

Boletim FÁrmacos: *Ensaaios Clínicos*

*Boletim eletrônico para promover
acesso e uso apropriado de medicamentos*

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



**SALUD
Y FÁRMACOS**

Volume 2, Edição 4, novembro de 2024



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

Editores

Fernando Hellman, Brasil
Núria Homedes Beguer, EUA

Conselheiros de Ética

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

Conselheiros de Ensaio Clínicos

José Humberto Duque, Colombia
Juan Erviti, España
Sergio Gonorazky, Argentina
Tom Jefferson, Italia
Emma Verástegui, México
Claude Verges, Panamá

Assessor de Publicidade e Promoção

Adriane Fugh-Berman

Correspondentes

Rafaela Sierra, América Central
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipe de Tradutores

Antonio Menezes
Fernando Hellmann

Editores Associados

Albín Chaves, Costa Rica
Anahí Dresser, México

José Humberto Duque, Colombia

Carlos Durán, Ecuador

Juan Erviti, España

Jaime Escobar, Colombia

Eduardo Espinoza, El Salvador

Rogelio A. Fernández Argüelles, México

Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil

Duilio Fuentes, Perú

Adriane Fugh-Berman, EE UU

Volnei Garrafa, Brasil

Sergio Gonorazky, Argentina

Alejandro Goyret, Uruguay

Fernando Hellmann, Brasil

Luis Eduardo Hernández Ibarra, México

Óscar Lanza, Bolivia

René Leyva, México

Mariano Madurga, España

Ricardo Martínez, Argentina

Gonzalo Moyano, Argentina

Peter Maybarduk, EE UU

Gabriela Minaya, Perú

Julián Pérez Peña, Cuba

Francisco Rossi, Colombia

Luis Carlos Saíz, España

Bruno Schlemper Junior, Brasil

Jan Helge Solbakk, Noruega

Juan Carlos Tealdi, Argentina

Federico Tobar, Panamá

Claudia Vacca, Colombia

Susana Vázquez, Perú

Emma Verástegui, México

Claude Verges, Panamá

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 por e-mail, de preferência em formato Word ou RTF para Núria Homedes (nhomedes@gmail.com) Para resenhas de livros envie uma cópia Salud Farmacos, 632 Skydale Dr, El Paso, Tx 79912 ISSN 2833-0471 DOI: [10.5281/zenodo.14099908](https://doi.org/10.5281/zenodo.14099908)

Índice

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(4)

Novidades sobre a Covid

- Pfizer é acusada de ocultar dados sobre a vacina contra a covid-19**
Salud y Fármacos 1
- O desfecho da vacina contra a covid-19 da AstraZeneca: de ser aclamada como uma salvadora de vidas a ser retirada do mercado. Revisamos o que aconteceu.**
Maryanne Demasi, 9 de julho de 2024 2

Ferramentas Úteis

- Um novo framework para avaliar os ensaios para o registro de produtos hematológicos e oncológicos: o projeto THEOREMM.**
Olivier T, Haslam A, Burke P, Boutron I, Naudet F, Ioannidis JPA, Prasad V 7

Globalização e Ensaios Clínicos

- CEPAL e CIF realizam seminário para fortalecer o impacto econômico e social de Ensaios Clínicos na América Latina e no Caribe**
Naciones Unidas, 15 de julho de 2024| 7
- Relatório revela que o Chile é o país que mais realiza Ensaios Clínicos na América Latina**
Cristina Pérez 9
- Países da América Latina se interessam pelo modelo de sucesso de Ensaios Clínicos na Espanha impulsionado pela Farmaindustria**
PM Farma, 17 de junho de 2024 11
- México. AMIIF pede eficiência regulatória para impulsionar o investimento farmacêutico**
Patricia Romo 13

Ensaios Clínicos e Ética

- Conversa com o Professor Joan-Ramon Laporte, catedrático de Farmacologia e Terapêutica: "Há manipulação e fraude em Ensaios Clínicos da indústria farmacêutica"**
Revista AAJM Nº 29 ABRIL 2024. 13
- ‘Um “placebo” reatogênico e a ética do consentimento informado em ensaios clínicos da vacina Gardasil HPV: um estudo de caso da Dinamarca’.**
Tomljenovic, Lucija and McHenry, Leemon B 15
- A Declaração de Helsinque e a proteção dos participantes da pesquisa**
Salud y Fármacos 16
- Posição da Redbioética sobre a Declaração de Helsinque 2024: pequenos avanços, mas a continuação de grandes retrocessos históricos**
Redbioética UNESCO 16
- Manifesto de Helsinque de um Grupo Independente de Partes Interessadas para Expandir o Impacto da Revisão de 2024 da Declaração de Helsinque da WMA**
Vários autores 18
- Protocolos de pesquisa não éticos em câncer: por que ensaios clínicos nem sempre são a melhor opção para pacientes**
Manni Mohyuddin 19

Comitês de Ética em Pesquisa

- Os CEPs não avaliam o mérito científico das propostas**
Salud y Fármacos 20
- EUA: Revisão de CEP Único e Considerações sobre Contexto Local: Uma Revisão de Escopo**
Morain SR, MK Singleton, K Tsiandoulas, J. Bollinger, J. Sugarman 21

Panorama internacional da revisão ética em pesquisa biomédica Mark A. Rothstein et al.	21
--	----

Políticas, Regulamentação, Registro e Disseminação de Resultados

Chile. ISP implementa nova diretriz regulatória para a realização de estudos clínicos Instituto de Salud Pública de Chile, 14 maio, 2024	21
México. Apresenta-se modelo de parecer que otimiza e torna transparente a avaliação de Ensaio Clínicos, potencializando a pesquisa em nosso país Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, Comunicado 66/ 2024, 14 de maio de 2024	22
Reino Unido. Diretrizes mais rigorosas para ensaios de medicamentos Patricia Reaney	23
Resultados Diferenciais do Tratamento com Placebo em 9 Transtornos Psiquiátricos: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise Bschor T, Nagel L, Unger J, Schwarzer G, Baethge C.	23
Atualização sobre a aplicação dos requisitos de relato para ensaios clínicos Worst Pills, Best Pills. Julho de 2024	24

Recrutamento, Consentimento Informado, Perspectivas e Impacto nos Pacientes

Avaliação de Risco, Benefício e Resultados para o Paciente no Desenvolvimento de Medicamentos: Insights de Ensaio Clínicos com Afatinibe em Diversas Indicações de Câncer. Hunter Hall R, Wright CL, Hughes GK et al.	25
Benefício de Sobrevida Associado à Participação em Ensaio Clínicos de Medicamentos Anticancerígenos: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise Iskander R, Moyer H, Vigneault K, Mahmud SM, Kimmelman J.	26
Necessidade de maior suporte pós-ensaio para participantes de ensaios clínicos que avaliam tratamentos de alto risco e irreversíveis. Harris A, Gilbert F	27
A explicação do efeito placebo Javier Sampedro	27
FDA suspende ensaio de Fase I de terapia contra o câncer após morte de três pacientes Nancy Polvo Rosales	28
FDA suspende parcialmente um ensaio da Salarius Pharmaceuticals Salud y Fármacos	28
FDA dos EUA coloca estudos de medicamento contra câncer da Zentalis em suspensão parcial após mortes de pacientes Reuters, 18 de junho de 2024	29
Morre um participante em um ensaio clínico com uma terapia gênica da Pfizer Salud y Fármacos	29
MacroGenics encerra um ensaio após a morte de vários participantes Salud y Fármacos	30

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

Padrões para ensaios clínicos randomizados de eficácia de tratamentos psicológicos

DC. Mohr

30

Associações entre Marcadores Substitutos e Resultados Clínicos para Tratamentos de Doenças Crônicas Não Oncológicas

Wallach JD, Yoon S, Doernberg H, et al.

31

A Integração dos Ensaios Clínicos com a Prática da Medicina: Reparando uma Casa Dividida

Derek C. Angus, Alison J. Huang, Roger J. Lewis et al

32

Novidades sobre a Covid

Pfizer é acusada de ocultar dados sobre a vacina contra a covid-19

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (4)

Tags: Pandemia, conduta da indústria farmacêutica, engano da Pfizer, vacinas em gestantes, desempenho das agências reguladoras, litígios contra a Pfizer

Kansas é o último estado dos EUA a apresentar uma ação judicial contra a Pfizer, acusando o gigante farmacêutico de enganar o público sobre a segurança e a eficácia de sua vacina contra a covid-19. Kansas afirma que as “distorções” da Pfizer violaram a Lei de Proteção ao Consumidor do estado, assim como a capacidade de seus cidadãos de dar seu consentimento informado ao decidir “receber ou recusar” a vacina da Pfizer, e, portanto, solicita US\$20.000 em danos e prejuízos por cada violação [1].

No ano passado, o procurador-geral do Texas, Ken Paxton, apresentou um caso similar, no qual também se alega que a Pfizer enganou o público sobre a eficácia de sua vacina contra a covid-19. Essa ação ainda está pendente.

O procurador-geral de Kansas, Kris Kobach, afirma que a Pfizer conhecia os riscos associados à sua vacina, “incluindo miocardite e pericardite, problemas em mulheres grávidas e mortes”, mas não revelou essas informações ao público [1]. Jefferson e Heneghan acrescentam que nada do que disse o procurador-geral de Kansas era desconhecido em dezembro de 2020, ou não era fácil de prever [2].

A ação judicial de 179 páginas também alega que a Pfizer fez declarações “falsas e enganosas” sobre a capacidade da vacina de prevenir a transmissão viral, a diminuição de sua eficácia e sua capacidade de proteger contra novas variantes do vírus [1].

“Pfizer instou os americanos a se vacinarem para proteger seus entes queridos, alegando que”... sua vacina “impedia a transmissão”. No entanto, os reguladores foram bastante claros ao afirmar que não foram realizados estudos sobre a interrupção da transmissão: NENHUM [2]. No início de 2023, a Pfizer negou que Comirnaty causasse inflamações cardíacas e afirmou que tinha um efeito protetor contra as variantes, quando, segundo o Procurador-Geral, na verdade, a proteção era inferior a 50% [2].

Pfizer e as autoridades de saúde fizeram o possível para manter os casos de miocardite em segredo justamente quando os primeiros dados mostravam que a miocardite estava ocorrendo com mais frequência em homens jovens (16 a 19 anos), particularmente após a segunda dose, a uma taxa de 1 em 6.600 [1]. “Para evitar que o público soubesse a verdade, a Pfizer trabalhou para censurar o discurso nas redes sociais que questionava as afirmações da Pfizer sobre sua vacina contra a covid-19”, alega a ação judicial [1].

De fato, quando a Pfizer finalmente publicou os dados de seus Ensaios Clínicos, ficou evidente que a empresa estava

exagerando enormemente os benefícios e minimizando os danos. Os documentos regulatórios mostraram que a Pfizer sabia que a eficácia de sua vacina diminuía rapidamente, mas esperou meses antes de alertar o público [1].

A vacina foi comercializada como segura para as mulheres grávidas [2], mas as mulheres grávidas foram excluídas dos ensaios originais e, quando o público protestou pela falta de dados, a Pfizer iniciou um ensaio em 2021. Posteriormente, foi abandonado porque não conseguiram recrutar o número necessário de grávidas. Muitos meses depois, quando a Pfizer publicou os poucos dados que tinha sobre mulheres grávidas, ficou claro que o ensaio não tinha potência suficiente, estava mal desenhado e era insuficiente para garantir a segurança da vacina durante a gravidez [1]. Vale a pena notar que, entre as grávidas que se inscreveram no ensaio que foi abandonado, mais da metade relatou um evento adverso grave e mais de 10% um aborto espontâneo. O procurador de Kansas continua citando o estudo 185350 de 77 páginas (disponível no repositório de Profissionais Médicos e de Saúde Pública por la Transparencia (PHMPT)) [2].

O próprio estudo farmacocinético da Pfizer indicou uma alta concentração de nanopartículas lipídicas (LNP) nos ovários das ratas. Todos os reguladores estavam cientes disso, já que os estudos farmacocinéticos faziam parte dos documentos que foram entregues aos reguladores. Dada essa ampla dispersão das LNP e sua propriedade de evadir a imunidade, cada sistema do corpo humano era um alvo potencial e, portanto, estava exposto a possíveis danos por uma tecnologia pouco testada [2].

Segundo Jefferson e Heneghan, o efeito protetor de Comirnaty ainda não foi comprovado até hoje. O relatório do estudo clínico do ensaio pivotal não fornece evidências de que pode afetar a carga viral e criar "becos sem saída" virais [2].

Estudos de observação subsequentes realizados, por exemplo, pelos CDC, podem mostrar esse efeito sobre a mortalidade. No entanto, isso pode ser devido ao viés inerente dos estudos de observação e às diminuições naturais do tipo Farr na curva epidêmica [2].

Referências

1. Maryanne Demasi. Pfizer in the crosshairs again. Kansas joins Texas in suing Pfizer, alleging the manufacturer "willfully concealed, suppressed, and omitted safety and efficacy data relating to its COVID-19 vaccine." Maryanne Demasi, 23 de junho de 2024, <https://blog.maryannedemasi.com/p/pfizer-in-the-crosshairs-again>
2. Tom Jefferson, Carl Heneghan. No due process. Regulators and public health bodies allowed their wards to stand into danger. Trust the Evidence, 22 de junho de 2024 <https://trusttheevidence.substack.com/p/no-due-process>

O desfecho da vacina contra a covid-19 da AstraZeneca: de ser aclamada como uma salvadora de vidas a ser retirada do mercado. Revisamos o que aconteceu. (*The unravelling of AstraZeneca's covid-19 vaccine. It went from being hailed as a lifesaver to getting pulled from the market. I take a look back at what happened.*)

Maryanne Demasi, 9 de julho de 2024

<https://substack.com/home/post/p-145125053>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletín FÁrmacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 2 (4)

Tags: pandemia, vacina contra a covid, vacina de Oxford, promoção de vacinas, politização da pandemia, exagero dos benefícios da vacina, efeitos adversos da vacina contra a covid, estudo mal projetado, ações judiciais por efeitos adversos da vacina

Em maio de 2024, a gigante farmacêutica AstraZeneca anunciou a retirada mundial de sua vacina contra a covid-19 baseada em vetor adenoviral, desenvolvida em colaboração com a Universidade de Oxford.

Quando surgiu como uma candidata a vacina no final de 2020, foi aclamada como um marco na luta contra a pandemia.

Mas, nos anos subsequentes, a vacina foi atormentada por dúvidas sobre sua eficácia, regime de dosagem e questões de segurança.

Perguntas válidas foram levantadas sobre como a vacina contra a covid-19 da AstraZeneca chegou ao mercado. Então, decidi fazer uma retrospectiva do seu desmoronamento.

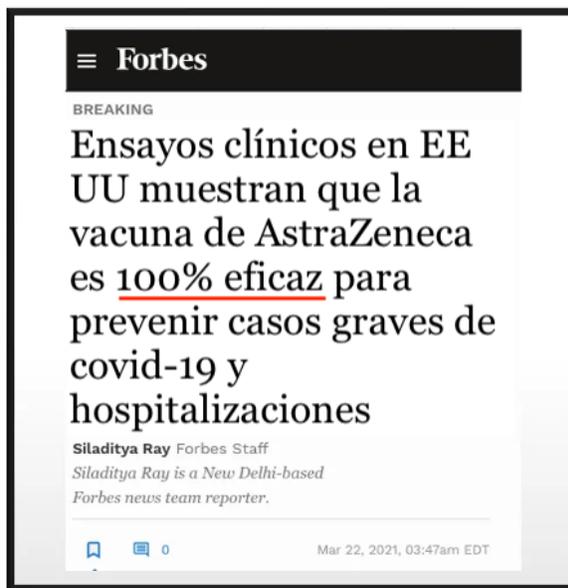
Alegações exageradas

A vacina da AstraZeneca foi autorizada no Reino Unido, Europa, Ásia e Austrália.

Em fevereiro de 2021, a AstraZeneca alardeou em um comunicado de imprensa que os primeiros resultados de seu ensaio clínico de fase III mostraram que a vacina poderia fornecer 100% de proteção contra doenças graves, hospitalização e morte [1].



A notícia se espalhou pelo mundo. De jornais sensacionalistas a revistas médicas, todos estavam ansiosos para relatar essa descoberta extraordinária do comunicado de imprensa da empresa farmacêutica.



Os políticos se juntaram ao coro.

O então ministro da saúde australiano, Greg Hunt, apareceu diante da imprensa para atestar a segurança da vacina e incentivar as pessoas a tomá-la [2].

O primeiro-ministro, Scott Morrison, afirmou que os australianos podiam ter "confiança absoluta" na vacina e mostrou entusiasmo pelo fato de que mais de 50 milhões de doses seriam fabricadas em uma instalação local em Melbourne [3, 4]. Mas será que era bom demais para ser verdade?

Em uma repreensão inesperada, o Comitê de Supervisão de Segurança de Dados (DSMB ou Data Safety Monitoring Board), que era responsável por supervisionar o ensaio clínico, repreendeu a AstraZeneca por divulgar dados "selecionados por conveniência", que poderiam ter dado a impressão de que a vacina era mais eficaz do que realmente era [5]. "Decisões como esta são as que enfraquecem a confiança do público no processo científico", comentou o Comitê de Supervisão de Segurança de Dados.

O Comitê de Supervisão de Segurança de Dados também escreveu à agência de Anthony Fauci, os Institutos Nacionais de Saúde (NIH ou National Institutes of Health) [6], preocupado com o fato de que

a AstraZeneca havia divulgado "informações desatualizadas desse ensaio, que poderiam ter proporcionado uma visão incompleta dos dados sobre a eficácia da vacina".

Mas Fauci minimizou as preocupações, dizendo a milhões de espectadores no Good Morning America que se tratava simplesmente de um "equivoco" da AstraZeneca, e que o Comitê de Supervisão de Segurança de Dados estava sendo "bastante rigoroso".

"É realmente lamentável que isso tenha acontecido", disse Fauci aos telespectadores [7]. "O fato é que é muito provável que se trate de uma vacina muito boa, e esse tipo de coisa... realmente lança algumas dúvidas sobre as vacinas e talvez contribua para a hesitação. Não era necessário."

Surtem os coágulos sanguíneos

Pouco depois do lançamento da vacina, começaram a aparecer sinais preocupantes.

Os sistemas de vigilância europeus detectaram casos graves de uma doença de coagulação sanguínea chamada trombose com trombocitopenia (STT) após a vacinação, que estavam causando incapacidade grave, hospitalização e morte.

A Áustria foi o primeiro país a agir

Em 7 de março, as autoridades austríacas anunciaram que suspenderiam um único lote da vacina da AstraZeneca [8], depois

que duas mulheres (de 35 e 49 anos) desenvolveram graves coágulos sanguíneos; uma delas faleceu.

Quatro dias depois, três países nórdicos — Dinamarca, Noruega e Islândia — suspenderam completamente a vacina da AstraZeneca [9], até que pudessem obter mais dados sobre sua segurança. Um a um, os países europeus começaram a abandonar a vacina [10]: Alemanha, França, Espanha, Estônia, Lituânia, Luxemburgo, Itália e Letônia.

Estava se desenrolando um desastre de relações públicas.

Gestão da crise

Todos, desde os responsáveis políticos até os meios de comunicação e as sociedades acadêmicas, entraram em ação para minimizar as dúvidas sobre a vacina.

John Skerritt, chefe da Agência Reguladora de Medicamentos da Austrália, a Administração de Bens Terapêuticos (TGA ou Therapeutic Goods Administration), declarou em um rádio de Sydney que sua agência "não havia encontrado nenhuma evidência desses coágulos" entre os australianos [11].

Paul Kelly, diretor médico australiano, afirmou que "não havia evidências de que causava coágulos sanguíneos", e o primeiro-ministro Morrison disse que não havia recebido "nenhum conselho para pausar o lançamento na Austrália" [12, 13].

Em meio a toda a publicidade sobre os coágulos sanguíneos, a AstraZeneca anunciou sua intenção de recrutar um novo "Especialista em Comunicações" para ajudar a transformar a narrativa negativa em positiva.

pharma in focus

22 Mar - 28 Mar 2021

Noticias

El nuevo empleado de AZ devuelve el brillo a la vacuna

Publicado el 26 de marzo de 2021 AM

La vacuna covid-19 de AstraZeneca, plagada de mala publicidad sobre su eficacia, los coágulos sanguíneos y los datos desactualizados, está a punto de tomar impulso gracias a que la empresa ha creado un nuevo puesto en Australia para restablecer la confianza del público en la vacuna, en vísperas de un lanzamiento masivo a escala nacional.

AstraZeneca está reclutando activamente a un Especialista en Comunicación Médica sobre Vacunas para producir materiales para "la gestión de cuestiones médicas clave y proporcionar apoyo en materia de publicaciones y relaciones con los medios".

Utilizando claramente la ciencia como herramienta para fortalecer el apoyo a la vacuna que recibirá la mayoría de los australianos, el objetivo de este puesto es apoyar tanto a los equipos internos como a los "socios externos", proporcionando información científica actualizada en relación con el programa de la vacuna covid-19.

"Se le pedirá que mantenga un monitoreo activo de los materiales desarrollados externamente en el dominio público, que asegure la alineación con las comunicaciones científicas internas y que identifique cualquier inconsistencia para mitigar el riesgo", dice la descripción del trabajo.

A AstraZeneca também iniciou colaborações com celebridades internacionais, como o músico e vencedor do Oscar Jeff Bridges, que participou da campanha "Up The Antibodies" ("Aumente os Anticorpos") para incentivar a vacinação e outros tratamentos da AstraZeneca [14].

A Academia Australiana de Ciências anunciou que, após a vacinação, o risco de morte por trombose com trombocitopenia (STT) era de "um em um milhão", e que era mais provável ser atingido por um raio do que morrer dessa doença [15].

Si decide ponerse la vacuna de AstraZeneca, el riesgo de muerte por STT es de **1 en un millón**

y el riesgo de desarrollar la enfermedad es menos de 30 en un millón.

El síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) es una enfermedad poco frecuente que se ha notificado en algunas personas que han recibido vacunas contra la covid-19 basadas en vector de adenovirus. El STT es diferente de otros trastornos más comunes de coagulación de la sangre, ya que se desencadena por una respuesta inmunitaria.

Tener antecedentes de coágulos, o cualquier otro problema de salud, no aumenta el riesgo de padecer una STT producida por la vacuna de AstraZeneca.

El riesgo de muerte por anestesia general es de **18 en un millón.**



El riesgo de muerte por intoxicación accidental es de **55 en un millón.**



El riesgo de ser alcanzado por un rayo es de **2 en un millón.**



Pero, ¿cómo se compara esto con otras situaciones?



El riesgo de muerte por alpinismo es de **3 en un millón.**

El riesgo de muerte por dar a luz es de **67 en un millón.**



El riesgo de muerte por tomar aspirina a diario es de **100 entre un millón.**

1 entre un millón es realmente raro.

Si considera la posibilidad de vacunarse contra la covid-19, es importante recordar que los beneficios demostrados superan considerablemente los escasos riesgos.

No entanto, pouco pôde ser feito para conter o fluxo de relatos de pessoas que estavam morrendo por coágulos sanguíneos graves, pouco depois da vacinação.

Em maio de 2021, a agência reguladora de medicamentos do Reino Unido informou sobre 242 casos de coágulos e 49 mortes, após a injeção com a vacina da AstraZeneca [16], o que levou o Comitê Conjunto de Vacinação e Imunização (JCVI ou Joint Committee on

Vaccination and Immunisation) a recomendar que uma vacina alternativa fosse oferecida a menores de 40 anos.

O governo australiano atualizou discretamente os formulários de "consentimento informado" que eram entregues às pessoas que desejavam se vacinar, para incluir perguntas sobre seus antecedentes de coágulos sanguíneos.

O Grupo Australiano de Assessoria Técnica sobre Imunização (ATAGI ou Australian Technical Advisory Group on Immunisation) mudou suas recomendações e propôs que a vacina fosse limitada a pessoas acima de 50 anos [17].

Dois meses depois, o ATAGI elevou [18] o limite de idade para acima de 60 anos.

Ensaio clínico corrupto

O ensaio clínico de fase III da AstraZeneca foi controverso desde o início. Foi realizado em vários centros de pesquisa, e os participantes estavam em protocolos diferentes [19].

Alguns participantes receberam uma dose, outros duas. Alguns receberam placebos de solução salina, enquanto outros receberam a vacina meningocócica (MenACWY) como placebo, além de paracetamol para ajudar a "cegar" os participantes.

Isso dificultou a avaliação dos efeitos adversos de todo o ensaio e também levou a erros de dosagem, já que alguns participantes receberam doses mais baixas da vacina que outros [20].

Para complicar ainda mais, a AstraZeneca teve que explicar por que aqueles que receberam uma dose mais baixa na primeira injeção estavam mais protegidos contra a infecção do que os que receberam duas doses completas [21].

Quando finalmente os resultados do ensaio clínico foram publicados na revista médica *New England Journal of Medicine*, um dos participantes denunciou os pesquisadores [22].

Brianne Dressen participou do ensaio e se sentiu mal quase imediatamente após a primeira dose. Ela começou a sentir formigamento e agulhadas no braço direito, um distúrbio denominado parestesia, que se espalhou para o braço esquerdo e outras partes do corpo.

Naquela mesma noite, surgiram outros sintomas progressivamente preocupantes, como visão embaçada, visão dupla, dor de cabeça, sensibilidade ao som, um forte zumbido nos ouvidos (tinnitus), náuseas, vômitos, febre e calafrios.

Os pesquisadores a retiraram do ensaio e desativaram o aplicativo do seu smartphone com o qual ela registrava todos os seus sintomas, apagando assim seus registros.

A publicação do ensaio no *New England Journal of Medicine* também não incluía informações sobre os danos que a vacina lhe causou, e quando Dressen pediu ao editor-chefe da revista, Eric Rubin, que corrigisse a publicação para incluir seus dados, ele se recusou [23].

Demandas em curso

Em março deste ano, dezenas de pacientes e familiares iniciaram ações legais contra a AstraZeneca na Suprema Corte do Reino Unido, depois que a vacina tirou a vida de seus entes queridos ou deixou sequelas catastróficas por STT [24].

Jaime Scott é o principal demandante, que sofreu um dano cerebral permanente por um coágulo de sangue, após receber a vacina da AstraZeneca em abril de 2021.

O caso foi apresentado sob a Lei de Proteção ao Consumidor do Reino Unido, para contornar a imunidade legal que o governo britânico concedeu à AstraZeneca no momento em que as vacinas foram aprovadas.

Os documentos judiciais deste caso revelam que a AstraZeneca admitiu que sua vacina contra a covid-19 pode, em casos muito raros, causar STT [25].

Também em maio deste ano, Dressen entrou com uma ação contra a AstraZeneca, depois que a empresa se recusou a cobrir seus gastos hospitalares e as crescentes contas médicas [26].

O formulário de consentimento que ela assinou antes de participar do ensaio clínico estipulava que a empresa "cobriria os custos dos danos ocasionados pela pesquisa" e que "pagaria os gastos com o tratamento médico" [27].

Dado que a AstraZeneca se recusou a cumprir suas obrigações, Dressen está buscando reparação pelos danos econômicos e emocionais passados e futuros.

Adeus à vacina

Em outubro de 2021, quase 12,5 milhões de doses da vacina da AstraZeneca foram administradas a australianos.

Mas os temores persistentes de coágulos sanguíneos potencialmente mortais levaram as autoridades a recomendar outras marcas de vacinas contra a covid-19 (Pfizer e Moderna).

A fabricação da vacina da AstraZeneca na Austrália cessou no final de 2021, e em março de 2023 já não estava disponível [28].

Até o momento, a Administração de Bens Terapêuticos da Austrália afirma que a incidência de STT, após a vacina da AstraZeneca, é de 1 em 50.000.

Apesar de terem sido notificadas mais de 1.000 mortes à Administração de Bens Terapêuticos após a vacinação contra a covid-19, apenas 13 mortes foram atribuídas à vacina da AstraZeneca.

Em 2021, foi apresentada uma solicitação de liberdade de informação à Administração de Bens Terapêuticos, pedindo detalhes de sua investigação sobre as mais de 1.000 mortes notificadas, mas a agência negou a solicitação, o que levanta sérias dúvidas sobre se alguma vez foi realizada uma investigação exaustiva e independente sobre as mortes relacionadas à vacina contra a covid-19 na Austrália.

Referências

1. COVID-19 Vaccine AstraZeneca confirms 100% protection against severe disease, hospitalisation and death in the primary analysis of Phase III trials. AstraZeneca. February 3, 2021. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/covid-19-vaccine-astrazeneca-confirms-protection-against-severe-disease-hospitalisation-and-death-in-the-primary-analysis-of-phase-iii-trials.html#>
2. Hunt, G. Second COVID-19 vaccine now in use in Australia. Department of Health and Aged Care. March 9, 2021. <https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-greg-hunt-mp/media/second-covid-19-vaccine-now-in-use-in-australia>
3. Morrison, S. (February 15, 2021). #LIVE: Important vaccine update. [Video attached]. Facebook. <https://www.facebook.com/scom030/videos/1678890372283070/>
4. CSL Behring. CSL Reaffirms Commitment to Manufacture AstraZeneca COVID Vaccine into 2022. Global Newsroom | CSL. October 14, 2021. <https://newsroom.csl.com/2021-10-14-CSL-Reaffirms-Commitment-to-Manufacture-AstraZeneca-COVID-Vaccine-into-2022>
5. Neergaard, L. & Miller, Z. AstraZeneca accused of cherry-picking vaccine study data | AP News. AP News. March 23, 2021. <https://apnews.com/article/astrazeneca-may-have-used-outdated-info-vaccine-trial-a98ef616f4e861a4b7568891d06b7da8>
6. NIAID statement on AstraZeneca vaccine. National Institutes of Health (NIH). March 23, 2021. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/niaid-statement-astrazeneca-vaccine>
7. Vann, M. Fauci calls “outdated” data in AstraZeneca’s US vaccine trial “unfortunate.” ABC News. March 23, 2021. <https://abcnews.go.com/Politics/fauci-calls-outdated-data-astrazenecas-us-vaccine-trial/story?id=76629244>
8. Burger, L., & Shields, M. Austria suspends AstraZeneca COVID-19 vaccine batch after death. Reuters. March 7, 2021. <https://www.reuters.com/article/idUSKBN2AZ0AN/>
9. Reuters. (March 11, 2021). Denmark, Norway, Iceland halt use of AstraZeneca’s vaccine. [Video]. Youtube. https://www.youtube.com/watch?v=X4K7gwCiBng&ab_channel=Reuters
10. Dean, G., & Schuster-Bruce, C. Sweden joins Germany, France, and 15 other countries in suspending AstraZeneca’s vaccine over possible side effects. Business Insider. March 16, 2021. <https://www.businessinsider.com/astrazeneca-covid-vaccine-countries-suspend-denmark-thailand-batch-blood-clots-2021-3?r=MX&IR=T>
11. Therapeutic Goods Administration Adj. Professor John Skerritt’s interview on 2GB Radio on 16 March 2021. Department of Health and Aged Care. March 17, 2021. <https://www.health.gov.au/news/therapeutic-goods-administration-adj-professor-john-skerritts-interview-on-2gb-radio-on-16-march-2021>
12. Chief Medical Officer, Professor Paul Kelly’s press conference on 16 March 2021. Department of Health and Aged Care. March 16, 2021. <https://www.health.gov.au/news/chief-medical-officer-professor-paul-kellys-press-conference-on-16-march-2021>
13. ABC News. Scott Morrison stands by AstraZeneca COVID vaccine rollout after blood clot concerns overseas. March 12, 2021. <https://www.abc.net.au/news/2021-03-12/scott-morrison-astrazeneca-pfizer-covid-vaccine-rollout-delays/13241496>
14. AstraZeneca Partners with Jeff Bridges, Kumail Nanjiani, and Emily V. Gordon to Educate the Immunocompromised Community about Added Protection Against COVID-19. AstraZeneca. September 15, 2022. <https://www.astrazeneca-us.com/media/press-releases/2022/astrazeneca-partners-with-jeff-bridges-kumail-nanjiani-and-emily-gordon-to-educate-the-immunocompromised-community-about-added-protection-against-covid-19.html>
15. AstraZeneca vaccine: risk of death is 1 in a million, but what does that mean? Australian Academy of Science. January 13, 2022. <https://www.science.org.au/curious/people-medicine/astrazeneca-vaccine-risk-death-1-million-what-does-mean>
16. Gallagher, B. J. Under 40s to be offered alternative to AZ vaccine. BBC. May 7, 2021. <https://www.bbc.com/news/health-57021738>
17. ATAGI statement on AstraZeneca vaccine in response to new vaccine safety concerns. Department of Health and Aged Care. April 8, 2021. <https://www.health.gov.au/news/atagi-statement-on-astrazeneca-vaccine-in-response-to-new-vaccine-safety-concerns>
18. Patty, R. C. A. AstraZeneca vaccine age recommendation raised to 60. The Sydney Morning Herald. June 17, 2021. <https://www.smh.com.au/politics/federal/astrazeneca-vaccine-age-recommendation-raised-to-60-20210617-p581t3.html>
19. Supplementary appendix. The Lancet. August 13, 2020. [https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4/attachment/c33b2928-2ef0-4fd8-a77f-31c3b2d80eb0/mmc1.pdf](https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S0140-6736(20)31604-4/attachment/c33b2928-2ef0-4fd8-a77f-31c3b2d80eb0/mmc1.pdf)
20. Samuelson, K. AstraZeneca’s vaccine dosing ‘mistake’ led to new dosage finding in mice. Northwestern Now. (n.d.). <https://news.northwestern.edu/stories/2021/10/astrazeneca-vaccine-dosing-mistake-new-dosage/>
21. Voysey, M., A Madhi, S., & Costa Clemens, S. A., et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet. January 9, 2021. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32661-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32661-1/fulltext)
22. Falsey, A. R., Sobieszczyk, M. E., Hirsch, I., Sproule, S., et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (CHADOX1 NCOV-19) COVID-19 vaccine. New England Journal of Medicine. September 29, 2021; 385(25), 2348–2360. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2105290>
23. Healy, D., & Healy, D. New England Journal of Misinformation. Dr. David Healy. November 25, 2021. <https://davidhealy.org/new-england-journal-of-misinformation/>
24. Dyer, C. Patients launch legal action against AstraZeneca over its covid-19 vaccine. BMJ. March 28, 2023; p725. <https://doi.org/10.1136/bmj.p725>
25. Team, I., & Mendick, R. AstraZeneca admits its Covid vaccine can cause rare side effect in court documents for first time. The Telegraph. May 3, 2024. <https://www.telegraph.co.uk/news/2024/04/28/astrazeneca-admits-covid-vaccine-causes-rare-side-effect/>
26. Dressen v. AstraZeneca Complaint. Document Cloud. May 13, 2024. <https://s3.documentcloud.org/documents/24661504/dressen-complaint.pdf>
27. Participant Information Sheet and Consent Form and Hipaa Authorization. Document Cloud. May 13, 2024. <https://s3.documentcloud.org/documents/24661537/dressen-consent-form.pdf>
28. Foster, A., Smith, R., & Brown, N. ‘Beginning of the end’ for AZ job. News.com.au. October 13, 2021. <https://www.news.com.au/technology/science/australia-covid-news-live-cases-restrictions-and-vaccination-updates/news-story/a5ebcc33a7e6c65b093be0feafa3b465>

29.

Ferramentas uteis

Um novo framework para avaliar os ensaios para o registro de produtos hematológicos e oncológicos: o projeto THEOREMM.

(A novel framework to assess haematology and oncology registration trials: The THEOREMM project).

Olivier T, Haslam A, Burke P, Boutron I, Naudet F, Ioannidis JPA, Prasad V

Eur J Clin Invest. 2024 Jun 27:e14267. doi: 10.1111/eci.14267. Epub ahead of print. PMID: 38934596.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.14267> (acesso gratuito em inglês)

Traduzido por Salud y Farmacos, publicado em *Boletim Farmacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2 (4)

Tags: problemas metodológicos em Ensaios Clínicos, avaliar o desenho de Ensaios Clínicos, ESMO-MCBS, ASCO Value Framework, Ensaios Clínicos Oncológicos, Ensaios Clínicos em hematologia

Resumo

Contexto: Limitaes metodológicas afetam um número significativo de ensaios clínicos em oncologia e hematologia, levantando preocupaes sobre a aplicabilidade de seus resultados. Por exemplo, um braço de controle subótimo ou acesso limitado ao melhor tratamento após progressão podem enviesar os resultados do ensaio em favor do braço experimental. Além do fato de que essas limitaes não impedem que os medicamentos cheguem ao mercado, outras ferramentas de avaliao, como as desenvolvidas por sociedades profissionais—ESMO-MCBS e ASCO Value Framework—não integram essas importantes deficiências.

Métodos: Propomos a criao de um novo framework com o objetivo de avaliar ensaios clínicos de registro de câncer em hematologia e oncologia (randomizados ou de braço único)—ou seja, ensaios que levam  autorizao de comercializao. As principais etapas do método são:

(1) reunir um conselho científico;

(2) definir o escopo, objetivo e métodos através de uma metodologia pré-especificada, pr-registrada e protocolada;

(3) pr-registro do protocolo;

(4) conduzir uma revisão de escopo das limitaes e vieses que afetam os ensaios em oncologia e avaliar os escores ou métodos existentes;

(5) desenvolver uma lista de características a serem incluídas e avaliadas no framework;

(6) avaliar cada característica por meio de um questionário enviado a hematologistas e oncologistas altamente citados, envolvidos em ensaios clínicos; e

(7) finalizar a primeira versão do framework.

Resultados: Não aplicável.

Conclusões: Nossa proposta surgiu em resposta  falta de considerao para limitaes chave nas avaliaes atuais de ensaios clínicos. O objetivo  criar um framework especificamente projetado para avaliar ensaios individuais que conduzem  autorizao de comercializao nas áreas de oncologia e hematologia.

Globalizao e Ensaios Clínicos

CEPAL e CIF realizam seminário para fortalecer o impacto econmico e social de Ensaios Clínicos na América Latina e no Caribe (CEPAL y CIF realizan seminario para fortalecer el impacto econmico y social de los ensayos clínicos en América Latina y el Caribe)

Naes Unidas, 15 de julho de 2024|

<https://www.cepal.org/es/notas/cepal-cif-realizan-seminario-fortalecer-impacto-economico-social-ensayos-clinicos-america>

Traduzido por Salud y Farmacos, publicado em *Boletim Farmacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2 (4)

No evento, foi abordado o potencial da pesquisa clínica como motor de investimento em P&D e os desafios pendentes para gerar uma política de atrao nessa rea.

Na quinta-feira, 13 de junho, na sede principal da Comissão Econmica para a América Latina e o Caribe (CEPAL) em Santiago, Chile, foi realizado o seminário “Ensaios Clínicos na América Latina e no Caribe: como aumentar seu impacto econmico e social?”. O evento, em colaborao com a Cmara de Inovao Farmacutica do Chile (CIF), buscou destacar os impactos econmicos e sociais dos Ensaios Clínicos, bem como identificar desafios e estratégias conjuntas para fomentar seu desenvolvimento no Chile e na região.

Essa iniciativa faz parte do programa de trabalho e assistência técnica da CEPAL, que apoia os países da região no desenvolvimento de melhores políticas de desenvolvimento produtivo na indústria manufatureira da saúde.

Os Ensaios Clínicos são uma parte fundamental do processo de desenvolvimento de novos medicamentos e representam a maior parte dos custos totais de pesquisa e desenvolvimento associados a esse processo. A participao ativa de um país em Ensaios Clínicos não são facilita o acesso a tecnologias e medicamentos de ponta, como também abre oportunidades para pesquisadores e instituies participarem de redes internacionais de colaborao, fortalecendo suas capacidades em P&D.

Marco Llinás, diretor da Divisão de Desenvolvimento Produtivo e Empresarial da CEPAL, iniciou a jornada destacando o baixo crescimento e a produtividade estagnada da região na última década, para depois indicar que “o setor de saúde em geral, e o setor farmacêutico em particular, incluindo o segmento de Ensaios Clínicos, aparecem como uma grande oportunidade para nossos países. Além disso, vários países já estão priorizando o setor de saúde e o setor farmacêutico como parte de suas apostas estratégicas no âmbito de suas políticas de desenvolvimento produtivo”. E acrescentou que “esperamos que daqui saia uma folha de rota para trabalhar nesse setor farmacêutico e no segmento de Ensaios Clínicos, para que se torne um motor de produtividade para a América Latina e o Caribe”.

Nessa mesma linha, Mônica Assef, presidente da CIF, indicou que “acreditamos na importância de promover e fortalecer a inovação biomédica e, por isso, em setembro de 2021 realizamos o estudo de Investimento em Pesquisa Clínica junto com a InvestChile e em colaboração com o Centro UC de Pesquisas e Estudos Longitudinais. E em julho de 2023, estabelecemos a Mesa de Colaboração para Pesquisa Clínica no Chile, onde diversos atores do ecossistema de pesquisa clínica têm trabalhado juntos para desenvolver recomendações concretas para uma política pública de atração de Ensaios Clínicos”.

O seminário começou com uma apresentação de David Bravo, diretor do Centro UC de Pesquisas e Estudos Longitudinais, sobre o investimento em pesquisa clínica na indústria farmacêutica. Seguindo para o primeiro painel “O potencial dos Ensaios Clínicos como motor de investimento em P&D”, moderado por Yaneth Giha, Diretora Executiva da Federação Latino-Americana da Indústria Farmacêutica (FIFARMA), que contou com a participação de Nicolo Gligo, oficial de assuntos econômicos da Divisão de Desenvolvimento Produtivo e Empresarial da CEPAL, Jorge Katz, professor titular do Departamento de Economia da Universidade do Chile e conselheiro do Conselho Nacional de Ciência, Tecnologia, Conhecimento e Inovação para o Desenvolvimento, Francesca Carvajal, vice-presidente associada e chefe de operações globais de Ensaios Clínicos para a América Latina da MSD, e Felipe Reyes, oncologista clínico da Fundação Arturo López Pérez.

Em sua intervenção, Nicolo Gligo informou sobre as diversas formas em que a CEPAL está apoiando os países da região a desenvolver políticas para fortalecer a indústria manufatureira da saúde, que inclui produtos farmacêuticos e dispositivos médicos. Ele também destacou que um dos grandes desafios é alcançar a coordenação eficaz entre os objetivos das políticas de saúde e as de desenvolvimento produtivo.

Para responder às questões inicialmente levantadas no seminário, foram analisados diversos casos de sucesso no mundo, assim como a estratégia implementada pela FarmaIndustria na Espanha, que se tornou um modelo de referência internacional. Esta apresentação foi feita por Amelia Martín, diretora do Departamento de Pesquisa Clínica e Translacional, que expôs sobre o sucesso que esse país teve ao investir em Ensaios Clínicos: “aprendemos que o setor farmacêutico é um setor estratégico, ajuda os pacientes, os hospitais e isso foi demonstrado com a pandemia”, afirmou a diretora.

O segundo painel, “Desafios para uma política de atração de Ensaios Clínicos”, moderado por Juan Alberto Lecaros, Diretor do Observatório de Bioética e Direito da Universidade do Desenvolvimento do Chile, contou com a participação de Nicolás Gutiérrez, chefe da Seção de Estudos Clínicos do Instituto de Saúde Pública do Chile, Miguel O’Ryan, reitor da Faculdade de Medicina da Universidade do Chile, Jorge Fernández, diretor executivo da Fundação Vi-Da e representante de organizações de pacientes na Comissão Nacional do Câncer, Francisca Rodríguez, gerente de Inovação e Saúde da Câmara de Inovação Farmacêutica do Chile, e Francisco Chahuán, senador da República do Chile.

O seminário fez um chamado ao trabalho conjunto entre o setor público, privado, acadêmico e a sociedade civil para fortalecer a inovação biomédica. Os participantes destacaram a importância de criar políticas que facilitem a realização de Ensaios Clínicos, considerando seu alto valor para a população. Esse esforço colaborativo busca transformar a região em um motor de produtividade, avançando em saúde e bem-estar social.

As apresentações e gravações do seminário estão disponíveis em [este enlace https://www.cepal.org/es/eventos/ensaios-clinicos-america-latina-caribe-como-aumentar-su-impacto-economico-social](https://www.cepal.org/es/eventos/ensaios-clinicos-america-latina-caribe-como-aumentar-su-impacto-economico-social)

Nota de Salud y FÁrmacos: Embora haja governos e organizações internacionais que promovam a realização de Ensaios Clínicos para impulsionar o desenvolvimento econômico e a ciência em países de renda média, os estudos que realizamos na América Latina refutam essas afirmações. Segundo dados da própria indústria, eles não estão investindo mais do que entre US\$1 a 2 milhões por ensaio clínico realizado em cada país, o que é uma cifra irrisória comparada com o que os países obtêm através de outras atividades econômicas. As contribuições dos Ensaios Clínicos para o desenvolvimento científico também são mínimas, pois não capacitam os pesquisadores no desenho dos experimentos nem na análise dos dados coletados. Em outras palavras, os pesquisadores locais apenas coletam dados seguindo as instruções dadas pela indústria.

Dadas as crescentes críticas aos desenhos dos experimentos e à forma como os dados são analisados, acreditamos que não se deve promover a realização de Ensaios Clínicos na região até que se possa verificar a validade científica dos desenhos e o potencial do produto em experimentação para melhorar as opções terapêuticas disponíveis, e as empresas promotoras se comprometam a comercializar os produtos bem-sucedidos a preços acessíveis. Não é ético que os latino-americanos aceitem os riscos de participar em um ensaio clínico e não se beneficiem dos resultados. Também há evidências de que os governos e os participantes dos experimentos subsidiam parte do custo de realizar os Ensaios Clínicos na América Latina. Não identificamos estudos que documentem o montante que os países investem para realizar os experimentos da indústria, o que permitiria determinar qual é a contribuição econômica líquida das empresas farmacêuticas vinculada à realização dos Ensaios Clínicos.

Relatório revela que o Chile é o país que mais realiza Ensaios Clínicos na América Latina

(Informe revela que Chile es el país que más ensayos clínicos realiza en Latinoamérica)

Cristina Pérez

La Tercera, 31 de maio de 2024

<https://www.latercera.com/que-pasa/noticia/informe-revela-que-chile-es-el-pais-que-mas-ensayos-clinicos-realiza-en-latinoamerica/3HNPELLJENHGDFSK4SULRPZKHY/#>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (4)*

Relatório revela que o Chile é o país que mais realiza Ensaios Clínicos na América Latina e mostra que atualmente estão em desenvolvimento 408 Ensaios Clínicos e que, entre 2012 e 2023, foram aprovados 1.107 desses testes médicos no país.

Embora não existam estudos sobre a experiência dos participantes nesse tipo de testes, de acordo com o Estudo de Opinião sobre Ensaios Clínicos no Chile, elaborado pelo [Centro Basal IMPACT de la Universidad de los Andes](#), 28% dos chilenos admitem que participariam desses ensaios, percentual que quase dobra se o voluntário tiver acesso a informações completas sobre o assunto.

89% dos entrevistados acreditam que é muito importante e extremamente importante a realização desses testes, e à medida que a idade dos participantes da pesquisa aumenta, sobe o percentual que considera os ensaios muito importantes.

Relatório revela que o Chile é o país que mais realiza Ensaios Clínicos na América Latina.

Para fortalecer a execução desses testes, a [Cámara de la Innovación Farmacéutica \(CIF\)](#), que reúne os principais laboratórios e fabricantes de medicamentos que operam no país, criou a Mesa de Colaboração para a Pesquisa Clínica no Chile, uma iniciativa que envolve diversos atores para impulsionar políticas que facilitem e aumentem os Ensaios Clínicos no país.

Agora, um relatório dessa Mesa indica que há 123 países com pelo menos um ensaio clínico em andamento financiado pela indústria, uma lista liderada pelos Estados Unidos, seguido por China, Espanha, França e Reino Unido.

O Chile está na 31ª posição, com 408 Ensaios Clínicos em andamento até maio de 2023. De acordo com o relatório, o país registra 20,8 estudos por milhão de habitantes, liderando a realização desses ensaios per capita na América Latina, os quais demandaram um investimento de US\$ 122 milhões em 2021.

Chile é o país que mais realiza Ensaios Clínicos na região.

De acordo com o documento, essa liderança foi especialmente valiosa [durante la pandemia](#). Em 2020, a Covid-19 levou o Chile a criar leis especiais que flexibilizaram as restrições da Lei Ricarte Soto para tratamentos contra o coronavírus, transformando o Chile no país com mais Ensaios Clínicos de Sars-CoV-2 na região, dando-lhe uma vantagem significativa no manejo da pandemia.

No entanto, apesar dessas vantagens, Francisca Rodríguez, gerente de Inovação e Saúde da CIF, afirma que o país enfrenta

desafios para competir em nível internacional. “O principal desafio são as barreiras regulatórias da Lei Ricarte Soto”, aponta.

Isso, ela assegura, porque a lei obriga o patrocinador a fornecer tratamento pós-ensaio indefinidamente e a assumir responsabilidade a priori por qualquer dano futuro. Isso aumenta os custos de seguros e encarece as pesquisas. Além disso, Rodríguez diz que é necessária uma política estatal que promova esses ensaios por meio de divulgação, aceleração de processos e criação de incentivos para a participação de hospitais.

Para agilizar a aprovação de Ensaios Clínicos no Chile, a gerente afirma que são necessários mais profissionais e melhor tecnologia no ISP e nos comitês de ética. Também é crucial permitir revisões simultâneas pelo Comitê de Ética e pelo ISP, mantendo uma comunicação fluida entre ambos, explica Rodríguez.

Crescimento dos Ensaios Clínicos no Chile

Para abordar a falta de dados específicos sobre o investimento em Ensaios Clínicos no Chile, a CIF, junto com [InvestChile](#) transformando o Chile no país com mais Ensaios Clínicos de Sars-CoV-2 na região, dando-lhe uma vantagem significativa no manejo da pandemia.

No entanto, apesar dessas vantagens, Francisca Rodríguez, gerente de Inovação e Saúde da CIF, afirma que o país enfrenta desafios para competir em nível internacional. “O principal desafio são as barreiras regulatórias da Lei Ricarte Soto”, aponta.

Isso, ela assegura, porque a lei obriga o patrocinador a fornecer tratamento pós-ensaio indefinidamente e a assumir responsabilidade a priori por qualquer dano futuro. Isso aumenta os custos de seguros e encarece as pesquisas. Além disso, Rodríguez diz que é necessária uma política estatal que promova esses ensaios por meio de divulgação, aceleração de processos e criação de incentivos para a participação de hospitais.

Para agilizar a aprovação de Ensaios Clínicos no Chile, a gerente afirma que são necessários mais profissionais e melhor tecnologia no ISP e nos comitês de ética. Também é crucial permitir revisões simultâneas pelo Comitê de Ética e pelo ISP, mantendo uma comunicação fluida entre ambos, explica Rodríguez.

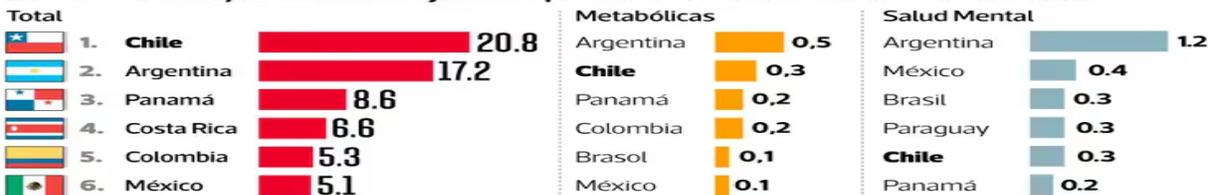
Crescimento dos Ensaios Clínicos no Chile

Para abordar a falta de dados específicos sobre o investimento em Ensaios Clínicos no Chile, a CIF, junto com

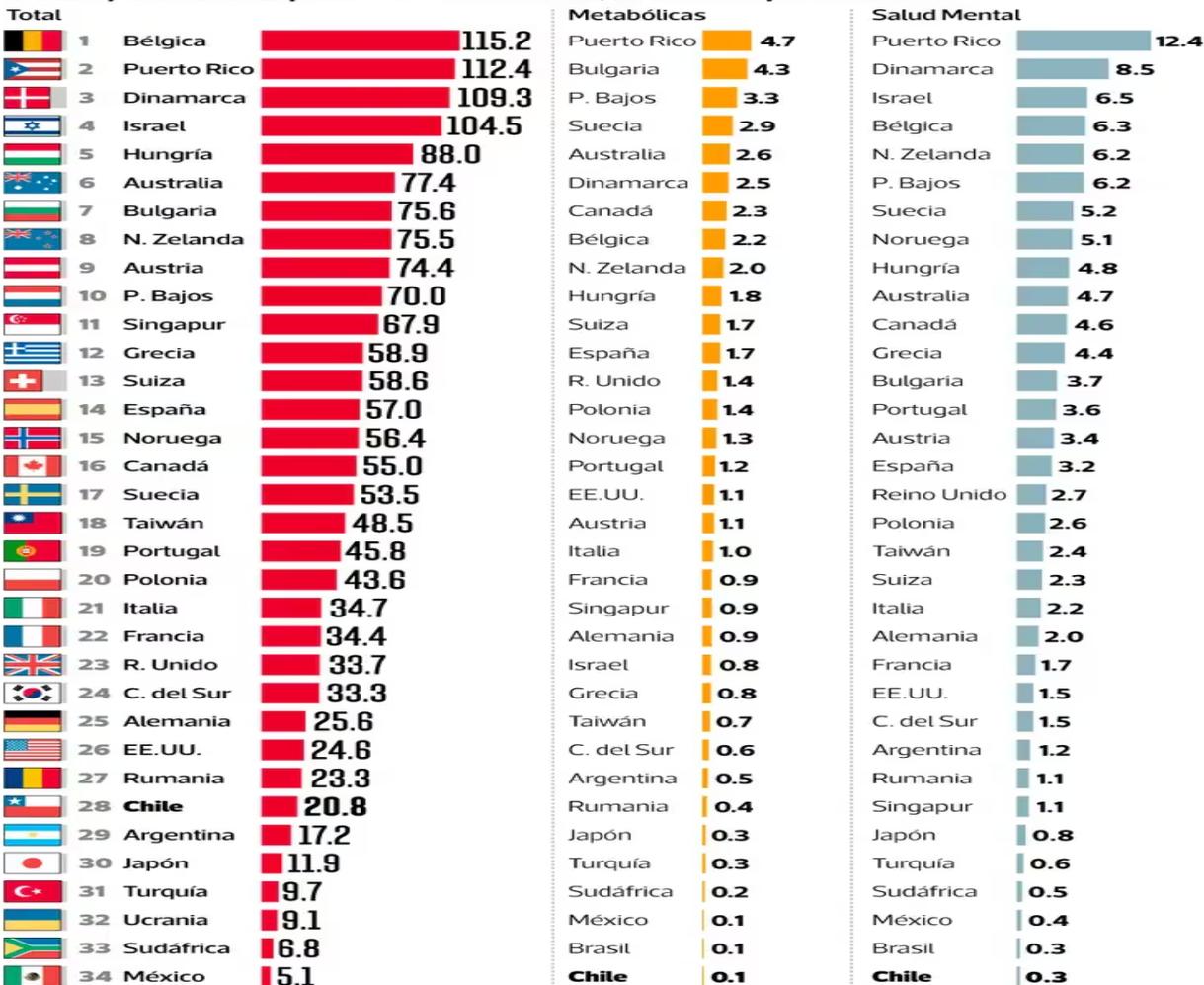
LOGROS ENSAYOS CLÍNICOS EN CHILE

A pesar de estar dentro de los países latinoamericanos, el país enfrenta grandes desafíos para alcanzar estándares internacionales.

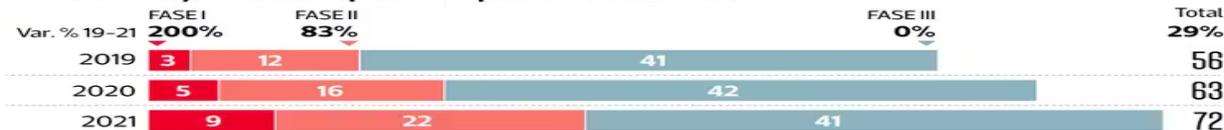
Número de ensayos clínicos en ejecución por millón de habitantes en Latinoamérica



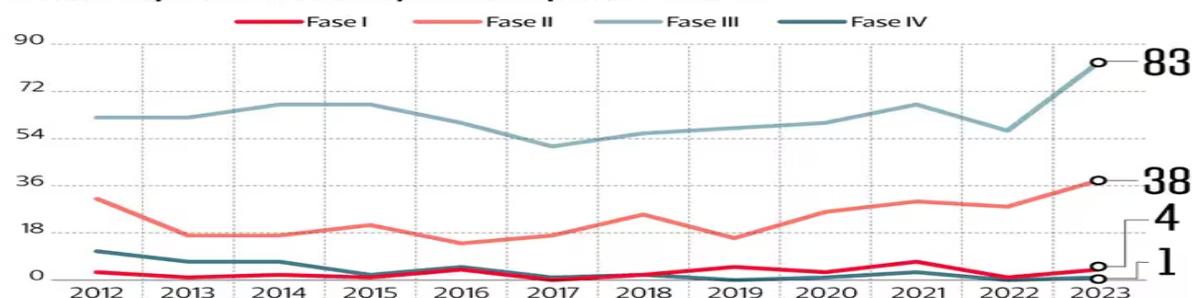
Países con mayor número de ensayos clínicos en ejecución en total, enfermedades de salud mental y metabólicas por millón de habitantes, financiados por la industria



Total de ensayos clínicos aprobados por ISP años 2019 a 2021



Evolución aprobación de ensayos clínicos por fase en Chile



Maior investimento e publicidade

Diferentes países têm implementado políticas para atrair Ensaios Clínicos, melhorando sua posição em termos de estudos e investimento em P&D. A Austrália se destacou em ensaios de fase I, e a Espanha aumentou seu investimento de 479 milhões de euros em 2012 para 834 milhões em 2022. Esses avanços foram alcançados por meio da colaboração entre diversos atores e da implementação de ações para agilizar processos, aumentar a divulgação e harmonizar regulamentações.

Por isso, é importante que o país possa aprender lições de outros países, como a Austrália e a Espanha, de onde se pode observar a importância de um mandato governamental claro para fortalecer o ecossistema de pesquisa clínica. Esse fortalecimento é alcançado por meio da colaboração público-privada, envolvendo todos os atores do setor.

“A chave está em combinar um marco regulatório eficiente, incentivos econômicos, promoção, uma infraestrutura de pesquisa robusta e um enfoque na colaboração e capacitação”, acrescenta Rodríguez.

O Dr. Christian Caglevic, diretor científico do Departamento de Pesquisa do Câncer e chefe da Unidade de Estudos Clínicos da FALP, que participou do relatório da CIF, acrescenta que, em outros países, como os Estados Unidos e a Europa, existem estratégias eficazes de divulgação de Ensaios Clínicos que também podem ajudar a fortalecer esse setor no país.

Isso inclui publicidade na televisão, revistas e sites especializados em centros médicos e oncologia. Além disso, personalidades públicas e celebridades compartilham suas experiências e incentivam a participação nesse tipo de teste.

Implementar essas estratégias no Chile poderia aumentar a conscientização pública e a participação em estudos clínicos, “porque eles sabem que, às vezes, a melhor opção para um paciente é participar de um ensaio”, comenta Caglevic.

O estudo da UC também mostra que a indústria farmacêutica de inovação investiu US\$ 122 milhões em 2021 no Chile, o que se estima equivaler a 10,7% dos gastos em P&D a nível nacional e 26% dos gastos do setor empresarial.

Embora o investimento tenha aumentado, o relatório enfatiza que o país tem capacidade para crescer duas ou três vezes mais, e não receber ensaios ou não aumentar seu número impacta as lacunas de conhecimento científico, investimento em P&D, desenvolvimento de capacidades, infraestrutura, etc.

Segundo Rodríguez, além de mitigar o impacto negativo da Lei Ricarte Soto, é necessário revisar e alinhar a legislação com as normas internacionais. Isso inclui retomar a discussão do projeto de lei sobre regulamentação de Ensaios Clínicos de produtos farmacêuticos (Boletim N° 13.829-11) para tornar o Chile mais competitivo na atração desses ensaios e diversificar as áreas terapêuticas pesquisadas.

“Além da mudança legal, é necessário elaborar uma regulamentação mais clara, definida e específica para Ensaios Clínicos, onde se promova a execução em suas diferentes fases e se aborde o processo de execução, condições e responsabilidades dos diferentes atores”, acrescenta Rodríguez.

Como funcionam os Ensaios Clínicos no Chile?

No Chile, de acordo com a norma de boas práticas clínicas, [só é possível participar de Ensaios Clínicos como voluntário](#). No entanto, as instituições patrocinadoras dos ensaios podem compensar os gastos de transporte e cobrir os custos dos exames relacionados à participação no estudo.

Para que um paciente participe de um ensaio clínico, ele deve assinar um termo de consentimento informado, no qual é explicado detalhadamente sobre o tratamento, procedimentos, tempo de participação e a proteção das informações pessoais. Durante a execução do estudo, são avaliadas possíveis contraindicações que assegurem a segurança do paciente.

Os Ensaios Clínicos são estudos realizados em voluntários para avaliar a eficácia e segurança de métodos diagnósticos, medicamentos, vacinas e outras intervenções. Esses estudos podem durar entre 10 e 15 anos, com menos de 1% das descobertas obtendo aprovação regulatória.

Nota de SyF: na realidade, a taxa de moléculas testadas em humanos e que acabam sendo aprovadas pelas agências reguladoras é de cerca de 10%, dependendo da especialidade clínica – mas as que são mais eficazes e seguras que os tratamentos existentes são muito poucas].

Um estudo clínico começa quando uma empresa, universidade ou pesquisador busca testar um produto para sua comercialização. O patrocinador do estudo assume responsabilidades legais e financeiras, mas pode delegar tarefas, como a solicitação de autorização ao ISP, a aprovação pelos comitês de ética e a gestão do estudo.

Uma vez aprovados, o estudo é executado em estabelecimentos de saúde e é considerado ativo desde o recrutamento do primeiro paciente até a última visita do último paciente recrutado.

Países da América Latina se interessam pelo modelo de sucesso de Ensaios Clínicos na Espanha impulsionado pela Farmaindustria

(Países de Latinoamérica se interesan por el modelo de éxito de ensayos clínicos en España impulsado por Farmaindustria)

PM Farma, 17 de junho de 2024

<https://www.pmfarma.com/app/noticias/56904-paises-de-latinoamerica-se-interesan-por-el-modelo-de-exito-de-ensayos-clinicos-en-espana-impulsado-por-farmaindustria>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (4)*

A Associação (Farmaindustria) participou do Fórum sobre Ensaios Clínicos organizado pelas Nações Unidas na região da

América Latina e do Caribe, junto com a Federação Latino-Americana da Indústria Farmacêutica e a Câmara de Inovação Farmacêutica do Chile.

Após anos de trabalho colaborativo entre autoridades de saúde, hospitais pesquisadores, pacientes e companhias farmacêuticas, a Espanha se tornou uma referência internacional em Ensaios Clínicos com novos medicamentos. De fato, nosso país é atualmente o primeiro da Europa em número de participações em Ensaios Clínicos de novos medicamentos e, para muitas companhias, a Espanha é o segundo ou terceiro país do mundo em atividade de Ensaios Clínicos, ficando atrás apenas dos EUA ou da China.

Este modelo de sucesso espanhol foi objeto de estudo no Seminário Ensaios Clínicos na América Latina e no Caribe, organizado pela Comissão Econômica para a América Latina e o Caribe (CEPAL) das Nações Unidas, junto com a Federação Latino-Americana da Indústria Farmacêutica (FIFARMA) e a Câmara de Inovação Farmacêutica do Chile, que foi realizado recentemente em Santiago, Chile. Em específico, a diretora do Departamento de Pesquisa Clínica e Translacional da Farmaindustria, Amelia Martín Uranga, explicou durante o fórum o modelo de colaboração público-privada de Ensaios Clínicos em nosso país, impulsionado pela Farmaindustria, em uma jornada que contou com mais de 300 participantes, entre profissionais acadêmicos, pesquisadores, comitês de ética, representantes da indústria farmacêutica, parlamentares e autoridades de saúde.

Como destacado durante as jornadas – realizadas na sede das Nações Unidas em Santiago, Chile – dos 123 países que atualmente realizam Ensaios Clínicos com medicamentos em todo o mundo, os EUA lideram o número de estudos a nível mundial, seguidos por China, Espanha, França e Reino Unido. No caso da América Latina, lideram Brasil, Argentina, México e Chile, mas o número de pesquisas nesses países é significativamente menor em comparação com as nações europeias de populações similares.

O fórum dedicou uma de suas mesas principais para analisar o modelo espanhol como exemplo a ser seguido para aumentar o comprometimento desses países com a pesquisa clínica. Assim, durante o seminário, os diferentes palestrantes destacaram o caso espanhol sob a perspectiva científica, social e econômica, e como nosso modelo de colaboração em pesquisa clínica pode inspirar outros países ao redor do mundo.

Em sua intervenção, a representante da Farmaindustria destacou a solidez do sistema de saúde na Espanha, a alta qualificação dos profissionais de saúde, a crescente participação dos pacientes e o forte comprometimento das companhias farmacêuticas como as principais chaves do modelo de sucesso espanhol. “A estreita colaboração durante anos entre todos os agentes envolvidos, públicos e privados, foi e deve ser a base do sucesso no campo da pesquisa e da inovação biomédica, no qual todos estamos envolvidos”, afirmou Amelia Martín Uranga.

Por isso, acrescentou, a Farmaindustria lançou na Espanha, em 2006, o Projeto BEST, uma plataforma estratégica que integra todos os agentes públicos e privados para promover a excelência na pesquisa clínica de medicamentos. “A plataforma compartilha e monitora métricas de tempos e recrutamento dos Ensaios Clínicos realizados na Espanha, o que permite detectar possíveis gargalos e propor soluções”, garantiu. Atualmente, fazem parte do projeto BEST um total de 59 companhias farmacêuticas, 55 hospitais, 13 comunidades autônomas, 6 grupos de pesquisa clínica independente e uma companhia CRO. “Esta plataforma se tornou uma referência internacional como exemplo de sucesso para fortalecer a pesquisa biomédica”.

Em sua apresentação, também detalhou o trabalho realizado pela Farmaindustria nos últimos anos para alcançar essa liderança, conquistada, segundo destacou, “graças ao intenso e constante trabalho de geração de confiança com os diferentes agentes que participam da pesquisa, em um ambiente de colaboração público-privada e com uma grande coesão por parte das companhias associadas”, afirmou Martín Uranga.

Possibilidade de acessar os medicamentos do futuro

Participar de um ensaio clínico permite que os pacientes tenham acesso antecipado aos medicamentos do futuro, o que, em muitos casos, é a única opção para tratar sua doença ou melhorar sua qualidade de vida. Além disso, como destacou a representante da Farmaindustria, os Ensaios Clínicos geram um círculo virtuoso nos sistemas de saúde, porque abrem novas oportunidades para os pacientes, especialmente em casos graves que não respondem ao arsenal terapêutico disponível; facilitam a equidade no acesso aos medicamentos em fases iniciais de pesquisa, ao mesmo tempo que permitem que os profissionais de saúde participem da vanguarda científica e possam aplicá-la também em sua prática assistencial. Ao mesmo tempo, atraem financiamento das companhias farmacêuticas promotoras para os centros participantes e proporcionam economia e receitas para as administrações e os sistemas públicos de saúde.

“Fortalecer a pesquisa biomédica é uma garantia para o futuro sanitário, econômico e social dos países, e participar dos Ensaios Clínicos internacionais mais avançados pode salvar a vida de milhares de pessoas”, concluiu.

Durante o seminário, também foram organizadas reuniões de trabalho com os responsáveis pela pesquisa clínica das companhias associadas à Câmara de Inovação Farmacêutica do Chile, com a finalidade de elaborar um roteiro que ajude a uma maior atração de Ensaios Clínicos, não apenas no Chile, mas em toda a região latino-americana, por meio da Federação Latino-Americana da Indústria Farmacêutica. Além disso, os participantes concordaram em estreitar a colaboração entre a FIFARMA e as Nações Unidas-CEPAL, que demonstrou interesse em aumentar o impulso ao investimento em pesquisa clínica.

Nota de Salud y FÁrmacos: Veja nota no primeiro artigo desta seção.

México. **AMIIF pede eficiência regulatória para impulsionar o investimento farmacêutico**
(AMIIF pide eficiencia regulatoria para potenciar la inversión farmacéutica)

Patricia Romo

El Economista, 19 de junho de 2024

<https://www.economista.com.mx/estados/AMIIF-pide-eficiencia-regulatoria-para-potenciar-la-inversion-farmacéutica-20240619-0065.html>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (4)*

O investimento em pesquisa clínica no México pode aumentar para US\$ 4 bilhões se o governo federal priorizar a eficiência regulatória, afirma a Associação Mexicana de Indústrias de Pesquisa Farmacêutica.

Guadalajara, Jal. O investimento em pesquisa clínica no México pode crescer dos atuais US\$ 200 milhões para mais de US\$ 4 bilhões, se o governo federal der prioridade à eficiência regulatória na área, comentou ao *El Economista* o Diretor Executivo da Associação Mexicana de Indústrias de Pesquisa Farmacêutica (AMIIF), Larry Rubin.

Rubin explicou que Jalisco, Baja Califórnia, Cidade do México e as regiões do centro do país poderiam atrair a maior parte desses investimentos devido à inovação e ao talento qualificado dessas áreas.

“A pesquisa clínica, que hoje não tem conseguido se desenvolver como deveria por falta de eficiência regulatória, pode crescer significativamente com a nova gestão do governo federal e com o discurso do governador eleito de Jalisco, Pablo Lemus. Vemos uma oportunidade de aumentar o investimento em pesquisa clínica, que atualmente gera US\$ 200 milhões, para mais de US\$ 4 bilhões, o que poderia impactar positivamente as finanças públicas do estado, a criação de empregos e a economia em geral”, afirmou Rubin.

Larry Rubin acrescentou que “Jalisco é um dos estados mais inovadores do país; além disso, possui um importante grupo de acadêmicos e pesquisadores de alto nível, especialmente na área da medicina, o que posiciona Jalisco de forma excelente para receber grandes volumes de investimento em pesquisa clínica.”

Por essa razão, a associação está buscando uma aproximação tanto com o governo atual quanto com o governador eleito, Pablo Lemus, na próxima sexta-feira em Guadalajara, “para estabelecer as bases para o crescimento em Jalisco”, sublinhou o Diretor

Executivo da AMIIF, destacando que a capital será a sede da Assembleia Anual de Planejamento Estratégico, que contará com a presença dos diretores-gerais das empresas farmacêuticas que integram a entidade.

Em relação à eficiência regulatória no setor farmacêutico, Larry Rubin destacou que a associação está trabalhando com a Comissão Federal para a Proteção contra Riscos Sanitários (Cofepris) para que o México possa atrair um número maior de investimentos que, segundo ele, “hoje estão indo para outros países da América Latina com maior ímpeto, como Argentina e Honduras.”

“Mais do que instalações, trata-se de realizar toda a pesquisa necessária para desenvolver novos medicamentos que possam curar as doenças que mais afligem os mexicanos, e isso é feito por meio de pesquisas acadêmicas e também em laboratórios. Portanto, trata-se de um apoio importante para pesquisadores e acadêmicos de Jalisco e de todo o país”, enfatizou.

A AMIIF é composta por mais de 40 empresas farmacêuticas líderes mundiais, dedicadas à pesquisa científica e ao desenvolvimento de novos medicamentos e tratamentos que possam tratar doenças complexas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Nota de Salud y FÁrmacos: A indústria tem grande interesse em comercializar os produtos que pesquisa o mais rápido possível, e para isso pressiona os países a acelerar e flexibilizar as revisões regulatórias, incluindo os mecanismos estabelecidos para proteger os participantes em experimentos clínicos. Essa pressão é exercida em todos os países e regiões, independentemente do nível de desenvolvimento econômico. É difícil imaginar que o México possa realizar 20 vezes mais Ensaios Clínicos patrocinados pela indústria do que está realizando atualmente, o que seria necessário para alcançar a entrada de US\$ 4 bilhões com essa atividade.

Ensaios Clínicos e Ética

Conversa com o Professor Joan-Ramon Laporte, catedrático de Farmacologia e Terapêutica: "Há manipulação e fraude em Ensaios Clínicos da indústria farmacêutica" (*Conversación con el Profesor Joan-Ramon Laporte, catedrático de Farmacología y Terapéutica: “Hay manipulación y fraude en ensayos clínicos de la industria farmacéutica”*)

Revista AAJM Nº 29 abril 2024.

<https://accesojustomedicamento.org/conversacion-con-el-profesor-joan-ramon-laporte-catedratico-de-farmacologia-y-terapeutica-hay-manipulacion-y-fraude-en-ensayos-clinicos-de-la-industria-farmacéutica/> (acesso gratuito em espanhol)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (4)*

Participam pela revista da Associação de Acesso Justo aos Medicamentos, Fernando Lamata e Ángel María Martín.

No dia 18 de abril, o Prof. Joan Ramon Laporte, catedrático aposentado de Terapêutica e Farmacologia Clínica da

Universidade Autônoma de Barcelona e ex-chefe do Serviço dessa especialidade no Hospital Vall d’Hebron, em Barcelona, manteve uma conversa por videoconferência com Ángel María Martín Fernández-Gallado, inspetor farmacêutico do Serviço de Saúde de Castilla La Mancha e membro da Comissão de Redação

desta revista, e Fernando Lamata, presidente da Comissão Editorial.

Laporte trouxe inúmeras reflexões contidas em seu último livro, “Crônica de uma sociedade intoxicada”, no qual, sem abrir mão do rigor do método científico, faz uma excelente divulgação sobre o estado da questão em torno dos Ensaios Clínicos fraudulentos e da falta de acompanhamento dos efeitos adversos dos medicamentos. Por outro lado, de acordo com o lema desta revista, o acesso justo aos medicamentos, ele destacou, aproveitando a ficção de Robert Louis Stevenson sobre "O Estranho Caso de Dr. Jekyll e Mr. Hyde", que, em sua opinião, “a indústria farmacêutica sempre se comporta como o senhor Hyde, aproveitando as patentes e a Organização Mundial do Comércio para vender e vender o máximo possível, ao preço mais alto possível, sem se importar com os direitos humanos dos pacientes”.

O vídeo completo deste encontro pode ser assistido em <https://www.youtube.com/watch?v=PgTSPQsGh8s&t=14s>

Gostaria de começar pelo tema da pesquisa em medicamentos. É evidente a sua preocupação com o viés, às vezes intencional, na análise dos resultados das pesquisas, e com a adulteração desses dados. Qual é a dimensão do problema, quais são os efeitos e as possíveis soluções?

Joan-Ramon Laporte

Muito obrigado à revista pela oportunidade desta entrevista. Você me pergunta quais são os efeitos dessa adulteração dos resultados da pesquisa clínica. Talvez, antes de falar sobre o que eu acredito serem os efeitos, que podem ser muitos, vale a pena lembrar, como faço no livro, que as perguntas da ciência não são neutras.

Diz-se que o método científico é neutro, mas é importante destacar que o método científico é neutro dentro de um trabalho ou de um projeto de pesquisa quando ele é bem desenhado e realizado. Mas as perguntas nunca são neutras. As perguntas da pesquisa são formuladas pelo promotor da pesquisa. O pesquisador, então, as transforma em perguntas práticas para obter respostas concretas a questões mais específicas. Por exemplo, se o promotor é uma empresa farmacêutica, a pergunta é: "Meu medicamento é mais eficaz do que os dos concorrentes potenciais?" ou "É mais eficaz e seguro?" E o pesquisador transforma isso em um desenho de ensaio clínico, que tem perguntas mais específicas do que as que podem ser formuladas inicialmente pelo promotor. Como o principal promotor dos Ensaios Clínicos no mundo é a indústria farmacêutica, as perguntas da pesquisa clínica com medicamentos vêm, poderíamos dizer, enviesadas. Em todo caso, são formuladas por quem tem interesse em vender medicamentos, e não tanto por quem está interessado em se curar ou evitar uma determinada doença.

Quais são as consequências? A primeira, que me parece gravíssima e muito complicada, e que depois se traduz em outros aspectos, é que não podemos confiar na pesquisa publicada. Os Ensaios Clínicos publicados em revistas de prestígio, que até alguns anos atrás considerávamos confiáveis (não porque contavam tudo, mas pelo menos porque nos diziam que os ensaios eram revisados por pares, que apenas dois ou três por

cento dos trabalhos apresentados a uma revista eram finalmente aceitos), davam uma ideia de pureza e qualidade que é falsa.

Ou seja, o que se demonstrou é que isso é mais ou menos o que aconteceu com o Vioxx, com o rofecoxibe, que você mencionou antes, cujos riscos cardiovasculares eram conhecidos um ano antes de sua comercialização. Esses riscos eram conhecidos em 1999, mas a empresa os escondeu, acredito que com a colaboração da FDA, porque foi demonstrado que a FDA também tinha conhecimento desde o momento em que aprovou o medicamento. A empresa continuou sabendo, mas escondeu, e isso, que parecia um enorme escândalo, se tornou uma prática generalizada. Também vieram à tona, aliás, as irregularidades na pesquisa sobre o desenvolvimento do medicamento concorrente do rofecoxibe, o celecoxibe. Entre 2000 e 2005, também foi revelado o fraude nas pesquisas com antidepressivos, ou melhor, com fármacos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), porque não são especificamente antidepressivos, não são antagonistas de nada específico que ocorra na depressão, e aí começou-se a suspeitar que o fraude era mais do que anedótico.

Há uma iniciativa na qual estão envolvidos Peter Doshi, editor do British Medical Journal, e, por exemplo, Juan Ertivi, de Pamplona, que tenta restaurar Ensaios Clínicos de novos medicamentos (Iniciativa RIAT), que explico no livro. O que esses pesquisadores fazem é solicitar aos autores dos Ensaios Clínicos que lhes forneçam o conjunto de dados de cada um dos pacientes participantes. Quando se realiza um ensaio clínico, a própria empresa (“o promotor”) elabora um relatório de estudo clínico, muito mais detalhado do que os artigos publicados, que pode ter entre 50 e 2.000, ou até 4.000 páginas.

O que os pesquisadores da RIAT pedem não é apenas o relatório clínico, mas também os dados individuais de cada paciente participante no ensaio clínico. E os resultados são alarmantes: em quase todos os Ensaios Clínicos que revisaram, identificaram não pequenos detalhes, mas irregularidades de grande magnitude. Vou dar o exemplo mais recente.

Vocês devem ter ouvido falar que para os pacientes que não reduzem suficientemente o colesterol com estatinas, agora são recomendados anticorpos monoclonais: alirocumabe e evolocumabe. Pois bem, a Iniciativa RIAT revisou o ensaio clínico sobre o evolocumabe, que é o mais vendido, e concluiu que, ao contrário do que foi dito no artigo publicado no New England Journal of Medicine e no resumo do artigo, os pacientes que foram aleatorizados para o placebo tiveram mais mortes cardíacas e também mais mortes por qualquer causa, e isso não foi mencionado no artigo publicado. O único que dizia o ensaio publicado era que o colesterol diminuía mais nos pacientes tratados com evolocumabe. Bem, quando os dados são publicados de maneira seletiva, quando são manipulados, quando os códigos diagnósticos são alterados, quando partes importantes dos resultados são omitidas, estamos diante de um problema gravíssimo. Como diz Richard Smith, não podemos confiar na pesquisa publicada porque é seletiva, manipulada e fraudulenta.

E isso, o que implica? você me perguntava. Para começar, implica uma crise de confiança no que foi erroneamente chamado de Medicina Baseada em Evidências, que coloca os Ensaios Clínicos no topo da pirâmide da “evidência”, entre aspas, ou no poder de convicção das provas.

Diz-se que os Ensaios Clínicos são metodologicamente mais confiáveis do que os estudos observacionais, porque há randomização, mas, na realidade, a partir do momento em que um ensaio clínico é fraudulento, nada disso tem valor. O castelo construído pela Medicina Baseada em Evidências desmorona, com todas as consequências que essa conclusão possa ter.

Além disso, há outras consequências.

Sempre julgamos os medicamentos, pelo menos nós, farmacologistas clínicos, com base em quatro critérios, que também foram adotados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para sua classificação e listas de medicamentos essenciais: primeiro, a eficácia demonstrada em Ensaios Clínicos; segundo, a segurança avaliada na farmacovigilância; terceiro, a conveniência ou comodidade do tratamento, ou seja, menos doses por dia, via oral em vez de via parenteral, etc.; e, quarto, o custo.

Se os dados sobre eficácia não são confiáveis, ou como podemos comentar depois, ou como menciono no livro, os dados de farmacovigilância também não são confiáveis devido à falta de transparência e de pesquisa, os pilares da avaliação de medicamentos, como os entendemos nos últimos 50 ou 60 anos, entram claramente em crise.

Outra consequência é que o desenvolvimento clínico dos medicamentos, e acredito que o desenvolvimento básico também,

está nas mãos das empresas. Isso já sabíamos, mas o que ficou muito claro para mim ao revisar os materiais para escrever o livro é que não é possível verificar os resultados detalhados sobre a maioria dos medicamentos além dos artigos publicados, porque os dados ficam sob o controle das empresas. Na Europa, a Agência Europeia de Medicamentos nem sequer os examina e aceita os dados que as empresas apresentam como bons. A FDA os examina, mas muitas vezes não divulga o que encontra, como explico com vários exemplos no livro.

Finalmente, talvez para responder à sua pergunta sobre o que pode ser feito, eu diria que há uma pequena luz de esperança. A nova diretiva de Ensaios Clínicos da União Europeia de 2014, que parece ter entrado em vigor em 2020 ou 2021, abre a possibilidade de transparência, porque exige que todos os resultados individuais de todos os pacientes que participaram de Ensaios Clínicos de medicamentos autorizados pela Comissão Europeia, a partir do ano de entrada em vigor, sejam públicos e estejam à disposição de quem quiser revisá-los. Isso é um avanço, mas é um avanço que já sentencia que não vamos conhecer os resultados dos Ensaios Clínicos sobre medicamentos autorizados antes de 2021, que são os que estamos usando atualmente. Portanto, é uma vitória, mas é uma pequena vitória em um mar de falta de transparência, de opacidade e, eu diria também, em termos mais gerais, de negação da ciência. A primeira condição exigida pelo método científico, que os resultados sejam reproduzíveis com um novo experimento, é a transparência. A partir do momento em que não há transparência, é difícil falar realmente de ciência.

‘Um “placebo” reatogênico e a ética do consentimento informado em ensaios clínicos da vacina Gardasil HPV: um estudo de caso da Dinamarca’. (*A Reactogenic “placebo” and the Ethics of Informed Consent in Gardasil HPV Vaccine Clinical Trials: A Case Study from Denmark*).

Tomljenovic, Lucija and McHenry, Leemon B

International Journal of Risk & Safety in Medicine, 2024;35(2):159-180.

<https://content.iospress.com/download/international-journal-of-risk-and-safety-in-medicine/jrs230032?id=international-journal-of-risk-and-safety-in-medicine%2Fjrs230032> (acesso gratuito em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2 (4)

Tags: Ensaios de vacina contra HPV, grupos de controle, seleção de tratamento para o grupo de controle, mascaramento da toxicidade de um medicamento experimental, toxicidade do tratamento para o grupo de controle, consentimento informado em ensaios clínicos

Resumo

Antecedentes: As diretrizes de ética médica exigem que os investigadores e patrocinadores de Ensaios Clínicos informem os participantes sobre todos os potenciais riscos conhecidos e associados aos produtos médicos em investigação, e que obtenham seu consentimento livre e informado. Essas diretrizes também exigem que a pesquisa clínica seja desenhada de forma a minimizar danos e maximizar benefícios.

Objetivo: Examinar a justificativa científica da Merck para o uso de um “placebo” reatogênico contendo alumínio nos Ensaios Clínicos de pré-licenciamento da vacina Gardasil contra o HPV.

Métodos: Examinamos o formulário de consentimento informado e o folheto de recrutamento para o ensaio da vacina Gardasil FUTURE II conduzido na Dinamarca; além disso, entrevistamos vários participantes do ensaio FUTURE II e seus médicos. Também revisamos a documentação regulatória

relacionada ao processo de aprovação da vacina Gardasil e as diretrizes sobre avaliação de adjuvantes usados em vacinas humanas.

Resultados: Constatou-se que o fabricante da vacina, Merck, fez várias declarações imprecisas aos participantes do ensaio, comprometendo seu direito ao consentimento informado. Primeiro, embora o protocolo do estudo listasse o teste de segurança como um dos objetivos principais, o folheto de recrutamento enfatizou que o FUTURE II não era um estudo de segurança e que a vacina já havia sido comprovada como segura. Segundo, o material publicitário do ensaio e os formulários de consentimento informado afirmavam que o placebo era salino ou uma substância inativa, quando, na verdade, continha o adjuvante altamente reatogênico de alumínio da Merck, que não parece ter sido adequadamente avaliado quanto à segurança. Vários participantes do ensaio experimentaram sintomas crônicos incapacitantes, incluindo alguns que foram randomizados para o grupo de “placebo” com adjuvante.

Conclusão: Em nossa opinião, a administração de um placebo reativo nos Ensaios Clínicos da Gardasil não trouxe nenhum

benefício possível, expôs desnecessariamente os sujeitos do estudo a riscos e, portanto, foi uma violação da ética médica. O uso rotineiro de adjuvantes de alumínio como "placebos" em

Ensaios Clínicos de vacinas é inadequado, pois impede a descoberta de sinais de segurança relacionados à vacina.

A Declaração de Helsinque e a proteção dos participantes da pesquisa

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (4)

Tags: proteger o participante em Ensaios Clínicos, consentimento informado, falsa promessa de proteger o paciente, adesão aos protocolos de Ensaios Clínicos, revisão da Declaração de Helsinque, contradições na Declaração de Helsinque, pesquisa e prática médica

Em um artigo recente publicado no JAMA [1], Menikoff chama a atenção para parágrafos da Declaração de Helsinque que não são coerentes com a forma como os experimentos biomédicos (ou Ensaios Clínicos) são conduzidos e sugere aproveitar a revisão em curso para abordar essas inconsistências.

Segundo Menikoff, a Declaração de Helsinque foi escrita pensando na ética médica, que pressupõe que o médico tem a obrigação de fazer o melhor para o paciente e evitar causar danos. No entanto, esses dois princípios nem sempre são cumpridos quando o médico está realizando pesquisa e sua prioridade é responder à pergunta da pesquisa.

Quando o objetivo do médico é responder a uma pergunta de pesquisa, nem sempre se faz o que é melhor para o participante da pesquisa, pois é necessário seguir um protocolo e randomizar os pacientes – o que pode levar alguns a receber tratamentos inferiores ao padrão de cuidado. Além disso, não é possível individualizar o tratamento, e às vezes são solicitados exames clínicos – alguns dos quais podem ser arriscados – que o participante não precisa. Além disso, os resultados da pesquisa nem sempre são divulgados. Por isso, é necessário estabelecer parâmetros éticos, caso contrário, o pesquisador pode agir de maneira antiética ou até mesmo ilegal.

O conjunto de regras éticas para os projetos de pesquisa deve encontrar um equilíbrio entre o que é necessário para responder a uma pergunta de pesquisa e a prioridade do bem-estar dos participantes – ou seja, dentro de certos limites, na pesquisa podem ser realizadas ações que talvez não sejam do interesse dos participantes. Isso não é um tema controverso; trata-se de uma prática aceita. No entanto, a seção 8 da Declaração de Helsinque afirma: "Embora o objetivo principal da pesquisa médica seja gerar novos conhecimentos, esse objetivo nunca pode prevalecer

sobre os direitos e interesses dos sujeitos de pesquisa individuais". Cumprir com esse preceito é incompatível com a realização de pesquisas. Menikoff argumenta que a versão revisada deveria dizer: "Dado que o propósito principal da pesquisa médica é gerar novos conhecimentos, esse objetivo, em muitos casos, terá prioridade sobre os interesses individuais dos sujeitos de pesquisa".

Há outros parágrafos na Declaração (Seção 33) que reconhecem que, em algumas circunstâncias, os participantes da pesquisa podem receber um atendimento que é "menos eficaz que a intervenção melhor comprovada", modificando assim a afirmação mais geral de sempre priorizar os interesses dos participantes da pesquisa. De fato, a própria declaração provocou debates que ajudaram a esclarecer as circunstâncias em que as necessidades da pesquisa podem prevalecer sobre os interesses dos participantes. Mas, exceto pela seção sobre placebos e algumas outras disposições relacionadas a circunstâncias limitadas (como a seção 28 sobre pesquisa com participantes incapacitados para a tomada de decisões), as palavras da declaração não sugerem que o amplo mandato da seção 8 não deva ser interpretado literalmente.

Segundo Menikoff, é importante corrigir a seção 8 porque facilita a transmissão de uma mensagem falsa por parte dos pesquisadores, de que os interesses do paciente estão acima dos da pesquisa, agravando o engano terapêutico, o que torna o consentimento informado ainda mais problemático.

Menikoff conclui dizendo que é hora de ir além do mero reconhecimento ocasional de que essa é uma idiossincrasia aceitável da declaração, e, em vez disso, trabalhar para substituir essa declaração por sua mensagem correta, e diametralmente oposta.

Fonte Original

1. Menikoff J. Protecting Participants Is Not the Top Priority in Clinical Research. JAMA. 2024;332(3):195–196. doi:10.1001/jama.2024.7677 <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2820280>

Posição da Redbioética sobre a Declaração de Helsinque 2024: pequenos avanços, mas a continuação de grandes retrocessos históricos. (*Posición de Redbioética sobre la Declaración de Helsinki 2024: pequeños avances, pero la continuación de grandes retrocesos históricos**)

Redbioética UNESCO, O. DOI [10.5281/zenodo.14017429](https://doi.org/10.5281/zenodo.14017429). (acesso livre em espanhol)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (4)*

Tags: Declaração de Helsinque 2024, Ética em pesquisa médica, Redbioética/UNESCO, Uso de placebo em ensaios clínicos, Direitos humanos na pesquisa, Proteção de participantes vulneráveis, Avanços e retrocessos éticos, Regulação de intervenções não comprovadas

No sábado passado, 19 de outubro de 2024, durante a 75ª Assembleia Geral da Associação Médica Mundial (AMM), realizada em Helsinque, foi adotada a nova versão da Declaração de Helsinque (DH). A Redbioética/Unesco participou das consultas públicas dessa revisão, apresentando uma série de recomendações* para elevar os padrões éticos da pesquisa

médica, especialmente em contextos de vulnerabilidade. No entanto, a maioria dessas recomendações não foi aceita, e poucas foram parcialmente incorporadas no documento final. Embora alguns pequenos avanços tenham sido alcançados, os grandes retrocessos históricos permanecem, como a flexibilidade no uso do placebo, comprometendo a proteção efetiva dos direitos humanos e a equidade na pesquisa médica em nível global. Entre os pontos que representam um avanço positivo na nova DH está a inclusão de novos atores no campo da pesquisa. Embora tradicionalmente direcionada aos médicos, a DH agora recomenda que seus princípios também se apliquem às equipes de pesquisa e às organizações (§2). Esse avanço amplia a responsabilidade ética, promovendo uma maior conscientização sobre a proteção dos participantes.

A versão de 2024 da DH passou a reconhecer mais explicitamente as desigualdades estruturais na pesquisa médica, destacando a importância do envolvimento significativo dos participantes e de suas comunidades em todas as fases da pesquisa (§6). Isso representa um passo à frente no sentido aspiracional de promover a justiça social. No entanto, seriam necessários avanços mais significativos no uso do placebo e no acesso pós-ensaio para aumentar a viabilidade dessa aspiração.

Outro avanço foi o reconhecimento de que intervenções não comprovadas na prática terapêutica nunca devem ser utilizadas para contornar as proteções éticas estabelecidas pela DH. A Declaração agora estabelece que o uso clínico de intervenções não comprovadas deve ser objeto de pesquisa para avaliar sua segurança e eficácia (§34).

No entanto, as sugestões da Redbioética/Unesco não foram plenamente incorporadas, particularmente aquelas que buscavam aumentar o rigor em áreas sem regulamentação clara. Entre as recomendações não aceitas estão a revisão obrigatória por comitês de ética em contextos sem regulamentação, a criação de um esquema abrangente de monitoramento da segurança e eficácia com coleta contínua de dados, e a exigência de que estudos observacionais sejam reportados aos comitês de ética. A ausência dessas medidas cria lacunas que podem comprometer a supervisão adequada do uso de intervenções não comprovadas, especialmente em contextos de crise de saúde pública, colocando em risco a segurança dos participantes nas pesquisas.

Apesar desses pequenos avanços, a DH de 2024 manteve grandes retrocessos históricos, enfraquecendo o que poderia ter sido um marco para melhorar e ampliar a proteção dos participantes de pesquisa em todo o mundo. De certa forma, persistem práticas que podem favorecer os "duplos padrões", onde pesquisas inaceitáveis em países ricos continuam a ser realizadas em nações periféricas.

Entre esses retrocessos está a ausência de restrição ao uso de placebos. A Redbioética/Unesco havia proposto que o uso de placebos fosse permitido em ensaios clínicos apenas quando não

houvesse um comparador comprovado, eficaz e seguro. No entanto, a versão final da DH mantém a flexibilidade no uso de placebos, permitindo sua aplicação em circunstâncias metodologicamente justificáveis, mesmo quando já existem tratamentos eficazes, o que contradiz o artigo que estabelece que os interesses dos participantes estarão sempre acima dos da ciência e da sociedade. Esse ponto já havia sido abordado de maneira mais rigorosa na versão de 2000 da Declaração, que oferecia a maior proteção aos participantes quanto ao uso de placebos e ao acesso pós-ensaio.

A questão do acesso garantido às intervenções comprovadas como seguras e eficazes também foi tratada de forma insuficiente. A Redbioética/Unesco havia sugerido que os participantes continuassem a ter acesso às intervenções após o término do estudo, com estratégias científicas e éticas implementadas para garantir o acesso no sistema de saúde pública das comunidades anfitriãs, financiadas pelos patrocinadores. Embora a DH reconheça essa necessidade, as estratégias propostas para garantir esse acesso foram deixadas em aberto, sem um compromisso claro de implementação por parte dos patrocinadores.

Isso enfraquece a justa distribuição dos resultados da pesquisa, em contradição com os princípios defendidos pela Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos da Unesco, que destaca que os benefícios da pesquisa científica devem ser distribuídos de forma equitativa entre todas as sociedades, especialmente com os países em desenvolvimento.

A Redbioética/Unesco continuará trabalhando para que futuras revisões da DH abordem essas lacunas e elevem os padrões éticos globais, para que a pesquisa médica seja realizada de maneira justa e equitativa, especialmente nos países mais pobres, onde muitas pesquisas da indústria biomédica, especialmente das grandes corporações farmacêuticas, são terceirizadas para reduzir custos, enquanto o acesso a essas terapias não está disponível nem acessível.

(*) As opiniões aqui expressas são de responsabilidade da Redbioética, não refletindo necessariamente as da UNESCO e não devem comprometer a organização de forma alguma. As denominações empregadas e a forma como os dados aparecem não implicam, por parte da UNESCO ou da Redbioética, qualquer julgamento sobre a condição jurídica de países, territórios, cidades, pessoas, organizações, zonas ou suas autoridades, nem sobre a delimitação de suas fronteiras ou limites.

Fonte Original

Redbioética UNESCO. Posición de Redbioética sobre la Declaración de Helsinki 2024: pequeños avances, pero la continuación de grandes retrocesos históricos. Outubro de 2024. DOI: 10.5281/zenodo.14017429

Manifesto de Helsinque de um Grupo Independente de Partes Interessadas para Expandir o Impacto da Revisão de 2024 da Declarao de Helsinque da WMA (*Helsinki Statement from an Independent Stakeholders' Group to Expand the Impact of the 2024 Revision of the WMA Declaration of Helsinki*)

Clinical Evaluation. 2024;52. http://cont.o.oo7.jp/52pop/HelsinkiStatement_18Oct24_final.pdf (Disponível em inglês)

Traduzido por Salud y Farmacos, publicado em *Boletim Farmacos: Ensaio s Clínicos* 2024; 2 (4)

Tags: Declarao de Helsinque 2024, tica em pesquisa, proteo de participantes de pesquisa, uso de placebo em ensaios clínicos, acesso pós-ensaio

Gostaríamos de parabenizar a Associao Médica Mundial (WMA) pelo 60 aniversário da Declarao de Helsinque (DoH) desde sua primeira adoo em 1964.

As revisões significativas na DoH de 2024 incluem, mas não se limitam, aos itens listados abaixo. Instamos todos os envolvidos em pesquisas com seres humanos a considerarem cuidadosamente os novos princípios éticos acordados, particularmente os destacados a seguir, em todos os ambientes de pesquisa e de revisão de pesquisas para sua implementao e adesão:

1. Em toda a Declarao, a expressão "sujeitos de pesquisa" foi substituída por "participantes de pesquisa".
2. Embora as recomendaes sejam direcionadas aos médicos, seu escopo deve ser igualmente aplicado a não médicos, equipes de pesquisa e organizaes. (§2)
3. Em reconhecimento às "várias desigualdades estruturais" na pesquisa, consideraes sobre benefícios, riscos e nus devem ser reforçadas. (§6)
4. O envolvimento significativo com os participantes e suas comunidades  fundamental e deve ser exigido em todas as fases da pesquisa. (§6)
5. Os princípios da Declarao também devem ser mantidos durante crises de saúde pública. (§8)
6. A natureza contextual e dinâmica da vulnerabilidade deve ser reconhecida, e  importante enfatizar que a exclusão dos vulneráveis pode agravar sua vulnerabilidade. Portanto, sua inclusão em pesquisas que visem beneficiá-los deve ser promovida, com proteo adequada. (§19, 20)
7. As funes dos comitês de tica em pesquisa foram fortalecidas, e o comitê deve estar familiarizado com o contexto local e incluir pelo menos um membro do público em geral. (§23)
8. As preferências e valores dos participantes incapazes de decidir sobre a participao devem ser considerados no processo de decisão sobre sua participao na pesquisa. (§28)
9. Dados ou amostras provenientes da pesquisa devem ser tratados em conformidade com a "Declarao de Taipei" sobre Bancos de Dados de Saúde e Biobancos. (§32)
10. O uso clínico de uma interveno não comprovada nunca deve ser realizado para contornar a proteo estabelecida na DoH e deve ser objeto de pesquisa para avaliar segurança e eficácia. (§34)

Em particular, expressamos nossa preocupao pelo fato de os itens abaixo terem sido rejeitados após discussões durante o processo de revisão. Esperamos que esses princípios éticos sejam acordados pelas partes interessadas relevantes, suas instituies ou organizaes e jurisdies, e implementados em ambientes de pesquisa e de revisão de pesquisas, sendo conseqüentemente refletidos em futuras revisões da DoH:

1. Todos os textos devem ser escritos em linguagem simples e compreensível para os participantes da pesquisa.
2. O "valor social" da pesquisa já foi incorporado a políticas em várias jurisdies e diretrizes. Ele está em consonância com a noo de que o propósito da pesquisa "nunca prevalece sobre os direitos e interesses dos participantes individuais". Assim, o valor social deve ser reforçado para implementar a pesquisa como co-criao e compartilhar benefícios por meio do engajamento comunitário.
3. O uso de placebo em ensaios clínicos só pode ser aceitável quando não houver um comparador eficaz e seguro comprovado. A cláusula de placebo deve estar em conformidade com o princípio fundamental da DoH de que o propósito da pesquisa "nunca prevalece sobre os direitos e interesses dos participantes individuais". Alguns signatários são a favor da linguagem do CIOMS de 2016, ou seja, em circunstâncias excepcionais, o placebo pode ser usado mesmo quando há um comparador ativo, se o atraso ou a reteno da interveno estabelecida e eficaz resultar em um aumento não superior ao risco mínimo para o participante, e os riscos forem minimizados, incluindo o uso de procedimentos eficazes de mitigao.
4. Ao final do ensaio, os participantes que ainda precisem de intervenes comprovadamente seguras e eficazes devem ter acesso a elas garantido pelo(s) patrocinador(es). Além disso, para enfrentar as disparidades de saúde, estratégias científicas sólidas e ticas para garantir o acesso no sistema de saúde pública devem ser implementadas na comunidade anfitriã e, principalmente, para aqueles em necessidade em qualquer lugar
5. A disseminao dos resultados da pesquisa e a transferência de tecnologia dos produtos resultantes de pesquisas com seres humanos devem ser reconhecidos como bens públicos, de modo que a transparência seja garantida e todos possam ter acesso justo e equitativo aos resultados e benefícios da pesquisa.

Consideraes Finais:

A DoH de 2000 apresentou a maior proteo para os participantes de pesquisa em termos de uso de placebo e acesso pós-ensaio. Como a DoH tem sido, por muito tempo, uma força impulsora e um documento respeitado para a tica em pesquisa com seres humanos, a WMA deve buscar o ideal dos mais altos padrões éticos aplicados globalmente.

Colaboraremos para fortalecer os princípios éticos de pesquisa com a participao igual de todas as partes interessadas relevantes, incluindo a sociedade civil. Em relao  versão de 2024 da DoH, apresentamos a proposta atual visando maximizar o impacto tico da DoH na prática de pesquisa, no processo de revisão de pesquisas e na proteo de participantes em todo o mundo.

Fonte Original

Helsinki Statement from an Independent Stakeholders' Group to Expand the Impact of the 2024 Revision of the WMA Declaration of Helsinki. *Clinical Evaluation*. 2024;52. Online publication on Oct 18, 2024.

Available: http://cont.o.oo7.jp/52pop/HelsinkiStatement_18Oct24_final.pdf

Protocolos de pesquisa não éticos em câncer: por que ensaios clínicos nem sempre são a melhor opção para pacientes

(*Unethical Cancer Study Designs: Why Clinical Trials Aren't Always Best for Patients*)

Manni Mohyuddin

Oncology News Central, 24 de junho de 2024

<https://www.oncologynewscentral.com/article/unethical-cancer-study-designs-why-clinical-trials-arent-always-best-for-patients>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2 (4)

Tags: desempenho de los Ensaos Clínicos, ventajas de participar en Ensaos Clínicos, equipoise, equiponderación, CASSIOPEIA

Quando comecei minha especialização em hematologia-oncologia, ouvi repetidamente este mantra: 'O melhor tratamento para um paciente com câncer é um ensaio clínico.' Naquele momento, eu ainda não tinha desenvolvido o senso de ceticismo e as habilidades (rudimentares) de avaliação crítica que a especialização me ensinaria, então aceitei isso como uma verdade. Após alguns anos difíceis vendo os ganhos marginais e a toxicidade incrível que algumas novas terapias contra o câncer oferecem, e depois de aprender um pouco sobre como avaliar criticamente a literatura científica, minha perspectiva mudou. Hoje, acredito que um ensaio clínico não é necessariamente o melhor tratamento para alguém com câncer e que cada ensaio clínico deve ser analisado por seus próprios méritos.

El ensayo clínico aleatorizado moderno no está necesariamente diseñado para responder a las preocupaciones más apremiantes o a las preguntas relacionadas con la equiponderación (*equipoise*). La mayoría de los ensayos están patrocinados por la industria y sirven principalmente para que se autorice la comercialización del medicamento en cuestión, o para fortalecer aún más su uso entre las diferentes opciones terapéuticas. Esto genera incentivos.

Al inicio de un ensayo clínico, la compañía ya ha invertido mucho dinero en un medicamento y, por lo general, está interesada en que se apruebe. El estudio a menudo termina siendo una formalidad que se debe cumplir para obtener la aprobación regulatoria, no necesariamente para responder preguntas sobre qué régimen de tratamiento es mejor usar en la práctica. Algunos ejemplos relacionados con el tratamiento del mieloma lo ilustran bien.

Tomemos, por ejemplo, el ensayo BOSTON, que fue un ensayo aleatorizado que comparó el selinexor/bortezomib/dexametasona con bortezomib/dexametasona. Comenzó a inscribir participantes en 2017, cuando ya se tenían suficientes datos que mostraban que tres medicamentos funcionan mejor que dos. Incluso se había demostrado que otro régimen de tratamiento con dos fármacos era superior al bortezomib/dexametasona. Sin embargo, se eligió un tratamiento de efectividad baja con dos fármacos para el grupo control. Este ejemplo no es una instancia única; Un estudio ha demostrado que este tipo de ensayos en los que el grupo control es claramente poco ético se utilizan mucho, en particular en el caso del mieloma y en la oncología en general. Quizás lo más trágico es que los mismos investigadores que realizan estos ensayos a menudo ya han demostrado que el mismo brazo control es inferior en un ensayo previo.

Otro ejemplo trágico es el ensayo CASSIOPEIA. Ya en 2012 se sabía que el uso de lenalidomida después del trasplante mejoraba la supervivencia libre de progresión. Sin embargo, CASSIOPEIA evaluó el papel de daratumumab como terapia de mantenimiento después del trasplante, utilizando como criterio primario de valoración de supervivencia libre de progresión y la observación en el grupo de control. Este ensayo asignó aleatoriamente a los pacientes a observación a partir de 2016, cuatro años después de que se supiera que la lenalidomida mejoraba la supervivencia libre de progresión, y continuó haciéndolo hasta junio de 2018.

Hemos creado una burocracia elaborada, con Comités de Ética em Pesquisa y supervisión regulatoria. Y, sin embargo, estos ensayos siguen inscribiendo a pacientes y nuestros pacientes siguen sufriendo. ¡Qué farsa!

Si crees que se trata de un fenómeno del pasado, se está realizando un ensayo clínico similar. El estudio, patrocinado por la compañía que fabrica daratumumab, está inscribiendo a pacientes recién diagnosticados con mieloma en un ensayo y no está administrando daratumumab (o terapia cuádruple) al brazo control. Esto, a pesar de que la evidencia que ha publicado la misma compañía demuestra que el suministro temprano de daratumumab provee dos años adicionales de supervivencia.

Semejante ensayo revela una hipocresía inherente. O bien la compañía cree que su propio análisis previo es incorrecto y que el daratumumab no mejora la supervivencia, o bien está condenando intencionalmente a los pacientes a menos años de supervivencia al impedir que los pacientes en el grupo de control reciban su medicamento.

Un último giro trágico de la historia: la correspondencia reciente por correo electrónico del patrocinador/equipo del estudio enfatiza que necesitamos reclutar a más afroamericanos en este ensayo. Esto habla de lo mal que está el sistema. Nos importa más inscribir a una proporción adecuada de afroamericanos en un ensayo fallido y poco ético que arreglar el ensayo en sí.

Aunque sigo agradecida por todo el progreso que hemos logrado en la atención del cáncer, ahora creo firmemente que, en muchas situaciones, un ensayo clínico no es la mejor opción para mis pacientes. Odio terminar con una nota tan desmoralizadora. Sin embargo, el primer paso hacia el largo camino de rectificar este problema es reconocerlo, lo que espero sinceramente que este artículo ayude a lograr.

Comitês de Ética em Pesquisa

Os CEPs não avaliam o mérito científico das propostas

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (4)

Tags: desempenho dos CEPs, validade científica dos Ensaios Clínicos, capacidade dos CEPs para avaliar a metodologia dos Ensaios Clínicos, transparência dos CEPs

Um artigo publicado no *Statnews* [1] afirma que os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) dos EUA, conhecidos como *Institutional Review Boards* (IRB), não protegem os interesses dos participantes em Ensaios Clínicos porque não avaliam o mérito científico dos protocolos que revisam. Os autores do artigo revisaram a literatura sobre estudos de desempenho dos CEPs, e conduziram estudos e pesquisas sobre seu funcionamento.

Um estudo qualitativo de entrevistas, realizado em 2023 com presidentes e membros experientes dos IRBs, revelou que os membros dos CEPs frequentemente consideram que avaliar o mérito científico dos estudos está fora de seu escopo [2]. Quando os autores do artigo publicado no *Statnews* [1] conversaram com presidentes e membros de CEPs ao longo desta pesquisa, ouviram repetidamente que o mérito científico do estudo em avaliação está fora de seu alcance, e que ferramentas ou técnicas para auxiliar os CEPs a realizar avaliações científicas rigorosas não eram de interesse. Um dos autores observou as deliberações de um CEP e ouviu declarações como: “Posso dizer que isto é ciência de baixa qualidade, mas se os pesquisadores querem se arriscar, não é minha responsabilidade impedi-los.”

Ao revisar as diretrizes e os padrões de funcionamento de uma coorte de CEPs nos EUA, os autores encontraram pouca evidência de que esses comitês avaliam o rigor científico dos estudos propostos.

Portanto, apesar das regulamentações que deixam claro que é necessária uma avaliação do mérito científico [3] e que os CEPs têm o dever de proteger os participantes de ensaios de baixa qualidade, a evidência mostra que os CEPs não cumprem essa obrigação. Não se deve recrutar pessoas para participar em ensaios cujos métodos científicos não são capazes de responder à hipótese proposta. Isso constitui uma traição à confiança que os voluntários do ensaio depositam na empresa de pesquisa.

Em 2023, a *Government Accountability Office* (GAO) dos EUA publicou os resultados de uma investigação sobre a supervisão dos CEPs [4]. A GAO descobriu que os CEPs têm operado essencialmente sem supervisão externa. Nem os reguladores governamentais que supervisionam os CEPs, nem as instituições onde estão localizados verificam se estão protegendo a saúde e os interesses dos voluntários.

A GAO também observou a falta de padrões claros sobre como os CEPs devem ser avaliados para verificar se realmente

cumprem seu mandato de proteger os interesses dos participantes e salvaguardar a integridade da pesquisa.

Vale destacar que este relatório não incluiu recomendações para que os CEPs avaliem o mérito científico, o que é um requisito necessário para qualquer avaliação credível dos riscos e benefícios de um ensaio clínico.

O artigo termina com duas recomendações:

1. **Ser transparentes.** Atualmente, os CEPs operam a portas fechadas. Segundo os autores, os CEPs devem tornar públicas suas deliberações, com o anonimato necessário para proteger a privacidade e os interesses de propriedade intelectual dos pesquisadores. Esta não é uma ideia nova [5].
2. **Desenvolver uma orientação sólida.** Os CEPs devem desenvolver ou adotar materiais de orientação abrangentes para avaliar o mérito científico de um ensaio. Essas diretrizes devem ser publicadas. Deve-se documentar sistematicamente que os ensaios revisados atendem a essa norma.

Segundo os autores, essas mudanças são o mínimo necessário para restaurar a confiança, que até agora tem sido abusada pelos CEPs. Até que essas mudanças sejam implementadas, os possíveis participantes do ensaio não devem presumir que a “aprovação ética” de um CEP garante que o ensaio tenha mérito científico. Pelo contrário, devem ser extremamente cautelosos com os convites para se inscreverem em Ensaios Clínicos e devem realizar sua própria pesquisa antes de se inscrever.

Fonte Original

1. Spencer Phillips Hey, Michael S. Wilkes. IRBs fail to assess trials' scientific merit, putting participants at risk. *Statnews*, July 18, 2024 <https://www.statnews.com/2024/07/18/institutional-review-boards-must-assess-trials-scientific-merit/>

Referências

2. Morrell W, Gelinas L, Zarin D, & Bierer B E. Ensuring the Scientific Value and Feasibility of Clinical Trials: A Qualitative Interview Study. *AJOB Empirical Bioethics*, 2023;14(2), 99–110. <https://doi.org/10.1080/23294515.2022.2160510>
3. Binik, A., Hey, S.P. (2019), A Framework for Assessing Scientific Merit in Ethical Review of Clinical Research. *Ethics & Human Research*, 41: 2-13. <https://doi.org/10.1002/eahr.500007>
4. United States Government Accountability Office. Highlights of GAO-23-104721, a report to congressional requesters. INSTITUTIONAL REVIEW BOARDS Actions Needed to Improve Federal Oversight and Examine Effectiveness, January 2023
5. Lynch, H. F. (2018). Opening Closed Doors: Promoting IRB Transparency. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 46(1), 145-158. <https://doi.org/10.1177/1073110518766028>

EUA: Revisão de CEP Único e Considerações sobre Contexto Local: Uma Revisão de Escopo

(*Single IRB Review and Local Context Considerations: A Scoping Review*)

Morain SR, MK Singleton, K Tsiandoulas, J. Bollinger, J. Sugarman

Ethics & Human Research 2024;46 (4): 17-26. DOI: 10.1002/eahr.500215

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/eahr.500215?campaign=woletoc>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2 (4)

Tags: riscos da avaliação por CEP único, aceleração dos Ensaios Clínicos, avaliação das condições em que os Ensaios Clínicos são realizados, avaliação centralizada de Ensaios Clínicos

Resumo

Uma das principais preocupações relacionadas à revisão de estudos multicêntricos por um único CEP, como agora exigem as políticas federais dos EUA, é se os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) levam em conta o contexto local ao fazer sua revisão e como o fazem. Foram propostos vários aspectos para considerar ao avaliar o contexto local, mas os responsáveis pela supervisão ética da pesquisa em seres humanos não concordam sobre os objetivos e o conteúdo da avaliação do contexto local, nem sobre os tipos de pesquisas para os quais a revisão por um único CEP poderia ser inadequada.

Realizamos uma revisão exploratória dos estudos publicados, comentários públicos e diretrizes federais, e identificamos cinco

objetivos implícitos na revisão do contexto local: proteger os direitos e o bem-estar dos participantes locais; garantir o cumprimento das leis e políticas aplicáveis; avaliar a viabilidade; promover a qualidade da pesquisa; e assegurar a justiça nos procedimentos.

Embora uma variedade de conteúdos relevantes tenha sido proposta, eles foram amplamente agrupados em quatro domínios: características a nível de população/participante; características do pesquisador e da equipe de pesquisa; características da instituição; e as leis estaduais e locais. As características sugeridas para a exclusão dos requisitos de um único CEP refletiam preocupações tanto de proteção quanto de eficiência. Esses achados podem ser úteis para orientar os esforços que estão sendo feitos para avaliar as implicações das políticas que exigem a revisão por um único CEP e determinar quando pode ser apropriado fazer exceções a essas políticas.

Panorama internacional da revisão ética em pesquisa biomédica

(*International scope of biomedical research ethics review*)

Mark A. Rothstein et al.

Science 2024; 385,145-147(2024).DOI:10.1126/science.adp6277

<https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.adp6277>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2 (4)

Resumo

No contexto da pesquisa biomédica com seres humanos, a revisão feita pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) das propostas de pesquisa em praticamente todos os países tem tradicionalmente focado no consentimento informado e em outras proteções para as pessoas que participam da pesquisa. No entanto, a pesquisa biomédica moderna possui implicações sociais importantes, e a ciência se globalizou, tornando-se relevante compreender se a revisão ética da pesquisa em cada país aborda tanto os problemas individuais quanto os sociais. O conhecimento das práticas em nível internacional pode promover a compreensão e sugerir possíveis inovações para

países específicos. A seguir, exploramos três questões relacionadas: (i) se a revisão ética da pesquisa biomédica considera as implicações sociais e de longo prazo da pesquisa, (ii) se os órgãos encarregados de realizar revisões éticas em pesquisa são adequados para considerar essas questões, e (iii) a viabilidade e o provável apoio para incorporar pesquisadores multidisciplinares para estudar, junto com os cientistas, as implicações sociais e de longo prazo dos protocolos. Abordamos as políticas regulatórias atuais e oferecemos comentários sobre possíveis mudanças.

Políticas, Regulamentação, Registro e Disseminação de Resultados

Chile. ISP implementa nova diretriz regulatória para a realização de estudos clínicos

Instituto de Salud Pública de Chile, 14 maio, 2024

<https://www.ispch.cl/noticia/isp-implementa-nueva-guia-normativa-para-la-realizacion-de-estudios-clinicos/>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2 (4)

No dia 7 de maio, o Instituto de Saúde Pública do Chile (ISP), através da seção de Estudos Clínicos, lançou a nova [Guia de Considerações Gerais para Estudos Clínicos](#), baseada nas diretrizes da Conferência Internacional de Harmonização. A apresentação dessa iniciativa, realizada online, contou com a participação de 239 pessoas, representantes de diversas universidades do país, comitês ético-científicos, laboratórios

farmacêuticos, organizações de pesquisa clínica, a unidade de Bioética do Ministério da Saúde (MINSAL), hospitais, clínicas e centros de pesquisa clínica em geral.

Durante o evento, foram apresentadas informações sobre os princípios e práticas aceitos internacionalmente no design e na realização de estudos, assegurando a proteção das pessoas, além

da facilitação de dados e resultados por parte das autoridades reguladoras, que devem se adequar às normas nacionais e considerar os fatores de risco críticos na qualidade e na gestão do estudo.

Nicolás Gutiérrez, químico farmacêutico e chefe da seção de Estudos Clínicos do ISP, destacou que um dos propósitos da Guia é “fornecer uma visão geral dos tipos de estudos clínicos realizados durante o ciclo de vida do produto farmacêutico e descrever os elementos do design de pesquisa que apoiam a identificação dos fatores de qualidade críticos para garantir a proteção dos participantes, a integridade dos dados, a confiabilidade dos resultados e a capacidade dos estudos de cumprir seus objetivos”.

Entre as temáticas abordadas, também foram discutidas a contribuição do paciente para o desenvolvimento de medicamentos, alguns elementos de design e fontes de dados para estudos clínicos, sua implementação, a vigilância de segurança, os relatórios, e as considerações a serem levadas em conta ao identificar fatores críticos para a qualidade, bem como os tipos de estudos clínicos que consideram esses aspectos.

Para mais detalhes sobre a nova normativa, acesse:

<https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2024/05/Res.-173-2024-GUIA-CONSIDERACIONES-GENERALES-PARA-ESTUDIOS-CLINICOS.pdf>

México. Apresenta-se modelo de parecer que otimiza e torna transparente a avaliação de Ensaios Clínicos, potencializando a pesquisa em nosso país (*Se presenta modelo de dictamen que optimiza y transparenta evaluación de Ensaios Clínicos, potenciando la investigación en nuestro país*)

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, Comunicado 66/ 2024, 14 de maio de 2024

<https://www.gob.mx/cofepris/es/articulos/nuevo-modelo-de-dictamen-que-optimiza-y-transparenta-evaluacion-de-ensaios-clinicos-potenciando-la-investigacion-en-nuestro-pais?idiom=es>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2 (4)

Cofepris apresenta novo modelo de parecer que otimiza e torna transparente a avaliação de Ensaios Clínicos, potencializando a pesquisa em nosso país:

- Reconhece os critérios e resultados de avaliação autorizados por comitês de ética, pesquisa e biossegurança apresentados pelo solicitante.
- Otimiza os trâmites de importação de insumos para a saúde necessários para pesquisas clínicas no território nacional.
- A autoridade sanitária divulgará a cédula com os critérios de avaliação para otimizar o processo e resolução.

A Comissão Federal para a Proteção contra Riscos Sanitários (Cofepris) está implementando uma série de medidas para otimizar e tornar mais transparente o processo de avaliação dos Ensaios Clínicos, agora atendidos por meio da nova Plataforma Digital de Pesquisa e Ensaios Clínicos (Digipris).

Como parte dessas ações, propõe-se um modelo de parecer que reconhece integralmente os critérios e resultados de avaliação autorizados pelos comitês de ética, pesquisa e biossegurança apresentados pelo solicitante. Além disso, os critérios de avaliação são padronizados, alinhando-se às melhores práticas de pesquisa clínica estabelecidas pela Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH, na sigla em inglês), da qual o México é membro desde novembro de 2021.

Outra medida é a otimização dos processos nos trâmites de importação de insumos de saúde necessários para uma pesquisa clínica no território nacional, agilizando o tempo de resposta para cumprir os prazos legais.

Adicionalmente, será implementado um esquema de parecer que não será interrompido por questões administrativas, como a validade de seguros, erros tipográficos ou preenchimento incorreto de formulários, pois esses aspectos não representam fatores substantivos na avaliação de protocolos de pesquisa.

Em um exercício de total transparência na regulação sanitária, será disponibilizada ao solicitante a cédula de avaliação com os critérios que serão considerados.

A Cofepris convida especialistas do setor público e privado que desenvolvem pesquisa clínica em seres humanos a submeterem pedidos de novos protocolos e alterações nos já autorizados através da Digipris.

A implementação da Plataforma Digital de Pesquisa e Ensaios Clínicos é estratégica para atrair investimentos em pesquisa e na indústria médica. O impacto real para o usuário é significativo, pois altera a dinâmica histórica da relação com a instituição reguladora.

Ensaios Clínicos são estudos realizados em humanos para identificar insumos de saúde que sejam eficazes, seguros e eficientes no diagnóstico, tratamento e/ou prevenção de doenças.

Reino Unido: Diretrizes mais rigorosas para ensaios de medicamentos

(United Kingdom Stricter guidelines for drug trials)

Patricia Reaney

Reuters, 9 de agosto de 2024

<https://www.reuters.com/article/world/uk/stricter-guidelines-for-drug-trials-idUSL07183467/>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2 (4)

Tags: Ensaios Clínicos de fase inicial, proteção de pacientes em Ensaios Clínicos, regulamentação de Ensaios Clínicos, TeGenero, danos causados pela participação em Ensaios Clínicos, TGN 1412

Especialistas emitem recomendações finais para guiar os primeiros testes de novos medicamentos em humanos. Especialistas emitiram na quinta-feira recomendações finais para orientar a forma como novos medicamentos são testados pela primeira vez em humanos, com o objetivo de proteger os pacientes e evitar a repetição de um ensaio que teve um desfecho desastroso no início deste ano.

Em março, seis homens previamente saudáveis adoeceram gravemente após receberem um medicamento experimental para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas e leucemia. A gravidade da reação ao fármaco chamado TGN 1412 gerou grande preocupação pública em relação à segurança dos testes de medicamentos experimentais de alto risco em Ensaios Clínicos.

O painel de especialistas científicos, designado pelo governo, recomendou maior cautela ao determinar a dosagem de um novo medicamento administrado pela primeira vez em humanos, o método de aplicação, o monitoramento rigoroso de qualquer reação adversa e a administração escalonada a outros voluntários. "A primeira prioridade em todos os Ensaios Clínicos deve ser a segurança, os direitos e o bem-estar dos sujeitos que participam do ensaio clínico, sejam eles voluntários saudáveis ou pacientes voluntários", afirmou o professor Gordon Duff, presidente do grupo de especialistas.

Duff, uma autoridade em medicina molecular, disse aos jornalistas que seria impossível eliminar todos os riscos no primeiro teste em humanos de um medicamento experimental. "O importante é minimizar esse risco", acrescentou.

Ciência bem feita

Os especialistas também recomendaram o estabelecimento de centros especializados para realizar os ensaios, com pessoal

especialmente treinado para identificar riscos potenciais, além de maior participação de uma série de especialistas científicos.

O relatório inclui uma nova estratégia para determinar a dose inicial mais segura de novos medicamentos a ser aplicada nos primeiros ensaios em humanos.

O ensaio TGN 1412, conduzido pela empresa biofarmacêutica privada alemã TeGenero AG, que declarou insolvência em julho, foi realizado pela empresa americana de pesquisa de medicamentos Parexel International Corp.

O TGN 1412 pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como anticorpos monoclonais, que visam proteínas específicas na superfície das células.

A condição dos voluntários que receberam o medicamento melhorou, mas ainda há preocupações com efeitos colaterais de longo prazo e problemas físicos.

Especialistas da indústria, cientistas e o advogado de três dos homens que participaram do ensaio acolheram positivamente o relatório.

"Agora é fundamental que as 22 recomendações feitas pelo comitê sejam implementadas com urgência", disse a advogada Ann Alexander.

A Associação de Bioindústria (BIA, na sigla em inglês) afirmou que revisará as recomendações e, quando necessário, desenvolverá mais diretrizes para a indústria.

"As conclusões da revisão de especialistas nos permitirão aprender com esses trágicos eventos e melhorar a proteção de pacientes e voluntários", disse Aisling Burnand, diretora executiva da BIA, em comunicado.

Resultados Diferenciais do Tratamento com Placebo em 9 Transtornos Psiquiátricos: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise

(*Differential Outcomes of Placebo Treatment Across 9 Psychiatric Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis*).

Bschor T, Nagel L, Unger J, Schwarzer G, Baethge C.

JAMA Psychiatry, maio 29, 2024. doi:10.1001/jamapsychiatry.2024.0994

<https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2818945> (acesso gratuito em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2 (4)

Tags: efeito placebo, magnitude do placebo, placebo em transtornos psiquiátricos

Pontos-Chave

Pergunta: Qual transtorno psiquiátrico exibe a maior melhora associada ao tratamento com placebo em ensaios clínicos randomizados (RCTs)?

Resultados: Esta revisão sistemática e meta-análise de 90 RCTs de alta qualidade com 9.985 participantes encontrou uma melhora significativa com o tratamento com placebo em todos os 9 transtornos, mas o grau de melhora variou significativamente entre os diagnósticos. Pacientes com transtorno depressivo maior apresentaram a maior melhora, seguidos pelos com transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), transtorno de estresse

pós-traumático (TEPT), fobia social, mania e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), enquanto pacientes com esquizofrenia foram os que menos se beneficiaram.

Significado: Estes achados podem orientar o planejamento de RCTs, a interpretação de estudos não controlados e o aconselhamento a pacientes sobre a adesão ou não a um tratamento específico.

Resumo

Importância: O placebo é a única substância avaliada sistematicamente em diversos diagnósticos psiquiátricos, mas comparações abrangentes entre diagnósticos são escassas.

Objetivo: Comparar as mudanças nos grupos de placebo em ensaios clínicos randomizados recentes e de alta qualidade para uma ampla gama de transtornos psiquiátricos em pacientes adultos.

Fontes de Dados: MEDLINE e a Cochrane Database of Systematic Reviews foram pesquisados sistematicamente em março de 2022 para encontrar as revisões sistemáticas mais recentes que atendem aos critérios de alta qualidade previamente definidos para 9 principais diagnósticos psiquiátricos.

Seleção do Estudo: A partir dessas revisões, foram selecionados os 10 RCTs mais recentes e de maior qualidade (menor risco de viés, segundo a ferramenta Cochrane de Risco de Viés) para cada diagnóstico (totalizando 90 RCTs), de acordo com critérios de inclusão e exclusão preestabelecidos.

Extração e Síntese dos Dados: Seguindo o Manual Cochrane, dois autores realizaram independentemente a busca, seleção e extração de dados. As comparações entre diagnósticos foram baseadas nos tamanhos de efeito padronizados pré e pós-

intervenção (mudança média dividida pelo desvio padrão) para cada grupo de placebo. Este estudo segue as diretrizes de relato da Meta-análise de Estudos Observacionais em Epidemiologia (MOOSE).

Desfecho e Medida Principal: O desfecho primário, tamanhos de efeito médio pré e pós-intervenção com placebo (dav) com ICs de 95% por diagnóstico, foi determinado usando meta-análises de efeitos aleatórios. Um teste Q avaliou a significância estatística das diferenças entre diagnósticos. Heterogeneidade e efeitos de estudos pequenos foram avaliados conforme necessário.

Resultados: Foram incluídos 90 RCTs com 9.985 participantes tratados com placebo. A gravidade dos sintomas melhorou com o placebo em todos os diagnósticos. Os tamanhos de efeito médio pré e pós-intervenção com placebo variaram entre os diagnósticos ($Q = 88,5$; $gl = 8$; $P < 0,001$), com o transtorno depressivo maior (dav = 1,40; IC 95%, 1,24-1,56) e o transtorno de ansiedade generalizada (dav = 1,23; IC 95%, 1,06-1,41) apresentando os maiores dav. O transtorno do pânico, TDAH, TEPT, fobia social e mania mostraram dav entre 0,68 e 0,92, seguidos por TOC (dav = 0,65; IC 95%, 0,51-0,78) e esquizofrenia (dav = 0,59; IC 95%, 0,41-0,76).

Conclusão e Relevância: Esta revisão sistemática e meta-análise encontrou que a melhora dos sintomas com o tratamento com placebo foi substancial em todas as condições, mas variou entre os 9 diagnósticos incluídos. Estes achados podem ajudar na avaliação da necessidade e justificativa ética de controles com placebo, na avaliação dos efeitos de tratamento em estudos não controlados e no aconselhamento de pacientes sobre decisões de tratamento. Estes achados provavelmente abrangem o verdadeiro efeito placebo, o curso natural da doença e os efeitos não específicos.

Atualização sobre a aplicação dos requisitos de relato para ensaios clínicos

(Update on Enforcing Reporting Requirements for Clinical Trials)

Worst Pills, Best Pills. Julho de 2024

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2 (4)

Tags: transparência dos Ensaios Clínicos, FDA exige a publicação de resultados dos Ensaios Clínicos, clinicaltrials.gov

A FDA fez pouco para garantir o cumprimento dos requisitos de notificação de Ensaios Clínicos [1]. Os requisitos básicos são simples: registrar os Ensaios Clínicos e relatar os resultados no ClinicalTrials.gov, o registro mantido pelos Institutos Nacionais de Saúde (National Institutes of Health), de acordo com a Lei de Emenda da FDA de 2007 (FDAAA ou FDA Amendment Act) e a regulamentação esclarecedora, que entrou em vigor em 2017 (a Norma Final). Segundo o FDAAA Trials Tracker, atualizado em fevereiro de 2024, apenas 16.135 (77,4%) dos 20.855 Ensaios Clínicos que cumpriram os requisitos legais relataram seus resultados [2]. Até dezembro de 2023, a FDA havia enviado apenas cinco avisos de não conformidade aos patrocinadores dos ensaios e nunca aplicou nenhuma multa a um patrocinador que não cumpriu a lei, embora tenha autoridade para fazê-lo [3].

Em fevereiro de 2023, como já discutido na edição de dezembro de 2023 do *Worst Pills, Best Pills News* [4], as Universidades

Aliadas para Medicamentos Essenciais da América do Norte (Universities Allied for Essential Medicines ou UAEM) apresentaram uma petição pública à FDA para que exigisse o cumprimento dos requisitos de notificação no ClinicalTrials.gov e aplicasse multas quando necessário [5]. Entre os pedidos específicos estava que a agência emitisse um mínimo de 250 pré-avisos de não conformidade por ano (até março de 2024, havia emitido apenas 149 desde 2013 [6]).

Um ano depois, a FDA respondeu à petição, concedendo algumas das solicitações e rejeitando outras [7]. A agência negou um pedido para aumentar seus esforços de fiscalização, concordou parcialmente com a solicitação de considerar uma nova estrutura para priorizar suas atividades de aplicação da lei e atendeu a um pedido de divulgação pública de um painel de cartas de pré-aviso de não conformidade. A FDA implementou o painel público de cartas de pré-aviso e o atualizará trimestralmente [8]. As cartas de pré-aviso exigem que a parte responsável pelo ensaio clínico corrija qualquer possível infração em até 30 dias após o recebimento da carta. Exemplos de

possíveis infrações incluem não registrar um ensaio clínico aplicável, não enviar as informações exigidas sobre o ensaio ou fornecer informações falsas ou incorretas.

A resposta da FDA inclui declarações de que "leva a sério seu papel na aplicação dos requisitos de registro e apresentação de resultados no ClinicalTrials.gov" e que esses requisitos "são importantes para sua missão de proteger e promover a saúde pública", o que é uma boa notícia [9]. No entanto, essas palavras terão pouco efeito, a menos que haja um maior cumprimento da lei.

A má notícia é que a FDA continua a enfatizar o cumprimento voluntário. Segundo a resposta da agência: "Como em todas as áreas que a FDA regula, o objetivo da Agência é alcançar o cumprimento voluntário e oportuno da lei, sem recorrer a ações legais que podem consumir muitos recursos e tempo" [10]. O tempo dirá se o cumprimento voluntário, juntamente com uma maior transparência pública sobre os esforços da FDA, serão suficientes para melhorar o registro e a notificação de resultados dos Ensaios Clínicos. Eu sou muito cético. Desde 2017, o cumprimento voluntário tem falhado repetidamente. Pode ser que, eventualmente, outra petição pública seja necessária para fazer cumprir a lei.

Referências

1. Ramachandran R, Morten CJ, Ross, JS. Strengthening the FDA's enforcement of ClinicalTrials.gov reporting requirements. *JAMA*. 2021;326(21):2131-2132. doi:10.1001/jama.2021.19773.
2. FDAAA Trials Tracker. <https://fdaaa.trialstracker.net> Accessed April 21, 2024.

3. Food and Drug Administration. ClinicalTrials.gov – notices of noncompliance and civil money penalty actions. <https://www.fda.gov/science-research/fdas-role-clinicaltrialsgov-information/clinicaltrialsgov-notices-noncompliance-and-civil-money-penalty-actions>. Accessed April 21, 2024.
4. Enforcing reporting requirements for clinical trials. *Worst Pills, Best Pills News*. 29(12): December 2023.
5. Citizens Petition from Morningside Heights Legal Services, Inc. (on behalf of Universities Allied for Essential Medicines North America) to the Food & Drug Administration for increased enforcement of the ClinicalTrials.gov reporting requirements in the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. February 27, 2023. <https://www.regulations.gov/document/FDA-2023-P-0660-0001>. Accessed April 21, 2024.
6. Food and Drug Administration. Pre-notices for potential noncompliance. <https://www.fda.gov/science-research/fdas-role-clinicaltrialsgov-information/pre-notices-potential-noncompliance#:~:text=A%20Pre%2DNotice%20informs%20a,days%20after%20receiving%20the%20letter>. Accessed April 21, 2024.
7. Response Letter from FDA OC to Morningside Heights Legal Services, Inc. (on behalf of Universities Allied for Essential Medicines North America). February 21, 2024. <https://www.regulations.gov/document/FDA-2023-P-0660-0019>. Accessed April 21, 2024.
8. Food and Drug Administration. Pre-notices for potential noncompliance. <https://www.fda.gov/science-research/fdas-role-clinicaltrialsgov-information/pre-notices-potential-noncompliance#:~:text=A%20Pre%2DNotice%20informs%20a,days%20after%20receiving%20the%20letter>. Accessed April 21, 2024.
9. Response Letter from FDA OC to Morningside Heights Legal Services, Inc. (on behalf of Universities Allied for Essential Medicines North America). February 21, 2024. <https://www.regulations.gov/document/FDA-2023-P-0660-0019>. Accessed April 21, 2024.
10. *Ibid*.

Recrutamento, Consentimento Informado, Perspectivas e Impacto nos Pacientes

Avaliação de Risco, Benefício e Resultados para o Paciente no Desenvolvimento de Medicamentos: Insights de Ensaios Clínicos com Afatinibe em Diversas Indicações de Câncer. (*Assessing Patient Risk, Benefit, and Outcomes in Drug Development: Insights From Afatinib Clinical Trials Across Diverse Cancer Indications*)

Hunter Hall R, Wright CL, Hughes GK et al.

Clin Ther. 2024 Jun 1:S0149-2918(24)00087-0. doi: 10.1016/j.clinthera.2024.04.006.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149291824000870> (acesso gratuito em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2 (4)

Tags: Ensaios Clínicos para segundas indicações, riscos dos Ensaios Clínicos, probabilidade de benefício ao participar de um ensaio clínico, afatinibe

Resumo

Objetivo: Em 2013, o afatinibe foi aprovado para câncer de pulmão de não pequenas células, com subsequente expansão de indicações. Investigamos ensaios clínicos publicados sobre o afatinibe para avaliar os perfis de risco e benefício do medicamento em sua indicação aprovada para câncer de pulmão de não pequenas células, bem como em usos off-label. Estudos anteriores demonstram carga excessiva sobre os pacientes e benefício limitado à medida que o afatinibe foi estendido para mais indicações. É necessária uma análise dos ensaios para estabelecer a eficácia e o risco.

Métodos: Nesta investigação, pesquisamos bancos de dados de literatura e registros de ensaios clínicos para estudos de afatinibe como monoterapia ou em combinações para tratamento de

câncer. Extraímos dados demográficos dos participantes, características de eventos adversos e os desfechos clínicos e substitutos para cada ensaio. Os estudos foram considerados positivos, negativos ou indeterminados com base no cumprimento dos desfechos primários e na segurança.

Resultados: Nossa busca resultou em 2444 artigos; excluímos 2352, chegando a uma inclusão final de 92 ensaios com 8859 pacientes. Em nossa amostra, 49 (53%) ensaios foram positivos, 27 (29%) negativos e 16 (17%) indeterminados. As indicações off-label mais comuns para o afatinibe foram câncer de mama e carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. A mediana da Sobrevida Global (OS) para todos os ensaios foi de 8,4 meses, a mediana da Sobrevida Livre de Progressão (PFS) foi de 3,4 meses e a Taxa de Resposta Objetiva (ORR) total foi de 29,6%. Nosso estudo constatou que ensaios realizados em estados de doenças além das indicações iniciais foram, em grande parte, negativos, com pouco benefício para os pacientes. Os eventos

adversos na amostra de ensaios parecem estar alinhados com as expectativas de toxicidade.

Implicações: Esses resultados são consistentes com outros estudos que apresentam achados semelhantes, como o estudo de Carlisle et al, que indica eficácia limitada em indicações não

aprovadas. Ensaios futuros devem considerar essas evidências potenciais e a carga sobre os pacientes antes de iniciar tais estudos. Este estudo contribui para a compreensão do perfil de risco-benefício do afatinibe em diversas aplicações clínicas.

Benefício de Sobrevida Associado à Participação em Ensaios Clínicos de Medicamentos Anticancerígenos: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise. (*Survival Benefit Associated With Participation in Clinical Trials of Anticancer Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis*)

Iskander R, Moyer H, Vigneault K, Mahmud SM, Kimmelman J.

JAMA, 2024;331(24):2105–2113. doi:10.1001/jama.2024.6281

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2819132> (acesso gratuito em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2 (4)

Tags: benefícios de participar em Ensaios Clínicos, Ensaios Clínicos oncológicos de qualidade e sobrevivência, participação em Ensaios Clínicos para aumentar a longevidade

Pontos-chave

Pergunta: Participar em ensaios com medicamentos oncológicos está associado a benefícios de sobrevida?

Achados: Nesta revisão sistemática e meta-análise de 39 estudos (85 comparações), a participação de pacientes com câncer em ensaios clínicos, em comparação com a atenção habitual, foi associada a benefícios de sobrevivência (razão de risco [RR], 0,76). No entanto, o benefício de sobrevivência não foi significativamente maior quando incluídos apenas estudos de alta qualidade (RR, 0,9) ou quando a amostra foi ajustada para um possível viés de publicação (RR, 0,94).

Significado: Após considerar vieses e fatores de confusão, a participação em Ensaios Clínicos oncológicos não foi relacionada a um benefício de sobrevivência.

Resumo

Importância: Muitos pesquisadores clínicos que trabalham na oncologia consideram que os Ensaios Clínicos oferecem uma melhor atenção aos pacientes em comparação com a prática clínica de rotina. No entanto, não há evidência definitiva de que participar de um ensaio clínico traga benefício clínico em termos de sobrevivência.

Objetivo: Realizar uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar se a participação de pacientes em Ensaios Clínicos oncológicos está associada a um maior benefício de sobrevivência em comparação com o atendimento habitual.

Fontes de Dados: Estudos foram identificados através do PubMed e Embase (de 1º de janeiro de 2000 a 31 de agosto de 2022), além de buscas de referências em publicações e citações que faziam referência aos artigos incluídos.

Seleção de Estudos: Foram incluídos estudos que compararam a sobrevivência global de participantes de ensaios clínicos com pacientes que receberam o cuidado de rotina.

Extração e Síntese de Dados: Dois avaliadores independentes extraíram os dados e avaliaram a qualidade metodológica dos artigos identificados, utilizando o software Covidence. Os dados foram agrupados usando um modelo de efeitos aleatórios e analisados de acordo com a qualidade da comparação entre os participantes de ensaios clínicos e pacientes em atenção habitual (considerando o grau de controle de viés e fatores de confusão).

Medidas e Resultados Principais: A razão de risco (RR) da sobrevivência global dos participantes de ensaios clínicos em comparação com pacientes que receberam atenção de rotina.

Resultados: Foram incluídas 39 publicações, com 85 comparações entre participantes de ensaios e pacientes com atenção de rotina. A meta-análise revelou um benefício estatisticamente significativo na sobrevivência global dos participantes de ensaios (RR, 0,76 [IC 95%, 0,69-0,82]) quando todos os estudos foram considerados, independentemente do desenho ou qualidade. Contudo, os benefícios de sobrevivência foram reduzidos nos subgrupos de estudo que emparelharam os participantes de ensaios com pacientes de atenção de rotina com base nos critérios de elegibilidade (RR, 0,85 [IC 95%, 0,75-0,97]) e desapareceram quando apenas os estudos de alta qualidade foram incluídos na meta-análise (RR, 0,91 [IC 95%, 0,80-1,05]). Também desapareceram quando as estimativas foram ajustadas para um possível viés de publicação (RR, 0,94 [IC 95%, 0,86-1,03]).

Conclusões e Relevância: Muitos estudos sugerem que participar em Ensaios Clínicos oncológicos traz benefícios de sobrevivência para os participantes. No entanto, esses benefícios não foram detectados em estudos que utilizaram designs que abordaram importantes Fontes de viés e fatores de confusão. Os resultados agrupados dos estudos de alta qualidade não são consistentes com a hipótese de que a participação em ensaios clínicos traga benefícios de sobrevivência.

Necessidade de maior suporte pós-ensaio para participantes de ensaios clínicos que avaliam tratamentos de alto risco e irreversíveis. (*Need for greater post-trial support for clinical trial participants assessing high-risk, irreversible treatments*)

Harris A, Gilbert F

Journal of Medical Ethics, Junho 2024. doi: 10.1136/jme-2023-109719<https://jme.bmj.com/content/early/2024/06/03/jme-2023-109719>Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2 (4)**Tags: danos irreversíveis em Estudos Clínicos, indenizar a pessoa que sofrer danos irreversíveis durante a realização dos Estudos Clínicos****Resumo**

Há um número cada vez maior de estudos clínicos que avaliam tratamentos irreversíveis e de alto risco. Os participantes dos estudos devem esperar apenas ganhos de conhecimento para a sociedade, sem benefícios terapêuticos pessoais. Entretanto, a participação pode levar a danos de longo prazo e impedir futuras opções terapêuticas. Embora tenha havido alguma discussão

sobre o acesso pós-ensaio a tratamentos para os participantes que receberam benefícios terapêuticos, não há requisitos de apoio pós-ensaio para aqueles que sofrem consequências de longo prazo da participação no estudo. Os participantes podem ficar com necessidades médicas, psicológicas, sociais, técnicas ou financeiras significativas. Todos os estudos terminarão em algum momento, independentemente de seu sucesso.

Consequentemente, eles devem ser projetados para levar em conta o período pós-ensaio, incluindo o impacto sobre a saúde contínua de um participante e suas necessidades pós-ensaio.

A explicação do efeito placebo (*La explicación del efecto placebo*)

Javier Sampedro

El País, 27 de julho de 2024<https://elpais.com/opinion/2024-07-27/la-explicacion-del-efecto-placebo.html>Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2 (4)

A mente quer deixar de sentir dor, e esse simples fato permite que ela convença o corpo a não senti-la.

Sobre o efeito placebo, já se disseram tantas simplificações ilusórias que muita gente o considera um tema para programas como *Quarto Milênio*, *A Bruxa Lola* ou algo nessa linha. Mas o efeito placebo existe e foi comprovado em dezenas de ensaios clínicos sobre novos analgésicos. São ensaios duplo-cego, onde nem os pacientes nem os médicos sabem quem está tomando o medicamento e quem está recebendo uma pílula de farinha ou qualquer outra substância irrelevante (o placebo). Quando os resultados são revelados, vê-se que uma proporção significativa dos pacientes que sentiram alívio tomaram farinha. Isso é um fato e exige uma explicação científica.

Os especialistas consideram o efeito placebo um exemplo destacado de interação entre mente e corpo. É uma nomenclatura um tanto pomposa, visto que a mente é uma parte do corpo, mas não nos percamos pelos becos sem saída da lexicografia. A ideia é que a mente quer deixar de sentir dor, e esse simples fato permite que ela convença o corpo a não senti-la. A mera expectativa de que algo vai aliviar a dor já é suficiente para amenizá-la, mesmo que isso signifique ingerir uma pílula de farinha ou receber uma injeção de soro fisiológico para simular um tratamento.

Isso funciona apenas em algumas pessoas, claro, mas funciona realmente para elas. A questão é relevante para a prática médica e, sem dúvida, para os ensaios clínicos que buscam determinar se um novo analgésico é eficaz. O efeito placebo deve ser descontado tanto no grupo de controle quanto entre aqueles que receberam o medicamento real, onde parte dos efeitos também pode ser atribuída ao mesmo fenômeno. É uma questão difícil, mas abordável experimentalmente.

Os defensores de explicações místicas vão se decepcionar ao saber que camundongos também experimentam o efeito placebo. Se aliviar a dor com o poder da alma é viável, então os camundongos têm alma. Se em vez de chamar de alma você o chama de força de vontade, terá que conceder esse superpoder aos nossos primos roedores. A questão é que a dor é uma constante no mundo animal, e o efeito placebo parece ser também. Isso pode humilhar a grandeza humana, mas tem a grande vantagem de que podemos estudar as bases neurais do efeito placebo nos camundongos, e — acredite — esse é o segredo para avançar rapidamente na neurologia. Foi o que fizeram Grégory Scherrer e seus colegas das universidades da Carolina do Norte, Harvard, Howard Hughes, Columbia, Stanford e do Instituto Allen. “Nenhum homem é uma ilha”, como disse John Donne. Ninguém é uma ilha na neurociência atual.

A causa última do efeito placebo não está na alma nem no hiperespacial, mas sim no córtex cingulado anterior (CCA), localizado atrás da testa e entre as têmporas. Um século de neurologia nos diz que ele se conecta, de um lado, com as emoções e, de outro, com a razão, e, dessa forma, está envolvido na atenção seletiva, na tomada de decisões e — de forma crucial para o que nos interessa aqui — na antecipação de uma recompensa. Se temos algo parecido com o livre-arbítrio, o que alguns neurocientistas questionam, o CCA (córtex cingulado anterior) é um forte candidato a hospedá-lo de algum modo.

Scherrer e seus colegas conseguiram observar com grande precisão que, durante o efeito placebo, a atividade do CCA se projeta sobre os núcleos pontinos, uma porta de entrada para o cerebelo, que até agora parecia estar apenas envolvida no controle dos movimentos, e daí para o cerebelo em si. Acontece que nesse circuito neuronal há uma abundância de receptores opióides, o que explica quase tudo. Vivemos pelo mundo “drogados” e não percebemos.

FDA suspende ensaio de Fase I de terapia contra o câncer após morte de três pacientes*(FDA suspende ensayo en Fase I de terapia contra el cáncer tras muerte de tres pacientes)*

Nancy Polvo Rosales

Salud 180, 19 de junho de 2024

<https://www.salud180.com/salud/fda-suspende-ensayo-terapia-contra-cancer-muerte-tres-pacientes>Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (4)*

A FDA suspende ensaio clínico de Fase I de uma terapia inovadora contra o câncer em desenvolvimento conjunto pela BioNTech e MedLink Therapeutics, após a morte de três participantes.

Por que a FDA suspendeu o estudo clínico de uma terapia contra o câncer?

De acordo com um comunicado emitido pela gigante farmacêutica alemã BioNTech, a FDA suspendeu parcialmente um estudo clínico em fase inicial de um fármaco experimental, chamado BNT326/YL202 (conjugado anticorpo-fármaco - ACD) contra o câncer, devido à morte de três pacientes.

Essa suspensão impacta a inscrição de novos pacientes no ensaio de Fase I, que é patrocinado pela MedLink. Trata-se do primeiro estudo multicêntrico, aberto em humanos, conduzido tanto nos EUA quanto na China, onde a MedLink tem sua sede.

A FDA agiu após a BioNTech revelar, em 14 de junho, que três pacientes haviam falecido durante o ensaio do tratamento. No entanto, maiores detalhes não foram oferecidos.

“A FDA compartilhou com a MedLink sua preocupação de que o BNT326/YL202 possa, em doses mais altas, expor os seres humanos a um risco significativo e irracional de doenças ou lesões”, revelou a BioNTech em um comunicado.

Em quais casos a FDA pode suspender Ensaios Clínicos?

A FDA pode suspender Ensaios Clínicos por diversas razões para proteger os participantes e garantir a integridade do estudo. As causas incluem preocupações com a segurança, como eventos adversos graves inesperados, problemas na qualidade dos dados coletados ou falhas em aderir às regulamentações e protocolos do ensaio.

Além disso, ensaios podem ser suspensos quando há evidência de fraude ou se os benefícios do tratamento ou medicamentos não superam os efeitos colaterais.

Quem aprova os Ensaios Clínicos?

Ensaios Clínicos são investigações científicas que avaliam a eficácia de novos tratamentos e descobertas médicas em pacientes. Eles são aprovados por várias entidades para assegurar a segurança e eficácia dos tratamentos em investigação.

Primeiro, o comitê de ética ou junta de revisão institucional (CEI ou IRB) revisa e aprova o protocolo do estudo. Depois, a FDA avalia e concede a autorização final para iniciar o ensaio clínico, assegurando-se de que todas as regulamentações e padrões de segurança estão sendo cumpridos.

Nota de Salud y FÁrmacos: Segundo informou a Reuters [1], o fármaco em estudo, BNT326/YL202, é um conjugado anticorpo-fármaco (ADC) que estava sendo testado em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas ou câncer de mama que haviam recebido outros tratamentos. Os ADCs são frequentemente descritos como “mísseis guiados”, pois são projetados para atacar apenas células cancerígenas, diferentemente da quimioterapia convencional, o que poderia reduzir o dano às células normais. A suspensão parcial afeta a inscrição de novos pacientes no ensaio nos EUA, informou a BioNTech.

Referência

1. US FDA puts partial clinical hold on BioNTech's early-stage study of cancer drug, Reuters, June 17, 2024
<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/us-fda-puts-partial-clinical-hold-biontechs-early-stage-study-cancer-drug-2024-06-17/>

A FDA suspende parcialmente um ensaio da Salarius Pharmaceuticals

Salud y FÁrmacos

*Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (4)***Tags: seclidemstat, inibidor oral de LSD1, efeitos adversos durante Ensaios Clínicos, riscos de participar em Ensaios Clínicos**

A FDA impôs uma suspensão parcial dos Ensaios Clínicos da Salarius, incluindo seu principal candidato a fármaco, o seclidemstat (SP-2577), um inibidor oral de LSD1 que estava sendo testado em tumores hematológicos e sólidos.

Segundo o First World Pharma [1], a Salarius informou que os pesquisadores do MD Anderson Cancer Center (MDACC) notificaram um “evento adverso grave e inesperado de grau 4” em um paciente que participava do ensaio patrocinado pelo MDACC. O estudo está avaliando o seclidemstat em combinação com a azacitidina em adultos com síndromes mielodisplásicas (SMD) e leucemia mielomonocítica crônica (LMMC).

Com essa suspensão parcial, o recrutamento é interrompido, mas os pacientes que estavam se beneficiando do tratamento podem continuar no estudo. Não há informações detalhadas sobre o evento adverso.

A empresa havia obtido resultados promissores durante o estudo de fase I/II de aumento de dose. Foi relatada uma taxa de resposta geral de 43% em 14 pacientes com SMD e LMMC de risco predominantemente alto, que tinham falhado ou recaído após o tratamento com agentes hipometilantes. A mediana de sobrevida global foi de 18,5 meses, com uma mediana de sobrevida livre de complicações de 7,2 meses.

O seclidemstat também está sendo investigado em um estudo de fase I/II patrocinado pela empresa para o sarcoma de Ewing.

Fonte Original

1. Anna Bratulic. Salarius blood cancer study on partial hold in wake of serious adverse event. First World Pharma, 11 de julho de 2024
<https://firstworldpharma.com/story/5874846>

FDA dos EUA coloca estudos de medicamento contra câncer da Zentalis em suspensão parcial após mortes de pacientes

(US FDA puts Zentalis' cancer drug studies on partial hold after patient deaths)

Reuters, 18 de junho de 2024

<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/us-fda-puts-partial-clinical-hold-zentalis-cancer-drug-studies-shares-drop-2024-06-18/>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (4)*

Tags: efeitos adversos durante Ensaios Clínicos, riscos de participar em Ensaios Clínicos, Zentalis Pharmaceuticals, azenosertibe

O regulador de saúde dos EUA suspende parcialmente três estudos da Zentalis Pharmaceuticals após a morte de dois participantes

O regulador de saúde dos Estados Unidos suspendeu parcialmente três estudos da Zentalis Pharmaceuticals que avaliam um medicamento contra o câncer após a morte de dois participantes, informou a empresa na terça-feira.

Nas primeiras horas da bolsa, as ações da empresa caíram cerca de 26%, para US\$ 6,22.

O medicamento azenosertibe estava sendo testado contra tumores sólidos em um estudo em fase inicial, e em pacientes com um tipo de câncer de ovário e útero em dois estudos de fase intermediária.

Matthew Biegler, analista da Oppenheimer, comentou: “Não acreditamos que isso seja o fim do azenosertibe” e acrescentou que os problemas que levaram à suspensão podem ser resolvidos com um monitoramento mais rigoroso dos pacientes e medidas preventivas.

A empresa explicou que, embora as doses continuem sendo administradas aos participantes já inscritos, a inscrição de novos participantes nos estudos de fase intermediária foi paralisada.

Kimberly Blackwell, diretora executiva, afirmou em uma conferência telefônica que a decisão de suspensão clínica parcial é necessária para continuar o desenvolvimento de azenosertibe como monoterapia. Ela acrescentou que outros estudos que testam o medicamento em combinação com outros produtos podem continuar.

Segundo a empresa, a decisão do regulador foi tomada após a morte de dois participantes no estudo de câncer de ovário, devido a uma suspeita de infecção sanguínea associada ao tratamento.

O azenosertibe pertence a uma classe de medicamentos que inibem uma proteína chamada WEE1, que pode estar presente em quantidades mais altas do que o normal em alguns tipos de células cancerígenas.

A Zentalis informou que planeja compartilhar dados adicionais sobre a eficácia e segurança do azenosertibe no ensaio de câncer de ovário no final deste ano e acrescentou que está trabalhando com a FDA para resolver a suspensão clínica.

Morre um participante em um ensaio clínico com uma terapia gênica da Pfizer

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (4)

Tags: ensaio clínico pacientes Duchenne, fordadistrogene movaparvec, riscos de participar em um ensaio clínico, Elevidys, Sarepta

Um menino morreu enquanto participava no ensaio de fase II DAYLIGHT, que estuda a terapia gênica experimental da Pfizer em pacientes com distrofia muscular de Duchenne. A Pfizer informou que o menino, inscrito no ensaio para crianças de 2 ou 3 anos, recebeu a terapia no ano passado e morreu de uma parada cardíaca, mas que os pesquisadores ainda não determinaram com precisão o que ocorreu ou se a morte está relacionada ao tratamento.

O ensaio DAYLIGHT avalia a segurança e a expressão dos biomarcadores de fordadistrogene movaparvec em pacientes pediátricos do sexo masculino.

Esta é a segunda vez que a Pfizer anuncia uma morte em seus ensaios de terapia gênica para Duchenne; um menino de 16 anos morreu no final de 2021. Não foram relatadas mortes devido à terapia gênica da Sarepta, Elevidys, embora vários pacientes tenham sido hospitalizados e ainda não se disponha de dados completos de segurança.

A Pfizer afirmou que está investigando a morte junto aos reguladores e ao comitê independente de monitoramento de dados. Enquanto isso, a empresa suspendeu a administração de fordadistrogene movaparvec para os pacientes na parte cruzada de outro ensaio controlado e randomizado de fase III, chamado CIFFREO; ou seja, não serão administradas mais doses aos pacientes que inicialmente receberam placebo no ensaio. A dosagem foi concluída em outros estudos em andamento de fordadistrogene movaparvec.

No ano passado, várias empresas biofarmacêuticas que desenvolvem terapias gênicas para a distrofia muscular de Duchenne, incluindo a Pfizer e a Sarepta, formaram um grupo de trabalho para investigar as reações adversas graves observadas nos Ensaios Clínicos de seus respectivos candidatos, especificamente a fraqueza muscular severa e a inflamação.

Fonte Original

1. Pfizer Pauses Dosing DMD Gene Therapy in Phase III Crossover Study After Patient Death. Precision Medicine, May 08, 2024 <https://www.precisionmedicineonline.com/inherited-disease/pfizer-pauses-dosing-dmd-gene-therapy-phase-iii-crossover-study-after-patient>

MacroGenics encerra um ensaio após a morte de vários participantes

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2 (4)

Tags: riscos de participar em um ensaio clínico, anticorpos anticancerígenos, enoblituzumabe, MacroGenics, anticorpo monoclonal anti-PD-1, retifanlimabe, tebotelimabe biespecífico

Segundo a FierceBiotech [1], a MacroGenics encerrou um ensaio clínico de fase 2 de seu anticorpo anticancerígeno enoblituzumabe após a morte de sete dos 62 participantes, possivelmente devido a eventos hemorrágicos. Isso significa que dois dos três produtos da MacroGenics direcionados à proteína B7-H3 enfrentaram problemas, mas a empresa continua com o terceiro candidato.

A MacroGenics interrompeu o desenvolvimento de um biespecífico B7-H3xCD3 no início de 2020 e seguiu adiante com um anticorpo monoclonal, enoblituzumabe, e um conjugado anticorpo-fármaco (ADC), MGC018, contra o ponto de controle imunológico.

No ano passado, iniciou-se um ensaio clínico de fase II com o monoclonal para tratar o carcinoma de células escamosas recorrente ou metastático de cabeça e pescoço (SCCHN). No entanto, após a morte de 7 dos 62 participantes, o estudo foi

abruptamente encerrado. As hemorragias são um evento adverso conhecido, mas, neste caso, a taxa foi excessivamente elevada. Em um ensaio clínico com bevacizumabe (Avastin, Roche) para SCCHN, as taxas de mortalidade relacionadas a hemorragias nos grupos de tratamento e controle com quimioterapia foram de 3,6% e 1%, respectivamente. No estudo da MacroGenics, a taxa foi de 11,3%.

Os pesquisadores avaliaram seis das mortes como secundárias à progressão da doença e/ou não relacionadas ao tratamento do estudo. Considerou-se que uma das mortes poderia estar relacionada ao tratamento. Os participantes tomaram enoblituzumabe em combinação com o anticorpo monoclonal anti-PD-1 retifanlimabe ou o biespecífico PD-1×LAG-3 tebotelimabe. As mortes ocorreram em ambos os grupos do ensaio clínico.

Fonte Original

1. Nick Paul Taylor. MacroGenics closes solid tumor clinical trial after 7 people die. FierceBioetech, 11 de julho de 2022 <https://www.fiercebiotech.com/biotech/macrogenics-closes-solid-tumor-clinical-trial-after-7-people-die>

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

Padrões para ensaios clínicos randomizados de eficácia de tratamentos psicológicos

(Standards for randomized controlled trials of efficacy of psychological treatments).

DC. Mohr

World Psychiatry. 2024 Jun;23(2):286-287. doi: 10.1002/wps.21207

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11083909/> (Acesso gratuito em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2 (4)

Após discutir os aspectos que afetam os Ensaios Clínicos Randomizados que testam intervenções psicológicas, o artigo conclui com o seguinte parágrafo:

O ensaio clínico controlado e randomizado (ECR) é o padrão-ouro para gerar evidências sobre o desempenho de intervenções de saúde, incluindo tratamentos psicológicos como a psicoterapia. De fato, um tratamento baseado em evidências é definido como aquele que é respaldado por dois ou mais ECR de alta qualidade.

Os ECR de tratamentos psicológicos compartilham muitos dos métodos básicos com os ECR farmacológicos, incluindo uma descrição clara da amostra de participantes, a randomização para

um grupo experimental ou de controle, e uma avaliação padronizada que seja consistente em todos os grupos de tratamento. No entanto, os ECR de tratamentos psicológicos apresentam alguns desafios únicos, incluindo especificações sobre o problema a ser controlado, os procedimentos para preservar a integridade do tratamento e questões relacionadas aos ensaios de intervenções digitais.

Em resumo, os ECR bem controlados de intervenções psicológicas são necessários para proteger todas as partes interessadas, incluindo os pacientes, de tratamentos ineficazes. As considerações exclusivas dos ECR para intervenções psicológicas incluem a definição das condições a serem controladas e a garantia de que os procedimentos para preservar a

integridade do tratamento sejam consistentes em todos os grupos de tratamento. Dado o crescente número de ECR para intervenções digitais em saúde mental, as metodologias de ECR devem ser ainda mais adaptadas para levar em conta a natureza

evolutiva das tecnologias digitais, que podem incluir métodos que permitam a iteração da aplicação experimental durante o ensaio.

Asociaciones entre los marcadores indirectos y los resultados clínicos de los tratamientos de enfermedades crónicas no oncológicas. (*Associations Between Surrogate Markers and Clinical Outcomes for Nononcologic Chronic Disease Treatments*).

Wallach JD, Yoon S, Doernberg H, et al.

JAMA. 2024;331(19):1646–1654. doi:10.1001/jama.2024.4175

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2 (4)

Tags: valor dos indicadores substitutos, marcadores substitutos, uso de indicadores substitutos, validação dos indicadores substitutos

Pergunta: Qual é a força da associação entre os marcadores indiretos que são utilizados como critérios de avaliação primários em Ensaios Clínicos pivôs (para respaldar a aprovação pela FDA) de medicamentos para tratar doenças crônicas não oncológicas e os desfechos clínicos?

Achados: Não foram identificadas meta-análises de Ensaios Clínicos que examinassem a força da associação entre os efeitos do tratamento medidos por meio de critérios de avaliação indiretos e os desfechos clínicos para 22 (59%) dos 37 critérios de avaliação indiretos em 32 doenças crônicas, enquanto foi identificado pelo menos 1 para 15 (41%), embora poucos tenham fornecido evidências sólidas de sua associação com o efeito do tratamento.

Significado: A maioria dos critérios de avaliação indiretos utilizados como critérios de avaliação primários em Ensaios Clínicos para apoiar a aprovação da FDA de medicamentos para tratar doenças crônicas não oncológicas carece de evidências sólidas de associação com desfechos clínicos nas meta-análises publicadas.

Resumo

Importância: Os critérios de avaliação indiretos são cada vez mais utilizados como critérios de avaliação primários em Ensaios Clínicos que respaldam a aprovação de medicamentos.

Objetivo: Resumir sistematicamente a evidência a partir de meta-análises, revisões sistemáticas e meta-análises e análises agrupadas (doravante, meta-análises) de Ensaios Clínicos que examinaram a força da associação entre os efeitos do tratamento medidos por meio de critérios de avaliação indiretos e os desfechos clínicos em doenças crônicas não oncológicas.

Fontes de dados: Tabela de Endpoints Substitutivos para Adultos da FDA e MEDLINE desde o início até 19 de março de 2023.

Seleção de estudos: Três revisores selecionaram as meta-análises de Ensaios Clínicos; foram excluídas as meta-análises de estudos observacionais.

Extração e síntese de dados: Dois revisores extraíram os coeficientes de correlação, coeficientes de determinação, inclinações de gráficos, estimativas de efeito ou resultados de análises de meta-regressão entre os critérios de avaliação indiretos ou substitutivos e os desfechos clínicos.

Resultados e medidas principais: O coeficiente de correlação ou coeficiente de determinação, quando relatado, foi classificado como associação forte ($r \geq 0,85$ ou $R^2 \geq 0,72$); os principais achados foram resumidos de outra maneira.

Resultados: Foram incluídos trinta e sete critérios de avaliação indiretos listados na tabela da FDA e utilizados como critérios de avaliação primários em Ensaios Clínicos de 32 doenças crônicas não oncológicas únicas. Para 22 (59%) critérios de avaliação indiretos (21 doenças crônicas), não foi identificada nenhuma meta-análise elegível. Para 15 (41%) critérios de avaliação indiretos (14 doenças crônicas), foi identificada pelo menos uma meta-análise, totalizando 54 (mediana por critério de avaliação indireto, 2,5; intervalo interquartil, 1,3-6,0); entre essas, a mediana do número de ensaios e pacientes meta-analisados foi de 18,5 (intervalo interquartil, 12,0-43,0) e 90.056 (intervalo interquartil, 20.109-170.014), respectivamente. As 54 meta-análises relataram 109 pares únicos de critérios de avaliação indiretos e desfechos clínicos: 59 (54%) relataram pelo menos um r ou R^2 , dos quais 10 (17%) relataram pelo menos um classificado como de associação forte, enquanto 50 (46%) relataram apenas inclinações, estimativas de efeito ou resultados de análise de meta-regressão, dos quais 26 (52%) relataram pelo menos um resultado estatisticamente significativo.

Conclusões e relevância: A maioria dos critérios de avaliação indiretos utilizados como critérios de avaliação primários em Ensaios Clínicos para apoiar a aprovação da FDA de medicamentos para tratar doenças crônicas não oncológicas carece de evidências sólidas de associações com desfechos clínicos nas meta-análises publicadas.

Nota de Salud y FÁrmacos: Uma nota publicada no Regulatory News [1] enfatiza que mais da metade dos critérios de avaliação indiretos não oncológicos listados na [Tabela de Endpoints Substitutivos para Adultos da Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos \(FDA\)](#) não possui meta-análise de Ensaios Clínicos que avaliem a relação entre o efeito do tratamento medido por meio do critério de avaliação indireto ou substitutivo e o desfecho clínico. Embora os critérios de avaliação indiretos tenham sido utilizados como critérios de avaliação primários para medicamentos em Ensaios Clínicos tanto sob aprovação acelerada quanto pelas vias tradicionais, os pesquisadores identificaram 17 critérios de avaliação indiretos (77%) que foram utilizados para medicamentos que estavam sendo considerados para aprovação tradicional.

Os critérios de avaliação indiretos classificados pela FDA como apropriados para a aprovação acelerada incluíam critérios de

avaliação indiretos para a doença de Alzheimer (3 estudos) e para doença glomerular primária (1 estudo). Para as vias tradicionais de aprovação, os critérios de avaliação indiretos foram utilizados em intervenções para tratar hipercolesterolemia (11 estudos), hipertensão (10 estudos), diabetes tipo 2 (9 estudos), doença pulmonar obstrutiva crônica (6 estudos), osteoporose (6 estudos), hipertrigliceridemia (3 estudos), doença renal crônica (2 estudos), gota (2 estudos), HIV (2 estudos), hiperfosfatemia (1 estudo), fibrose pulmonar (1 estudo) e hiperparatireoidismo secundário (1 estudo).

“No caso de medicamentos que recebem uma aprovação acelerada, a expectativa é que eles atendam a uma necessidade médica não atendida. Portanto, poderíamos estar mais dispostos a aceitar a incerteza introduzida por um critério de avaliação indireto (dado que estudos confirmatórios são realizados no ambiente pós-comercialização)”, disse Wallach em uma entrevista. “No entanto, para os medicamentos que recebem aprovação tradicional, espera-se que já exista evidência que apoie a associação entre o efeito do tratamento no critério de avaliação indireto e o efeito do tratamento em um desfecho clínico específico”.

A Integração dos Ensaios Clínicos com a Prática da Medicina: Reparando uma Casa Dividida

(The Integration of Clinical Trials with the Practice of Medicine. Repairing a House Divided)

Derek C. Angus, Alison J. Huang, Roger J. Lewis et al, para el Summit de JAMA sobre participantes en Ensaios Clínicos
JAMA. 2024;332(2):153-162. doi:10.1001/jama.2024.4088

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2819411> (acesso gratuito em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2024; 2 (4)

Tags: Ensaios Clínicos pragmáticos, ensaios que contribuem para a prática clínica

Resumo

Importância: A prestação ideal dos serviços médicos, tanto agora como no futuro, requer um ciclo contínuo de geração, difusão e assimilação de conhecimentos relacionados à melhor forma de prestar os serviços, não apenas determinando quais intervenções funcionam, mas também a melhor maneira de garantir que sejam oferecidas a quem precisa delas. O ensaio clínico randomizado (ECR) é o instrumento mais rigoroso para determinar o que funciona na atenção médica. No entanto, graves problemas na forma como os Ensaios Clínicos são realizados e a falta de integração dos Ensaios Clínicos nos serviços de saúde comprometem a capacidade da medicina de servir melhor à sociedade.

Observações: Na maioria dos países ricos em recursos, os Ensaios Clínicos e as empresas de prestação de serviços de saúde operam como entidades separadas, com objetivos, infraestrutura e incentivos distintos. Consequentemente, os ECRs costumam ser pouco pertinentes e pouco responsivos às necessidades dos pacientes e dos responsáveis pela prestação de serviços. Ao mesmo tempo, os sistemas de prestação de serviços de saúde muitas vezes se distanciam dos Ensaios Clínicos e não conseguem incorporar rapidamente o conhecimento gerado a partir dos ECRs na prática clínica.

Embora esses problemas sejam antigos, o que se aprendeu com a pandemia de covid-19 tornou-os mais urgentes. Há maior conscientização sobre o impacto desproporcional da falta de

A FDA poderia fazer mais para destacar os critérios de avaliação indiretos “validados”. Não se conhecem os requisitos da FDA para incluir e remover critérios de avaliação indiretos de sua Tabela, mas a FDA exige evidências de meta-análises como requisito mínimo para o uso de critérios de avaliação indiretos em aprovações tradicionais.

O estudo levanta “preocupações sobre a validade e confiabilidade das evidências dos Ensaios Clínicos que demonstram a eficácia do produto quando os ensaios utilizam critérios de avaliação indiretos como desfechos primários de eficácia”.

Referências

1. Cavren J Study: Many non-oncologic surrogate markers lack meta-analyses linking them to outcomes. Regulatory News, 22 April 2024 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2024/4/study-many-non-oncologic-surrogate-markers-lack-me>
2. US Food and Drug Administration’s (FDA) Adult Surrogate Endpoint Table <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>

acesso das populações vulneráveis a uma atenção de qualidade, e reconhece-se que a revolução digital oferece uma oportunidade sem precedentes para melhorar o atendimento médico. Existem quatro áreas principais que precisam ser aprimoradas.

Em primeiro lugar, especialmente nos EUA, é necessária maior clareza para garantir a regulamentação e supervisão adequadas da ciência relacionada à implementação, aprimorar a qualidade, os Ensaios Clínicos integrados e sistemas de saúde que incorporem novos conhecimentos.

Em segundo lugar, são necessários mais desenhos de estudo que incorporem melhorias na eficiência estatística e logística, reduzindo a carga para participantes e médicos, permitindo que os ensaios sejam mais inteligentes, seguros e rápidos.

Em terceiro lugar, os ECRs poderiam ser consideravelmente mais responsivos e eficientes se fossem melhor integrados aos prontuários eletrônicos de saúde. No entanto, esse avanço exige primeiro a adoção de mais padrões e processos projetados para garantir que os dados de saúde sejam confiáveis e precisos, e que possam ser transferidos de maneira responsável e eficiente entre plataformas e organizações.

Em quarto lugar, para abordar os problemas descritos anteriormente, é necessário alinhar as partes interessadas nos Ensaios Clínicos e as empresas de prestação de serviços de saúde por meio de incentivos financeiros e não financeiros, que poderiam ser estabelecidos por meio de uma nova legislação. Existem soluções para cada um desses problemas, e há exemplos

de sucesso para cada um deles, mas não foram implementados em uma escala adequada.

Conclusões e relevância: Pode-se argumentar que o abismo entre a atenção atual e a que poderia ser prestada nunca foi tão grande. Um fator-chave é que as duas vertentes da geração e implementação de conhecimento, os Ensaios Clínicos e as empresas de prestação de serviços de saúde, funcionam como uma casa dividida. Uma melhor integração desses dois mundos é fundamental para acelerar a melhoria na prestação de serviços de saúde.

Nota de Salud y Fármacos. Jeff Craven [1] fez um comentário sobre esse evento em que destacou o seguinte:

Há bastante incerteza em algumas áreas clínicas, apesar dos 40.000 ECRs registrados todos os anos no ClinicalTrials.gov, e afirmou que as diretrizes de tratamento publicadas pelo Grupo de Trabalho de Serviços Preventivos dos EUA e pelas sociedades médicas geralmente se baseiam na opinião de especialistas e fazem referência a poucos ECRs de alta qualidade em suas recomendações.

Grande parte do problema é que os ECRs são realizados em ambientes muito controlados e inscrevem participantes que não se assemelham à população maior de pacientes que sofrem de uma condição. Por outro lado, os ECRs podem fornecer respostas amplas que podem ajudar os pacientes como um todo, mas serem prejudiciais para certas populações de pacientes.

A natureza isolada dos ecossistemas de Ensaios Clínicos e da prestação de cuidados de saúde significa que os médicos não estão implementando os resultados dos ECRs, e os ECRs não respondem a perguntas que conduziram a melhorias no ambiente clínico.

Para serem relevantes e responsivos, os ECRs devem abordar as questões corretas e serem oportunos, seguros e eficientes. Eles também devem ser integrados ao atendimento de forma que garantam mudanças na atenção em resposta a resultados significativos dos ensaios.

É necessário que o desenho do estudo seja centrado no paciente e na comunidade. “Para que os ECRs sejam mais relevantes e

respondam melhor às necessidades dos pacientes, os pacientes e as comunidades devem participar na seleção, na estratégia e no design dos ensaios”, explicaram os autores. Isso inclui olhar para outras indústrias, que empregam testes A/B, e observar quais desenhos de estudo inovadores tiveram sucesso, como os ensaios de plataforma adaptativa vistos nos Ensaios Clínicos RECOVERY e REMAP-CAP COVID-19, que permitem que os pesquisadores adicionem perguntas de estudo como emendas ao estudo, em vez de realizar um ensaio completamente novo. Funcionários da FDA (Ali Abbasi, Lesley Curtis e o comissário da FDA, Robert Califf) disseram que a pesquisa clínica pragmática é um bom “meio-termo” entre os ECRs e os estudos observacionais para responder a questões clínicas após a autorização de comercialização e “merece muito mais atenção e ênfase”.

“Esse tipo de pesquisa é especialmente promissor quando integrado aos sistemas de saúde, onde pode ajudar os pesquisadores a evitar alguns dos inconvenientes mais críticos dos Ensaios Clínicos ‘tradicionais’, como seus custos substanciais, às vezes proibitivos, bem como a perda de representatividade diversa que pode surgir da realização de ensaios em ambientes que não representam todos os contextos de prática clínica e populações de pacientes”, disseram.

A FDA está interessada na pesquisa clínica pragmática, nas áreas de resposta a questões clínicas em estudos pós-comercialização, avaliação da edição genética para doenças raras e em doenças crônicas como diabetes, obesidade e Alzheimer.

“A pesquisa clínica pragmática pode informar as decisões regulatórias e, ao mesmo tempo, apoiar pacientes, médicos, sistemas de saúde e pagadores a fazer uma avaliação da eficácia comparativa dos tratamentos e tomar decisões sobre o valor relativo das diferentes intervenções”, disseram os funcionários da FDA.

Referência

1. Craven Jeff. Experts, FDA officials discuss future of clinical trials. Regulatory News, 3 de junho de 2024 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2024/6/experts.-fda-officials-discuss-future-of-clinical>.