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. JAMA. Published online September 28, 2023. doi:10.1001/jama.2023.18688

Uso de dados existentes para aprovações regulatórias

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(1)

Tags: uso de dados históricos para solicitar licenciamento de medicamentos, diretriz da FDA, uso de dados existentes para completarensaios clínicos, MDL-OMOP, históricos clínicos eletrônicos e ensaios clínicos, faturas médicas e ensaios clínicos

Os autores do artigo que resumimos [1] queriam testar se as diretrizes da FDA para o uso de dados coletados fora de estudos clínicos (por exemplo, registro eletrônico de saúde [RES] e dados de fatura de seguros) para avaliar se a segurança e a eficácia de produtos médicos são úteis [2]. Obviamente, na maioria das vezes, esses dados seriam usados para avaliar novas indicações clínicas para medicamentos autorizados e para atender aos requisitos de ensaios pós-comercialização.

Estudos anteriores descobriram que poucos ensaios podem ser emulados de forma viável usando faturas e/ou dados estruturados de RES. Esses pesquisadores analisaram a viabilidade de usar dados coletados fora de ensaios clínicos para completar ensaios essenciais que apoiam solicitações suplementares de novos medicamentos (sNDAs) e solicitações suplementares de licenças biológicas (sBLAs) aprovadas pela FDA entre 2017 e 2019.

Usando o banco de dados Drugs@FDA, esses autores identificaram sNDAs e sBLAs para novas indicações aprovadas pela FDA durante o período indicado, bem como os estudos principais correspondentes. Em seguida, eles vincularam os dados dos estudos principais aos seus registros no ClinicalTrials.gov e extraíram informações sobre indicação, critérios de elegibilidade, comparadores e critérios primários. Em seguida, eles determinaram a proporção de estudos para os quais as indicações, 80% dos critérios de elegibilidade, comparadores e critérios primários poderiam ser obtidos usando elementos de dados e códigos de fatura e/ou dados estruturados de RESs e do Modelo de Dados Comuns (MDC) da Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP), versão 5.4 (Grupo de Trabalho do MDC) (eTabla no Suplemento 1). Eles também realizaram análises de sensibilidade post hoc classificando os comparadores de placebo como determináveis e diminuindo o limite dos critérios de elegibilidade para 50%.

Resultados. Entre 2017 e 2019, a FDA aprovou 138 sNDA e sBLA para novas indicações com base em 172 estudos principais. Usando faturas e/ou dados estruturados de RES, conseguimos obter indicações para 56 estudos (32,6%), pelo menos 80% dos critérios de elegibilidade para 11 estudos (6,4%), comparadores ativos para 91 estudos (52,9%) e critérios

primários para 33 estudos (19,2%), diferindo por área de indicação. Houve 1 estudo (0,6%) para o qual todos os 4 tipos de informações puderam ser obtidos, o que aumentou para 5 estudos (2,9%) quando os comparadores de placebo foram incluídos como determináveis e para 21 estudos (12,8%) quando o limite dos critérios de elegibilidade foi reduzido para 50%.

Com os dados organizados usando o OMOP MDC, foi possível obter indicações para 114 estudos (66,3%), pelo menos 80% dos critérios de elegibilidade para 80 estudos (46,5%), comparadores ativos para 91 estudos (52,9%) e critérios primários para 104 estudos (60,5%), com diferenças por área de indicação. Houve 31 estudos (18,0%) para os quais todos os 4 critérios puderam ser determinados, aumentando para 42 estudos (24,4%) quando os comparadores com placebo foram considerados determináveis e 77 estudos (44,8%) quando o limite dos critérios de elegibilidade foi reduzido para 50%.

Discussão. Os resultados mostraram que apenas um estudo poderia ser completado de forma viável usando faturas contemporâneas e/ou dados estruturados de EHR, mas que mais estudos poderiam ser complementados quando se usassem dados organizados com o OMOP MDC e quando os critérios de elegibilidade fossem flexibilizados ou comparadores com placebo fossem permitidos. Esses achados sugerem que as emulações de ensaios-alvo têm maior probabilidade de complementar ou diferir em termos de design dos ensaios pivotais que apoiam as aprovações de indicações suplementares, talvez usando critérios de elegibilidade ou critérios clínicos de avaliação diferentes.

Os autores concluem que estudos futuros devem investigar como as faturas contemporâneas e/ou os dados estruturados de RES podem ser melhor utilizados para complementar os ensaios clínicos e avaliar a segurança e a eficácia dos produtos médicos.

Fonte Original

1. Janda GS, Wallach JD, Dhodapkar MM, Ramachandran R, Ross JS. Feasibility of Emulating Clinical Trials Supporting US FDA Supplemental Indication Approvals of Drugs and Biologics. JAMA Intern Med. Published online October 02, 2023. doi:10.1001/jamainternmed.2023.4073 <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2810307> (de libre acceso en inglés)
2. U.S Food and Drug Administration. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. FDA; 2018.

Como melhorar as revisões sistemáticas

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(1)

Tags: metodologia de pesquisa, qualidade das revisões sistemáticas, treinamento em metodologia de pesquisa, qualidade das diretrizes clínicas

A equipe de Ioannidis publicou um artigo interessante no *Clinical Journal of Epidemiology* [1] criticando a qualidade das revisões sistemáticas e oferecendo recursos para melhorá-las. Trata-se de um artigo muito técnico que deve ser lido por todos aqueles que realizam revisões sistemáticas ou usam seus resultados. A seguir, resumimos apenas os primeiros parágrafos.

O artigo começa afirmando que cada vez mais estão sendo feitas revisões sistemáticas que influenciam a prática clínica, às vezes de forma extremamente útil e, muitas vezes, de forma errônea e enganosa [2]. Vários estudos empíricos levantaram suspeitas ou forneceram evidências de que muitas dessas revisões são falhas, incluindo uma revisão sistemática de 485 estudos publicada no *Journal of Clinical Epidemiology* [3].

De acordo com os autores, isso se deve ao fato de que muitos dos que realizam revisões sistemáticas têm pouca experiência e treinamento em metodologia. As revisões sistemáticas são vistas como uma maneira fácil de conseguir publicações em periódicos de prestígio, e os supervisores acadêmicos podem adicionar sua autoria sênior sem fazer muito, ou podem nem mesmo estar cientes das expectativas atuais para revisões sistemáticas.

Os que realizam revisões por pares de revisões sistemáticas não conseguem fazer melhorias significativas devido à falta de conhecimento, tempo ou recursos. Ao mesmo tempo, alguns vão para o outro extremo e afirmam que as revisões sistemáticas são um desperdício de recursos e/ou que são quase sempre inconclusivas. É verdade que as revisões sistemáticas, mesmo quando feitas por organizações mais rigorosas, são, em sua maioria, inconclusivas [4], mas isso reflete as evidências disponíveis, não o processo de revisão.

Dada a inegável influência das revisões sistemáticas na literatura científica e na prática clínica, devem ser feitos esforços para melhorar a qualidade das revisões. Muitos grupos tentaram fazer isso, o que resultou em muitas diretrizes, ferramentas de avaliação e listas de verificação [5,6], algumas das quais foram atualizadas (por exemplo, AMSTAR-2 [7] (atualização da AMSTAR [A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews]) e PRISMA 2020 [8] (atualização dos Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)) e, a julgar pela frequência com que são citadas em revisões publicadas, sua adoção pelos autores parece ser generalizada. No entanto, isso pode refletir em os autores dizendo o que solicitam os periódicos em quais querem publicar, ou imitando o que os outros fazem ("outros também citam essas ferramentas") ou algum esforço superficial para fazer com que a revisão sistemática pareça mais "científica".

De acordo com os autores deste artigo [1], essas ferramentas e diretrizes são frequentemente ignoradas, ou mal utilizadas e mal interpretadas. A incompreensão dessas ferramentas pode levar ao mau uso e à má interpretação. É importante especificar o que

cada ferramenta pode (e não pode) fazer e como ela deve (ou não deve) ser usada. É essencial distinguir os elementos que essas ferramentas podem avaliar (ou seja, a integridade dos relatórios, o risco de viés, o rigor metodológico). O uso adequado dessas ferramentas também envolve a compreensão das unidades de análise às quais elas se aplicam e como (por exemplo, pesquisa primária versus secundária). Além disso, a avaliação da certeza geral das evidências incluídas em uma revisão sistemática envolve muitos conceitos e processos básicos [9].

Mesmo quando essas ferramentas são aparentemente usadas de forma adequada, a integridade de sua aplicação pode não ser muito alta. Espera-se que o uso dos padrões de relatório PRISMA melhore a integridade dos relatórios. No entanto, os estudos empíricos realizados até o momento não mostram nenhuma melhoria clara nesse sentido [10,11]. Uma possível explicação é que, embora muitos periódicos afirmem exigir o PRISMA, a precisão das informações apresentadas nas listas de verificação enviadas pelos autores de uma revisão sistemática não é necessariamente verificada. Também seria de se esperar que as revisões sistemáticas recentes que atendem aos padrões AMSTAR-2 [6] e ROBIS (Risk of Bias in Systematic Reviews) [12] demonstrassem maior rigor metodológico e menor risco de viés, respectivamente. Isso ainda não foi pesquisado.

Estudos recentes sugerem que erros e inconsistências na extração de dados são comuns na aplicação dessas ferramentas [13]. Além disso, a interpretação de itens individuais, bem como os cálculos dos escores gerais, podem ser mais variáveis do que o esperado. As metapesquisas sobre essas ferramentas também identificaram que há certos aspectos que deveriam ser incluídos na revisão e que não estão sendo abordados [14,16].

O volume e a variedade de ferramentas atualmente disponíveis e sua crescente complexidade indicam que as pessoas que conduzem, avaliam e usam revisões sistemáticas precisam de mais treinamento. Os autores deste artigo [1] usaram uma abordagem pragmática para desenvolver um guia recentemente publicado sobre as melhores ferramentas e práticas em revisões sistemáticas [17]. Eles se concentraram nas lacunas de conhecimento sugeridas pelos problemas das revisões sistemáticas bem feitas. Essa diretriz concisa [17], por exemplo, resume as ferramentas atualmente recomendadas quanto à sua aplicabilidade a vários tipos de síntese de evidências e as distingue pelos construtos que foram projetados para avaliar.

Referências

1. Kolaski, K., Logan, L.R., & Ioannidis, J.P.A. (2023, May 15). Improving systematic reviews: Guidance on guidance and other options and challenges. *Journal of clinical epidemiology*. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.05.008>
2. Ioannidis J.P.A.: The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses. *Milbank Q* 2016; 94: pp. 485-514.
3. Uttley L., Quintana D., Montgomery P., Carroll C., Page M.J., Falzon L., et. al.: The problems with systematic reviews: a living systematic review. *J Clin Epidemiol* 2023; 156: pp. 30-41
4. Howick J., Koletsis D., Ioannidis J.P.A., Madigan C., Pandis N., Loeff M., et. al.: Most healthcare interventions tested in Cochrane Reviews

- are not effective according to high quality evidence: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2022; 148: pp. 160-169.
5. Gates M., Gates A., Guitard S., Pollock M., Hartling L.: Guidance for overviews of reviews continues to accumulate, but important challenges remain: a scoping review. *Syst Rev* 2020; 9: pp. 1-19.
 6. Page M.J., McKenzie J.E., Higgins J.P.T.: Tools for assessing risk of reporting biases in studies and syntheses of studies: a systematic review. *BMJ Open* 2018; 8: pp. 1-16.
 7. Shea B.J., Reeves B.C., Wells G., Thuku M., Hamel C., Moran J., et. al.: Amstar 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358:
 8. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et. al.: The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:
 9. Hultcrantz M., Rind D., Akl E.A., Treweek S., Mustafa R.A., Iorio A., et. al.: The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol* 2017; 87: pp. 4-13.
 10. Page M.J., Moher D.: Evaluations of the uptake and impact of the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) statement and extensions: a scoping review. *Syst Rev* 2017; 6: pp. 1-14.
 11. Nguyen P.-Y., Kanukula R., McKensie J., Alqaide Z., Brennan S.E., Haddaway N., et. al.: Changing patterns in reporting and sharing of review data in systematic reviews with meta-analysis of the effects of interventions: a meta-research study. *BMJ* 2022; 22: pp. 379.
 12. Whiting P., Savović J., Higgins J.P.T., Caldwell D.M., Reeves B.C., Shea B., et. al.: ROBIS: a new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol* 2016; 69: pp. 225-234.
 13. Gates M., Gates A., Duarte G., Cary M., Becker M., Prediger B., et. al.: Quality and risk of bias appraisals of systematic reviews are inconsistent across reviewers and centers. *J Clin Epidemiol* 2020; 125: pp. 9-15.
 14. Perry R., Whitmarsh A., Leach V., Davies P.: A comparison of two assessment tools used in overviews of systematic reviews: ROBIS versus AMSTAR-2. *Syst Rev* 2021; 10: pp. 273-293.
 15. Pieper D., Lorenz R.C., Rombey T., Jacobs A., Rissling O., Freitag S., et. al.: Authors should clearly report how they derived the overall rating when applying AMSTAR 2—a cross-sectional study. *J Clin Epidemiol* [Internet] 2021; 129: pp. 97-103.
 16. Swierz M.J., Storman D., Zajac J., Koperny M., Weglarz P., Staskiewicz W., et. al.: Similarities, reliability and gaps in assessing the quality of conduct of systematic reviews using AMSTAR-2 and ROBIS: systematic survey of nutrition reviews. *BMC Med Res Methodol* 2021; 21: pp. 1-10.
 17. Kolaski K., Logan L.R., Ioannidis J.P.A.: Guidance to best tools and practices in systematic reviews. *JBIM Evid Synth* 2023; 21: pp. 1-34.

Reflexões de ANMAT sobre Ensaios Clínicos Descentralizados

Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos

Instituto Nacional De Medicamentos

ANMAT, julio 2023

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/investigaciones-clinicas-farmacologicas/ensayos-clinicos-descentralizados-ecd>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2(1)

Os desenhos e as metodologias inovadoras de ensaios clínicos oferecem oportunidades e desafios na busca de aplicar o progresso tecnológico e científico para facilitar o acesso e recriar um ambiente mais conveniente para o participante.

O surgimento da pandemia da COVID-19 estimulou o uso de ferramentas digitais e elementos descentralizados que as autoridades regulatórias internacionais e os patrocinadores reconhecem como parte dos chamados ensaios clínicos descentralizados. Essa experiência gerou mudanças e novas propostas que devem ser avaliadas e analisadas para garantir a segurança, os direitos e a dignidade dos participantes do estudo, bem como a confiabilidade dos dados obtidos por meio de alguns dos novos elementos desses estudos. Por isso, é necessário que as agências reguladoras expressem sua posição sobre esses estudos de acordo com as normas vigentes e independentemente de qualquer emergência de saúde.

Os benefícios dos estudos descentralizados incluem um estudo clínico mais eficiente, maior diversidade e a possibilidade de incorporar indivíduos com mobilidade reduzida, permitindo assim a entrada de uma população mais representativa de todo o território nacional. Da mesma forma, em estudos de doenças raras, com populações menores e geograficamente dispersas, os estudos descentralizados oferecem aos indivíduos elegíveis uma chance maior de inclusão.

Esta Administração tem observado com interesse o desenvolvimento de estudos descentralizados e aceita várias tecnologias e modalidades inovadoras, desde que o nível de proteção da segurança, dos direitos e do bem-estar dos

participantes e a qualidade das informações obtidas sejam equivalentes aos oferecidos pelos estudos convencionais.

As boas práticas clínicas, as leis e as regulamentações locais devem ser seguidas em todos os processos, e o patrocinador e o pesquisador devem ser responsáveis pela implementação das mesmas. O patrocinador deve ter planos de contingência para minimizar o impacto de qualquer evento adverso imprevisto. Da mesma forma, o progresso da implementação de novas tecnologias deve ser acompanhado por planos de monitoramento e auditorias pelos patrocinadores. O escopo da aplicação de ferramentas inovadoras será reavaliado com a experiência da validade dos dados obtidos por meio delas.

A possibilidade de usar elementos descentralizados em ensaios clínicos depende da análise de muitas variáveis, como o desenho do ensaio clínico, a população a ser incluída, a patologia em estudo, o produto em pesquisa e seu progresso no desenvolvimento, entre outras. A possibilidade e a disposição dos participantes em usar tecnologias aplicadas a estudos descentralizados devem ser avaliadas e respeitadas. Portanto, sempre que estudos com elementos descentralizados forem submetidos para avaliação, o patrocinador deverá listá-los, anexar sua justificativa e uma análise de risco-benefício para sua aplicação, que será submetida à apreciação da Administração.

A fim de fortalecer a qualidade dos ensaios clínicos em geral e dos estudos com elementos descentralizados em particular, a ANMAT promove um consenso com os diferentes atores envolvidos na pesquisa clínica que permitirá à Argentina implementar a inovação necessária para atender a essa nova abordagem.