

Boletim FÁrmacos: *Ensaaios Clínicos*

*Boletim eletrônico para promover
acesso e uso apropriado de medicamentos*
<http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/>



Volume 1, Edição 3, setembro de 2023



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

Editores

Fernando Hellmann, Brasil
Núria Homedes Beguer, EUA

Assessores de Ensaios Clínicos

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

Assessor de Publicidade e Promoção

Adriane Fugh-Berman

Correspondentes

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

Equipe de Tradutores

Antônio Menezes
Corina Bontempo Duca de Freitas

Webmaster

People Walking

Editores Associados

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

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

Os materiais enviados para publicação em um dos números em português devem ser recebidos trinta dias antes da publicação. As submissões devem ser enviadas de preferência por e-mail, de preferência em formato Word ou RTF, para Fernando Hellmann (Fernando.hellmann@ufsc.br). Para resenhas de livros envie uma cópia para Fernando Hellmann, Rua Heitor Luz, 97 Ap 1004. CEP 88015-500 Florianópolis, SC, Brasil. ISSN 2833-0463 DOI: 10.5281/zenodo.8378081

Índice

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)

Novidades sobre a Covid

Perfil dos protocolos de ensaios clínicos sobre Covid-19 com participação da Fiocruz Vilênia Toledo de Souza	1
Considerações éticas em ensaios de vacinas controlados por placebo em mulheres grávidas Ana Cecília Amado, Xavier de Oliveira, Francisco José Roma Paumgarten	1
Equipose, padrão de atendimento e consentimento: como responder à autorização de novos tratamentos para a covid-19 em ensaios controlados e randomizados. Holm S, Lewis J, Dal-Ré R	1
Integridade e deturpação das informações de ensaios clínicos randomizados sobre a covid-19 publicados em resumos do medRxiv e resumos de artigos correspondentes	2
Desenvolvimento acelerado e aprovação regulatória das vacinas contra a COVID-19 na UE: Uma revisão das implicações éticas Beretta G, Marelli L.	3

Globalização e ensaios Clínicos

Peru poderia receber um investimento anual de mais de US\$ 50 milhões para ensaios clínicos Periódico Economia, 23 de maio de 2023	5
Peru. Ensaios randomizados publicados por instituições localizadas no Peru: um ensaio bibliométrico de 2000 a 2022 Triveño Torres MA, Sacravilca Flores A, Roque-Henriquez JC	6
Reino Unido. Ensaios Clínicos comerciais no Reino Unido: a avaliação de Lord O'Shaughnessy, Department of Health and Social Care, Department for Science, Innovation and Technology, and Office for Life Sciences, 26 de maio de 2023	6
Reino Unido aumenta o investimento em pesquisa sobre ciências da vida. Salud y Fármacos	7

Ensaios Clínicos e Ética

Restaurando os dois ensaios pivotais sobre o uso de fluoxetina em crianças e adolescentes com depressão Gøtzsche PC, Healy D.	7
Incidência de alterações nos desfechos primários de avaliação durante a condução de ensaios clínicos randomizados de fase 3 em oncologia. Florez MA, Jaoude JA, Patel RR, et al.	9
Os assessores da FDA criticam o projeto de ensaio clínico de opioides proposto pela agência. Os assessores argumentam que os resultados de um ensaio de registro enriquecido não poderiam ser amplamente generalizados. Michael DePeau-Wilson	10
Pesquisadores colombianos apoiados pelos EUA acusados de experimentação não autorizada em animais e humanos. Retraction Watch, 27 de abril de 2023	11
Pesquisadores franceses criticam ex-diretor de hospital por estudo "não autorizado" da Covid France 24, 28 de maio de 2023	14

Comitês de Ética em Pesquisa

Competências para Programas de Educação em Ética da Pesquisa em Saúde: Resultados de um processo de métodos mistos orientado pelas partes interessadas Tackett, S., C. J. Ng, J. Sugarman, et al.	15
Ensaio exploratório sobre a situação dos comitês de ética em emergências sanitárias e surtos de doenças na América Latina e no Caribe Garau, M. L., Roitman, A. J., Durán, A., Nardi, C. S., & Vukotich, C. T.	15
Fortalecimento da supervisão pós-aprovação pelos comitês de ética em pesquisa: desafios e soluções. Shetty, Yashashri Chandrakant; Seetharaman, Rajmohan.	16
Espanha. O Comitê de Ética em Pesquisa Espanhol que zelará por uma ciência responsável. El Global, 2 de junho de 2023	16

Políticas, Regulamentação, Registro e Divulgação de Resultados

Apresentação, explicação e elaboração do CONSORT Harms 2022: guia atualizada para comunicação de danos em ensaios randomizados. Junqueira DR, Zorzela L, Golder S, Loke Y, Gagnier JJ, Julious SA et al.	17
Evidência de viés de publicação em ensaios clínicos de esclerose múltipla: uma análise comparativa de ensaios publicados e não publicados registrados no ClinicalTrials.gov Rivero-de-Aguilar A, Pérez-Ríos M, Ruano-Raviña A, et al.	20
Relatórios de ensaios clínicos publicados pela Agência Europeia de Medicamentos de 2016 a 2018: uma análise transversal. Byrne D, Prendergast C, Fahey T, et al	21
Tratamento pós-progressão em ensaios randomizados de oncologia: um ensaio transversal de ensaios que obtiveram aprovação da FDA e foram publicados entre 2018 e 2020 Olivier T, Haslam A, Prasad V.	22
Quais dos 39 maiores financiadores de pesquisa do mundo garantem que os resultados dos ensaios clínicos sejam publicados? Till Bruckner	22
A FDA negligenciou a transparência dos ensaios clínicos - Mais de US\$ 45 bilhões em multas - É hora de ser mais insistente na aplicação da lei. Megan Curtin, Navya Dasari, Justin Mendoza	26
EMA: dados clínicos usados para conceder autorizações de comercialização são publicados muitos meses depois. Rev Prescrire 2023; 32 (247): 111 27	27
EMA coloca as regras de transparência de ensaios clínicos sob revisão. Diário Farma, 3 de maio de 2023	28
Desfechos propostos em registros de ensaios clínicos no tratamento do transtorno bipolar. Nascimento, Luiza Gomes de Campos	28
Argentina. ensaios clínicos descentralizados (ECD) ANMAT, 7 de julho de 2023	29
Colômbia. Invima lança o VigiFlow: Uma ferramenta para notificação de eventos adversos em ensaios clínicos na Colômbia. Consultorsalud SAS. 4 de julho de 2023	29
Reino Unido tem uma nova lei de ensaios clínicos que prioriza a transparência: uma lei a ser imitada na América Latina. Salud y Fármacos	30
Ensaio de braço único como ensaios pivotais para autorização de medicamentos na UE EMA, 21 de abril de 2023	30
Documento de recomendações sobre elementos descentralizados em ensaios clínicos EMA, dezembro de 2022	31
Guias e projetos de Guias da FDA e da EMA Salud y Fármacos.	32

Recrutamento, Consentimento Informado e Perspectivas do Paciente

Desigualdade no acesso à assistência a saúde é fator de recrutamento de pessoas vulneráveis para a pesquisa clínica. Wilson, M	39
Compreensão dos pacientes sobre os desfechos de ensaios clínicos oncológicos em anúncios de televisão voltados para o consumidor. Sullivan HW et al.	39

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

Pesquisa e desenvolvimento de nanomedicamentos: de Souza PB, Fernandes Ramos D, Gilberto Gubert P, Cigognini E, Teixeira Primo F	40
Metodologia INFAC: ensaios de Não Inferioridade, Análise de Subgrupo INFAC 2023; 31(1)	40
As avaliações de qualidade de vida em ensaios clínicos randomizados em oncologia refletem a toxicidade econômica? Olivier T, Haslam A, Prasad V.	41
Servindo a dois senhores: resolvendo o dilema entre meta-análises de ensaios clínicos de estatinas que usam dados individuais e aqueles que usam dados agregados. Tramujas L, Medrado Júnior FA, Cavalcanti AB, Pompilio CE	41
A revisão por especialistas antes da realização do ensaio poderia aumentar o valor da pesquisa e reduzir o desperdício Siebert M, Naudet F, Ioannidis JPA.	42
Farmácias e ensaios clínicos descentralizados Salud y Fármacos	45

Novidades sobre a Covid

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

Vilênia Toledo de Souza. Physis: Revista de Saúde Coletiva (2023)

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-7331202333016> (de livre acesso em português)

Tags: Fiocruz, ensaios clínicos randomizados, Covid-19, Pesquisa clínica, Brasil.

Resumo

Objetivo: Identificar a atuação da Fiocruz em estudos clínicos relacionados à Covid-19. Analisar as diferentes terminologias utilizadas para se referir à participação da Fiocruz. Mapear a região desses estudos. Mensurar a quantidade dos estudos aprovados nas plataformas de registro de estudos clínicos e bases ético-regulatórias. Dentre estes, analisar as características metodológicas e de boas práticas dos protocolos dos estudos intervencionais. Métodos: Foram revisadas as bases de dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), US Food and Drug

Administration (FDA) e Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). Resultados: Foram encontrados 53 estudos clínicos sobre Covid-19 com a participação da Fiocruz em 39 destes como instituição proponente. Dentre os 53 estudos, 19 estão em plataformas de registro. Sobre os estudos intervencionais registrados, cinco são de prevenção e nove de tratamento. A intervenção mais analisada nestes estudos foi cloroquina/hidroxicloroquina. Observou-se ainda maior concentração dos estudos clínicos na Região Sudeste, com o total de 37. Conclusão: Foram analisadas algumas limitações no delineamento metodológico que podem afetar o alcance dos estudos. Espera-se que os dados obtidos sejam utilizados para orientação futura de estudos clínicos sobre Covid-19 com participação da Fiocruz

Considerações éticas em ensaios de vacinas controlados por placebo em mulheres grávidas

Ana Cecília Amado, Xavier de Oliveira, Francisco José Roma Paumgarten

Revista Bioética 2023; 3

<https://doi.org/10.1590/1983-803420233205ES> (de livre acesso em espanhol)

Resumo

O uso de placebo em ensaios clínicos é uma das principais questões debatidas na ética da pesquisa contemporânea quando há um tratamento comprovadamente eficaz disponível. Este artigo aborda a ética do uso de placebo em ensaios clínicos sobre a eficácia de vacinas em mulheres grávidas. As participantes de ensaios de vacinas eram saudáveis no início do ensaio e algumas foram vacinadas durante o ensaio para demonstrar a eficácia do produto.

As participantes tratadas com placebo correm o risco de sofrer danos graves e irreversíveis. Se existirem vacinas eficazes disponíveis, esse risco impede o uso de placebo. Esse impedimento deve se estender a qualquer ensaio clínico da eficácia da vacina em mulheres grávidas, uma vez que a eficácia clínica demonstrada em mulheres não grávidas e as respostas imunogênicas comparáveis às de mulheres grávidas são indicadores de eficácia na gravidez. Além disso, a eficácia do produto é estabelecida em ensaios observacionais realizados após campanhas de vacinação.

Equipose, padrão de atendimento e consentimento: como responder à autorização de novos tratamentos para a covid-19 em ensaios controlados e randomizados. (*Equipose, standard of care and consent: responding to the authorisation of new COVID-19 treatments in randomised controlled trials*)

Holm S, Lewis J, Dal-Ré R

Journal of Medical Ethics 2023; 49:465-470.

<https://jme.bmj.com/content/49/7/465> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Palavras-chaves: pandemia, covid, tratamento habitual no grupo controle. Padrão de atendimento em ensaios clínicos, ensaios clínicos com produtos covid, PANORAMIC, equipose, Move-out,

Resumo dos autores

Em resposta à pandemia de covid-19, as pesquisas em larga escala e a regulamentação farmacêutica avançaram em um ritmo

dramático, e novas intervenções com eficácias comprovadas foram rapidamente incorporadas à prática clínica. No entanto, a rápida geração de evidências de alta qualidade e o processamento eficiente da autorização regulatória trouxeram à tona versões mais específicas e complexas de questões conhecidas de ética em pesquisa.

Neste artigo, identificamos três dessas questões, usando como exemplo o licenciamento do molnupiravir, um novo antiviral que poderia reduzir a capacidade do SARS-CoV-2 de se multiplicar no corpo, para uso clínico no Serviço Nacional de Saúde da Inglaterra e em um grande ensaio controlado e aleatorizado chamado Platform adaptive trial of novel antivirals for early treatment of covid-19 in the community (PANORAMIC).

Ao analisar como a autorização do molnupiravir para uso clínico complica a valorização padrão de equidade, o padrão de atendimento e o consentimento informado dos participantes do ensaio controlado aleatorizado PANORAMIC, explicaremos algumas das implicações éticas para os ensaios clínicos sobre a eficácia e a segurança da covid-19 e de outras terapias quando a autorização condicional já tiver sido concedida e quando os profissionais de saúde nacionais já tiverem disponibilizado esses tratamentos aos pacientes.

Comentários adicionais

Os autores presumem que, quando a equidade é incerta, é preciso dar mais atenção a: (1) como os pacientes são randomizados para um grupo que, na opinião de especialistas, pode receber tratamento abaixo do padrão, e como isso afeta os médicos que devem promover e proteger os interesses dos pacientes; e (2) se o risco de participar de um experimento é aceitável. Essa situação também afeta a obtenção do consentimento informado, pois os pacientes devem receber informações completas sobre esses riscos.

De acordo com os autores, não se pode presumir que os resultados de um ensaio anterior com molnupiravir (Move-Out) ou as decisões das agências regulatórias (MHRA) e do sistema de saúde (NHS) resultarão na perda de equidade em futuros ensaios clínicos, pois as decisões regulatórias podem não refletir a opinião de especialistas. Ou seja, os especialistas podem não achar que o molnupiravir é um tratamento útil. Além disso, nesse caso, as decisões do NHS e da MHRA para o uso do molnupiravir foram mais amplas do que as demonstradas no ensaio Move-out.

Integridade e deturpação das informações de ensaios clínicos randomizados sobre a covid-19 publicados em resumos do medRxiv e resumos de artigos correspondentes. (Completeness and Spin of medRxiv Preprint and Associated Published Abstracts of COVID-19 Randomized Clinical Trials). Spungen H, Burton J, Schenkel S, Schriger DL.

JAMA. 2023;329(15):1310–1312. doi:10.1001/jama.2023.1784 <https://jamanetwork.com/jou>

Resumido e traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Tags: pré-impressão, publicação de artigos, periódicos revisados por pares, completude, distorção, covid-19, ensaios clínicos randomizados, ECR

As pré-impressões desempenham um papel cada vez mais importante na comunicação de pesquisas médicas. Em campos em rápida evolução, como foi o caso da covid-19, as pré-impressões, que por definição não foram revisadas por pares, podem influenciar a prática clínica e, potencialmente, causar danos. Analisamos os prazos de publicação, a Integridade e a distorção nos resumos de todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) relacionados à covid-19 que foram publicados no medRxiv durante os dois primeiros anos da pandemia e os

Se todos os especialistas concordassem com a superioridade do tratamento com molnupiravir, a equidade seria perdida. Entretanto, dizem os autores, essa posição dos especialistas é compatível com a aceitação de que seria desejável obter mais e melhores informações sobre a eficácia do molnupiravir. Se não fosse uma emergência de saúde, é provável que os testes clínicos de Fase 3 tivessem sido realizados com outros grupos de pacientes antes de conceder a permissão de comercialização do antiviral. No entanto, os autores concluem que não seria ético incluir pacientes que teriam sido elegíveis para participar do ensaio Move-Out em ensaios controlados por placebo ou de atenção usual.

Na época do ensaio PANORAMIC no Reino Unido, o tratamento padrão para covid para os participantes que atendiam aos critérios de inclusão do PANORAMIC era o molnupiravir.

Outra preocupação dos autores foi se, ao inscrever pacientes no PANORAMIC, eles deveriam ser lembrados de que, se não se inscrevessem no ensaio, receberiam tratamento com molnupiravir, ao passo que, se participassem do ensaio, teriam 50% de chance de não o receber. O artigo conclui que os possíveis participantes têm o direito de receber todas as informações disponíveis.

Essas considerações não são específicas para ensaios relacionados à covid, mas podem ser aplicadas a qualquer situação para a qual tenha sido concedida uma aprovação acelerada ou condicional.

Quando a equidade é perdida para a intervenção a ser testada, e a alocação a um braço do ensaio impediria o acesso do participante a um tratamento aprovado e disponível, esses grupos de pacientes devem ser identificados antes do início do recrutamento para o ensaio, e somente os participantes que o CEP considerar que têm um nível de risco que os pacientes poderiam concordar em assumir, e se tiverem sido adequadamente informados e souberem que, se não se inscreverem no ensaio, poderão ter acesso a um tratamento fora do ensaio e, ainda assim, optarem por aceitar o risco.

comparamos com os resumos de seus artigos correspondentes que foram publicados posteriormente.

Métodos. Identificamos todas as pré-impressões de ECR relacionados à covid-19 publicados no medRxiv entre 1º de janeiro de 2020 e 31 de dezembro de 2021. Identificamos 236 pré-impressões, 182 foram publicadas até 15 de novembro de 2022, mas apenas 161 foram incluídas na análise. Os resumos cegos foram enviados aleatoriamente a 1 a 3 revisores, que classificaram a integridade de cada um usando uma versão modificada dos critérios do Padrões Consolidados de Relatórios de ensaios Clínicos (Consolidated Standards of Reporting Trials). Posteriormente, uma amostra aleatória de 75 dos 161 resumos de pré-impressões com os correspondentes

resumos de suas publicações, e 75 resumos de pré-impressões sem os correspondentes resumos de publicações, foram submetidos aleatoriamente a 1 de 2 revisores, que verificaram se alguma distorção havia sido introduzida. Para fazer essa avaliação, usamos uma versão modificada da pontuação desenvolvida por Boutron et al., que incluía itens como "são enfatizados resultados secundários estatisticamente significativos em um ensaio negativo" e "as afirmações vão além da população-alvo do ensaio". A distorção geral desses mesmos resumos foi avaliada por meio de uma avaliação gestáltica de 0 (nenhuma) a 10 (alta).

Para pontuar as comparações, os resumos pré-impressos e os publicados foram colocados lado a lado, sem que os autores pudessem ser identificados e em uma sequência que se alternava aleatoriamente. Um dos três revisores avaliou qual era o melhor em termos de integridade e deturpação usando uma escala do tipo Likert de 5 pontos (1 = fortemente a favor do resumo pré-impresso; 5 = fortemente a favor do resumo publicado).

Discussão. Um em cada cinco resumos das pré-impressões disponíveis no medRxiv não haviam sido publicados 12 meses depois. As pré-impressões que não chegaram a ser publicadas eram menos completas e mais distorcidas do que as pré-

impressões que chegaram a ser publicadas. A adoção de protocolos de tratamento da covid-19 com base em pré-impressões errôneas sugere que os resumos mais incompletos e distorcidos das pré-impressões poderiam gerar problemas.

Como sugere a literatura, os resumos publicados eram um pouco mais completos e menos distorcidos, sugerindo que o processo de revisão por pares e pelos editores de periódicos trazem melhorias limitadas à qualidade das informações relatadas. No entanto, os dados mostram que há uma diferença entre os resumos pré-impressos que acabam sendo publicados e os que permanecem não publicados, em termos de integridade das informações e presença de distorção, o que pode indicar que aqueles com as características mais desejáveis são selecionados durante o processo de revisão do periódico.

As limitações do ensaio incluem o uso de medidas substitutas imperfeitas de integridade e distorção, o foco em um único tópico (covid-19) que pode não representar o que está acontecendo em outros campos, a inclusão de um único desenho de ensaio (ECR), a consideração apenas de resumos e a falha em avaliar as implicações clínicas das diferenças de integridade e distorção.

Desenvolvimento acelerado e aprovação regulatória das vacinas contra a COVID-19 na UE: Uma revisão das implicações éticas (*Fast-tracking development and regulatory approval of COVID-19 vaccines in the EU: A review of ethical implications*)

Beretta G, Marelli L.

Bioethics, 2023; 37, 498– 507. <https://doi.org/10.1111/bioe.13151>

(de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Tags: segurança das vacinas contra a covid, aprovação rápida de ensaios clínicos, recrutamento em ensaios de vacinas contra a covid, ensaios pré-clínicos da covid, eventos adversos aos produtos da covid, consentimento informado em ensaios sobre a covid

Resumo

A rápida disseminação do SARS-CoV-2 em todo o mundo desencadeou uma intensa atividade no campo da biotecnologia, resultando no desenvolvimento e na aprovação regulatória de várias vacinas contra a covid-19 em menos de um ano, ao mesmo tempo em que suscitou um exame constante das questões éticas associadas a esse processo.

O objetivo deste artigo é duplo. Primeiro, ele reconstrói e fornece uma visão geral abrangente das diferentes etapas, desde o desenho do ensaio clínico até os procedimentos regulatórios que sustentam a via rápida de P&D e de aprovação das vacinas contra a covid-19. Em segundo lugar, com base em uma revisão da literatura publicada, o artigo identifica, resume e discute os aspectos mais problemáticos do ponto de vista ético relacionados a esse processo, incluindo preocupações com a segurança da vacina, problemas no desenho dos ensaios, na inscrição dos participantes do ensaio e dificuldades na obtenção de um consentimento informado válido.

Ao analisar os aspectos relevantes do desenvolvimento da vacina contra a covid-19 e os processos regulatórios que levam à autorização de comercialização, este artigo visa, em última análise, fornecer uma visão geral das questões regulatórias e

éticas que sustentam a implantação dessa tecnologia fundamental para a contenção da pandemia em todo o mundo.

Comentário adicional

Cinquenta e cinco artigos foram incluídos nessa revisão da literatura. A maioria das questões éticas relacionadas à aceleração da P&D e da aprovação regulatória das vacinas estava relacionada a quatro temas:

1. Preocupações com a segurança (24 artigos)
2. Questões relacionadas à aceleração da aprovação de vacinas (26 artigos)
3. Desafios relacionados à inscrição de participantes (24 artigos)
4. Questões relacionadas ao consentimento informado (11 artigos)

Preocupações com a segurança

- **Falta de ensaios em animais.** Quando os cientistas começaram a investigar as moléculas de vacinas candidatas, os modelos animais da doença SARS-CoV-2 ainda estavam sendo estudados, portanto, sua eficácia e capacidade de imitar a patogênese humana eram incertas.

A Moderna e outras empresas de biotecnologia sobrepuseram os ensaios pré-clínicos aos testes de fase 1 em humanos e começaram a testar a segurança e a toxicidade de suas vacinas simultaneamente em animais e humanos. Essa decisão foi muito debatida, mas foi aceita que, em uma situação de pandemia, "o

risco de atrasar o progresso da vacina era muito maior do que o risco de causar doenças em voluntários saudáveis".

Como os participantes da pesquisa enfrentavam um risco muito alto de doença, considerou-se que os possíveis benefícios da pesquisa justificavam o aumento dos riscos em seu desenho, de modo que os testes em animais foram omitidos e o cronograma foi consideravelmente acelerado.

- **Tempo insuficiente para observar os efeitos adversos**, que poderiam aparecer muito mais tarde. Isso exigiu o estabelecimento de fortes programas de farmacovigilância pós-comercialização.
- **Riscos desconhecidos da nova tecnologia usada nas primeiras vacinas licenciadas na UE.**

Questões relacionadas à aceleração da aprovação de vacinas

- Abrir o cegamento dos ensaios, o que impediu a coleta de dados de longo prazo. Isso ocorreu devido à curta duração dos ensaios, mas também porque as vacinas aprovadas começaram a ser distribuídas. Quando uma vacina se mostra eficaz e se torna disponível, os pesquisadores têm a obrigação ética de separar os dois braços do ensaio, para oferecer aos participantes a opção de obter a vacina fora do ensaio, se eles atenderem aos critérios do ensaio. Além disso, para evitar desistências do ensaio, algumas empresas ofereceram vacinação aos participantes do braço placebo. Inevitavelmente, isso foi prejudicial para os ensaios em andamento, dificultando a comparação de longo prazo do grupo da vacina com o grupo do placebo.

- **Avaliação de novos candidatos a vacinas, uso de placebo e outros tipos de desenhos de ensaios.** A existência de uma vacina aprovada impediu a realização de ensaios controlados por placebo. Em resposta a essa difícil questão ética, a OMS publicou um resumo de política afirmando que: "O fato de uma vacina candidata obter a designação de uso emergencial não a torna, por si só, a melhor intervenção comprovada [...] "Consequentemente, o uso contínuo de placebos ou controles ativos no braço de controle de ensaios em andamento ou futuros que testam outras vacinas candidatas [...] não deve ser considerado uma violação da Declaração de Helsinque, do CIOMS ou das diretrizes anteriores da OMS" Esse relatório enfatizou que o uso de placebo como controle pode ser justificado pelo valor social da pesquisa e, portanto, legitimou a realização de ensaios cegos e controlados por placebo.

No entanto, muitos argumentaram que, quando todas as pessoas com mais de 18 anos de idade estivessem aptas a serem vacinadas, estratégias alternativas deveriam começar a ser consideradas, como os ensaios de não inferioridade, nos quais a vacina candidata é comparada a uma vacina já licenciada, para demonstrar que a nova vacina não é pior do que a vacina de comparação, ou ensaios de infecção humana controlada (IHC), nos quais a vacina candidata, depois de passar pelos ensaios de

segurança e dosagem da fase I, é administrada a voluntários, que são então deliberadamente infectados com o vírus, para verificar até que ponto a vacina os protege. Embora esses projetos de ensaio forneçam uma solução valiosa para os problemas relacionados ao placebo, eles também levantam diferentes tipos de questões éticas. Por exemplo, no caso da IHC, ao expor voluntários saudáveis ao SARS-CoV-2 em um momento em que a cura para a COVID-19 ainda não estava disponível, surge uma relação risco-benefício problemática.

Desafios relacionados à inscrição de participantes

Os participantes dos ensaios clínicos de vacinas não eram representativos da população global, portanto, os resultados podem não ser generalizáveis. Para compensar esse problema, de uma perspectiva baseada na justiça, a inscrição dos participantes deve ser direcionada às populações com maior probabilidade de se beneficiar da vacina candidata, o que incluiria grupos com maior risco de infecção, morbidade grave ou mortalidade, ou seja, adultos mais velhos, bem como populações socioeconomicamente desfavorecidas, incluindo minorias étnicas. No entanto, observou-se que a maioria dos ensaios de vacinas contra a covid-19 não conseguiu atingir essa meta, pois ambos os grupos estavam sub-representados. Os adultos mais velhos eram frequentemente excluídos dos ensaios, seja diretamente, com um limite máximo de idade, ou por meio de outros critérios de seleção indiretos.

Da mesma forma, a porcentagem de participantes de minorias étnicas nos ensaios da vacina contra a covid-19 foi muito baixa. Além disso, a maioria dos ensaios foi realizada em países de alta renda, exceto quando as vacinas se tornaram disponíveis nesses países e exigiram testes adicionais em participantes de minorias étnicas.

Os ensaios sobre a covid-19 exigiram mais testes em participantes que ainda não tinham acesso às vacinas - o que poderia levar a situações de exploração se essas populações não tivessem acesso às vacinas em uma data posterior.

Questões relacionadas ao consentimento informado

Os formulários de consentimento eram muito longos, usavam linguagem excessivamente técnica e eram difíceis de entender. Em alguns casos, eles não foram aplicados corretamente e os participantes não tiveram tempo suficiente para fazer perguntas. Além disso, os pesquisadores geralmente eram os médicos responsáveis pelo tratamento. Os formulários de consentimento geralmente omitiam informações, como as opções para o grupo placebo no momento em que a vacina era aprovada. Em alguns casos, o consentimento foi obtido virtualmente.

Os autores concluem que, do ponto de vista ético, os problemas com a segurança e o desenho do ensaio poderiam ter sido compensados por bons programas de farmacovigilância. O que ainda não foi estudado é se os programas de farmacovigilância que foram implementados na UE conseguiram compensar esses problemas.

Globalização e Ensaios Clínicos

Peru poderia receber um investimento anual de mais de US\$ 50 milhões para ensaios clínicos.

Revista Economía, 23 maio de 2023

<https://www.revistaeconomia.com/el-peru-podria-percibir-una-inversion-anual-mas-de-50-millones-por-ensayos-clinicos/>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

- O Peru tem a experiência e a capacidade instalada para voltar a ser uma referência em pesquisa clínica na região e no mundo.
- De acordo com informações do Instituto Nacional de Saúde, 134 ensaios clínicos foram autorizados em 2009, mas, até 2022, apenas 35 foram aprovados.
- Existem pelo menos 1.500 empregos diretamente envolvidos nessa atividade que estão em risco.
- Nos últimos 12 anos, a atividade de pesquisa clínica cresceu mais de 66% globalmente, na América Latina aumentou 25%, porém, no Peru, diminuiu quase 60%.

Os ensaios clínicos são as ferramentas que permitem a descoberta de novas alternativas de tratamento, vacinas e estratégias para tratar uma doença e melhorar a qualidade de vida das pessoas. Eles são conduzidos em hospitais ou clínicas autorizadas por profissionais de saúde treinados em Boas Práticas Clínicas (BPC), monitorados por patrocinadores, comitês institucionais de ética em pesquisa e pela agência reguladora nacional. O objetivo dessa última é garantir a conformidade com os mais altos padrões regulatórios.

De acordo com informações do Instituto Nacional de Saúde, o número de ensaios clínicos realizados no país caiu drasticamente nos últimos 14 anos. Sabe-se que, em 2009, 134 ensaios clínicos foram autorizados no Peru, enquanto que, em 2022, apenas 35 foram aprovados, uma redução de 74%. Esse problema não está afetando apenas os pacientes, mas também envolve diretamente cerca de 1.500 empregados e outros indiretamente.

Nesse contexto, Ángela Flores, diretora executiva da ALAFARPE, comenta: "Existe uma oportunidade importante em termos de geração de evidências clínicas no Peru. É essencial que todos trabalhem juntos para ter processos mais ágeis que permitam que o país volte a ser competitivo nessa área. Essa atividade beneficia os pacientes peruanos, especialmente aqueles que sofrem de doenças raras ou órfãs, pois pode representar uma das poucas opções de tratamento.

É importante observar que existem atualmente mais de 4.200 pacientes com diferentes patologias, principalmente oncológicas, cuja participação contínua em ensaios clínicos está em risco. Da mesma forma, há cerca de 1.500 empregos diretamente envolvidos na atividade de pesquisa clínica e outros indiretamente.

Continuar realizando esse tipo de pesquisa traz consigo a troca de conhecimento e a transferência de tecnologia que permite a atualização contínua dos profissionais de saúde que realizam essa atividade, mas, além disso, é também uma atividade econômica

que pode contribuir para o aumento do investimento estrangeiro no Peru. Nesse sentido, "O país poderia receber mais de US\$ 50 milhões por ano em investimento em pesquisa (investimento estrangeiro direto), se o número de testes que podemos realizar com os recursos atuais fosse realizado". disse Flores.

Os ensaios clínicos são essenciais para lidar com situações críticas de saúde pública, como as pandemias, como vimos com a covid-19 - graças à colaboração sem precedentes entre a indústria farmacêutica, os pesquisadores e os estados, foram criadas várias alternativas de vacinas, diagnósticos e tratamentos para enfrentar as pandemias e salvar milhões de vidas em todo o mundo. Os avanços científicos e a tecnologia desenvolvida são de vital importância para enfrentar os desafios da saúde pública agora e no futuro.

Portanto, é urgente que as autoridades nacionais tomem medidas para promover políticas e regulamentações que facilitem o desenvolvimento da pesquisa clínica no país, permitindo que ele se torne novamente um ponto de referência para essa atividade na região e no mundo.

Nota de Salud y FÁrmacos: É verdade que os ensaios clínicos são necessários para colocar os medicamentos no mercado, mas também sabemos que, no momento, a maioria dos ensaios clínicos é financiada pelo setor, muitos deles têm problemas de design e há vieses em sua publicação. Todo o setor de ensaios clínicos está imbuído de falta de transparência, o que, por sua vez, impede que pesquisadores independentes verifiquem seus resultados. Graças às políticas das agências reguladoras no Canadá e na Europa, os dados originais de alguns ensaios foram disponibilizados, e as análises feitas por grupos de pesquisa independentes diferem daquelas publicadas pelo setor.

O ensaio realizado pela Salud y FÁrmacos com a Universidad El Bosque em sete países da América Latina mostra que os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) não têm os recursos necessários para proteger os participantes de ensaios clínicos, e parece que as agências reguladoras da América Latina, quando se trata de ensaios clínicos financiados pela indústria, limitam-se à revisão administrativa, sem avaliar minuciosamente o projeto científico dos ensaios ou se os princípios éticos internacionalmente aceitos são respeitados.

Até agora, os testes foram realizados em unidades de saúde; agora estão sendo promovidos testes descentralizados, ou seja, fora dos hospitais. Não está claro como eles serão revisados pelos CEPs e se os CEPs poderão supervisioná-los. Da forma como os ensaios clínicos estão sendo conduzidos, os maiores beneficiados são a indústria farmacêutica e as equipes de pesquisa. Eles não podem ser promovidos como atividades que beneficiarão a economia ou a saúde dos participantes

Perú. Ensaios randomizados publicados por instituições localizadas no Peru: um ensaio bibliométrico de 2000 a 2022.

Triveño Torres MA, Sacravilca Flores A, Roque-Henriquez JC

Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 29 de maio de 2023

<https://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/1569> (de livre acesso em espanhol)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Resumo

Objetivo: Caracterizar a produção científica de ensaios randomizados por instituições localizadas no Peru de 1º de janeiro de 2000 a 30 de dezembro de 2022.

Materiais e Métodos: Em um ensaio bibliométrico, foram revisados dois bancos de dados (MEDLINE e SciELO). Foram incluídos artigos originais nos quais pelo menos um autor declarou como afiliação uma instituição localizada no Peru. A produção científica foi caracterizada de acordo com: área temática, participação de instituições localizadas no Peru, periódicos científicos em que os artigos foram publicados e aprovação dos ensaios por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

Resultados: Foram analisados 402 artigos, mostrando uma tendência crescente na produção científica, de seis em 2000 para

39 em 2021, sendo a área temática predominante a de doenças infecciosas, as duas primeiras instituições com maior número de ensaios randomizados pertencem ao setor de educação, 189 (47,0%) artigos foram publicados em periódicos norte-americanos, em 37 (9,2%) artigos não existem informações sobre aspectos éticos ou não está explicitamente declarado se foram ou não aprovados por um CEP.

Conclusão: Há uma tendência crescente na produção científica sobre esse desenho de ensaio, a área temática predominante é a de doenças infecciosas, as instituições peruanas mais produtivas pertencem ao setor de educação, cerca de metade dos artigos foram publicados em periódicos americanos e um décimo dos artigos não declaram explicitamente se o ensaio foi ou não aprovado por um CEP.

Reino Unido. Ensaios clínicos comerciais no Reino Unido: a avaliação de Lord O'Shaughnessy

(Commercial clinical trials in the UK: the Lord O'Shaughnessy review)

Department of Health and Social Care, Department for Science, Innovation and Technology, and Office for Life Sciences, 26/5/2023

<https://www.gov.uk/government/publications/commercial-clinical-trials-in-the-uk-the-lord-oshaughnessy-review>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Tags: declínio na condução de ensaios clínicos no Reino Unido, política farmacêutica, Lord O'Shaughnessy

Detalhes

Em fevereiro de 2023, o governo encomendou uma análise independente dos ensaios clínicos para identificar maneiras de abordar os principais desafios dos ensaios clínicos comerciais no Reino Unido, a fim de transformar o ambiente de ensaios clínicos comerciais do país.

A análise conclui com 27 recomendações, incluindo ações prioritárias que podem ser implementadas até 2023 e ambições de longo prazo para aumentar a realização de ensaios clínicos comerciais no Reino Unido.

A análise foi conduzida por Lord James O'Shaughnessy, sócio sênior da consultoria Newmarket Strategy, membro do Conselho da Health Data Research UK (HDR UK) e ex-ministro da Saúde. Durante a revisão, Lord O'Shaughnessy trabalhou em estreita colaboração com o setor e com uma ampla gama de partes interessadas em ensaios clínicos no Reino Unido.

A resposta do governo acolhe, em princípio, todas as recomendações da revisão e assume cinco compromissos principais, alocando £121 milhões para eles. Uma atualização da implementação será publicada no outono, definindo o progresso feito em relação a esses compromissos e fornecendo uma resposta abrangente às recomendações restantes.

O relatório final da análise independente dos ensaios clínicos comerciais no Reino Unido está disponível aqui:

<https://www.gov.uk/government/publications/commercial-clinical-trials-in-the-uk-the-lord-oshaughnessy-review/commercial-clinical-trials-in-the-uk-the-lord-oshaughnessy-review-final-report>

A resposta do governo à análise de Lord O'Shaughnessy sobre os ensaios clínicos comerciais no Reino Unido está disponível neste link:

<https://www.gov.uk/government/publications/commercial-clinical-trials-in-the-uk-the-lord-oshaughnessy-review/government-response-to-the-lord-oshaughnessy-review-into-commercial-clinical-trials-in-the-uk>

Reino Unido aumenta o investimento em pesquisa sobre ciências da vida

Salud y FÁrmacos

*Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3),***Tags: incentivo a ensaios clínicos, apoio ao setor farmacêutico, controle de preços de medicamentos de marca**

Andrew Joseph relatou [1] que o Reino Unido decidiu, no final de maio, investir US\$ 800 milhões para impulsionar as ciências da vida, destacando os esforços das autoridades em apoiar o setor farmacêutico, mesmo que as empresas biofarmacêuticas tenham dito que as políticas de controle de preços do governo estão impedindo seus interesses em mais investimentos no país.

Esses recursos serão investidos em:

- O UK Biobank (US\$ 190 milhões), uma importante iniciativa de genômica e saúde com dados de meio milhão de participantes
- Construir um novo centro de pesquisa e melhorar a colaboração com o setor e o meio acadêmico.
- Incentivar ensaios clínicos em saúde mental
- Investimentos em tecnologia de fabricação farmacêutica e desenvolvimento da mão de obra.
- Um plano para aumentar e racionalizar os ensaios clínicos da indústria (US\$ 150 milhões, para aumentar o número de ensaios clínicos e o acesso aos dados do Sistema Nacional de Saúde (NHS). De acordo com a Associação da Indústria Farmacêutica Britânica, o número de ensaios clínicos de Fase 3 financiados pelo setor realizados no Reino Unido caiu 48% entre 2017 e 2021.

"Essas empresas fazem nossa economia crescer e, ao mesmo tempo, trazem benefícios muito mais amplos para a nossa saúde, e esse investimento de vários milhões de libras as ajudará a chegar ainda mais longe", disse o Chanceler do Tesouro, Jeremy Hunt, em um comunicado.

O novo relatório sobre pesquisas clínicas, elaborado por Lord James O'Shaughnessy, ex-ministro da saúde, oferece 27 recomendações, incluindo quadruplicar o recrutamento até 2027, realizar mais pesquisas em ambientes de cuidados primários ou remotamente, reduzir em 60 dias o tempo para que os órgãos reguladores aprovem os ensaios, incentivar os provedores a participar de pesquisas clínicas e usar dados do NHS para identificar possíveis participantes.

Entretanto, para aumentar o número de ensaios clínicos, vários obstáculos terão de ser superados. Por exemplo, apesar da existência de um sistema de saúde unificado, as empresas que desejam realizar testes às vezes precisam fazer acordos com grupos locais e hospitais individuais. As empresas reclamaram que é difícil acessar dados anônimos de pacientes. Alguns médicos também veem a pesquisa patrocinada pela indústria de maneira cética e estão muito ocupados ou simplesmente não interessados em participar e inscrever pacientes. Cerca de US\$ 150 milhões do pacote de auxílio serão destinados a amenizar essas dificuldades.

Richard Torbett, diretor geral da ABPI, disse que o pacote de medidas do governo "ajudará a colocar o Reino Unido no caminho certo para concretizar sua visão das ciências da vida"; e que a implementação das recomendações de O'Shaughnessy "pode ser um trampolim para a realização da ambição do Reino Unido de se tornar uma superpotência científica". Mas ele também advertiu que o investimento da indústria no Reino Unido seria limitado se as partes não chegassem a um acordo mais favorável sobre a negociação de preços de medicamentos de marca.

Fonte Original

1. Joseph A. U.K. unveils \$800 million package to bolster life sciences amid concern over biopharma investments. Statnews, May

Ensaios Clínicos e Ética**Restaurando os dois ensaios pivotais sobre o uso de fluoxetina em crianças e adolescentes com depressão.** (Restoring the two pivotal fluoxetine trials in children and adolescents with depression)

Götzsche PC, Healy D.

Int J Risk Saf Med. 2022;33(4):385-408. doi: 10.3233/JRS-210034. PMID: 35786661.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35786661/>Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Tags: ensaios clínicos fraudulentos, antidepressivos em crianças, suicídio por antidepressivos, recuperação de dados de ensaios clínicos, ensaios clínicos em psiquiatria, correção de informações incorretas em periódicos médicos

Resumo

Antecedentes: A aprovação da fluoxetina para o tratamento da depressão em crianças e adolescentes foi baseada nos resultados de dois ensaios controlados por placebo, X065 e HCJE, com 96 e 219 participantes, respectivamente.

Objetivo: Revisar esses ensaios, que parecem ter sido relatados erroneamente.

Métodos: Revisão sistemática de relatórios de ensaios clínicos e publicações. Os critérios primários de avaliação foram variáveis de eficácia incluídas nos protocolos dos ensaios, eventos suicidas e precursores de tendências suicidas ou violência.

Resultados: Faltavam informações essenciais e havia inconsistências numéricas inexplicáveis. (1) Os resultados de eficácia foram tendenciosos a favor da fluoxetina devido a diferenças nas desistências e aos dados ausentes.

Sua eficácia usando a Children's Depression Rating Scale-Revised foi de 4% da pontuação inicial, o que não é clinicamente relevante. (2) Os eventos suicidas não foram incluídos nas publicações nem nos relatórios dos ensaios clínicos. Precusores de tendências suicidas ou violência ocorreram com mais frequência no grupo tratado com fluoxetina do que no grupo placebo. No ensaio HCJE, o número necessário para causar danos foi de 6 para eventos no sistema nervoso, 7 para danos moderados ou graves e 10 para danos graves. Após 19 semanas de tratamento, a fluoxetina reduziu a altura e o peso em 1,0 cm e 1,1 kg, respectivamente, e prolongou o intervalo QT.

Conclusões: Nossa reanálise dos dois ensaios pivotaismostrou que a fluoxetina não é segura e é ineficaz.

Nota de Salud y FÁrmacos. MaryAnne Demasi escreveu um blog em 10 de maio intitulado "Prozac "unsafe & ineffective" for young people, analysis finds" (<https://maryannedemasi.substack.com/p/prozac-unsafe-and-ineffective-for>), que constava do seguinte:

As Discrepâncias

Quando Gøtzsche e Healy compararam os relatórios de ensaios clínicos (CSRs) dos dois ensaios com fluoxetina com aqueles publicados em periódicos médicos, eles identificaram vários problemas.

Muitos episódios suicidas em pessoas tratadas com fluoxetina não foram incluídos nos relatórios publicados ou foram erroneamente rotulados.

Por exemplo, no ensaio 1, o RSC descreveu dois pacientes que tentaram suicídio 12 e 15 dias depois de tomar fluoxetina, mas esses eventos foram excluídos do artigo do periódico.

Foram detectados problemas de "cegamento" em ambos os ensaios, o que significa que os pesquisadores provavelmente sabiam quais pacientes estavam tomando o medicamento e quais estavam tomando o placebo.

Eles também descobriram que as pessoas recrutadas para o ensaio, que já estavam tomando um antidepressivo, tiveram apenas uma semana para "limpar" o medicamento de seu sistema antes de iniciar o processo de randomização.

Isso causou sintomas graves de abstinência em alguns dos participantes do grupo placebo, dificultando a determinação do verdadeiro nível de dano no grupo de tratamento.

Finalmente, quando Gøtzsche e Healy analisaram os dados sobre o critério primário - depressão - não foi observado nenhum benefício significativo da fluoxetina em comparação com o placebo.

Os periódicos fazem vista grossa?

Escrevi para os dois periódicos perguntando se os editores considerariam a possibilidade de corrigir as discrepâncias e delinear claramente os efeitos adversos que não foram relatados nos artigos publicados por meio de uma errata.

Nenhum dos periódicos o fez. O editor do Arch Gen Psychiatry (agora JAMA Psychiatry) descartou as preocupações sobre as

duas tentativas de suicídio que foram omitidas em sua publicação do ensaio 1 e não fez nenhuma correção ou esclarecimento.

Em resposta, Gøtzsche disse: "Isso é totalmente inaceitável. Quando as tentativas de suicídio são omitidas dos artigos de periódico, como aconteceu em muitos desses testes, isso muda completamente o perfil de segurança dos medicamentos. Essa é uma informação importante que os pacientes devem saber antes de pensar em tomar os comprimidos.

Gøtzsche traçou semelhanças com outro ensaio controlado por placebo em adolescentes envolvendo o medicamento Paxil (paroxetina).

O ensaio 329 da GlaxoSmithKline afirmava que "a paroxetina é geralmente bem tolerada e eficaz", mas quando os pesquisadores restauraram os dados do ensaio usando documentos enviados às agências reguladoras, o oposto era verdadeiro. "A restauração dos dados do ensaio 329 mostrou que a paroxetina não era segura nem eficaz no tratamento da depressão em crianças e adolescentes", disse Gøtzsche. "Muitos episódios suicidas não foram registrados com a paroxetina ou foram mascarados com outros nomes, como labilidade emocional. Considero isso uma fraude", acrescentou.

O editor do J Am Acad Child Adolesc Psychiatry (JAACAP), que publicou o ensaio 2 sobre fluoxetina, disse que não responderia às críticas até que as discrepâncias documentadas por Gøtzsche e Healy fossem publicadas em um periódico revisado por especialistas.

O processo levou mais de um ano, mas o artigo de Gøtzsche e Healy foi agora publicado em um periódico revisado por especialistas e enviado à JAACAP para revisão. A JAACAP informou em um comunicado:

A JAACAP leva muito a sério sua responsabilidade de garantir a integridade científica. Conforme declarado nas diretrizes para autores, a análise de revisões pós-publicação será tratada de acordo com as diretrizes do Committee on Publication Ethics (COPE). O resultado do processo de revisão será comunicado a você.

Por que é importante?

A restauração de ensaios antigos revelou a pacientes e médicos que muitos dos dados publicados em periódicos revisados por pares são incompletos, tendenciosos e, muitas vezes, escolhidos a dedo.

A exclusão de tentativas de suicídio e suicídios distorce a literatura médica e as diretrizes de prescrição de tal forma que não se pode confiar nelas. Elas também podem reduzir as opções de uso de intervenções mais seguras e eficazes, como a psicoterapia.

"Já ouvi falar de famílias cujos filhos cometeram suicídio por causa de antidepressivos. Não deveríamos prescrevê-los aos jovens", diz Gøtzsche.

"Nossa meta-análise de dez ensaios mostrou que a psicoterapia reduziu pela metade a incidência de novas tentativas de suicídio em pacientes internados após uma tentativa de suicídio. O que

eles deveriam estar recebendo é psicoterapia, não comprimidos", acrescentou.

Em última análise, são os pacientes que pagam o preço, às vezes com suas vidas, por dados clínicos deturpados e periódicos que se recusam a corrigir erros óbvios.

Os antidepressivos, como a fluoxetina, dobram o risco de suicídio e de comportamento agressivo em crianças e adolescentes, geralmente diminuem a qualidade de vida, causam disfunção sexual em cerca de 50% dos usuários, e esses danos podem permanecer por muito tempo após as tentativas de parar. Em conclusão, o uso da fluoxetina em jovens para tratar a depressão não parece ser justificado: a nova análise conclui que o medicamento é inseguro e ineficaz.

Incidência de alterações nos desfechos primários de avaliação durante a condução de ensaios clínicos randomizados de fase 3 em oncologia (*Incidence of Primary End Point Changes Among Active Cancer Phase 3 Randomized Clinical Trials*)

Florez MA, Jaoude JA, Patel RR, et al.

JAMA Netw Open. 2023;6(5):e2313819. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.13819

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2805005> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Tags: fraude em ensaios clínicos, fraude em oncologia, mudanças nos desfechos primários de avaliação, PEP

Pontos Chave

Pergunta: Qual é a taxa de alterações nos critérios primários (em inglês Primary End Point - PEP) entre os ensaios clínicos de oncologia de fase 3 randomizados ativos e em andamento?

Resposta: Neste ensaio transversal que incluiu 755 ensaios clínicos randomizados de fase 3 em oncologia, foram identificadas alterações nos critérios primários de avaliação, após o início do ensaio, em 19% dos protocolos. Os artigos publicados não relataram alterações nos critérios primários de avaliação em 70% dos ensaios.

Significado: os resultados sugerem que as alterações nos desfechos primários após a ativação do ensaio são comuns e raramente relatadas em artigos de ensaios.

Resumo

Importância: As alterações nos desfechos primários de avaliação (PEP) de um ensaio clínico ativo levantam questões sobre a qualidade do ensaio e o risco de viés no relato dos resultados. Não se sabe como a frequência e a transparência das alterações relatadas dependem do método usado para relatar e se as alterações estão associadas à positividade do ensaio (ou seja, o ensaio atingiu o limite estatístico pré-especificado para ser considerado bem-sucedido de acordo com o desfecho primário de avaliação).

Objetivos: Avaliar a frequência de alterações nos desfechos primários de avaliação relatados em ensaios clínicos randomizados (ECR) sobre câncer e se essas alterações estão associadas ao sucesso do ensaio.

Projeto, cenário e participantes: Este ensaio transversal usou dados disponíveis publicamente sobre ECRs de fase 3 com produtos oncológicos, que já haviam sido concluídos e registrados no ClinicalTrials.gov, desde o início do banco de dados até fevereiro de 2020.

Medidas e resultados principais: o resultado principal foi a alteração do desfecho primário de avaliação relatado na linha de base em relação ao relatado no final do ensaio, avaliado por meio de três métodos: (1) histórico de alterações rastreado no ClinicalTrials.gov, (2) alterações autorrelatadas relatadas no artigo e (3) alterações relatadas no protocolo, incluindo todos os documentos disponíveis relacionados. Foram realizadas análises de regressão logística para avaliar se as alterações nos desfechos primários de avaliação estavam associadas à aprovação da FDA ou à positividade do ensaio.

Resultados: Dos 755 ensaios incluídos, as alterações nos desfechos primários foram detectadas em 145 (19,2%) por pelo menos um dos três métodos de detecção. Dos 145 ensaios com alterações nos desfechos primários, 102 (70,3%) não haviam divulgado essas alterações no manuscrito. Houve uma variabilidade significativa na detecção de alterações nos desfechos primários de acordo com o método utilizado ($\chi^2 = 72,1$; $P < 0,001$).

Levando em conta todos os métodos, as alterações no desfecho primário de avaliação foram detectadas em taxas mais altas quando várias versões do protocolo estavam disponíveis (47 de 148 [31,8%]) em comparação com uma versão (22 de 134 [16,4%]) ou nenhum protocolo (76 de 473 [16,1%]) ($\chi^2 = 18,7$; $P < 0,001$). A análise multivariada mostrou que as alterações nos critérios estavam associadas à positividade do teste (razão de chances, 1,86; IC 95%, 1,25-2,82; $P = 0,003$).

Conclusões e relevância: Este ensaio transversal revelou taxas significativas de alterações nos desfechos primários de avaliação entre os ECRs ativos; as alterações nesses critérios foram subnotificadas nos artigos publicados e ocorreram principalmente após as datas de conclusão do ensaio relatadas. As discrepâncias frequentes entre a taxa de alterações nos desfechos primários que foram detectadas questionam o papel de uma maior transparência e integridade na identificação das principais alterações feitas nos ensaios clínicos ativos.

Os assessores da FDA criticam o projeto de ensaio clínico de opioides proposto pela agência. Os assessores argumentam que os resultados de um ensaio de registro enriquecido não poderiam ser amplamente generalizados (*FDA Panelists Slam Agency's Proposed Opioid Trial Design — Advisors said outcomes from an enriched enrollment study would not be broadly generalizable*)

Michael DePeau-Wilson

MedPage Today, 20 de abril de 2023

<https://www.medpagetoday.com/painmanagement/opioids/104117>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Tags: ensaio clínico problemático, ensaio de opioides, FDA, vício em opioides.

Os consultores da FDA recomendaram que a agência reconsiderasse o desenho do ensaio pós-comercialização planejado para avaliar a eficácia e a tolerabilidade de longo prazo dos opioides em pacientes com dor crônica.

Sem votação, o Comitê Consultivo de Anestésicos e Analgésicos Farmacêuticos [1] expressou preocupação com o uso de um ensaio de retirada aleatória com inscrição enriquecida, (em inglês: enriched enrollment randomized withdrawal - EERW) como um ensaio obrigatório de fase IV para determinados opioides atualmente disponíveis no mercado. "Eu realmente não acho que isso nos dará respostas para a pergunta mais significativa do ponto de vista clínico para essa população: se é melhor usar opioides do que analgésicos não opioides ou outras alternativas de tratamento para tratar a dor", disse o presidente do comitê, Dr. Brian T. Bateman, da Stanford University School of Medicine, em Palo Alto, Califórnia. "Acho que é aí que a atenção da agência deveria se concentrar."

O ensaio de 12 meses - para pacientes com dor crônica não oncológica, com tolerância inicial a um opioide de liberação prolongada ou de ação prolongada - incluiria uma parte aberta seguida de um período de redução gradual, com o grupo de controle recebendo placebo por um determinado período.

"É muito trabalho para uma resposta que provavelmente será muito previsível", diz a Dra. Mary Ellen McCann, da Harvard Medical School. "É chamado de inscrição enriquecida. Eu quase penso nisso como um recrutamento reforçado. Ele é projetado para dar um resultado positivo antes mesmo do início do ensaio."

A Dra. Maura S. McAuliffe, enfermeira anestesista da East Carolina University em Greenville, Carolina do Norte, disse: "Tenho a impressão de que usar um termo antiquado não tem validade aparente. Para mim, os resultados são muito previsíveis. Se você der a alguém... 42 semanas de terapia com opioides em doses relativamente altas, potencialmente até 240 mg por dia, sim, acho que isso aliviará sua dor".

Antes de compartilhar suas reservas gerais sobre a proposta da agência, o comitê discutiu a viabilidade do projeto de retirada aleatória com inscrição enriquecida e destacou várias preocupações específicas, incluindo o cronograma de redução gradual mais curto e o uso de pontuações de dor como um critério secundário. Vários conselheiros afirmaram que o foco na funcionalidade do paciente seria mais significativo do ponto de vista clínico do que as pontuações de dor autorrelatadas.

Eles também recomendaram o aumento do período de redução gradual para um mínimo de 14 dias.

"Uma das principais preocupações sobre o desenho proposto é que ele subestima um pouco os riscos potenciais", disse o Dr. Mark C. Bicket, da Universidade de Michigan em Ann Arbor. "Embora a validade interna fosse alta, poderia haver algumas dificuldades de interpretação e não necessariamente forneceria informações clinicamente relevantes, quando há grandes oportunidades para isso, portanto, eu certamente seria a favor de considerar alguns desses outros desenhos."

O comitê também observou que era improvável que o projeto do ensaio permitisse que os pesquisadores mantivessem um número suficiente de participantes, o que poderia afetar a interpretação dos resultados.

Embora os avaliadores tenham considerado que a duração do ensaio (38-52 semanas) seria aceitável para avaliar a eficácia em longo prazo, eles expressaram preocupação com a segurança e a possibilidade de confusão durante um ensaio tão longo. Eles também se preocuparam em saber se haveria um número suficiente de participantes dispostos a permanecer no grupo placebo durante a duração proposta para o ensaio.

Embora os funcionários da FDA tenham reconhecido vários desafios, eles também enfatizaram que um ensaio de retirada aleatória com inscrição enriquecida provavelmente seria a melhor opção disponível, dadas as dificuldades de conduzir um ensaio clínico controlado por placebo para dor crônica por um longo período de tempo.

Durante a parte de comentários públicos da reunião, várias partes interessadas expressaram sua desaprovação do projeto de retirada aleatória com inscrição enriquecida e o fracasso do Opioid Postmarketing Requirements Consortium e da FDA em estudar com sucesso a eficácia e a segurança de longo prazo dos opioides nos 10 anos desde que a exigência original de realizar ensaios pós-comercialização foi emitida em 2013 [2].

"O ensaio de retirada aleatória com inscrição enriquecida não é duplo-cego. Não é nem mesmo uni-cego. Os pacientes que tomam um medicamento com forte efeito psicoativo por semanas e meses e depois mudam para um placebo provavelmente perceberão", disse o Dr. Andrew Kolodny, codiretor da Opioid Policy Research Collaborative da Heller School for Social Policy and Management da Brandeis University em Waltham, Massachusetts. "Por razões óbvias, os resultados do ensaio de retirada aleatória com inscrição enriquecida não são generalizáveis, porque apenas os pacientes que toleram e consideram os opioides úteis são randomizados.

O Dr. Caleb Alexander, da Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, em Baltimore, acrescentou: "Acho que a questão é por que, mais de 20 anos após essa epidemia, a FDA se arriscaria a desperdiçar esse momento valioso para analisar a persistência da eficácia em uma subpopulação muito seleta, em vez de exigir

que os patrocinadores provem, em primeiro lugar, se os opioides de ação ou liberação prolongada funcionam".

Embora a FDA geralmente siga as orientações de seus comitês consultivos, ela não é obrigada a isso

Referências

1. Food and Drug Administration. April 19, 2023: Meeting of the Anesthetic and Analgesic Drug Products. May 5, 2023. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/april-19-2023-meeting-anesthetic-and-analgesic-drug-products-advisory-committee-meeting-announcement>
2. Fiore, K. FDA Tightens Opioid Labeling. *MedPage Today*. September 10, 2013. <https://www.medpagetoday.com/publichealthpolicy/publichealth/41503>

Nota de Salud y FÁrmacos. De acordo com uma nota publicada no Statnews [1], o desenho do novo ensaio exige que os participantes mudem para o tratamento e, em vez de receber o opioide prescrito, eles receberão morfina de liberação prolongada. Um subgrupo selecionado aleatoriamente seria então transferido, sem notificação prévia, para um grupo placebo. Esse grupo deixaria de tomar opioides em um período de oito semanas.

Mais especificamente, os especialistas criticaram o ensaio proposto por se concentrar especificamente na hiperalgesia, uma condição paradoxal na qual alguns pacientes se tornam mais sensíveis à dor depois de tomar opioides, em oposição a outros possíveis danos mais comuns, como a dependência.

O período de redução gradual de oito semanas também foi muito criticado. De acordo com alguns clínicos, a retirada dos pacientes dos opioides em um período tão curto poderia levar a sintomas

de abstinência significativos, o que tornaria óbvio, tanto para os pesquisadores quanto para os participantes, quais pacientes haviam sido designados para o grupo placebo.

Diana Zuckerman, presidente do National Center for Health Research, organização sem fins lucrativos, durante a parte de comentários públicos, disse: "É ético exigir que os pacientes dependentes de opioides recebam uma dose alta de morfina, seguida de uma redução rápida, seguida de placebo? Isso não pode deixá-los ainda mais desesperados e dependentes de opioides?"

Em determinado momento, Jay Horrow, um pesquisador da Bristol Myers Squibb que estava presente na audiência como representante do setor farmacêutico, sugeriu que a questão da pesquisa em discussão era tão específica que a FDA deveria considerar a possibilidade de abandoná-la completamente.

"A agência deve se perguntar seriamente: é uma exigência [pós-comercialização] que não vale a pena? Em outras palavras, não faça nenhum ensaio", disse ele.

Os funcionários da FDA admitiram que existem poucas boas opções "Ao longo de nossas discussões, foram considerados três paradigmas de desenhos de ensaios clínicos", disse Elizabeth Kilgore, diretora médica da Divisão de Produtos Anestésicos, Analgésicos e Viciantes da FDA. "Devido aos desafios da farmacologia dos opioides e da população de pacientes, não acreditamos que nenhum dos projetos aborde de forma ideal a questão da pesquisa.

Referencia

1. Facher L. FDA's new plan to study opioids' effectiveness faces resistance Por si hay que poner nota arriba. Statnews, April 19, 2023 <https://www.statnews.com/2023/04/19/pain-opioid-study-design-fda-pushback/>

Pesquisadores colombianos apoiados pelos EUA acusados de experimentação não autorizada em animais e humanos. (US-backed researchers in Colombia accused of experimenting on animals, humans without approval)

Retraction Watch, 27 de abril de 2023

<https://retractionwatch.com/2023/04/27/us-backed-researchers-in-colombia-accused-of-experimenting-on-animals-humans-without-approval/>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Tags: abuso de animais em pesquisa, ensaios clínicos não autorizados, FUCEP.

Em 16 de janeiro, inspetores de uma agência ambiental no oeste da Colômbia fizeram algumas descobertas perturbadoras [1]. Em uma instalação financiada pelos EUA que supostamente realizava pesquisas inovadoras sobre a malária, os pesquisadores mantinham dezenas de macacos em gaiolas imundas, em recintos mal ventilados e excessivamente iluminados. Vários animais estavam manchados de fezes. Alguns pareciam doentes e um deles não tinha um olho.

Um cheiro ruim pairava no ar. Um bebê macaco estava morto no chão de uma gaiola. Não foi a primeira vez que a Fundação Centro de Primatas [2] (FUCEP) teve problemas com as autoridades locais. Em 2021, os inspetores detectaram sinais de "maus-tratos aos animais" na instalação, localizada [3] a poucos

quilômetros da cidade de Cali, e não encontraram nenhum veterinário. Mais grave ainda, os pesquisadores responsáveis não tinham as licenças necessárias para fazer experimentos com animais de laboratório ou para mantê-los em cativeiro.

Mas os problemas podem ser ainda mais sérios. De acordo com uma investigação de 18 meses realizada pela PETA (People for the Ethical Treatment of Animals), um grupo norte-americano de defesa dos direitos dos animais, a organização controladora da FUCEP (o Caucasian Scientific Research Consortium [4]) aparentemente também fez experimentos em pessoas sem aprovações éticas válidas. Essas alegações não foram descritas na mídia anteriormente.

O complexo, liderado pelo casal colombiano Myriam Arevalo-Herrera e Socrates Herrera, recebeu mais de US\$ 17 milhões dos

Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (NIH) desde 2003, além de outros financiamentos internacionais, de acordo com a PETA. "Estamos falando desse casal e de seus três filhos administrando esse complexo que eles estão apresentando como se fosse, digamos, um campus universitário com várias escolas, como independente e assim por diante, mas é tudo o mesmo negócio, administrado pelas mesmas pessoas", disse Magnolia Martinez [5], da PETA, que liderou a investigação.

Uma foto aérea [6] do Google Maps do autodenominado "campus" do complexo [7] mostra vários edifícios em uma área arborizada. Um deles é uma casa grande em um jardim bem cuidado com uma entrada de automóveis circular, uma piscina e algumas estruturas menores. Um ex-funcionário da Caucaseco, que falou sob condição de anonimato, disse ao blog Retraction Watch que essa era a residência de Herrera e Arévalo-Herrera. Ela era conhecida como "a mansão", disse a pessoa, e normalmente estava fora dos limites para os funcionários do complexo.

Nem Arévalo-Herrera nem Herrera responderam aos pedidos de comentários.

Todo ano, o NIH concede centenas de milhões de dólares [8] em contratos ou concessões a organizações estrangeiras para pesquisas com animais. Embora esse financiamento venha acompanhado de vários requisitos, como a conformidade com determinadas políticas de bem-estar animal, o NIH confia nas informações fornecidas pelos próprios beneficiários para garantir a conformidade. De acordo com um novo relatório [9] do Escritório de Prestação de Contas do Governo dos EUA:

O NIH não toma medidas, como a realização de visitas ao local ou a exigência de verificação por terceiros, para confirmar a confiabilidade dessas informações. Como resultado, o NIH pode estar perdendo oportunidades de identificar e responder a possíveis não-conformidades com os padrões de cuidado e uso de animais em instalações de pesquisa estrangeiras.

Em dezembro, Martinez enviou uma carta [10] ao NIH com um resumo detalhado de suas descobertas. Em março, entramos em contato com a agência para comentar o assunto e fomos informados:

Todos os animais usados em pesquisas financiadas pelo NIH são protegidos por leis, regulamentos e políticas que garantem o mais alto compromisso com o bem-estar animal. Os NIH levam muito a sério todas as alegações de não conformidade e investigam cada uma delas. O NIH abriu uma investigação sobre as alegações apresentadas pela PETA. O NIH não faz comentários sobre as alegações enquanto a investigação estiver em andamento. Informações sobre os procedimentos de monitoramento de conformidade do OLAW (Office of Laboratory Animal Welfare) podem ser encontradas em: <https://olaw.nih.gov/sites/default/files/ComplianceOversightProc.pdf>.

Uma investigação criminal [11] do procurador-geral da Colômbia sobre as atividades de Herrera e Arévalo-Herrera também está em andamento. E o controlador geral da Colômbia disse em uma carta obtida pela PETA que uma auditoria da

agência governamental que financiou a pesquisa de décadas do casal examinará "supostas irregularidades" [12] na FUCEP.

O desastre da Caucaseco foi amplamente divulgado [13] na Colômbia, mas recebeu pouca [14] atenção da mídia [15] nos EUA. Muitas das descobertas da PETA [16] aparecem em seu site, onde a organização também publicou uma extensa documentação obtida por meio de solicitações de liberdade de informação a órgãos públicos e privados na Colômbia.

O que até agora não recebeu atenção da mídia foi a alegação da PETA de que pelo menos duas dúzias de publicações científicas de coautoria da dupla de pesquisadores colombianos podem ter sido afetadas por fraude. De acordo com Martinez, os artigos citam aprovações de pesquisas por comitês de ética - comitês de revisão institucional (CRI's) e comitês institucionais de cuidado e uso de animais - que aparentemente não existem.

Os artigos aparecem em vários periódicos, incluindo Nature Communications, Redox Biology, Vaccine, PLOS One, PLOS Neglected Tropical Diseases e outras. Martinez disse que entrou em contato com todos os periódicos, descrevendo suas descobertas e apontando os artigos afetados. Em seus e-mails, que foram vistos pela Retraction Watch, ele escreveu:

Entre as muitas descobertas preocupantes que a investigação da PETA documentou estão a falta de um comitê de revisão institucional devidamente estabelecido e de um comitê institucional de cuidados e uso de animais. De acordo com o Ministério da Saúde e Proteção Social da Colômbia, não há registros de comitês de revisão institucional operando dentro das organizações que Herrera e Arevalo controlam. Além disso, [os pesquisadores] não foram capazes de mostrar qualquer registro de um comitê institucional para o cuidado e uso de animais devidamente [sic] estabelecido e funcional. Outras constatações estão relacionadas a violações das leis colombianas de bem-estar animal e outras regulamentações; discrepâncias entre os salários declarados ao NIAID [Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas] e os salários efetivamente pagos aos funcionários envolvidos em atividades financiadas pelo NIAID; aparente captura ilegal de macacos Aotus; práticas duvidosas de incorporação e gerenciamento; declarações não comprovadas sobre práticas de incorporação e gestão duvidosas; declarações infundadas nos pedidos de subvenção de Herrera ao NIAID; supostas violações das normas de biossegurança, que resultaram na infecção de um funcionário várias vezes com o parasita da malária; e suposta falta de integridade científica.

Depois que a PETA publicou sua investigação, mais ex-funcionários da Herrera e da Arevalo se manifestaram com sérias alegações, incluindo a de que receberam ordens para preencher formulários de consentimento livre e esclarecido em branco, em preparação para uma possível auditoria, e de que, em muitos casos, era impossível saber de quem eram as amostras humanas que eles estavam manipulando, pois não havia rótulos. De acordo com essas alegações, Herrera e Arevalo também não cumpriram as normas básicas de pesquisa com seres humanos.

Nem todos os periódicos responderam, embora alguns tenham se comprometido a realizar investigações.

Michael Davies [17], editor de integridade científica e ética da Redox Biology, que em 2018 publicou um ensaio [18] no qual os pesquisadores colombianos colaboraram, disse a Martinez em um e-mail em 30 de março, que a revista concordava "que esse caso era muito sério":

Analizamos o artigo publicado na Redox Biology e ele não parece envolver diretamente amostras da colônia de primatas, mas levamos muito a sério os comentários sobre o suposto manuseio inadequado de amostras humanas e dados manipulados, e gostaríamos de acompanhar esse aspecto assim que tivermos mais dados sobre ele.

No dia seguinte, em um e-mail de acompanhamento, Davies acrescentou que o problema do comitê de revisão institucional:

É um problema crítico, mas também é um problema que não podemos avaliar facilmente por conta própria. Portanto, assim que tiver uma atualização sobre isso, informe-nos para que possamos tomar as medidas adequadas.

Ripudaman Bains, líder da equipe da Nature Communications, que publicou um ensaio clínico [19] dos pesquisadores colombianos no ano passado, disse a Martinez em um e-mail em 17 de abril:

Em resposta ao seu e-mail original, meus colegas e eu (em consulta com a equipe de Integridade em Pesquisa da Springer Nature) conduzimos uma investigação minuciosa sobre as preocupações que você levantou em relação à aprovação do comitê de revisão institucional para este ensaio e, como é o processo normal nesses casos, levantamos essas preocupações com o Dr. Herrera e o Dr. Arevalo. Verificamos que os autores obtiveram aprovação do International Vaccine Centre.

Também revisamos os protocolos de ensaio relacionados ao trabalho publicado e concluímos que eles foram avaliados adequadamente. Como resultado de nossa investigação, não tomaremos nenhuma medida adicional com relação a esse trabalho.

Martinez respondeu: *Como mencionei em minha declaração inicial, não há registro de comitês de revisão institucional devidamente estabelecidos e em funcionamento afiliados às organizações controladas por Herrera e Arevalo, incluindo o International Vaccine Centre. As autoridades colombianas confirmaram esse fato à PETA.*

Bains então solicitou "as informações de contato dos funcionários colombianos" para "poder contatá-los diretamente".

A Retraction Watch enviou um e-mail às revistas PLOS para comentar o assunto, mas não recebemos resposta. A Springer Nature, editora da Nature Communications, disse que estava investigando o caso.

Um porta-voz da Elsevier, que publica Vaccine e Redox Biology, disse ao Retraction Watch:

Levamos essas alegações muito a sério e estamos conduzindo uma investigação completa, mas não podemos comentar até que

a investigação seja concluída. Se as alegações forem confirmadas, tomaremos as medidas adequadas.

Em 19 de janeiro, as autoridades colombianas suspenderam todas as pesquisas com primatas [20] no Caucaseco. Um mês depois, elas resgataram os 108 macacos do centro [21], que, segundo informações [22], estavam em "condições muito ruins". Após o confisco [23] de 180 camundongos no início de abril, "não tem mais animais no Caucaseco", disse Martinez.

Enquanto isso, entre os inúmeros subsídios do NIH que Herrera [24] e Arévalo-Herrera [25] obtiveram, pelo menos um projeto [26], destinado a desenvolver uma vacina contra a malária, ainda está em andamento - pelo menos no papel. O projeto recebeu quase US\$ 1,75 milhão da agência.

Referências

1. Corporación Autónoma Regional del Valle del Cauco. Concepto técnico. Januar 16, 2023. <https://retractionwatch.com/wp-content/uploads/2023/04/Link-1.pdf>
2. Centro de Investigación Científica Caucaseco. Fundación Centro de Primates. (n.d.). <https://inmuno.co/cic/es/fucep-fundacion-centro-de-primates/>
3. Google Maps. [Ubicación del Centro Internacional de Vacunas (n. d.) <https://www.google.com/maps/place/Centro+Internacional+De+Vacunas/@3.3031825,-76.4831794,197m/data=!3m1!1e3!4m6!3m5!1s0x8e309fbfada906ab:0x178c01c2d29f66d0!8m2!3d3.3034494!4d-76.4821417!16s%2Fg%2F11c205xq21?entry=ttu>
4. Centro de Investigación Científica Caucaseco. Consorcio para la Investigación Científica Caucaseco. (n. d.). <https://inmuno.co/cic/es/consorcio-2/>
5. Magnolia Martínez. (n.d.). LinkedIn. <https://www.linkedin.com/in/ruthmagnoliarmartinezpena/>
6. Google Maps. [Ubicación del Centro Internacional de Vacunas (n. d.) <https://www.google.com/maps/place/Centro+Internacional+De+Vacunas/@3.3031825,-76.4831794,197m/data=!3m1!1e3!4m6!3m5!1s0x8e309fbfada906ab:0x178c01c2d29f66d0!8m2!3d3.3034494!4d-76.4821417!16s%2Fg%2F11c205xq21?entry=ttu>
7. Core facilities at the Caucaseco Scientific Research Consortium. (n. d.). <https://retractionwatch.com/wp-content/uploads/2023/04/LINK-3.pdf>
8. Animal Use in Research: NIH Should Strengthen Oversight of Projects It Funds at Foreign Facilities. (n.d.). U.S. GAO. <https://www.gao.gov/products/gao-23-105736>
9. Animal Use in Research: NIH Should Strengthen Oversight of Projects It Funds at Foreign Facilities. March, 2023. U.S. GAO. <https://www.gao.gov/assets/gao-23-105736.pdf>
10. Martínez M. Colombian grant awardees Caucaseco Scientific Research Center, PHS Assurance F20-00459, and Malaria Vaccine and Development Center, PHS Assurance F16-00043. December 21, 2022. <https://retractionwatch.com/wp-content/uploads/2023/04/LINK-2.pdf>
11. Fiscalía verifica posible maltrato animal en centro de investigación que utiliza monos para sus pruebas científicas en Valle del Cauca, 17 de febrero de 2023 <https://www.fiscalia.gov.co/colombia/noticias/fiscalia-verifica-posible-maltrato-animal-en-centro-de-investigacion-que-utiliza-monos-para-sus-pruebas-cientificas-en-valle-del-cauca/>
12. Rodríguez León A. G. Respuesta de fondo solicitud No. 2023-261830-82111-SE. Radicado No. 2023ER001357 del 30-01-2023. Irregularidades en la Fundación Centro Primates FUCEP. Solicitud del H.S. Fabián Díaz Plata. (n. d.). Bogotá. <https://retractionwatch.com/wp-content/uploads/2023/04/LINK-5.pdf>

13. El País. "Monos decomisados a Centro de Investigación Caucaseco siguen en cuarentena": CVC. *Noticias De Cali, Valle Y Colombia - Periódico: Diario El País*. May 17, 2023. <https://www.elpais.com.co/cal/monos-decomisados-a-centro-de-investigacion-caucaseco-siguen-en-cuarentena-cvc.html>
14. Doornbos, C. NIH gave millions to researchers accused of vax-development "scam." *New York Post*. January 1, 2023. <https://nypost.com/2023/01/01/nih-gave-millions-to-researchers-accused-of-vax-development-scam/>
15. Caruzo, C. K. Exclusive – Colombia Shuts Down U.S. Taxpayer-Funded Lab Torturing Monkeys for 'Research.' *Breitbart*. July 7, 2023. <https://www.breitbart.com/latin-america/2023/02/10/exclusive-colombia-shuts-down-u-s-taxpayer-funded-lab-torturing-monkeys-research/>
16. NIH Rains U.S. Dollar on Overseas Monkey Laboratory-Apparently Without Ever Seeing What a Mess It Is. *PETA*. July 6, 2023. PETA Headlines. <https://headlines.peta.org/cruel-colombian-organizations/>
17. *Davies M. Editorial Board - Redox Biology - Journal - Elsevier*. (n.d.). <https://www.journals.elsevier.com/redox-biology/editorial-board/michael-davies-dphil>
18. Gardinassi, L. G., Arévalo-Herrera, M., Herrera, S., Cordy, R. J., Tran, V., Smith, M. R., Johnson, M. J., Chacko, B. K., Liu, K., Darley-Usmar, V. M., Go, Y., Jones, D. P., Galinski, M. R., & Li, S. Integrative metabolomics and transcriptomics signatures of clinical tolerance to *Plasmodium vivax* reveal activation of innate cell immunity and T cell signaling. *Redox Biology*, 17, 158–170. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.04.011>
19. Arévalo-Herrera, M., Gaitán, X. A., Larmat-Delgado, M., Caicedo, M. I. E., Herrera, S., Henao-Giraldo, J., Castellanos, A., Devaud, J., Pannatier, A., Oñate, J. M. C., Corradin, G., & Herrera, S. Randomized clinical trial to assess the protective efficacy of a *Plasmodium vivax* CS synthetic vaccine. *Nature Communications*, 13(1). 2022. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29226-3>
20. Corporación Autónoma Regional del Valle del Cauca. Resolución 0710 No. 0713-00036 DE 2023. January 19, 2023. <https://retractionwatch.com/wp-content/uploads/2023/04/LINK-4.pdf>
21. CVC. [@CvcAmbiental]. (2023, Febrero 17) *La CVC recuperó a 108 #Primates utilizados en estudio científico en #Cali* [Tweet]. Twitter. https://twitter.com/CvcAmbiental/status/1626714713282478080?ref_src=twsrc%5Etfw%7CtwcampEtweetembed%7Ctwterm%5E1626714713282478080%7Ctwgr%5E74d6553d1c57fc25278d3c49793d786a53bcd8c3%7Ctwcon%5Es1_c10&ref_url=https%3A%2F%2Fwww.peta.org%2Fblog%2Fnih-colombia-monkeys-seized%2F
22. La Prensa Latina Media. 108 former lab monkeys given new shot at life in Colombia. *La Prensa Latina Media*. 2023. <https://www.laprensalatina.com/108-former-lab-monkeys-given-new-shot-at-life-in-colombia/>
23. Autoridades realizaron aprehensión preventiva de 180 especímenes en laboratorio de Caucaseco. (n.d.). <https://www.cali.gov.co/seguridad/publicaciones/175100/autoridades-realizaron-aprehension-preventiva-de-180-especimenes-en-laboratorio-de-caucaseco/>
24. *RePORT* } *RePORTER*. (n.d.). <https://reporter.nih.gov/search/ovIVyuJtZkmH5bEzQQM6hg/projects>
25. *RePORT* } *RePORTER*. (n.d.-b). <https://reporter.nih.gov/search/rHMDtMbftkG7LEcwx25mGA/projects>
26. *RePORT* } *RePORTER*. (n.d.-c). <https://reporter.nih.gov/search/ovIVyuJtZkmH5bEzQQM6hg/project-details/10305627>

Nota de Salud y Fármacos: O NIH encerrou financiamento para esse centro de pesquisa.

Pesquisadores franceses criticam ex-diretor de hospital por estudo "não autorizado" da Covid

(*French researchers slam former hospital director for 'unauthorised' Covid trial*)

France 24, 28 de maio de 2023

<https://www.france24.com/en/europe/20230528-french-researchers-slam-former-hospital-director-for-unauthorised-covid-trial>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Tags: covid-19, hidroxicloroquina, IHU Mediterranee, ensaios clínicos problemáticos, ANSM, Didier Raoult, fraude em pesquisa, pandemia de covid

Organizações médicas francesas pediram às autoridades que sancionem o pesquisador Didier Raoult pelo "maior ensaio clínico 'não autorizado' já visto" sobre o uso da hidroxicloroquina para tratar a covid-19.

Dezesseis organizações de pesquisa escreveram um artigo de opinião, publicado no site do jornal Le Monde em 28 de maio de 2023, no qual afirmam que Raoult, ex-diretor do hospital de pesquisa IHU Mediterranee, e seus subordinados "prescreviam sistematicamente medicamentos tão variados quanto hidroxicloroquina, zinco, ivermectina e azitromicina a pacientes que sofriam de covid-19... sem uma base farmacológica sólida e sem qualquer prova de sua eficácia".

Os autores acrescentaram que os medicamentos continuaram a ser prescritos "por mais de um ano após sua ineficácia ter sido totalmente demonstrada".

O endosso de Raoult, um respeitado especialista em doenças tropicais, ajudou a fazer com que a hidroxicloroquina ficasse na

mente do público durante os primeiros dias da pandemia do coronavírus, alimentando a promoção do medicamento antimalárico pelo ex-presidente dos EUA Donald Trump e pelo então líder brasileiro Jair Bolsonaro.

Em abril, a ANSM, a autoridade francesa de medicamentos, afirmou que o tratamento com hidroxicloroquina "expõe os pacientes a possíveis efeitos colaterais que podem ser graves". As organizações médicas que escreveram a coluna de opinião disseram que as autoridades deveriam tomar "medidas que correspondam à gravidade das infrações" para promover a segurança dos pacientes e "a credibilidade da pesquisa médica francesa".

Em março, Raoult publicou uma "pré-impressão" - que ainda não havia sido revisada por pares cientistas - sobre o tratamento de mais de 30.000 pacientes diagnosticados com covid-19.

No ano passado, os promotores de Marselha abriram uma investigação sobre fraude e testes injustificados em humanos na IHU Mediterranee, com sede na cidade portuária do sul, mas até agora ninguém foi acusado.

No entanto, os inspetores escreveram um relatório muito severo, e o governo solicitou uma investigação sobre a conduta do IHU sob a liderança de Raoult.

François Braun, ministro da saúde da França, disse à emissora RTL no domingo que não comentaria sobre uma investigação aberta, mas confirmou que o ensaio mais recente seria incluído no escopo da investigação.

Raoult se aposentou como professor no verão de 2021 e foi substituído na IHU Mediterranée em agosto de 2022.

Um porta-voz disse que Raoult permaneceu como professor emérito e continuou a supervisionar dois estudantes de doutorado que começaram a trabalhar em suas teses antes de sua partida.

Desde que Pierre-Edouard Fournier assumiu o comando da IHU Mediterranée como substituto de Raoult, todos os ensaios clínicos em humanos foram suspensos.

O hospital disse à AFP que está aguardando o pronunciamento da ANSM antes de retomar os julgamentos.

A ANSM declarou, sem estabelecer uma data, que "a IHU Mediterranée deve demonstrar que atendeu às expectativas" antes que os testes em humanos sejam autorizados.

Comitês de Ética em Pesquisa

Competências para Programas de Educação em Ética da Pesquisa em Saúde: Resultados de um processo de métodos mistos orientado pelas partes interessadas (*A Competency Framework for Health Research Ethics Educational Programs: Results from a Stakeholder-Driven Mixed-Method Process*)

Tackett, S., C. J. Ng, J. Sugarman, E. G. S. Daniel, N. Gopalan, Tivyashinee, A. Kamarulzaman, and J. Ali, *Ethics & Human Research* 2023; 45 (3): 29-39, DOI: 10.1002/eahr.500166

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/eahr.500166> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Tags: educação baseada em competências, ética em pesquisa em saúde, treinamento em bioética, capacitação em ética em pesquisa de saúde

Resumo

Os programas educacionais são parte integrante da capacitação em ética em pesquisa de saúde (HRE, health research ethics), mas não existem critérios de resultados para orientar esses programas. Desenvolvemos empiricamente uma estrutura de competência para a educação em ética em pesquisa de saúde: a Estrutura para Competências e Resultados de Programas de Educação de Ética em Pesquisa (FRESCO, Framework for Research Ethics Studies Competencies and Outcomes) Para seu desenvolvimento, usamos métodos mistos, como mapeamento de conceitos em grupo e uma pesquisa com especialistas internacionais.

A FRESCO inclui sete áreas de competência:

- (1) Conhecimento básico;
- (2) Leis, regulamentos, diretrizes e políticas para a supervisão de pesquisas
- (3) Identificação, análise e resolução de questões éticas;
- (4) Participação, comunicação e defesa de direitos;
- (5) Aprendizado contínuo, educação, pesquisa e reflexão acadêmica;
- (6) Coordenação, defesa da ética e capacidade de resposta nos sistemas de pesquisa em saúde;
- (7) Imparcialidade, honestidade e responsabilidade.

Essas áreas são divididas em 27 subdomínios. Os entrevistados classificaram a relevância da FRESCO para a pesquisa em saúde como muito alta. A FRESCO pode ser adaptada e aplicada em programas de educação para aperfeiçoar os processos de recrutamento e seleção, os métodos de educação e de avaliação, e as medidas de desempenho para garantir que os programas de educação em HRE tenham os efeitos pretendidos.

Ensaio exploratório sobre a situação dos comitês de ética em emergências sanitárias e surtos de doenças na América Latina e no Caribe.

Garau, M. L., Roitman, A. J., Durán, A., Nardi, C. S., & Vukotich, C. T.

Revista de Bioética y Derecho, 2023; 58, 93–107. <https://doi.org/10.1344/rbd2023.58.39887>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Resumo

Foi realizado um ensaio exploratório por meio de uma pesquisa com Comitês de Ética em países da América Latina e do Caribe de língua espanhola, a fim de avaliar sua situação diante de emergências de saúde e consultar os dilemas éticos enfrentados em pesquisas sobre a COVID-19. Foram obtidas respostas de 106 comitês em 14 países.

Apenas 24% responderam que havia uma rede de comunicação eficiente e eficaz entre os comitês antes da pandemia. 45% responderam que não havia comitês específicos em sua região para avaliar projetos ligados a emergências de saúde antes da pandemia.

A porcentagem de CEPs que tinham procedimentos prévios para avaliar pesquisas em emergências de saúde era de apenas 7%,

embora 52% estivessem em processo de desenvolvimento após a pandemia. A porcentagem de CEPs que consideraram razoável um prazo inferior a 5 dias para a avaliação de projetos de pesquisa variou de acordo com o desenho: 32% para ensaios observacionais e 12% para ensaios clínicos com medicamentos ou vacinas. As três principais questões éticas identificadas em ensaios para a COVID estavam relacionadas ao consentimento

informado, questões metodológicas e informações prévias insuficientes ou falta de evidências para produtos de pesquisa. Acreditamos que precisamos reformular a maneira como pensamos sobre questões éticas em emergências para uma abordagem global, com foco preventivo, em que as redes de colaboração entre os CEPs devem se tornar a regra.

Fortalecimento da supervisão pós-aprovação pelos comitês de ética em pesquisa: desafios e soluções. (*Strengthening postapproval oversight in research ethics committees: Challenges and solutions*)

Shetty, Yashashri Chandrakant; Seetharaman, Rajmohan.

Perspectives in Clinical Research 2023; 14(3):p 105-107, Jul–Sep 2023. | DOI: 10.4103/picr.picr_151_23

https://journals.lww.com/picp/Fulltext/2023/14030/Strengthening_postapproval_oversight_in_research.1.aspx (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Tags: CEPs, supervisão de ensaios clínicos, supervisão ética de ensaios clínicos, proteção de participantes de ensaios clínicos

Conclusão

No campo da ética em pesquisa, os processos de revisão pré-aprovação recebem muita atenção, mas a supervisão pós-aprovação é igualmente vital para garantir a conduta ética da pesquisa. O fortalecimento da supervisão pós-aprovação requer a abordagem dos desafios enfrentados pelos comitês de ética e a

implementação de soluções eficazes. A colaboração entre autoridades reguladoras, instituições de pesquisa e agências de financiamento, juntamente com a adoção de tecnologia e estratégias padronizadas, pode melhorar muito os processos de supervisão e revisão. Ao priorizar a supervisão pós-aprovação, podemos defender os princípios da ética em pesquisa, proteger os direitos e o bem-estar dos participantes da pesquisa, aumentar a credibilidade dos dados e criar confiança na comunidade científica.

Espanha. O Comitê de Ética em Pesquisa Espanhol que zelará por uma ciência responsável.

El Global, 2 de junho de 2023

<https://elglobal.es/politica/el-comite-espanol-de-etica-de-la-investigacion-que-velara-por-una-ciencia-responsable/>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Esse órgão emitirá relatórios, propostas e recomendações. A Ministra da Ciência e Inovação, Diana Morant, presidiu a reunião na Casa de la Ciencia do CSIC em Valência para estabelecer o Comitê de Ética em Pesquisa da Espanha, um novo órgão independente e consultivo que garantirá uma ciência responsável e a integridade de seus profissionais.

O ministro enfatizou que a criação desse Comitê, que foi lançado hoje, representa o desenvolvimento da nova Lei de Ciência, Tecnologia e Inovação. "Estamos assumindo um compromisso com a ciência como nunca antes na história da Espanha e queremos acompanhar isso com um compromisso ético", disse Morant.

Entre as funções do Comitê está a emissão de relatórios, propostas e recomendações sobre assuntos relacionados à ética profissional na pesquisa científica e técnica, bem como à integridade científica e à pesquisa responsável.

Também estabelecerá princípios gerais para a elaboração de códigos de boas práticas em pesquisa científica e técnica, incluindo o tratamento de conflitos de interesse. Esses códigos serão desenvolvidos pelos comitês de ética das organizações que realizam e financiam pesquisas.

O Comitê também representará a Espanha em fóruns e órgãos supranacionais e internacionais relacionados à integridade científica, pesquisa responsável e ética em pesquisa, exceto no

campo da bioética, no qual a Espanha será representada pelo Comitê Espanhol de Bioética.

Primeira reunião

Durante essa primeira reunião, Morant solicitou ao Comitê um relatório sobre os conflitos de interesses da equipe de pesquisa e um relatório sobre as implicações éticas da pesquisa de inteligência artificial.

Os membros do Comitê decidiram por unanimidade eleger Jordi Camí (Barcelona Biomedical Research Park) como presidente e Nuria Sebastián (Universitat Pompeu Fabra) como vice-presidente.

Esse órgão é formado por 12 especialistas de reconhecido prestígio em áreas como bioética, direito, filosofia da ciência, inteligência artificial, biotecnologia e experimentação animal.

Nota de Salud y FÁrmacos: Para saber os nomes dos membros desse CEP, consulte "Gobierno y Comunidades Autónomas crean el Comité Español de Ética de la Investigación" *El Global*, 28 de abril de 2023. <https://elglobal.es/politica/gobierno-y-comunidades-autonomas-crean-el-comite-espanol-de-etica-de-la-investigacion/> o a <https://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/ciencia-e-innovacion/Paginas/2023/270423-morant-comite-etica-investigacion.aspx>

Políticas, Regulamentação, Registro e Divulgação de Resultados

Apresentação, explicação e elaboração do CONSORT Harms 2022: guia atualizada para comunicação de danos em ensaios randomizados.

(CONSORT Harms 2022 statement, explanation, and elaboration: updated guideline for the reporting of harms in randomised trials)

Junqueira D R, Zorzela L, Golder S, Loke Y, Gagnier J J, Julious S A et al.

BMJ 2023; 381 :e073725 doi:10.1136/bmj-2022-073725

<https://www.bmj.com/content/381/bmj-2022-073725> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Tags: Padrões Consolidados para Relato de ensaios, Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT, CONSORT Harms 2022, relato de danos em ensaios clínicos randomizados, integração de listas, CONSORT 2010.

- Os ensaios controlados e randomizados continuam sendo o padrão ouro para investigar os efeitos das intervenções sobre a saúde, e é essencial relatar tanto os benefícios quanto os danos.
- Os Padrões Consolidados para Relatos de ensaios (CONSORT, Consolidated Standards of Reporting Trials) inclui um item sobre o relato de danos (ou seja, todos os danos significativos ou efeitos não intencionais em cada grupo).
- Em 2004, o grupo CONSORT desenvolveu uma extensão: o CONSORT Harms; no entanto, ele não foi aplicado de forma consistente e precisa ser atualizado. Aqui descrevemos o

CONSORT Harms 2022, que substitui a lista de verificação do CONSORT Harms 2004, e mostramos como os itens do CONSORT Harms 2022 podem ser incorporados à lista de verificação principal do CONSORT. Modificamos 13 itens do CONSORT principal para melhorar o relato de danos e acrescentamos três novos itens.

- Neste artigo, descrevemos o CONSORT Harms 2022, como o integramos à lista de verificação principal do CONSORT e detalhamos cada item relevante para o relato completo de danos em ensaios controlados e randomizados.
- Até que o grupo CONSORT produza uma lista de verificação atualizada, os autores, revisores de periódicos e editores de ensaios controlados randomizados devem usar a lista de verificação integrada apresentada neste artigo.

Seção e Tema	Numeral	CONSORT 2010	CONSORT Harms 2022
Título e Resumo			
Título e Resumo	1a	O título deve indicar que se trata de um ensaio randomizado.	-
	1b (modificado)	Resumo estruturado do desenho do ensaio, métodos, resultados e conclusões do ensaio (para orientações específicas consulte CONSORT para resumos).	Resumo estruturado do desenho do ensaio, métodos, resultados sobre os critérios de benefício e dano e conclusões (para orientação específica, consulte CONSORT para resumos).
Introdução			
Antecedentes e objetivos	2a	Base científica e justificção para o ensaio	-
	2b (modificado)	Objetivos específicos ou hipóteses	Objetivos específicos ou hipóteses para os critérios de benefícios e danos
Métodos			
Desenho de ensaio	3a	Descrição do desenho do ensaio (por exemplo, paralelo, fatorial), incluindo a razão de alocação	-
	3b	Alterações importantes nos métodos após o início do ensaio (como critérios de elegibilidade), com as razões para essas alterações	-
Participantes	4a	Crítérios de inclusão para a participação	-
	4b	Configurações e locais onde os dados foram coletados	-
Intervenções	5	Descrição das intervenções para cada grupo com detalhes suficientes para permitir a replicação, incluindo como e quando foram de fato realizadas.	-
Crítérios de avaliação-Desfechos	6a (modificado)	Desfechos primários e secundários pré-especificados e totalmente definidos, incluindo como e quando eles foram avaliados.	Crítérios primários e secundários pré-especificados e totalmente definidos, tanto para benefícios quanto para danos, incluindo como e quando foram

Seção e Tema	Numeral	CONSORT 2010	CONSORT Harms 2022
			avaliados.
	6b	Qualquer alteração nos desfechos do ensaio após o início do ensaio, informando os motivos	-
	6c(nuevo)	-	Descrever se foram identificados desfechos de benefícios e danos não pré especificados e como isso foi feito, incluindo critérios de seleção, se aplicável.
Tamanho da amostra	7a	Como o tamanho da amostra foi determinado	-
	7b	Quando apropriado, explicação de qualquer análise intermediária e diretrizes de análise e interrupção.	-
Randomização: geração de sequência	8a	Método usado para gerar a sequência de randomização	-
	8b	Tipo de randomização; detalhes de quaisquer restrições (como [randomização por] blocos e tamanho do bloco)	-
Mecanismo de ocultação da alocação	9	Mecanismo usado para implementar a sequência de alocação randomizada (como contêineres numerados sequencialmente) descrevendo quaisquer medidas tomadas para ocultar a sequência até que as intervenções sejam alocadas.	-
Implementação	10	Quem gerou a sequência de randomização, quem inscreveu os participantes e quem os designou para as intervenções.	-
Cegamento	11a (modificado)	Se houve cegamento, quem ficou cego após a designação para as intervenções (por exemplo, participantes, profissionais de saúde, aqueles que avaliaram os desfechos) e como?	Se houve cegamento, quem ficou cego após a designação para as intervenções (por exemplo, os participantes, profissionais de saúde, aqueles que avaliam os desfechos de benefício e dano) e como?
	11b	Se aplicável, descrição da similaridade das intervenções	-
Métodos estatísticos	12a (modificado)	Métodos estatísticos usados para comparar grupos de desfechos primários e secundários	Métodos estatísticos usados para comparar grupos de desfechos primários e secundários, tanto para os benefícios quanto para os danos.
	12b	Métodos para análises adicionais, como análise de subgrupo e análise ajustada.	-
Resultados			
Fluxo de participantes (recomenda-se fortemente diagrama)	13a (modificado)	Para cada grupo, o número de participantes que foram designados aleatoriamente, receberam o tratamento pretendido e foram analisados de acordo com o desfecho primário.	Para cada grupo, o número de participantes que foram designados de forma aleatória, receberam o tratamento pretendido e foram analisados de acordo com os desfechos de benefícios e danos.
	13b	Para cada grupo, as perdas e exclusões após a randomização, juntamente com os motivos para a exclusão.	-
Recrutamento	14a (modificado)	Datas que definem os períodos de recrutamento e monitoramento	Datas que definem o recrutamento e monitoramento para os desfechos de benefícios e danos
	14b	Por que o ensaio terminou ou foi interrompido	-
Dados de	15	Uma tabela de características demográficas e	-

Seção e Tema	Numeral	CONSORT 2010	CONSORT Harms 2022
referência		clínicas básicas de cada grupo	
Números analisados	16 (modificado)	Para cada grupo, o número de participantes (denominador) incluídos em cada análise e se a análise foi de acordo com os grupos originalmente designados	Para cada grupo, o número de participantes (denominador) incluídos em cada análise dos desfechos de benefícios e danos e se a análise foi feita de acordo com os grupos originalmente designados e se houve exclusões.
Resultados e estimativa	17a (modificado)	Para cada desfecho primário e secundário, os resultados para cada grupo e o tamanho e a precisão do efeito estimado (como o intervalo de confiança de 95%).	Para cada desfecho primário e secundário e desfechos secundários de benefícios e danos, os resultados para cada grupo e a precisão e tamanho do efeito estimado (como o intervalo de confiança de 95%).
	17a2 (nuevo)	-	No caso de desfechos omitidos no relatório do ensaio (benefícios e danos), justifique por que eles não foram relatados e indique onde os dados sobre os desfechos omitidos podem ser acessados.
	17b (modificado)	Para critérios de avaliação binários, recomenda-se a apresentação de tamanhos de efeito absolutos e relativos.	Se recomenda a apresentação dos tamanhos do efeito, tanto absolutos como relativos, para os de benefícios e danos.
	17c (novo)	-	Registre zero eventos se não houve danos
Análise Complementar	18 (modificado)	Resultados de quaisquer outras análises realizadas, incluindo análises de subgrupo e análises ajustadas, distinguindo análises pré-especificadas de análises exploratórias.	Resultados de quaisquer outras análises realizadas para os resultados de benefício e dano, incluindo análises de subgrupo e análises ajustadas, distinguindo análises pré-especificadas de análises exploratórias.
Danos	19	Todos os danos significativos ou efeitos não intencionais em cada grupo (para obter orientação específica, consulte CONSORT para danos).	-
Discussão			
Limitações	20 (modificado)	Limitações dos ensaios, abordando fontes de possíveis vieses, imprecisões e, quando apropriado, multiplicidade de análises.	Limitações dos ensaios, abordando fontes de possíveis vieses relacionados à abordagem para coletar ou relatar dados sobre danos, imprecisões e, se aplicável, multiplicidade ou seleção de análises.
Generalização	21	Generalização (validade externa, aplicabilidade) dos resultados do ensaio.	-
Interpretação	22	Interpretação consistente com os resultados, pesando os benefícios e os danos, e levando em conta outras evidências relevantes.	-
Informação adicional			
Registro	23	Número de registro e nome do registro no qual está registrado o ensaio	-
Protocolo	24 (modificado)	Onde o protocolo completo do ensaio pode ser encontrado, se disponível	Onde acessar o protocolo completo do ensaio e outros documentos relevantes, incluindo dados adicionais sobre danos.
Finanção	25	Fontes de financiamento e outros tipos de suporte (por exemplo, fornecimento de medicamentos), função dos financiadores	-

CONSORT= Padrões Consolidados para Relato de ensaio (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)

Se for relevante, também recomendamos a leitura das extensões do CONSORT, incluindo: desenhos adaptativos, ensaios randomizados em cluster, ensaios de não inferioridade e

equivalência, tratamentos não medicamentosos, ensaios piloto e de viabilidade, ensaios cruzados randomizados e intervenções de tratamento não farmacológico.

Evidência de viés de publicação em ensaios clínicos de esclerose múltipla: uma análise comparativa de ensaios publicados e não publicados registrados no ClinicalTrials.gov (*Evidence of publication bias in multiple sclerosis clinical trials: a comparative analysis of published and unpublished studies registered in ClinicalTrials.gov*)

Rivero-de-Aguilar A, Pérez-Ríos M, Ruano-Raviña A, et al
Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2023;94:597-604.

<https://jnnp.bmj.com/content/94/8/597>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Tags: viés de publicação de ensaios clínicos, subnotificação, esclerose múltipla, fatores associados à publicação, transparência de ensaios clínicos, custos de tratamento, registro retrospectivo de ensaios clínicos, falta de publicação de pesquisas clínicas, publicação de resultados positivos e negativos.

Resumo

Histórico A publicação completa e oportuna dos resultados de ensaios clínicos garante que os pacientes e a comunidade médica estejam totalmente informados ao tomar decisões terapêuticas. O objetivo deste ensaio é avaliar a publicação de ensaios clínicos de fase III e IV de medicamentos para esclerose múltipla (EM) realizados entre 2010 e 2019 e identificar os fatores associados à sua publicação em periódicos revisados por pares.

Métodos Realizamos uma pesquisa avançada no ClinicalTrials.gov, bem como pesquisas consecutivas no PubMed, EMBASE e Google Scholar para identificar publicações associadas a todos os ensaios concluídos. Extraímos as características do projeto do ensaio, os resultados e outras informações relevantes. Analisamos os dados seguindo um desenho de caso-controle. Os ensaios clínicos com publicações associadas em periódicos revisados por pares foram os casos e os ensaios não publicados foram os controles. Realizamos uma análise de regressão logística multivariada para identificar os fatores associados à publicação do ensaio.

Resultados A análise incluiu 150 ensaios clínicos. Noventa e seis deles (64,0%) foram publicados em periódicos revisados por pares. Na análise multivariada, os fatores associados à publicação do ensaio foram um desfecho primário favorável (OR 12,49, IC 95% 1,28 a 122,29) e o alcance do tamanho da amostra originalmente estimado (OR 41,97, IC 95%: 1,96 a 900,48), enquanto os fatores associados a uma menor probabilidade de publicação foram a perda de 20% ou mais de pacientes no acompanhamento (OR 0,03, IC 95% 0,01 a 0,52) e a avaliação de medicamentos destinados a melhorar a tolerabilidade do tratamento (OR 0,01, IC 95% 0,00 a 0,74).

Conclusões Os ensaios clínicos de fase III e IV de medicamentos para EM são propensos a subnotificação e viés de publicação. Devem ser feitos esforços para promover a divulgação de dados completos e precisos na pesquisa clínica da Esclerose Múltipla.

Nota de Salud y Fármacos

A Statnews publicou um artigo divulgando os resultados dessa pesquisa e acrescenta o seguinte [1]:

- Em média, os 54 ensaios cujos resultados ainda não haviam sido publicados tinham sido concluídos mais de seis anos antes.
- Apenas 28 dos 104 ensaios controlados usaram um comparador ativo (medicamento comercializado).
- 83% dos ensaios clínicos incluídos no ensaio foram patrocinados pelo setor farmacêutico.
- Cerca de metade dos ensaios clínicos foram registrados retrospectivamente no ClinicalTrials.gov. Alejandro Rivero-de-Aguilar, neurologista e professor da Universidade de Santiago de Compostela (Espanha) e principal autor do ensaio, explicou que isso dificulta verificar se a hipótese original foi seguida ou apenas modificada se os resultados esperados não foram alcançados.
- Embora ensaios anteriores tenham encontrado resultados semelhantes para medicamentos em outros campos terapêuticos, este foi o primeiro a se concentrar exclusivamente em tratamentos para esclerose múltipla, tanto para avaliar o atraso na publicação quanto o viés.
- O fato de que na última década se tenha aprovado, especialmente nos EUA, um número cada vez maior de medicamentos com novos mecanismos de combate a EM o torna mais difícil para os neurologistas identificar a terapia mais adequada.
- ensaios demonstraram que os preços dos medicamentos para EM têm aumentado constantemente [2,3], o que ressalta a importância de os médicos precisarem de mais informações sobre sua segurança, eficácia e valor. Rivero-de-Aguilar diz: "Os medicamentos são caros e podem ter efeitos adversos graves, por isso é essencial que os pacientes e os médicos tenham acesso aos resultados dos ensaios para determinar seus benefícios e danos.
- Bruce Bebo, vice-presidente executivo de pesquisa da National Multiple Sclerosis Society, disse em um comunicado: "Os avanços na compreensão e no tratamento da EM serão acelerados pela divulgação dos resultados positivos e negativos dos ensaios... Essa pesquisa é consistente com muitas outras

em que foi observada uma forte tendência a favor dos resultados positivos.

- A sociedade apoia os esforços para tornar transparentes as informações sobre pesquisas básicas e clínicas, inclusive os resultados negativos.
- Em uma escala maior, os resultados desse ensaio ilustram a controvérsia em curso sobre a transparência dos ensaios clínicos. Por exemplo, embora os EUA tenham a Lei de Emendas da FDA (2007), que exige que os patrocinadores dos ensaios registrem os ensaios no ClinicalTrials.gov no prazo de 21 dias após a inclusão do primeiro sujeito humano e enviem informações resumidas sobre os resultados para o banco de dados no prazo de 12 meses após a data de término do ensaio primário, e uma regra para reforçar os requisitos de relatório tenha entrado em vigor em 2017, há vários exemplos de não conformidade [4,5,6]. Além disso, os autores do artigo também se referiram a análises anteriores que constataram falhas sistemáticas na publicação dos resultados de ensaios de medicamentos específicos.
- Rivero-de-Aguilar disse que as descobertas mais recentes "não estão em conformidade com o imperativo ético de compartilhar os resultados de ensaios em humanos... Devemos estar cientes de que, apesar do número impressionante de ensaios clínicos publicados a cada ano, apenas alguns ensaios analisaram a subpublicação em pesquisas clínicas e, mais especificamente,

os fatores relacionados a esse problema. Ainda há muito a ser feito."

Referências

1. Silverman, E. How many? One-third of late-stage trials testing multiple sclerosis drugs were never published. Statnews, 11 de abril de 2023. <https://www.statnews.com/pharmalot/2023/04/11/multiple-sclerosis-clinical-trials-transparency>
2. Silverman, E. To the moon: Out-of-pocket costs for multiple sclerosis medicines have skyrocketed. Statnews, 2 de maio de 2019. <https://www.statnews.com/pharmalot/2019/05/02/multiple-sclerosis-out-of-pocket-drug-prices/>
3. Silverman, E. Price hikes for multiple sclerosis drugs helped Medicare Part D out-of-pocket costs to skyrocket. Statnews, 26 de agosto de 2019. <https://www.statnews.com/pharmalot/2019/08/26/multiple-sclerosis-prices-medicare/>
4. Silverman, E. Insufficient progress is being made in reporting clinical trial results in the U.S. Statnews, 25 de janeiro de 2022. <https://www.statnews.com/pharmalot/2022/01/25/clinical-trials-disclosure-fda-transparency/>
5. Silverman, E. Most U.S. universities get an 'F' on ensuring access to drugs they discover. Statnews, 30 de março de 2021. <https://www.statnews.com/pharmalot/2021/03/30/universities-covid19-patents-drug-prices-clinical-trials/>
6. Silverman, E. What deadline? Most clinical trials are still not reported on time to federal database. Statnews, 25 de maio de 2021. <https://www.statnews.com/pharmalot/2021/05/25/clinical-trials-transparency-database/>

Relatórios de ensaios clínicos publicados pela Agência Europeia de Medicamentos de 2016 a 2018: uma análise transversal. (Clinical study reports published by the European Medicines Agency 2016–2018: a cross-sectional analysis)

Byrne D, Prendergast C, Fahey T, et al

BMJ Open 2023;13:e068981. doi: 10.1136/bmjopen-2022-068981

<https://bmjopen.bmj.com/content/13/5/e068981> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Tags: EMA, relatórios de ensaios clínicos, ensaios pivotais, acesso a informações, informações de ensaios não publicadas, publicação oportuna de informações de ensaios clínicos

Resumo

Objetivos: Descrever as características dos relatórios de ensaios clínicos (CSR, clinical study report) publicados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e, no caso de ensaios pivotais, quantificar a velocidade de acesso aos resultados de ensaios dos CSRs em comparação com as publicações convencionais.

Desenho: Análise transversal das CSRs publicadas pela AEM de 2016 a 2018.

Métodos: Fizemos o download dos CSRs e dos resumos dos medicamentos no site da EMA. Identificamos os ensaios individuais que foram incluídos em cada pedido usando os nomes dos documentos eletrônicos. Quantificamos o número e a extensão dos documentos e ensaios. Para ensaios pivotais, registramos a fase do ensaio, as datas de publicação do CSR pela EMA e as publicações e registros correspondentes em periódicos.

Resultados: A EMA publicou documentos sobre 142 medicamentos para os quais foi solicitada uma autorização de comercialização. Em 64,1% dos casos, essa foi a primeira vez que o produto recebeu autorização de comercialização. Foram enviados uma média de 15 documentos (IQR 5-46), 5 ensaios (IQR 2-14) e 9629 páginas por pedido (IQR 2711-26.673); e uma média de 1 documento (IQR 1-4) e 336 páginas por ensaio (IQR 21-1192). De todos os ensaios pivotais identificados, 60,9% eram de fase 3 e 18,5% de fase 1.

Dos 119 pedidos únicos enviados à EMA, 46,2% foram apoiados por um único ensaio pivotal e 13,4% foram baseados em um único ensaio pivotal de fase 1. Em 26,1% dos ensaios, nenhum resultado foi relatado em registros de ensaios, 16,7% não foram publicados em periódicos e 13,5% não tiveram resultados publicados em periódicos ou registros. A publicação da EMA foi a fonte de informação mais antiga para 5,8% dos ensaios principais, disponível em uma média de 523 dias antes da primeira publicação em periódicos (IQR 363-882 dias).

Conclusões: O site de dados clínicos da EMA contém documentos extensos de ensaios clínicos. Quase metade das solicitações à EMA foi baseada em ensaios de pivô único, muitos dos quais eram ensaios de fase 1. Os CSRs foram a única e mais oportuna fonte de informações para muitos ensaios. O acesso a

informações de ensaios não publicados deve ser aberto e oportuno, para apoiar a tomada de decisão dos pacientes.

Tratamento pós-progressão em ensaios randomizados de oncologia: um ensaio transversal de ensaios que obtiveram aprovação da FDA e foram publicados entre 2018 e 2020 (*Post-progression treatment in cancer randomized trials: a cross-sectional study of trials leading to FDA approval and published trials between 2018 and 2020*)

Olivier T, Haslam A, Prasad V.

BMC Cancer 2023; 23 (448) <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10917-z>

<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-023-10917-z#citeas> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Tags: tratamento pós-progressão, ensaios controlados randomizados, oncologia, sobrevida global, regulamentação de medicamentos, FDA, ensaio transversal, relatório de tratamento pós-progressão.

Resumo

Antecedentes

Em ensaios controlados e randomizados (ECRs) de produtos contra o câncer, receber tratamento abaixo do ideal após a progressão pode afetar os resultados de sobrevivência geral (SG). O objetivo é avaliar a proporção de ensaios que relatam tratamento após a progressão.

Métodos

Essa análise transversal incluiu duas análises simultâneas. A primeira analisou todos os ECRs de medicamentos oncológicos publicados em seis periódicos médicos/oncológicos de alto impacto entre janeiro de 2018 e dezembro de 2020. A segunda ensaiou todos os medicamentos oncológicos aprovados pela FDA durante o mesmo período. Os ensaios incluídos tiveram que estudar um medicamento oncológico para doença avançada ou metastática. Os dados foram extraídos sobre o tipo de tumor, as características do ensaio e o relatório e a avaliação do tratamento pós-progressão.

Resultados

275 ensaios publicados e 77 ensaios incluídos nos pedidos de registro enviados à FDA atenderam aos critérios de inclusão.

100/275 publicações (36,4%) e 37/77 dos ensaios incluídos nos pedidos de registro aprovados (48,1%) relataram dados avaliáveis sobre o tratamento pós-progressão. O tratamento foi considerado abaixo do padrão em 55 publicações (n = 55/100, 55,0%) e em 28 dos ensaios de produtos aprovados (n = 28/37, 75,7%). Entre os ensaios com dados avaliáveis sobre tratamento pós-progressão e resultados positivos de sobrevida global, uma análise de subgrupo identificou tratamento pós-progressão abaixo do padrão em 29 publicações (n = 29/42, 69,0%) e em 20 dos ensaios incluídos nos pedidos de registro aprovados (n = 20/26, 76,9%). No geral, os dados disponíveis sobre o tratamento pós-progressão foram avaliados como adequados em 16,4% das publicações (45/275) e em 11,7% dos ensaios incluídos nos pedidos de registro aprovados (9/77).

Conclusão

Descobrimos que a maioria dos ECRs de oncologia não relatam o tratamento pós-progressão de uma forma que possa ser avaliada. Quando o tratamento pós-progressão foi relatado, ele foi considerado ruim na maioria dos ensaios. Nos ensaios que relataram resultados positivos de SG e dados avaliáveis de tratamento pós-progressão, a proporção de ensaios que forneceram tratamento pós-progressão ruim foi ainda maior. As discrepâncias entre o tratamento pós-progressão usado nos ensaios e o padrão de tratamento podem limitar a aplicabilidade dos resultados dos ECRs. As regulamentações devem impor requisitos mais rigorosos com relação ao acesso e ao relato do tratamento pós-progressão.

Quais dos 39 maiores financiadores de pesquisa do mundo garantem que os resultados dos ensaios clínicos sejam publicados?

(*Which of the world's top 39 research funders ensure that clinical trial results are made public?*)

Till Bruckner

Transparimed, 17 de abril de 2023

<https://www.transparimed.org/single-post/researchfunders2023>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Tags: ensaios clínicos, transparência, registro, relatório de resultados de ensaios clínicos, viés de publicação, OMS, EUA, financiadores, NIH, Europa, Reino Unido, Oceania, Sul da Ásia.

Muitos dos maiores financiadores de pesquisas médicas do mundo continuam a não garantir que os resultados dos ensaios clínicos sejam divulgados ao público. O fato de não tomarem precauções gera o temor de que o dinheiro público esteja sendo desperdiçado e que os pacientes estejam sendo prejudicados por distorções sistemáticas nas evidências médicas.

Em todo o mundo, apenas um financiador, o National Institute for Health Research do Reino Unido, adotou as 11 salvaguardas

recomendadas pela OMS para evitar o desperdício em pesquisas. Vários financiadores, como os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA, o Ministério da Saúde da Itália e o Instituto de Saúde Carlos III da Espanha, não exigem que os beneficiários de subsídios publiquem os resultados de ensaios nem monitoram se eles o fazem.

Até mesmo alguns financiadores que se comprometeram formalmente a implementar todas as salvaguardas da OMS, notadamente a Fundação Gates e a ZonMw na Holanda, até agora não cumpriram suas promessas.

Quais são as 11 salvaguardas de OMS?

Os ensaios clínicos só beneficiam o público se e quando os resultados são publicados. Resultados de ensaios não relatados não são apenas um desperdício de dinheiro público, mas também deixam falhas na base de evidências médicas, o que pode colocar os pacientes em risco e prejudicar a saúde pública [1, 2]. Além disso, muitos resultados só são divulgados atualmente após um atraso de vários anos.

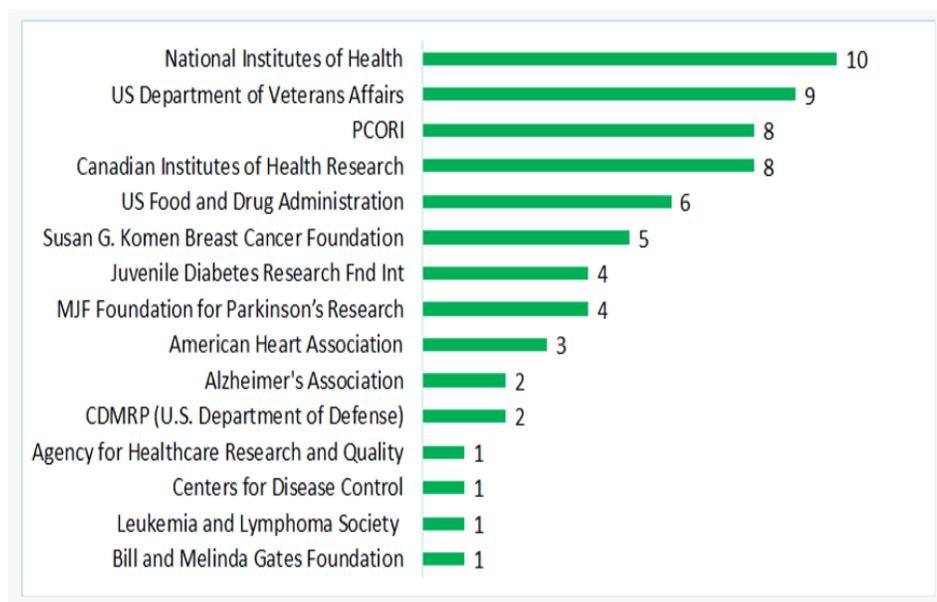
A Declaração Conjunta da OMS estabelece 11 salvaguardas que todos os financiadores de pesquisa médica em todo o mundo devem adotar para evitar o desperdício de pesquisa e maximizar o valor dos fundos investidos em pesquisa médica [3]:

Registros de ensaios	Registro de ensaio prospectivo Registros atualizados Publicação dos resultados onde foram registrados, dentro de 12 meses. Publicação dos protocolos onde foram registrados, dentro de 12 meses.
Publicação em periódicos	Publicação dos resultados em um periódico Número do ensaio incluído em todas as publicações Publicação de acesso aberto
Monitoramento de conformidade	O financiador supervisiona o registro do ensaio O financiador supervisiona a notificação dos resultados O financiador publica relatórios de monitoramento
Sanções	O financiador leva em conta se o pesquisador principal publicou os relatórios antes de conceder novos subsídios.

América do Norte

A avaliação da TranspariMED destacou a diversidade de resultados entre os financiadores dos EUA. Por exemplo, os Institutos Nacionais de Saúde dos EUA já adotaram 10 das 11 salvaguardas da OMS (e recentemente começaram a progredir

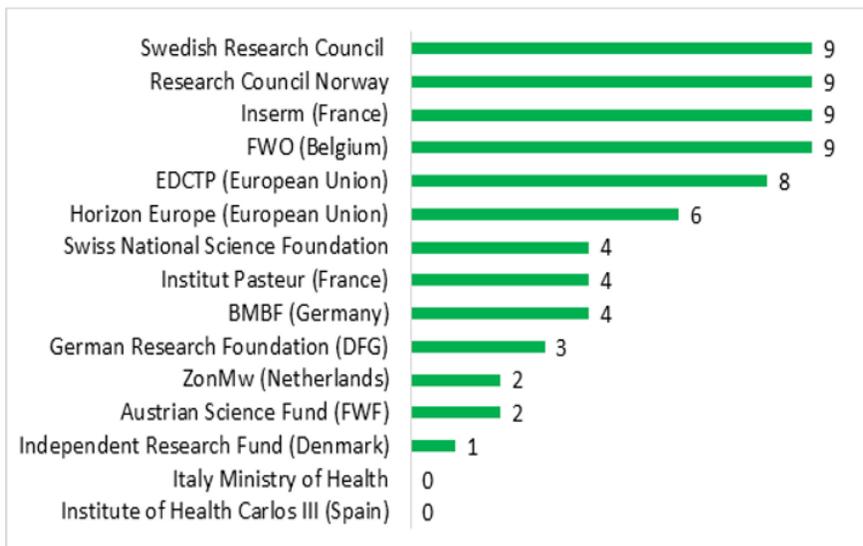
em relação aos resultados pendentes), enquanto outros financiadores, como os Centros de Controle de Doenças, parecem continuar a distribuir dinheiro público sem verificar se os pesquisadores realmente apresentam os resultados prometidos [4].



Europa

Na Europa continental, o quadro também é muito variado. Embora nenhum financiador europeu tenha adotado todas as salvaguardas recomendadas pela OMS, vários agora têm políticas

sólidas em vigor, incluindo financiadores públicos na Suécia, Noruega e Bélgica. Entretanto, os financiadores públicos da Áustria, Dinamarca, Alemanha, Itália, Holanda e Espanha continuam decepcionando.

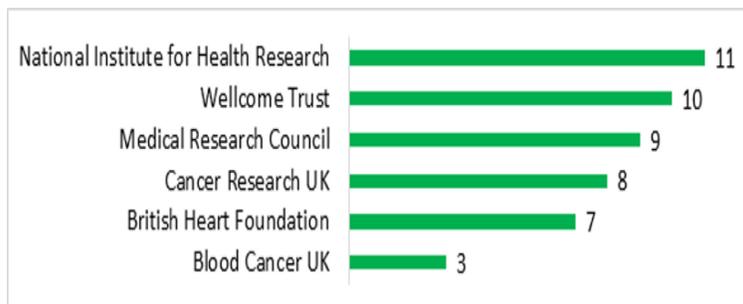


Observação: vários dos financiadores listados acima reforçaram significativamente suas políticas durante 2021-2022. Para obter mais informações sobre as melhorias em cada financiador, consulte este preprint [5].

Reino Unido

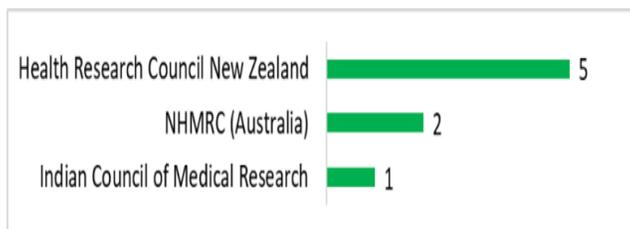
O National Institute for Health Research do Reino Unido é o único financiador global que adotou as 11 salvaguardas recomendadas pela OMS para evitar o desperdício de pesquisas.

O Medical Research Council, outro grande financiador público do país, também teve um desempenho muito bom, assim como o gigante filantrópico Wellcome Trust.



Oceania e Ásia Meridional

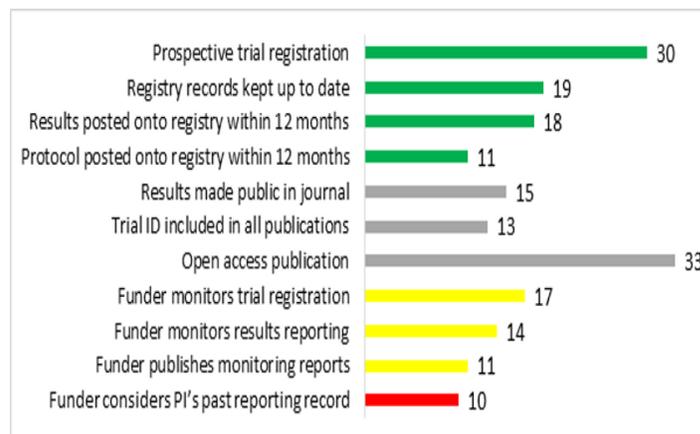
Os financiadores dessas regiões ainda têm grandes falhas em suas salvaguardas para [evitar] o desperdício de pesquisa. No entanto, parece provável que os financiadores da Oceania melhorarão em breve. O financiador da Nova Zelândia concluiu recentemente uma auditoria abrangente de seu portfólio de ensaios, e o financiador australiano está analisando a situação internamente [6].



Mapa de salvaguardas para os 39 financiadores

O gráfico abaixo mostra a adoção atual das 11 salvaguardas recomendadas pela OMS para evitar o desperdício na pesquisa. A OMS recomenda que todos os financiadores exijam que os resultados dos ensaios sejam tornados públicos onde foram registrados dentro de um ano [7]. 7] Entretanto, até o momento, apenas 18 dos 39 financiadores adotaram essa exigência. Dez

financiadores nem mesmo exigem que seus beneficiários registrem os ensaios antes do início, apesar de essa ser uma exigência ética global de longa data. O lado positivo é que uma minoria significativa (e em rápido crescimento) de financiadores agora monitora ativamente se os ensaios são registrados e relatam os resultados.



Observação: O código de cores do gráfico indica se a salvaguarda está relacionada a registro (verde), periódicos (cinza), monitoramento (amarelo) ou sanções (vermelho).

O que os financiadores podem fazer?

O relatório TranspariMED inclui uma lista de verificação simples e modelos de texto que os financiadores podem usar para fortalecer suas políticas e sistemas.

O relatório pode ser baixado do site listado no cabeçalho. Além disso, os 39 financiadores pesquisados podem explorar ainda mais as informações coletadas para cada financiador acessando os ensaios de apoio, também disponíveis nessa página.

E agora?

A TranspariMED reavaliará os 39 financiadores no início de 2024 para monitorar seu progresso. A TranspariMED é grata pelo apoio financeiro da comunidade para continuar sua pesquisa. A TranspariMED não aceita financiamento da indústria.

Muito obrigado aos nossos voluntários

A avaliação de 2023 foi gerenciada do início ao fim por duas incríveis beneficiárias da TranspariMED, Elise Gamertsfelder (financiadores dos EUA[8]) e Marguerite O'Riordan (todos os demais financiadores[5]).

Eles foram apoiados em seu trabalho pelos seguintes voluntários:

- Netzahualpilli Delgado Figueroa
- Sarai Keestra
- Alan Rossi Silva
- Ronak Borana
- Max Siebert
- Martin Haslberger
- Carolina Cruz
- Tarik Suljic

Nota de Salud y Fármacos

Ed Silverman publicou um artigo divulgando essa pesquisa [9].

Abaixo está uma seleção de informações adicionais.

Com relação aos EUA, o comunicado à imprensa comenta que apenas 37% das 14 maiores organizações públicas e filantrópicas que financiam pesquisas clínicas nos EUA implementaram as melhores práticas de divulgação recomendadas pela OMS. Um aspecto positivo comum a todas as organizações é que todas as 14 exigem que a publicação seja de acesso aberto. Entretanto, medidas como a exigência de registro prévio do ensaio, a publicação dos resultados em um site, a publicação dos resultados em periódicos, a identificação dos ensaios na publicação e a publicação de relatórios de acompanhamento pelos financiadores não são amplamente implementadas.

Especificamente, o artigo comenta que, de acordo com um relatório divulgado em 2022 pelo Escritório do Inspetor Geral do Departamento de Saúde e Serviços Humanos, "Os NIH não

verificaram que os resultados de metade dos 72 ensaios financiados foram relatados em 2019 e 2020 ao ClinicalTrials.gov". No entanto, de acordo com a pesquisa da TranspariMED, em média, as instituições públicas dos EUA adotaram mais as recomendações da OMS (48%) do que os financiadores filantrópicos dos EUA (25%).

O relatório da Transparimed inclui informações detalhadas sobre a adesão aos princípios de transparência da OMS pelos órgãos do governo dos EUA e também por organizações filantrópicas.

Referências

1. Bruckner, T. NIH waste far over \$100 million in medical research funding every year – new study. TranspariMED, 21 de fevereiro [2023]. <https://www.transparimed.org/single-post/nih-research-waste>
2. Bruckner, T. Clinical trial transparency – A guide for policy makers. Cochrane, The Collaboration for Research Integrity and Transparency (CRIT), The Pharmaceuticals & Healthcare Programme (PHP) of Transparency International (TI) y TranspariMED, diciembre de 2017. https://docs.wixstatic.com/ugd/01f35d_def0082121a648529220e1d56df4b50a.pdf
3. OMS. Joint statement on public disclosure of results from clinical trials. 18 de maio de 2017. <https://www.who.int/news/item/18-05-2017-joint-statement-on-registration>
4. Bruckner, T. NIH crack down: report your clinical trial results or face sanctions. TranspariMED, 26 de março [2023]. <https://www.transparimed.org/single-post/nih-clinical-trials-compliance>
5. O'Riordan, M., Haslberger, M., Cruz, C., et al. Are European clinical trial funders policies on clinical trial registration and reporting improving? – A cross-sectional study. [Preprint]. MedRxiv, 6 de abril de 2023. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.04.05.23288169v1.full.pdf>
6. Bruckner, T. New Zealand: Clinical trials audit finds high reporting rates but slow reporting speeds. TranspariMED, 24 de outubro de 2022. <https://www.transparimed.org/single-post/new-zealand-clinical-trials-audit-finds-high-reporting-rates-but-slow-reporting-speeds>
7. Bruckner, T. Why is uploading clinical trial results onto trial registries so important? TranspariMED, 27 de janeiro de 2020. <https://www.transparimed.org/single-post/2019/04/24/why-is-uploading-clinical-results-onto-trial-registries-so-important>
8. Gamertsfelder, E., Delgado-Figueroa, N., Keestra, S., et al. Adoption of the World Health Organization's best practices in clinical trial registration and reporting among top public and philanthropic funders of medical research in the United States. [Preprint]. MedRxiv, 3 de abril de 2023. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.04.03.23288059v1>
9. Silverman, E. Most large U.S. funders of clinical research have poor transparency policies, analysis finds. Statnews, 17 de abril de 2023. <https://www.statnews.com/pharmalot/2023/04/17/transparency-clinical-trials-nih-cdc-gates/>

**A FDA negligenciou a transparência dos ensaios clínicos - Mais de US\$ 45 bilhões em multas –
É hora de ser mais insistente na aplicação da lei.**

(FDA Has Neglected Clinical Trial Transparency — Plus \$45 Billion in Fines — It's time for more aggressive enforcement of the law)

Megan Curtin, Navya Dasari, Justin Mendoza

Medpage Today, março 21, 2023

<https://www.medpagetoday.com/opinion/second-opinions/103630>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Tags: FDA, transparência, resultados de ensaios clínicos, direito à informação, UAEM, vigilância sanitária, agências de saúde, segurança de medicamentos, valor de medicamentos, FDA Amendments Act, FDAAA, NIH, notificação obrigatória de resultados de ensaios clínicos,

A FDA solicitou recentemente um orçamento de US\$7,2 bilhões para 2024, um aumento de US\$372 milhões em relação a 2023. No entanto, nessa solicitação falta o apoio de que a agência precisa com urgência para exigir transparência nos ensaios clínicos, apesar do fato de que a lei é frequentemente violada e os resultados de milhares de testes não terem sido relatados.

Quando os pacientes se inscrevem em ensaios clínicos, eles presumem razoavelmente que os resultados da pesquisa serão compartilhados com o público, médicos e outros pacientes. Em 2019, no entanto, nossa organização, Universities Allied for Essential Medicines (UAEM), descobriu que as principais universidades dos EUA não estavam informando os resultados em um banco de dados público em tempo hábil, violando flagrantemente a lei federal [1]. Infelizmente, esse problema não é novo, como também não é a falta de urgência da FDA em resolvê-lo.

Após a publicação de nosso relatório, várias universidades apresentaram imediatamente resultados de ensaios que não haviam compartilhado. Isso sugeriu que o problema não era a dificuldade em cumprir a lei, mas o fato de que a conformidade raramente era aplicada. Dois anos depois, descobrimos que, após os esforços de conscientização, as universidades melhoraram sua adesão à legislação, embora os patrocinadores dos ensaios ainda não priorizassem o acesso aos resultados da pesquisa, mesmo para ensaios que envolviam terapias aprovadas pela FDA [2]. Nossas descobertas levantaram sérias preocupações. Ter acesso aos resultados é fundamental para médicos e pacientes que desejam tomar decisões informadas sobre a segurança e o valor de terapias novas e caras.

No momento, existem mais de 5.000 ensaios clínicos que não estão cumprindo as exigências federais de relatórios de acordo com a Lei de Emenda da FDA de 2007 (FDA Amendment Act - FDAAA). A FDA exige que os resultados dos ensaios clínicos sejam informados em tempo hábil no ClinicalTrials.gov [3]. De acordo com a FDAAA, a FDA e o NIH compartilham a responsabilidade de garantir que os patrocinadores de ensaios clínicos relatem seus resultados em tempo hábil.

Como se supõe que funciona esse sistema?

Primeiro, a FDA envia cartas de advertência, chamadas de "pré-avisos", aos patrocinadores suspeitos de violar a FDAAA. Se o patrocinador não solucionar a violação em 30 dias, a FDA poderá iniciar uma investigação confirmando a violação e enviar um aviso de não conformidade. Se a violação persistir após 30 dias, a FDA poderá impor multas de US\$10.000 ou mais para cada dia

de atraso e poderá até mesmo tomar medidas criminais contra o patrocinador. Até o momento, a FDA poderia ter aplicado mais de US\$45 bilhões em multas [4]. No entanto, apesar dos milhares de ensaios que violam a lei, a FDA ainda não cobrou nenhuma multa.

Estamos conduzindo uma investigação usando a Lei de Liberdade de Informação (Freedom ou Information Act - FOIA) e descobrimos que a FDA tomou medidas mínimas para fazer cumprir a lei, nem mesmo medidas preliminares. Em abril de 2021, a FDA havia enviado apenas 57 pré-avisos [5]. Pouca coisa mudou desde então. Em janeiro, o representante Frank Pallone (D-New Jersey) enviou, em nome do Comitê de Energia e Comércio da Câmara, uma carta à FDA e ao NIH criticando a inação da agência e exigindo detalhes sobre a conformidade com os requisitos de relatórios de ensaios clínicos [6,7]. Em resposta à solicitação de comentários da carta, a FDA revelou que, entre 2007 e 2023, enviou apenas 92 pré-avisos e quatro avisos de não conformidade, apesar de milhares de ensaios não estarem em conformidade [8]. Apesar das críticas públicas, a FDA parece não estar disposta a adotar uma estratégia de fiscalização mais agressiva. Na mesma declaração, a FDA enfatizou que prefere incentivar a conformidade voluntária com a lei, mas deixou a porta aberta para outras medidas.

Para instar a FDA a tomar medidas mais enérgicas, a UAEM enviou recentemente uma petição formal de cidadão à FDA, com o apoio da Clínica de Ciência, Saúde e Informação da Columbia Law School [9]. Em nossa petição, pedimos à FDA que tome medidas concretas para corrigir a falha dos milhares de resultados de ensaios que permanecem indisponíveis para pacientes, clínicos, pesquisadores e o público em geral.

Primeiro, exigimos que a agência emita mais avisos prévios para garantir que os patrocinadores de ensaios estejam cientes de que infringiram a lei. Existem evidências que sugerem que uma maior supervisão da FDA resultaria em melhor conformidade. Depois que a FDA emitiu seus 57 avisos preliminares de não conformidade, todos os destinatários, com exceção de cinco, relataram informações ausentes. Se a FDA enviasse mais notificações preliminares, provavelmente haveria uma melhora generalizada nas taxas de conformidade.

Em segundo lugar, recomendamos que a FDA priorize a conformidade de produtos que representem um risco maior para a vida humana, que sejam usados para tratar doenças que ameaçam a vida ou que sejam produtos não aprovados de grande importância que não tenham alternativas terapêuticas. Se a FDA tiver recursos limitados para aplicar a lei, não faz muito sentido aplicar os recursos de forma aleatória. A FDA pode cumprir melhor os objetivos da lei concentrando-se nos ensaios cujas informações são mais importantes para a saúde pública.

Em terceiro lugar, solicitamos que a FDA crie um registro público, disponível na Web, das advertências que emite. A FDA já publica seus avisos de não conformidade, mas como a agência emite poucos avisos, continua sendo difícil para grupos de vigilância, como a UAEM, avaliar a extensão e o sucesso da vigilância da agência [10]. Ao publicar avisos prévios, a FDA pode aumentar a transparência e a responsabilidade.

Ao aumentar e simplificar a fiscalização, a FDA pode expandir o acesso de pacientes, médicos e pesquisadores a informações que podem salvar vidas. Por muito tempo, a UAEM e outros defensores dos pacientes tiveram que pressionar os patrocinadores, caso a caso, para que informassem os resultados dos ensaios. É hora de a FDA agir.

Referências

1. Fleming, N. Top US institutes still aren't reporting clinical-trial results on time. *Nature*, 26 de março de 2019. <https://www.nature.com/articles/d41586-019-00994-1>
2. UAEM. Clinical Trials Transparency at U.S. Universities. https://www.altroute.com/clinicaltrials/assets/download/Clinical_Trials_Transparency_Report_UAEM_v5.pdf
3. FDA. Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007. <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-administration-amendments-act-fdaaa-2007>
4. FDAAA Trials Tracker. <https://fdaaa.trialstracker.net/>

5. American Medical Association. Supplemental Online Content del artículo "Ramachandran R, Morten CJ, Ross JS. Strengthening FDA's Enforcement of ClinicalTrials.gov Reporting Requirements. *JAMA*. Published online November 12, 2021. doi:10.1001/jama.2021.19773". 2021. <https://perma.cc/6DYX-88S5>
6. Frieden, J. FDA, NIH Must Penalize Researchers Who Don't Report Trial Results, House Member Says. *Medpage Today*, janeiro 20 de 2023. <https://www.medpagetoday.com/publichealthpolicy/clinicaltrials/102734>
7. Carta dirigida al Comisionado Califf (FDA) y al Director Tabak (NIH) por el Congresista Frank Pallone Jr.. janeiro 19 de 2023. <https://democrats-energycommerce.house.gov/sites/democrats.energycommerce.house.gov/files/documents/Letter%20to%20FDA%20and%20NIH%20re%20CT-gov%20Compliance.pdf>
8. Silverman, E. Many pediatric drug study results were never posted to a U.S. government database. *Statnews*, janeiro 24 de 2023. <https://www.statnews.com/pharmalot/2023/01/24/children-pediatrics-transparency-clinical-trials-fda-nih/>
9. Carta dirigida al Comisionado Califf (FDA) y la División de Gestión de Expedientes (FDA) por Universities Allied for Essential Medicines North America. Fevereiro 27 de 2023. https://assets.nationbuilder.com/uaem/pages/75/attachments/original/1677523933/UAEM_Citizen_Petition_2-27-2023.pdf?1677523933
10. FDA. 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>

EMA: dados clínicos usados para conceder autorizações de comercialização são publicados muitos meses depois

Rev Prescrire 2023; 32 (247): 111

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(3)

- Esses atrasos violam as políticas de transparência da EMA.

Desde que a EMA começou a implementar uma nova política de transparência em outubro de 2016, ela publicou grandes quantidades de dados de ensaios clínicos que foram enviados para processamento de autorização de comercialização a partir de 2015 [1,2]. A EMA publica esses dados em seu site como "pacotes de dados": cada um contém muitos documentos, incluindo relatórios de ensaios clínicos. A EMA havia se comprometido a publicar esses dados em até 60 dias após a concessão de uma autorização de comercialização [2]. Em um ensaio publicado em 2021, um grupo de pesquisadores demonstrou que os relatórios de ensaios clínicos são uma fonte de dados sobre medicamentos que pode atenuar o viés, pois alguns dados nunca são relatados na imprensa científica ou em registros de ensaios clínicos [3]. Em 2022, o mesmo grupo tentou determinar se a EMA estava cumprindo seu prazo de publicação de 60 dias, concentrando-se principalmente em relatórios de ensaios clínicos [2].

Os pesquisadores identificaram 148 pacotes de dados, principalmente relacionados a novos medicamentos ou novas indicações, e abrangendo 1005 ensaios clínicos. Apenas dois dos 146 pacotes em que foi possível identificar a data de concessão da autorização de comercialização foram publicados em um prazo de 60 dias. Metade dos 144 restantes foi publicada 510 dias ou mais após a decisão sobre a concessão da permissão. O tempo

para publicação aumentou ao longo dos anos. Em agosto de 2018, a EMA anunciou que suspenderia a publicação de dados clínicos devido à sua mudança para Amsterdã e, depois, por causa da pandemia de covid-19. Posteriormente, só publicou pacotes de dados de medicamentos para covid-19 sob as medidas de transparência "excepcionais" adotadas para esses medicamentos, alcançando um tempo médio de publicação de 119 dias [2].

Os pesquisadores acreditam que, apesar dos benefícios para a saúde pública da divulgação dos dados clínicos usados para processar as autorizações de comercialização, esses longos atrasos demonstram que a EMA não está se esforçando para cumprir suas próprias políticas de transparência [2]. As observações feitas por esses pesquisadores independentes corroboram a avaliação da *Prescrire* de 2022, na qual notamos a deterioração lenta, mas significativa, da capacidade da EMA de responder às solicitações de dados clínicos, que são obtidos somente após atrasos excessivos e dissuasivos.[1].

Referências

1. "European Medicines Agency: transparency policy marred by too many failings" *Prescrire Int* 2022; 31 (237): 130-139.
2. Paludan-Müller AS et al. "Substantial delays in clinical data published by the European Medicines Agency. A cross sectional study" *J Clin Epidemiol* 2022; (146): 68-76.
3. "Clinical study reports produced by drug companies: complete access should be guaranteed" *Prescrire Int* 2022; 31 (238): 164-165.

EMA coloca as regras de transparência de ensaios clínicos sob revisão.

Diário Farma, 3 de maio de 2023

<https://diariofarma.com/2023/05/03/la-ema-pone-en-revision-las-reglas-de-transparencia-en-ensayos-clinicos>Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

A EMA abriu uma consulta pública para revisar as regras de transparência para a publicação de informações de ensaios clínicos enviadas por meio do Sistema de Informações sobre ensaios Clínicos (Clinical Trials Information System CTIS) na União Europeia. O prazo para o envio de ideias e melhorias é o próximo 28 de junho.

O objetivo dessa consulta pública é, como explica a agência, "estimular a discussão sobre as melhores abordagens possíveis para equilibrar a transparência dos ensaios clínicos com os requisitos de confidencialidade e, ao mesmo tempo, simplificar as modalidades de uso do CTIS para melhorar a experiência do usuário e reduzir o risco de vazamento de dados".

De qualquer forma, a referência para a entrada de novas abordagens será o Regulamento de ensaios Clínicos (Clinical Trial Regulation CTR) e a simplificação das regras, "que visa reduzir a carga administrativa, mas não levará a uma diminuição na proteção de dados pessoais e informações comerciais confidenciais". Após a consulta pública, todas as revisões das

regras de transparência serão submetidas ao Conselho de Administração da EMA para aprovação e implementação até o final de 2023.

A orientação provisória sobre a proteção de dados pessoais e informações comercialmente confidenciais ao usar as regras de transparência atuais para o CTIS foi alterada após uma consulta pública e está disponível para ajudar os patrocinadores e as autoridades de ensaios clínicos a cumprir as obrigações estabelecidas no CTR. Espera-se que essa orientação baseada nas regras de transparência atuais seja finalizada no terceiro trimestre de 2023.

O CTR, diz a EMA, "fortalece a Europa como um local atraente para a pesquisa clínica, simplificando os processos de solicitação de autorização e supervisão de ensaios clínicos, independentemente de onde os patrocinadores de ensaios clínicos estejam localizados e da autoridade nacional competente ou do comitê nacional de ética com o qual estejam lidando".

Desfechos propostos em registros de ensaios clínicos no tratamento do transtorno bipolar

Nascimento, Luiza Gomes de Campos

Dissertação de mestrado Universidade Federal de São Paulo, abril 2023<https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/67440>

Tags: divulgação de resultados dos ensaios clínicos, informar os resultados dos ensaios clínicos nos registros, desfecho no transtorno bipolar

Introdução: O registro prospectivo de ensaios clínicos possibilita melhorar a certeza da evidência e a transparência na pesquisa, algo particularmente relevante na área de saúde mental – em que os desfechos subjetivos são frequentes e baseados em escalas e testes psicológicos - como ocorre com o transtorno bipolar (TB). Mas para que o registro de ensaios clínicos tenha impacto, é necessário que as informações estejam bem descritas no registro, em especial com relação à apropriada descrição dos desfechos e modo de avaliá-los.

Objetivo: Identificar, caracterizar e descrever os desfechos e a completude do seu relato em registros de estudos clínicos de intervenções farmacológicas para o tratamento de pacientes com TB.

Material e Métodos: Registros de ensaios de fase III, cadastrados na plataforma ClinicalTrials.gov, foram recuperados, sem restrição de data, e categorizados de acordo com data de início do ensaio, data do registro e se foram realizados de forma prospectiva, tipo de TB, idade dos participantes, fonte de financiamento, status do recrutamento, disponibilidade dos resultados na plataforma e quais as intervenções avaliadas (medicamento e sua classe farmacológica). Os desfechos foram extraídos e classificados de acordo com: aspecto avaliado (eficácia, segurança e outros); fase de manifestação do transtorno ou equivalente; tipo de variável, métrica empregada e o

parâmetro de avaliação; o objeto de avaliação (detalhamento do que foi avaliado), tipo de desfecho (latente ou objetivo), qual a ferramenta utilizada na avaliação de desfechos latentes e o tempo de seguimento para cada desfecho. As informações coletadas serviram de base na avaliação da completude do relato dos desfechos.

Resultados e Discussão: foram analisados 247 registros que incluíram 1.594 desfechos. O número de desfechos variou de zero a 51 por registro, com média $6,5 \pm 7,2$ desfechos/registo. A frequência daqueles relacionados à eficácia foi muito superior aos relacionados à segurança (1.131; 71% versus 332; 20,8%). A maioria das variáveis propostas eram do tipo latente (1.258; 78,9%) e avaliadas de maneira quantitativa contínua (1.095; 68,7%) – principalmente caracterizada por avaliações de mudança em relação ao valor basal (1.003; 62,9%). O objeto de avaliação mais frequente foi a melhora dos sintomas bipolares avaliados por escala (641; 40,2%), sendo a Clinical Global Impression Scale (CGI) a mais empregada (231; 17,1%). Os desfechos foram avaliados em sua maioria (610; 38,3%) num curto prazo (3 a 8 semanas). Um total 43,9% (669) dos desfechos foi reportado de maneira completa, ao considerar apenas os desfechos primários, a proporção de relatos completos foi menor 33,6% (83). Não parece haver relação entre o número de desfechos no registro e a completude, pois a quantidade de desfechos não foi maior entre aqueles registros com nenhum desfecho completo.

Conclusão: Na nossa amostra, de 1.594 desfechos, 669 (43,9%) tiveram a descrição classificada como completa; entre os 247

registros incluídos, apenas 74 registros (30,0%) tiveram 50% ou mais de seus desfechos descritos de forma completa e a maioria 143 (57,9%) não apresentou descrição completa para nenhum de seus desfechos, ainda que a mediana de desfechos propostos entre esses registros tenha sido 1. Apesar dos avanços no registro

de ensaios, a descrição incompleta ou parcial de como um desfecho será avaliado permanece um problema que pode favorecer o viés de relato seletivo de desfechos e prejudicar a transparência na pesquisa.

Argentina. Ensaios Clínicos Descentralizados (ECD)

ANMAT, 7 de julho de 2023

<https://www.argentina.gob.ar/noticias/ensayos-clinicos-descentralizados-ecc>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

A ANMAT comunica que o artigo Reflexões da ANMAT sobre ensaios Clínicos Descentralizados (ECD) foi publicado. (<https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/investigaciones-clinicas-farmacologicas/ensayos-clinicos-descentralizados-ecc>), escrito pela Direção de Pesquisa Clínica e Gestão de Registros de Medicamentos do Instituto Nacional de Medicamentos (INAME).

Você pode acessar o documento no espaço de Pesquisas Clínicas Farmacológicas (<https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/investigaciones-clinicas-farmacologicas>), no perfil de Profissionais e empresas.

Colômbia. Invima lança o VigiFlow: Uma ferramenta para notificação de eventos adversos em ensaios clínicos na Colômbia.

Consultor salud SAS. 4 julho, 2023

<https://consultorsalud.com/invima-lanza-vigiflow-una-herramienta-para-el-reporte-de-eventos-adversos-en-estudios-clinicos-en-colombia/>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

A Invima lança o VigiFlow: Uma ferramenta para a notificação de eventos adversos em ensaios clínicos na Colômbia

O Instituto Nacional de Vigilância de Medicamentos e Alimentos (Invima) da Colômbia lançou o VigiFlow, uma plataforma que permite a notificação de eventos adversos durante a fase de ensaios clínicos. A segurança dos medicamentos é de vital importância na pesquisa clínica, portanto, o lançamento do VigiFlow é um passo importante nesse sentido.

Essa plataforma inovadora fortalece a coleta, o processamento e a análise de relatórios de AMR e SAVI para medicamentos e vacinas em ensaios clínicos na Colômbia, melhorando sua segurança.

O VigiFlow representa uma solução inovadora para facilitar a notificação de eventos adversos na fase de ensaios clínicos, permitindo a detecção precoce de possíveis problemas de segurança de medicamentos e promovendo a qualidade do atendimento aos participantes do ensaio.

Além disso, o VigiFlow permite que pesquisadores e patrocinadores interajam de forma eficiente com o banco de dados, compartilhem relatórios com a OMS e outros centros de farmacovigilância nacionais e internacionais, contribuindo assim para o conhecimento global sobre segurança de medicamentos.

O papel crucial do Invima na vigilância de eventos adversos em ensaios clínicos

O Instituto Nacional de Vigilância de Medicamentos y Alimentos (Invima) é a entidade responsável por garantir a segurança e a eficácia dos medicamentos na Colômbia. Seu papel na vigilância de eventos adversos durante os ensaios clínicos é essencial para proteger a saúde dos participantes e da população em geral.

VigiFlow: Uma ferramenta digital para a notificação eficiente de eventos adversos.

Tem como objetivo simplificar e facilitar a notificação de eventos adversos a medicamentos durante a fase de ensaios clínicos. Essa ferramenta oferece aos pesquisadores e patrocinadores de ensaios clínicos a capacidade de registrar e analisar com eficiência os eventos adversos, garantindo um processo de desenvolvimento de medicamentos mais transparente e seguro.

O VigiFlow funciona como o banco de dados de farmacovigilância do país e sua plataforma on-line permite acesso e interação mais fáceis para pesquisadores e patrocinadores.

Além disso, o VigiFlow também oferece a possibilidade de compartilhar informações com o banco de dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) e outros centros de farmacovigilância nacionais e internacionais.

Benefícios do sistema VigiFlow para a indústria farmacêutica colombiana

O sistema VigiFlow representa um avanço significativo para a indústria farmacêutica colombiana. Ao facilitar a notificação e a análise de eventos adversos, ele promove uma cultura de segurança e melhora a qualidade dos ensaios clínicos. Além disso, o acesso a essas informações em tempo real permite a tomada de decisões mais informadas e baseadas em evidências.

A importância da colaboração na vigilância de eventos adversos

A implementação do sistema VigiFlow na Colômbia exige uma estreita colaboração entre o Invima, os pesquisadores, os patrocinadores de ensaios clínicos e outras partes interessadas do setor de saúde para garantir a eficácia e o sucesso do sistema, bem como para promover uma cultura de segurança na pesquisa clínica.

No processo de implementação, o Invima oferecerá um curso gratuito e de acesso aberto para treinar os usuários no uso correto do VigiFlow e de sua ferramenta eReporting Industry, entre outros tópicos importantes.

O lançamento do sistema de gerenciamento VigiFlow é um marco importante na vigilância de eventos adversos a medicamentos na fase de ensaios clínicos na Colômbia. Essa ferramenta digital promove a segurança e a transparência na pesquisa clínica, beneficiando tanto os participantes quanto a indústria farmacêutica. Com o VigiFlow, a Colômbia se posiciona como referência na vigilância e regulamentação de ensaios clínicos.

O grande impacto da apresentação do novo uso do VigiFlow como uma ferramenta revolucionária para o gerenciamento da notificação de eventos adversos de medicamentos e vacinas durante a fase de ensaios clínicos é que a Colômbia se tornou um dos países pioneiros na América Latina.

O Grupo de Pesquisa Clínica do Invima explicou que esse sistema melhorará significativamente a farmacovigilância no âmbito da pesquisa clínica no país e permitirá a detecção precoce de possíveis problemas de segurança, promovendo a qualidade do atendimento aos participantes do ensaio. Além disso, ao compartilhar relatórios com o banco de dados da OMS-UMC, a Colômbia contribuirá para o conhecimento global sobre a segurança de medicamentos e vacinas.

Reino Unido tem uma nova lei de ensaios clínicos que prioriza a transparência: uma lei a ser imitada na América Latina.

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)

Tags: lei de ensaios clínicos no Reino Unido, transparência em ensaios clínicos, leis modelo para ensaios clínicos, MHRA, multas por não conformidade com a regulamentação

Embora há 10 anos, quando a campanha AllTrials foi lançada para obter o registro e a divulgação de todos os resultados de ensaios clínicos, nem a indústria nem os editores de periódicos estivessem convencidos dessa necessidade, o Reino Unido é agora o líder mundial em transparência de ensaios clínicos, e continuará sendo se a lei recentemente aprovada for implementada, diz um artigo publicado no British Medical Journal (BMJ) [1], resumido abaixo.

Recentemente, a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) fez uma consulta sobre uma nova legislação para ensaios clínicos, incluindo planos para exigir o registro prospectivo dos ensaios e o relato dos resultados dentro de 12 meses, incluindo a obrigação de informar diretamente os participantes do ensaio. 90% dos entrevistados na consulta são favoráveis a essas medidas, que afetam apenas os ensaios clínicos com medicamentos. Além disso, os descumpridores não terão permissão para iniciar outros ensaios clínicos.

O sucesso dessa nova lei dependerá de sua implementação. Os órgãos reguladores precisarão demonstrar sua disposição de aplicar penalidades em caso de não conformidade. A MHRA e a Health Research Authority (HRA) terão que rejeitar o mais rápido possível as solicitações de patrocinadores de ensaios que

anteriormente não cumpriram suas obrigações de relato e estarão preparadas para tomar posições públicas sobre novos descumprimentos. Se isso não for feito, ocorrerá o que aconteceu na União Europeia e nos EUA, onde muitos ensaios clínicos são relatados com atraso ou nem chegam a ser relatados, porque nenhuma sanção é imposta aos infratores.

Para alcançar a aplicação da lei, se exigem regras claras (onde devem ser registrados, quais resultados são aceitáveis e quando devem ser disponibilizados) e auditorias regulares. O Trialstracker.net permite auditorias, e a HRA fornece informações gerais sobre os níveis de transparência, embora não publique estatísticas de conformidade para patrocinadores individuais. Os autores consideram que a HRA deveria "nomear e envergonhar" os não cumpridores.

Como o Reino Unido não tem um registro público nacional, os ensaios no Reino Unido terão que ser rastreados por meio de vários registros, como o International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN) e o ClinicalTrials.gov. É desejável harmonizar as regras do Reino Unido, dos EUA e da UE para minimizar a duplicação de requisitos ou impor requisitos conflitantes para ensaios multinacionais.

Fonte original

1. DeVito N J, Goldacre B. New UK clinical trials legislation will prioritise transparency. *BMJ* 2023; 382 :p1547
doi:10.1136/bmj.p1547 <https://www.bmj.com/content/382/bmj.p1547>

Ensaios de braço único como ensaios pivotais para autorização de medicamentos na UE

(Single-arm trials as pivotal evidence for the authorisation of medicines in the EU)

EMA, 21 de abril de 2023

<https://www.ema.europa.eu/en/news/single-arm-trials-pivotal-evidence-authorisation-medicines-eu>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Tags: ensaios clínicos pivotais, desenhos de ensaios clínicos pivotais, ensaios clínicos de braço único, ensaios com produtos para doenças raras, viés em ensaios clínicos

A EMA abriu uma consulta pública sobre um documento de reflexão[1] que analisa os principais conceitos para ensaios

clínicos de braço único que são apresentados como evidência fundamental em apoio aos pedidos de autorização de comercialização de medicamentos na União Europeia (UE).

É a primeira orientação produzida por um órgão regulador internacional de medicamentos para articular as considerações e

os desafios associados a esse tipo de ensaio clínico. As partes interessadas são convidadas a enviar comentários por meio de um formulário on-line até a meia-noite (CET) de 30 de setembro de 2023.

Os ensaios clínicos randomizados (RCTs), nos quais um novo tratamento é comparado a um placebo ou a um tratamento padrão existente, são geralmente considerados o padrão ouro para gerar as evidências necessárias às autoridades regulatórias para avaliar a eficácia e a segurança de um novo medicamento. Nos RCTs, os pacientes são designados aleatoriamente para o tratamento ativo ou para o braço de controle. Esses ensaios geralmente envolvem um grande número de pacientes, o que permite a geração de dados robustos sobre a eficácia de um tratamento.

Em determinados campos, como o das doenças raras, incluindo os cânceres raros, em que as populações-alvo dos novos medicamentos são geralmente muito pequenas, foram apresentados à EMA pedidos de autorização de comercialização que incluem dados clínicos considerados como evidência pivotal e provenientes de ensaios de braço único. Como não há um comparador aleatório em um ensaio de braço único, todos os pacientes do ensaio recebem o tratamento experimental e somente os resultados obtidos com o tratamento experimental podem ser observados.

O documento para discussão descreve considerações sobre ensaios de braço único que são apresentados como evidência pivotal para demonstrar a eficácia em um pedido de autorização de comercialização. Seu objetivo é estimular o debate científico sobre os principais conceitos e desafios associados aos ensaios de braço único, a fim de melhorar seu desenho e condução.

O documento para discussão foi adotado pelo Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da EMA com contribuições do Comitê de Terapias Avançadas (CAT), do Grupo de Trabalho de Metodologia (Methodology Working Party MWP) e do Grupo de Trabalho de Oncologia (Oncology Working Party ONCWP).

Após a consulta pública, os comentários das partes interessadas serão analisados e levados em conta na elaboração do documento final, que deverá ser publicado em 2024.

Documento de recomendações sobre elementos descentralizados em ensaios clínicos

(Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials)

EMA, dezembro de 2022

https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-03/mp_decentralised-elements_clinical-trials_rec_en.pdf

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Tags: modernização de ensaios clínicos, tecnologia digital para captura de dados de saúde, ensaios clínicos descentralizados

Introdução

Os ensaios clínicos de medicamentos incluem cada vez mais procedimentos que são conduzidos fora dos tradicionais "locais de ensaios clínicos", um conceito frequentemente chamado de descentralização. Eles também estão usando cada vez mais

Referência

1. Reflection paper https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/reflection-paper-establishing-efficacy-based-single-arm-trials-submitted-pivotal-evidence-marketing_en.pdf

Nota de Salud y FÁrmacos: O documento aborda considerações de desenho, planejamento, condução, análise e interpretação de resultados derivados de ensaios de braço único e pode ser aplicado a diferentes áreas terapêuticas.

A EMA reconhece que os ensaios com um único braço carecem de mecanismos para evitar vieses, como um braço de controle simultâneo, alocação aleatória de tratamento, inscrição cega de pacientes e que pacientes e profissionais de saúde não saibam qual tratamento o paciente está recebendo. Portanto, é importante usar informações externas ao ensaio, que podem incluir conhecimento geral sobre o curso natural da doença ou dados clínicos externos [1].

Nesses ensaios de braço único, é importante tentar evitar o viés em todos os estágios do ensaio, desde a concepção até o relato dos resultados [1].

Aconselha-se também que o projeto do ensaio seja feito de acordo com algumas das seguintes diretrizes: a diretriz E8 (R1) do Conselho Internacional de Harmonização (ICH) sobre considerações gerais para ensaios clínicos, a diretriz E9 do ICH sobre princípios estatísticos de ensaios clínicos, o adendo E9 (R1) do ICH sobre estimativas e análise de sensibilidade em ensaios clínicos e a diretriz E10 do ICH sobre a escolha do grupo de controle em ensaios clínicos [1].

Nos EUA, em 2021, quase metade das 76 primeiras aprovações de determinados tipos de medicamentos contra o câncer foram concedidas com base nos resultados de ensaios não randomizados e de braço único que usaram desfechos substitutos, de acordo com os autores de um artigo da FDA publicado no *New England Journal of Medicine* [2].

Referências

1. Egllovitch JS, EMA addresses considerations for single-arm trials. *Regulatory News*, 21 April 2023 <https://www.raps.org/News-and-Articles/News-Articles/2023/4/EMA-addresses-considerations-for-single-arm-studie>
2. Beaver JA, Pazdur R. "Dangling" Accelerated Approvals in Oncology. *N Engl J Med*. 2021 May 6;384(18):e68. doi: 10.1056/NEJMp2104846. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33882220.

ferramentas digitais. A pandemia de covid-19 destacou a importância e a utilidade das ferramentas digitais e dos procedimentos descentralizados nos ensaios clínicos. As orientações para a implementação de ensaios clínicos durante a pandemia de covid-19 forneceram recomendações, inclusive sobre o processo de consentimento informado, a distribuição de produtos experimentais e seu monitoramento. Esse guia foi específico para a crise da covid-19 nos sistemas de saúde da

União Europeia (UE)/Espaço Econômico Europeu (EEE) e será revogado quando for decidido que o impacto da covid-19 na UE/EEE acabou.

O contexto acima destaca a necessidade de recomendações adicionais sobre a introdução de elementos descentralizados em ensaios clínicos na UE/EEE, independentemente de qualquer crise de saúde, dado que atualmente existem poucas diretrizes nacionais. O objetivo deste documento de recomendações é atender a essa necessidade. A intenção é facilitar o uso de elementos descentralizados em ensaios clínicos na UE/EEE. Entretanto, é preciso garantir um certo nível de segurança para os participantes do ensaio, bem como a proteção de seus direitos e dignidade. Além disso, a confiabilidade dos dados para publicação e apresentação para tomada de decisões regulatórias deve ser garantida.

Reconhece-se que alguns elementos descentralizados dos ensaios clínicos são adotados há muito tempo e que nem todos eles podem ter um impacto significativo sobre a validade científica, a integridade dos dados, a relação risco-benefício ou a proteção dos direitos dos participantes do ensaio. Se um elemento descentralizado foi identificado como um fator crítico de qualidade, conforme definido no padrão E8 do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH), deve ser adotada uma estratégia que seja proporcional ao risco e adaptada ao risco para os participantes do ensaio, à integridade da pesquisa realizada e ao risco relacionado à confiabilidade dos resultados do ensaio. Isso está de acordo com as recomendações sobre estratégias proporcionais ao risco em ensaios clínicos do Grupo de Especialistas em ensaios Clínicos para a implementação do Regulamento (UE) nº 536/2014.

O documento de recomendações aborda as funções e responsabilidades do patrocinador e do investigador, o consentimento informado eletrônico, a entrega do produto investigacional, as atividades relacionadas ao ensaio a serem realizadas em casa, o gerenciamento de dados e o monitoramento durante o ensaio clínico descentralizado. O apêndice apresenta uma visão geral das disposições nacionais em vigor em cada Estado Membro com relação a essas questões. Deve-se observar

que o apêndice de disposições nacionais é apenas indicativo, pois não é possível fornecer uma visão geral completa de todos os cenários de implementação de elementos descentralizados em um ensaio clínico. Fica a critério do Estado-Membro envolvido na avaliação de um ensaio clínico determinar se o uso de determinados elementos descentralizados é aceitável para um ensaio clínico específico.

Os patrocinadores são incentivados a buscar aconselhamento científico por meio do Grupo de Trabalho de Aconselhamento Científico (Scientific Advice Working Party SAWP) da EMA, ou por meio das autoridades nacionais competentes (Assessoria Científica Nacional ou Nacional Simultânea (National or Simultaneous National Scientific Advice - SNSA)) com relação ao uso de elementos descentralizados específicos, especialmente sobre elementos descentralizados em que a experiência e a evidência de impacto podem ser limitadas. Os patrocinadores também podem solicitar um parecer consolidado por meio do CTCG (Clinical Trials Coordination Group, Grupo de Coordenação de ensaios Clínicos) para questões regulatórias de impacto geral não relacionadas a um ensaio específico.

Este documento de recomendações foi gerado como parte da Ação Prioritária 8 "Orientação Metodológica" da iniciativa ACT EU da Comissão Europeia (CE), dos Chefes das Agências de Medicamentos (Heads of Medicines Agencies HMA) e da EMA. Ele foi elaborado em colaboração entre o Grupo de Coordenação de ensaios Clínicos (Clinical Trial Coordination Group CTCG) da HMA, com o Grupo de Especialistas em ensaios Clínicos (Clinical Trial Expert Group CTEG) da Comissão Europeia e o Grupo de Trabalho de Pesquisadores de BPC da EMA (GCPIWG).

Ele inclui perspectivas da Rede Europeia de Regulamentação de Medicamentos (EMRN), bem como perspectivas de representantes de pacientes e profissionais de saúde.

Considerando os rápidos desenvolvimentos no campo da prática clínica descentralizada, espera-se que este documento seja alterado à medida que mais conhecimento e experiência forem acumulados.

Guias e Projetos de Guias da FDA e da EMA.

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)

Tags: regulamentação descentralizada de ensaios clínicos, ensaios clínicos em pediatria, monitoramento de ensaios clínicos com base em risco, ensaios clínicos para aprovação acelerada, diretriz de ensaios clínicos de diabetes mellitus, modernizar ensaios clínicos

Veja a seguir algumas das guias e esboços de guias que foram divulgados pelas agências reguladoras

A FDA avança com a regulamentação de ensaios clínicos descentralizados (FDA Takes Additional Steps to Advance Decentralized Clinical Trials)
FDA, 2 de maio de 2023

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-additional-steps-advance-decentralized-clinical-trials>

A FDA tomou medidas adicionais para apoiar ensaios clínicos descentralizados (RCTs) que estudam medicamentos, produtos biológicos e dispositivos, nos quais algumas ou todas as atividades relacionadas ao ensaio ocorrem em locais diferentes dos locais tradicionais de ensaios clínicos.

A agência emitiu um novo esboço de guia [1] que fornece recomendações para patrocinadores, pesquisadores e outras partes interessadas na realização de ECRs para promover o desenvolvimento e a pesquisa de produtos médicos. Exemplos de elementos descentralizados incluem: obtenção de exames

laboratoriais localmente em vez de em um centro médico experimental ou a realização de uma visita de acompanhamento clínico na casa do participante por meio de telemedicina.

A descentralização dos ensaios clínicos permitirá que algumas ou todas as atividades relacionadas ao ensaio sejam realizadas nas residências dos participantes ou em outros locais convenientes, em vez de os participantes terem que se deslocar até os centros de pesquisa. Ao reduzir as barreiras à participação, esperamos que os ensaios clínicos descentralizados permitam o recrutamento de uma população mais diversificada de participantes de ensaios clínicos e melhorem a acessibilidade para pessoas com doenças raras ou problemas de mobilidade. Prevemos que essa estratégia facilitará o desenvolvimento de medicamentos, inclusive em áreas de necessidade médica, resultando em mais opções de tratamento e melhores resultados para os pacientes.

Esse esboço de guia se baseia nas recomendações emitidas pela agência em 2020, que proporcionou clareza aos pesquisadores para facilitar os testes descentralizados em resposta à emergência de saúde pública da covid-19 e aos inconvenientes resultantes, como quarentenas, fechamento de locais de pesquisa e limitações de viagens. "A FDA vem considerando há muito tempo os benefícios dos ensaios clínicos descentralizados. Os avanços nas tecnologias digitais de saúde e a pandemia de covid-19 - quando as interações presenciais eram limitadas ou indisponíveis para muitos participantes de ensaios - aceleraram a adoção mais ampla dessas estratégias", disse o Comissário da FDA, Robert M. Califf, M.D. "À medida que buscamos melhorar nosso sistema de geração de evidências, os ensaios clínicos descentralizados podem ser mais convenientes para os participantes, reduzir a carga sobre os cuidadores, expandir o acesso a ensaios para populações mais diversificadas, melhorar a eficiência dos ensaios e facilitar a pesquisa sobre doenças raras e doenças que afetam populações com mobilidade limitada.

Embora as exigências regulatórias da FDA para a pesquisa de dispositivos médicos sejam as mesmas para ensaios descentralizados e ensaios clínicos tradicionais, a nova versão preliminar da guia abrange recomendações sobre:

- considerações para um projeto de ensaio descentralizado
- realização remota de visitas relacionadas a ensaios clínicos e atividades relacionadas a ensaios clínicos em um ensaio clínico descentralizado;
- uso de tecnologias digitais de saúde para obter dados remotamente para o ensaio clínico descentralizado;
- funções e responsabilidades do patrocinador e dos pesquisadores em um ensaio clínico descentralizado;
- obtenção do consentimento informado (CI) e supervisão do processo de consentimento informado pelo comitê de ética em pesquisa em um ensaio clínico descentralizado;
- determinação da adequação dos produtos em investigação para uso em um ensaio clínico descentralizado;
- embalagem e envio de produtos em investigação em um ensaio clínico descentralizado;
- supervisão da segurança dos participantes em um ensaio clínico descentralizado.

A FDA espera que os ensaios clínicos com elementos descentralizados desempenhem um papel importante no

atendimento às necessidades de saúde pública. A FDA tem o compromisso de trabalhar com os patrocinadores para discutir como os elementos descentralizados podem se encaixar em um ensaio clínico.

Referência

1. O esboço da guia Decentralized Clinical Trials for Drugs, Biological Products, and Devices Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders está disponível em: <https://www.fda.gov/media/167696/download>

Nota de Salud y FÁrmacos. De acordo com um artigo publicado na Clinical Trials Arena [1], essa diretriz afirma que alguns elementos dos RCTs descentralizados podem afetar a interpretabilidade dos resultados dos ensaios de não inferioridade, porque a variabilidade e a precisão dos dados dos ensaios descentralizados podem ser diferentes das dos ensaios clínicos tradicionais.

Mesmo que o teste seja realizado remotamente, deve haver um local físico para armazenar os registros relacionados ao ensaio e onde o pessoal do ensaio possa ser entrevistado.

Além disso, o esboço do guia enfatiza a necessidade de incluir explicações detalhadas para todos os procedimentos do ensaio nos protocolos, inclusive detalhando o fluxo de dados pretendido, listando os provedores externos responsáveis pelo gerenciamento de dados e especificando como os eventos adversos identificados remotamente serão avaliados e gerenciados. Ropes e Gray [2] comentaram sobre essa orientação, que resumimos abaixo. Entre outras coisas, eles observam o seguinte: o termo ensaio clínico descentralizado abrange tanto ensaios totalmente descentralizados, nos quais todas as atividades do ensaio ocorrem em locais diferentes dos locais tradicionais de ensaio, quanto ensaios descentralizados híbridos, nos quais apenas algumas atividades do ensaio ocorrem em ambientes não tradicionais.

Como os requisitos para ensaios clínicos descentralizados são os mesmos dos ensaios clínicos tradicionais, a versão preliminar da orientação sobre ensaios clínicos descentralizados se baseia muito em conceitos descritos em orientações anteriores da FDA, incluindo as que tratam de tecnologias digitais de saúde, estratégias de monitoramento baseadas em risco, consentimento informado eletrônico, captura eletrônica de dados e assim por diante.

A versão preliminar das orientações diz que as visitas de telemedicina devem ser conduzidas de acordo com as leis, regulamentos e requisitos típicos de ensaios clínicos e telemedicina, o que, nos EUA, geralmente exige muita atenção ao licenciamento dos prestadores de serviços de saúde nos estados onde os participantes do ensaio estão localizados.

O esboço afirma que, embora as visitas presenciais e as atividades relacionadas ao ensaio devam ser realizadas, em geral, pela equipe do ensaio, elas também podem ser realizadas por profissionais de saúde que não fazem parte do ensaio, desde que os serviços prestados (i) não sejam diferentes daqueles que o profissional de saúde está qualificado para realizar na prática clínica e (ii) não exijam conhecimento detalhado do protocolo ou do produto em pesquisa. Qualquer atividade que seja exclusiva da pesquisa ou que exija conhecimento específico do protocolo

ou do produto em pesquisa deve ser realizada por pessoal do ensaio devidamente treinado e qualificado.

O esboço faz referência a outros documentos que podem ser úteis para a implementação de ensaios descentralizados, incluindo a guia da FDA sobre Tecnologias Digitais de Saúde para Aquisição Remota de Dados em Pesquisa Clínica; Sistemas Eletrônicos, Registros Eletrônicos e Assinaturas Eletrônicas em Pesquisa Clínica: Perguntas e Respostas; e software para auxiliar na tomada de decisões clínicas, bem como o recurso BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) (*Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations; Electronic Systems, Electronic Records, and Electronic Signatures in Clinical Investigations: Questions and Answers; and Clinical Decision Support Software; as well as the BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools)*), que discute o relato dos resultados pelos pacientes e outras avaliações de resultados clínicos.

O esboço diz que é preciso garantir que todos os participantes tenham acesso e possam usar a tecnologia digital de saúde.

A FDA enfatiza que as responsabilidades dos patrocinadores são as mesmas para os ensaios clínicos descentralizados e para os ensaios clínicos tradicionais. Entretanto, como os ensaios descentralizados podem exigir a contratação de muitos serviços (por exemplo, uso de profissionais de saúde locais, serviços de transporte), os patrocinadores devem garantir a coordenação adequada das atividades descentralizadas.

Uma diferença importante na função de um pesquisador em um ensaio descentralizado em comparação com um ensaio tradicional é o grau em que o pesquisador usa a telemedicina para visitas remotas e outras atividades do ensaio, envolve sub pesquisadores locais para fornecer serviços relacionados ao ensaio e emprega tecnologias digitais de saúde para capturar ou registrar dados ou resultados de pacientes. Esses recursos descentralizados podem exigir treinamento adicional, coordenação e procedimentos operacionais padrão para garantir que sua aplicação seja consistente. A versão preliminar da orientação sobre ensaios descentralizados fornece exemplos específicos de como os pesquisadores podem precisar ajustar suas várias funções e atividades para levar em conta a natureza descentralizada de um ensaio clínico.

O esboço da orientação recomenda o uso de um CEP central para facilitar a revisão eficiente do protocolo e de outras informações e documentos relevantes.

Em geral, os ensaios descentralizados podem permitir a distribuição direta de produtos em pesquisa aos participantes do ensaio onde eles estiverem localizados, embora esse processo - bem como a devolução e o descarte do produto não utilizado - deva ser controlado e supervisionado pelo pesquisador principal, de acordo com os procedimentos descritos no protocolo. O projeto de orientação para ensaios descentralizados fornece recomendações sobre a embalagem, o transporte e o armazenamento de produtos em pesquisa, incluindo orientações sobre as informações a serem incluídas no protocolo e nos materiais de embalagem.

Os patrocinadores de um ensaio descentralizado, assim como os patrocinadores de ensaios tradicionais, devem garantir a supervisão adequada da pesquisa e que a pesquisa seja conduzida de acordo com o plano e o protocolo da pesquisa. O esboço da guia descreve elementos específicos que devem ser incluídos no plano de monitoramento de segurança e considerações de relatório, incluindo, entre outras coisas, descrições de como se espera que os participantes respondam e relatem eventos adversos, quais informações de saúde serão coletadas usando a tecnologia digital, como essas informações serão usadas e monitoradas e quais ações os participantes ou a equipe do ensaio devem tomar em resposta a descobertas anormais ou alertas eletrônicos. Se surgirem riscos significativos de segurança decorrentes da administração ou uso remoto de um produto experimental, os patrocinadores devem interromper essa administração ou uso remoto, notificar as partes relevantes (incluindo a FDA, o IRB e todos os investigadores do ensaio) e determinar se o ensaio deve continuar, conforme exigido pelos regulamentos de ensaios clínicos da FDA.

Para apoiar a realização de ensaios descentralizados, o software pode ser usado para uma variedade de funções, incluindo, entre outras, software para gerenciar o consentimento informado eletrônico, software para gerenciar formulários eletrônicos de relato de caso, software para agendar visitas ao ensaio e outras atividades relacionadas a ensaios descentralizados e software para servir como ferramenta de comunicação entre o pessoal do ensaio descentralizado e os participantes do ensaio. Todos os programas de software usados em ensaios clínicos descentralizados devem estar em conformidade com as leis e regulamentos aplicáveis, incluindo, mas não necessariamente limitados ao 21 CFR Parte 11, bem como às leis que regem a privacidade, a segurança e a telemedicina, conforme aplicável.

De acordo com a Regulatory News [3], durante uma mesa redonda na Reunião Global Anual da Drug Information Association (DIA), em 28 de junho, um painel de especialistas em ensaios clínicos disse que a versão preliminar da orientação da FDA deveria ser mais clara, especialmente no que diz respeito às exigências de relatórios para os investigadores.

Meeker O'Connell observou que " O esboço da guia não pretende ser um manual que abranja todos os aspectos da realização de um ensaio descentralizado. Há muitos elementos descentralizados diferentes, visitas remotas e provedores de saúde domiciliar".

Uma área problemática diz respeito ao uso do Formulário 1572 da FDA, que os pesquisadores principais devem usar para registrar todos os centros de ensaios clínicos. Entretanto, em um ambiente descentralizado, é mais difícil descobrir o que constitui um centro de pesquisa, por exemplo, quando o centro pode ser uma farmácia ou um laboratório clínico.

Referências

1. Newton, W. FDA releases new guidance on decentralised clinical trials Clinical Trials Arena, 3 de mayo de 2023 <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/news-fda-draft-guidance-decentralised-clinical-trials/>
2. Pode ler os comentários de Ropes and Gray na guia (em inglês) neste link <https://www.ropesgray.com/en/newsroom/alerts/2023/05/fda-guidance-clarifies-approach-to-decentralized-clinical-trials>
3. Eglovitch JS, DIA: Experts call for more clarity on reporting requirements in FDA's DCT guidance. Regulatory News, 30 de junho

de 2023 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/6/dia-experts-call-for-more-clarity-on-reporting-req>

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/4/fda-outlines-risk-based-approach-to-monitoring-cli>

FDA emite guia sobre monitoramento baseado em risco de ensaios clínicos

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)

Este guia destina-se a auxiliar os patrocinadores de ensaios no desenvolvimento de estratégias de monitoramento baseadas em risco para pesquisas clínicas com medicamentos, produtos biológicos e outros produtos de saúde.

O guia segue um formato de perguntas e respostas e, de acordo com o Regulatory News [1], contém recomendações sobre como planejar a estratégia de monitoramento e desenvolver seu conteúdo, e sobre como interpretar e comunicar os resultados do monitoramento.

Esta guia atualiza a guia "Oversight of Clinical Investigations - A Risk-Based Approach to Monitoring" (Supervisão de Investigações Clínicas - Uma Abordagem de Monitoramento Baseada em Risco) que a FDA publicou em 2013, e é significativamente diferente do esboço que foi lançado em março de 2019 para comentários das partes interessadas. Esta versão enfatiza a importância de monitorar a integridade dos dados durante a supervisão de ensaios clínicos e, ao mesmo tempo, proteger os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes do ensaio.

A versão final responde à pergunta: "Os patrocinadores devem monitorar apenas os riscos importantes e prováveis de ocorrer?" com uma nova resposta: "Não. Os patrocinadores devem monitorar os riscos importantes e prováveis identificados durante a avaliação inicial de riscos e também devem monitorar os riscos adicionais detectados durante a condução da pesquisa clínica que não foram identificados antes do início da pesquisa.

O nova guia afirma que "o monitoramento centralizado é uma avaliação analítica sistemática da implementação do ensaio em vários locais clínicos, conduzida pela equipe ou representantes do patrocinador (por exemplo, monitores clínicos, equipe de gerenciamento de dados ou estatísticos). O monitoramento centralizado pode permitir que os patrocinadores:

1. revisem os dados durante todo o ensaio em busca de inconsistências ou omissões;
2. realizem atividades para verificar se os dados estão completos e consistentes;
3. verifiquem os dados em seus locais de origem;
4. garantam que os documentos do comitê de ética em pesquisa e os documentos de consentimento informado estejam atualizados; e
5. determinem quais locais clínicos precisam de revisão no local"

O guia está disponível em:

<https://www.fda.gov/media/121479/download>

Fonte original

1. Eglovitch JS. FDA outlines risk-based approach to monitoring clinical trials x regularoras. Regulatory News, 11 de abril de 2023

Guia da FDA sobre ensaios clínicos para obter aprovação acelerada

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)

Esta nota é um resumo de uma matéria publicada no Regulatory News [1]. A FDA emitiu um esboço de guia [2] para abordar algumas críticas ao seu programa de aprovação acelerada, expressando uma preferência para que os pedidos de comercialização incluam os resultados de ensaios clínicos randomizados (RCTs). Os autores de comentários sobre o esboço do guia [3] solicitaram mais detalhes sobre a possibilidade de usar projetos de braço único, o uso de critérios de avaliação indiretos ou substitutos e o uso de dados do mundo real ou evidências da prática clínica.

De acordo com o esboço, os patrocinadores podem conduzir um único ECR para apoiar tanto a aprovação acelerada quanto a verificação do benefício clínico, ou conduzir ensaios separados para apoiar a aprovação e confirmar o benefício.

A Associação de Oncologia Clínica, que é um braço da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), observou que, embora o uso de ensaios clínicos randomizados deva ser incentivado, os ensaios com um único braço "podem ser importantes no contexto de populações de doenças raras ou quando as opções de tratamento padrão não são ideais".

A Sociedade de Leucemia e Linfoma (LLS), que financia a pesquisa sobre o câncer e defende os pacientes com cânceres hematológicos, comentou que os ECRs podem ser especialmente difíceis de serem conduzidos para malignidades hematológicas. Por exemplo, como os pesquisadores conseguem classificar genomicamente os pacientes com cânceres sanguíneos, os subconjuntos de pacientes elegíveis para participar de um RCT serão cada vez menores, escreveu o LLS. A inscrição em ensaios também é dificultada porque a FDA prefere usar desfechos de longo prazo, o que aumenta a duração dos ensaios e o número de ensaios. Para incentivar os ECRs, é importante permitir o uso de critérios de avaliação substitutos adequados, disse o diretor executivo de políticas públicas do LLS.

A Organização Nacional para Doenças Raras (NORD) também mencionou o uso de critérios de avaliação substitutos e solicitou que a FDA esclarecesse como esse esboço de guia se relaciona com o Programa Piloto de Avanço de Desfechos de Doenças Raras (Rare Disease Endpoint Advancement RDEA).

A Biotechnology Innovation Organisation (BIO) também solicitou mais informações sobre os desfechos, finais e indiretos, e observou a falta de inclusão de resultados relatados pelos pacientes (PROs) no esboço do guia. A BIO disse que isso é especialmente importante em doenças em estágio inicial, em que pode haver poucos eventos [de sobrevida global], ou em que pode não ser viável ou ético avaliar rigorosamente a sobrevida global.

O esboço do guia destaca as limitações dos ensaios com um único braço, incluindo dificuldades na identificação de eventos adversos raros e na previsão de benefícios clínicos, mas afirma que eles podem ser usados em algumas circunstâncias. A Friends of Cancer Research pediu exemplos de quando os ensaios de braço único poderiam ser usados e escreveu: "Incluir considerações no guia sobre quando os dados de um ensaio de braço único podem ser suficientes para apoiar a aprovação acelerada em comparação com um ensaio de braço único com um braço de controle externo pode ajudar a distinguir as limitações de um ensaio de braço único daqueles que usam braços de controle externos".

A NORD solicitou à FDA que fornecesse mais informações sobre o uso de controles externos como parte dos ensaios de braço único que apoiam a aprovação acelerada.

A Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) destacou a possibilidade de usar Real World Data (RWD) e Real World Evidence (RWE) como parte de um ensaio de braço único para apoiar a aprovação acelerada e sugeriu que a FDA abordasse considerações sobre quando usar dados de prática clínica para verificar o benefício clínico.

A Friends of Cancer Research alertou que o uso de um único ensaio para apoiar a aprovação e confirmar o benefício clínico representa um risco para os patrocinadores. "Os patrocinadores podem hesitar em investir recursos para realizar um único ensaio devido ao grande número de pacientes necessários para ter o poder adequado." Essa estratégia acarreta um risco maior e exige mais investimento inicial do que a realização de dois ensaios, e pode ser mais apropriada para determinadas indicações devido à disponibilidade de dados clínicos de apoio (por exemplo, pedido original suplementar vs. primeiro da classe). Por outro lado, a BIO gostou da ideia de um único ensaio, mas disse que o guia não esclarece se é permitido o cruzamento com terapias subsequentes e se é permitido o desvinculamento em análises intermediárias.

A Clinical Oncology Association também solicitou à FDA que incluísse mais detalhes no guia final sobre ensaios confirmatórios, os planos da agência para estabelecer prazos para a conclusão de ensaios confirmatórios e o processo para agilizar a retirada de medicamentos quando não houver confirmação de que eles trazem benefícios.

Fonte Original

1. Schneider ME. Accelerated approval trials: Commenters seek details on single-arm considerations. Regulatory News, 1 June 2023 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/6/accelerated-approval-trials-commenters-seek-detail>

Referências

2. <https://www.fda.gov/media/166431/download>
3. Public comments on draft guidance <https://www.regulations.gov/docket/FDA-2023-D-0110/comments>

FDA anuncia medidas adicionais para modernizar os ensaios clínicos (FDA Announces Additional Steps to Modernize Clinical Trials)

FDA, 6 de junho de 2023

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-additional-steps-modernize-clinical-trials>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

A Agência solicita comentários sobre as recomendações preliminares e sua aplicação a tipos de ensaios e fontes de dados, que são cada vez mais diversos (Recommendations and How They Should Be Applied to Increasingly Diverse Trial Types and Data Sources).

A FDA anuncia a disponibilidade de um esboço de guia [1] com recomendações atualizadas de boas práticas clínicas (GCP) para modernizar o desenho e a condução de ensaios clínicos, de modo que eles sejam mais simplificados e não comprometam a integridade dos dados e a proteção dos participantes. O objetivo dessas atualizações é preparar o caminho para ensaios clínicos mais eficientes que facilitem o desenvolvimento de produtos médicos. Esse projeto de orientação é baseado no projeto de orientação E6(R3) do Conselho Internacional de Harmonização (ICH) [2], que acaba de ser atualizado para permitir a incorporação de inovações tecnológicas e metodológicas em rápido desenvolvimento na condução de ensaios clínicos.

"Um ecossistema de ensaios clínicos mais sólido, capaz de produzir evidências confiáveis de forma mais eficiente, pode apoiar uma tomada de decisão mais informada para desenvolver produtos médicos que ajudem os pacientes", disse o Comissário da FDA, Robert M. Califf. Para o Comissário, esse esboço de recomendações é um passo importante nessa direção. Para que os ensaios clínicos realmente avancem e gerem resultados significativos, é essencial "incorporar qualidade ao projeto e à condução dos ensaios e incentivar o uso de projetos inovadores de ensaios e tecnologias de saúde".

A boa prática clínica é essencial para ajudar a garantir a segurança dos participantes do ensaio e a integridade dos dados gerados. Ao longo dos anos, a realização de ensaios clínicos tem sido vista como dispendiosa, ineficiente e limitada pela falta de colaborações adequadas e pelo uso insuficiente de tecnologia, fontes de dados e inovações em seu desenho e implementação. A pandemia de covid-19 destacou muitos desses problemas e, ao mesmo tempo, estimulou o desenvolvimento de novas estratégias.

"Esse esboço de recomendações foi desenvolvido com o objetivo de simplificar os ensaios, tornando-os mais eficientes e flexíveis à medida que a forma como os ensaios são conduzidos continua a evoluir", disse M. Khair ElZarrad, diretor do Escritório de Política Médica do Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos da FDA. "Esperamos que essas recomendações, uma vez finalizadas, incentivem abordagens ponderadas para a realização de ensaios clínicos que se concentrem na segurança dos participantes e na integridade dos dados."

ElZarrad liderou o Grupo de Trabalho de Especialistas da ICH que desenvolveu o esboço do guia ICH E6(R3). Especialistas acadêmicos em ensaios clínicos de vários países membros da

ICH também desempenharam um papel importante para informar o trabalho do Grupo de Trabalho de Especialistas da ICH.

Esse esboço de guia, uma vez finalizado, atualizará o guia intitulado E6(R2) Good Clinical Practice: Apêndice Integrado ao ICH E6(R1) (março de 2018) [3]. O novo esboço de recomendações foi projetado para ser aplicado a uma ampla gama de ensaios clínicos, incluindo aqueles com elementos de design inovadores. Esses elementos podem tornar os ensaios mais eficientes e menos onerosos. Além disso, as recomendações modernizadas das GCP incentivam o uso de tecnologias digitais de saúde (DHTs) inovadoras e apropriadas.

Essas tecnologias, como sensores vestíveis, podem facilitar a coleta de dados digitais mais ágeis e contribuir para o recrutamento de pacientes.

Recentemente, a FDA publicou outros documentos que complementam essas recomendações preliminares. A agência apoia a adoção de projetos de ensaios inovadores, quando apropriado, e em maio publicou um esboço de guia[4] propondo recomendações para a realização de ensaios clínicos descentralizados. Em relação às tecnologias digitais de saúde, a agência também publicou recentemente um documento de estrutura [5] para orientar o uso de dados de sensores digitais na tomada de decisões regulatórias para medicamentos e produtos biológicos.

Além das recomendações que apoiam a modernização dos ensaios, o objetivo dos princípios descritos nas recomendações esboçadas é tornar os ensaios mais eficientes e potencialmente acelerar a geração de evidências para produtos médicos.

- Enfatizar o uso de abordagens proporcionais e baseadas em riscos durante todo o ciclo de vida de um ensaio clínico (por exemplo, coleta de dados, monitoramento, gerenciamento de qualidade). Com essa abordagem, os pesquisadores são incentivados a determinar quais dados e processos de ensaios clínicos são mais importantes para a segurança dos participantes e a integridade dos dados, e a concentrar esforços de acordo com isso. Isso ajuda a garantir que os pesquisadores aloquem recursos e esforços para a coleta e análise dos principais dados do ensaio; e
- Incentivar os patrocinadores a serem proativos com relação às considerações de qualidade de um ensaio. As considerações de qualidade incluem atributos de um ensaio que são essenciais para a proteção dos participantes, a confiabilidade dos resultados do ensaio e as decisões tomadas com base nesses resultados. Concentrar-se nesses fatores desde o início ajuda a garantir que os ensaios sejam projetados de forma eficiente, evitando possíveis atrasos resultantes de complexidades e encargos desnecessários.

Como parte do processo estabelecido pela FDA, este esboço de guia ficará aberto para comentários públicos por 60 dias. O Grupo de Trabalho de Especialistas da ICH analisará e considerará os comentários sobre esse esboço de guia a fim de finalizar o guia da ICH.

Referências

1. <https://www.fda.gov/media/169090/download>

2. E6(R3) Guideline for Good Clinical Practice <https://www.fda.gov/media/169090/download>
3. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e6r2-good-clinical-practice-integrated-addendum-ich-e6r1>
4. Decentralized Clinical Trials for Drugs, Biological Products, and Devices <https://www.fda.gov/media/167696/download>
5. Framework for the Use of Digital Health Technologies in Drug and Biological Product Development <https://www.fda.gov/media/166396/download>

Guia sobre pesquisa clínica de medicamentos para tratamento ou prevenção de diabetes mellitus

(Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus)

EMA, 22 de junho de 2023

CPMP/EWP/1080/00 Rev.2

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus-revision_en-0.pdf

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Resumo executivo

Este guia tem como objetivo abordar a posição regulatória da UE sobre as principais questões no desenvolvimento clínico de novos medicamentos para o tratamento ou prevenção do diabetes tipo 1 e tipo 2.

A última revisão é principalmente uma atualização da seção de segurança e se refere à segurança cardiovascular (CV) (com referência ao documento de discussão sobre a avaliação do perfil de segurança cardiovascular dos medicamentos), mas também atualiza as recomendações sobre estimulantes, requisitos para indicações de monoterapia, ensaios em crianças, preparações de insulina de alta potência, definições de hipoglicemia e o desenvolvimento de tratamentos orais para pacientes com diabetes tipo 1. Além disso, foram introduzidas alterações editoriais.

Nota de Salud y Fármacos: Em maio de 2023, a FDA também emitiu um guia para ensaios clínicos para o tratamento do diabetes, que enfatiza os desfechos. Diabetes Mellitus: Efficacy Endpoints for Clinical Trials Investigating Antidiabetic Drugs and Biological Products (maio de 2023)

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/diabetes-mellitus-efficacy-endpoints-clinical-trials-investigating-antidiabetic-drugs-and-biological>

A Prescrire respondeu a uma consulta da EMA [1] sobre sua guia [2] com os seguintes comentários.

Na resposta da Prescrire a essa consulta, enfatizamos que o principal objetivo do tratamento de pacientes com diabetes tipo 2 é prevenir ou retardar as complicações clínicas do diabetes, inclusive as de longo prazo [3].

Na opinião da Prescrire, qualquer novo medicamento autorizado na União Europeia, independentemente de sua indicação, deve ter demonstrado representar um avanço terapêutico, a fim de proporcionar aos pacientes em questão um atendimento de melhor qualidade do que o já disponível.

Em uma indicação como o diabetes tipo 2, só é possível demonstrar que um novo medicamento representa um avanço terapêutico em comparação direta com um tratamento padrão, usando critérios de avaliação clínicos. A comparação com placebo deve continuar sendo a exceção, pois não seria ético negar aos pacientes um tratamento eficaz quando ele existe. Também é importante que todos os novos medicamentos sejam avaliados em pelo menos dois ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos, para limitar o impacto de qualquer possível viés em um ensaio individual.

Referências

1. Rev Prescrire April 2023 Volume 43 N° 474 • Page 305
2. EMA "Reflection paper on data required in confirmatory studies of medicinal products for the treatment of type 2 diabetes" 10 May 2022: 7 pages.
3. Prescrire Editorial Staff "Submission of comments on 'Reflection paper on data required in confirmatory studies of medicinal products for the treatment of type 2 diabetes' (EMA/240473/2022)" 30 August 2022: 10 pages.

Guia da FDA para ensaios em pediatria

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)

A PREA (Lei de Equidade na Pesquisa Pediátrica), promulgada em 2003 e reautorizada e ampliada em 2007, permite que a FDA exija testes de determinados produtos farmacêuticos e biológicos na população pediátrica, para que os rótulos/folhas de dados dos medicamentos possam ser redigidos adequadamente para crianças com menos de 18 anos de idade. Como incentivo para a realização desses ensaios, os fabricantes de novos medicamentos têm historicamente desfrutado de seis meses adicionais de exclusividade antes que as versões genéricas possam ser vendidas. Essa exclusividade foi estabelecida pela Lei de Medicamentos melhores para crianças (BPCA), promulgada em 2002 e, como a PREA, reautorizada em 2007, a PREA e a BPCA tornaram-se permanentes como parte da FDASIA, a Lei de Segurança e Inovação da Administração de Alimentos e Medicamentos de 2012.

Em 17 de maio, a FDA emitiu duas guias esboçadas sobre sua intenção de implementar os requisitos e incentivos da Lei de Equidade em Pesquisa Pediátrica (PREA) e da Lei de Medicamentos Melhores para Crianças (BPCA).

- Desenvolvimento de medicamentos pediátricos: Considerações regulatórias - De acordo com o Research Equity Act and Qualifying for Pediatric Exclusivity Under the Best Pharmaceuticals for Children Act Guidance for Industry (mayo 2023) <https://www.fda.gov/media/168201/download> (43 páginas)

- Desenvolvimento de medicamentos pediátricos de acordo com o Pediatric Research Equity Act and the Best Pharmaceuticals for Children Act: Considerações científicas para a Indústria (maio 2023) <https://www.fda.gov/media/168202/download> (19 páginas)

As alterações mais importantes no guia de ensaios clínicos pediátricos estão relacionadas à intenção da FDA de aumentar os requisitos para que os ensaios clínicos obtenham o período de exclusividade para a realização de ensaios em pediatria. Até o momento, a FDA concedeu períodos adicionais de exclusividade de mercado àqueles que realizaram ensaios exigidos pelo PERA, mesmo que eles não tenham proporcionado outros benefícios à saúde da população pediátrica. No entanto, a FDA esclareceu recentemente que não planeja emitir ou aprovar solicitações de exclusividade de mercado expandidas "para ensaios que devem ser realizados de acordo com o PERA", mas reservará a elegibilidade para a exclusividade de mercado para a realização de ensaios pediátricos para "os patrocinadores que realizarem ensaios pediátricos adicionais - além do que é exigido pelo PERA - que possam trazer benefícios à saúde das crianças".

A nova guia expande os tópicos abordados no guia da FDA de 2005, incluindo (i) avaliação pediátrica, (ii) o plano pediátrico, (iii) obtenção de isenções e/ou extensões da PREA, (iv) problemas comuns de adesão e (v) aplicação de ensaios exigidos pela PREA para elegibilidade à exclusividade de mercado pediátrica.

Além disso, o Guia de Considerações Regulatórias esclarece a abordagem pretendida pela FDA em relação aos seguintes requisitos legais, que não foram codificados até 2012 e, portanto, não foram abordados em guias anteriores da FDA: (i) relatório de eventos adversos, (ii) planos de ensaios pediátricos, (iii) extensões e (iv) repercussões por não conformidade com os requisitos da PREA.

A Orientação sobre Considerações Científicas também amplia o guia da FDA sobre PREA e BPCA, esclarecendo questões clínicas, científicas e éticas relacionadas ao desenvolvimento de medicamentos e produtos biológicos pediátricos. Especificamente, o guia detalha os requisitos da FDA com relação ao desenvolvimento de formulações, dados clínicos e não clínicos e dados de segurança, e esclarece as condições sob as quais os patrocinadores de medicamentos e produtos biológicos pediátricos podem extrapolar dados de ensaios de medicamentos e produtos biológicos realizados na população adulta.

Recrutamento, Consentimento Informado e Perspectivas do Paciente

Desigualdade no acesso à assistência à saúde é fator de recrutamento de pessoas vulneráveis para a pesquisa clínica

(Healthcare inequity is a factor in recruiting vulnerable people to research trials)

Wilson, M

BMJ 2023; 381:945 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.p945>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Tags: vulnerabilidade em ensaios clínicos, falta de acesso a serviços de saúde facilita o recrutamento de ensaios clínicos, sistemas de saúde onde é fácil recrutar participantes de ensaios clínicos, recrutamento de vulneráveis, problemas no recrutamento de participantes de ensaios clínicos, autonomia e ensaios clínicos,

Nordling ressalta que as preocupações com a influência indevida no recrutamento de pessoas vulneráveis para participar de pesquisas não se limitam aos países de baixa renda [1]. Na verdade, para que não nos esqueçamos, em Londres, em 2006, seis sujeitos de pesquisa previamente saudáveis quase morreram em um ensaio de fase 1 [2]. Cada participante recebeu a promessa de 2.000 libras esterlinas ao final do ensaio [3]. Mas o dinheiro não é o único incentivo que gera preocupações sobre o recrutamento de participantes de pesquisas. Há também a questão do acesso desigual quando os sistemas de saúde são privatizados e baseados no mercado. Os Estados Unidos, por exemplo, gastam muito mais em saúde do que qualquer outro país ocidental rico [4]. No entanto, 30 milhões de seus habitantes não têm plano de saúde e outros 100 milhões têm dívidas estressantes com a saúde, o que é uma das principais causas de falência. Conforme argumenta Fisher, a participação em ensaios clínicos é frequentemente vendida ao público americano "como uma forma de obter consultas médicas, testes de diagnóstico e medicamentos "gratuitos" [6].

A desigualdade no acesso aos serviços de saúde, alimentada por serviços de saúde impulsionados por um mercado que deseja obter lucros para os investidores, também deve ser incluída na estrutura de preocupações sobre a influência indevida no recrutamento para ensaios clínicos. Esse é claramente um campo ético e político.

Referências

1. Nordling L. When science goes wrong-misrepresentation, coercion, and undue influence when paying research participants. *BMJ*2023;380:p686. doi:10.1136/bmj.p686 pmid:36977513
2. McKie R, Revill J. Medical disaster stirs fears over drug trial rules. *Guardian*. March 2006. www.theguardian.com/society/2006/mar/19/health.medicineandhealth
3. Parexel International informed consent form. www.circare.org/foia5/tgn1412_consentform.pdf.
4. Commonwealth Fund. *Mirror, mirror 2021: reflecting poorly*. August 2023. www.commonwealthfund.org/publications/fund-reports/2021/aug/mirror-mirror-2021-reflecting-poorly.
5. Levey N, Pattani A, Noguchi Y, Sable-Smith B. Medical debt upended their lives. Here's what it took from them. *NPR*. 21 December 2021. www.npr.org/sections/health-shots/2022/06/16/1104969627/medical-debt-upended-their-lives-heres-what-it-took-from-them.
6. Fisher JA. Coming soon to a physician near you: medical neoliberalism and pharmaceutical clinical trials. *Harvard Health Policy Rev*2007;8:61-70.pmid:21572938

Compreensão dos pacientes sobre os desfechos de ensaios clínicos oncológicos em anúncios de televisão voltados para o consumidor

(Patient Understanding of Oncology Clinical Trial Endpoints in Direct-to-Consumer Television Advertising).

Sullivan HW et al.,

The Oncologist, 2023;28 (7): e542–e553, <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad064>

<https://academic.oup.com/oncolo/article/28/7/e542/7133647> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Tags: enganar participantes de ensaios clínicos, melhorar o consentimento informado, informar adequadamente os participantes de ensaios clínicos

Resumo

Antecedentes: Este ensaio analisou como as pessoas interpretam os desfechos de sobrevida global (SG), taxa de resposta global (TRG) e sobrevida livre de progressão (SLP) mencionados em propagandas de televisão para consumidores. Embora poucas pesquisas tenham sido feitas sobre esse tópico, as evidências iniciais sugerem que as pessoas podem interpretar mal esses critérios de avaliação. Nossa hipótese é que a compreensão da TRG e da SLP melhoraria com a inclusão de uma declaração ("Atualmente, não sabemos se [o medicamento] ajuda os pacientes a viver mais") quando os indicadores de TRG e SLP forem mencionados.

Métodos: Foram realizados dois ensaios on-line nos quais adultos norte-americanos analisaram anúncios de televisão de medicamentos fictícios recomendados para tratar câncer de pulmão (N = 385) ou mieloma múltiplo (N = 406). Os anúncios incluíam alegações de SG, TRG com e sem esclarecimento, ou SLP com e sem esclarecimento.

Para cada experimento, atribuímos aleatoriamente aos participantes uma das cinco versões do comercial de TV. Depois de assistir ao anúncio duas vezes, os participantes preencheram um questionário que mediu sua compreensão, percepções e outros resultados.

Resultados: Em ambos os ensaios, os participantes diferenciaram corretamente entre SG, TRG e SLP ao responderem a perguntas abertas; no entanto, os participantes que avaliaram a SLP (frente a taxa de resposta geral ou TRG) tiveram maior probabilidade de fazer inferências incorretas sobre a SG. Em apoio à hipótese, a adição de uma declaração explicativa

tornou mais precisas as expectativas em relação à vida mais longa e às melhorias na qualidade de vida.

Conclusão: A inclusão de informações esclarecedoras pode ajudar a reduzir o grau de interpretação errônea dos critérios de

avaliação, como TRG e SLP. É necessário realizar mais pesquisas para estabelecer a melhor prática no uso de esclarecimentos aos pacientes para melhorar sua compreensão da eficácia do medicamento, sem alterar involuntariamente sua percepção do medicamento.

Gerenciamento de ensaios clínicos, Metodologia, Custos e Conflitos de Interesse

Pesquisa e desenvolvimento de nanomedicamentos:

de Souza PB, Fernandes Ramos D, Gilberto Gubert P, Cigognini E, Teixeira Primo F

Rev. Bioét. 2023; 31 <http://dx.doi.org/10.1590/1983-803420233014PT>

https://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/3014 (de livre acesso em espanhol, português e inglês)

Resumo

Nanotecnologia é a utilização de materiais na escala nanométrica, em que estes adquirem características próprias. A área de pesquisa e desenvolvimento de novos nanomedicamentos é uma das mais promissoras atualmente, todavia essas partículas necessitam de avaliação particular e ainda não há consenso referente às testagens específicas a serem seguidas, o que dificulta a formação de uma legislação que garanta a segurança e eficácia destes medicamentos, além de um processo de registro

mais eficaz. Assim, é necessária uma abordagem bioética da nanotecnologia e sua utilização em medicamentos, visando garantir que o progresso científico não acarrete impactos irreversíveis. Diante dessa problemática, busca-se promover uma discussão nanoética referente ao processo de pesquisa e desenvolvimento de nanomedicamentos, por meio de ensaio qualitativo, exploratório-descritivo e de caráter analítico, utilizando revisão bibliográfica, análise documental e dados quantitativos disponíveis como técnicas de pesquisa.

Metodologia INFAC: ensaios de Não Inferioridade, Análise de Subgrupo

INFAC 2023; 31(1)

https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2023/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_31_1_Metodologia_ES.pdf

(disponível em espanhol)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(3)

Introdução

A pesquisa clínica com medicamentos gera conhecimento de qualidade. Entre as diferentes formas de pesquisa clínica, o ensaio clínico controlado e randomizado (RCT) é o que gera a evidência científica mais robusta.

Classicamente, os ensaios clínicos foram projetados para demonstrar que um novo tratamento é superior ao tratamento de comparação ou a um placebo. Nos últimos anos, houve um aumento no número de ensaios clínicos de não inferioridade com o objetivo de demonstrar que o tratamento em ensaio não é pior do que o comparador, com base em valores pré-especificados da variável em ensaio. Esse aumento é provavelmente explicado pela dificuldade de desenvolver medicamentos que ofereçam valor terapêutico agregado em termos de eficácia em comparação com os já disponíveis e pelos critérios de autorização de novos medicamentos pelas agências reguladoras, que exigem a demonstração de uma relação benefício-risco positiva, independentemente de oferecerem ou não um benefício incremental em comparação com outras opções terapêuticas autorizadas. Entretanto, os ensaios de não inferioridade também foram criticados e, na opinião de alguns autores, expor os pacientes a um tratamento que não será melhor do que outros tratamentos existentes não tem justificativa ética. Se o medicamento supostamente tem vantagens em termos de tolerabilidade e/ou facilidade de uso, para demonstrar isso, deve ser realizado um ensaio de superioridade, pois qualquer suposta vantagem deve se traduzir em melhor adesão e em um resultado superior em vez de não inferior.

Por outro lado, os ensaios clínicos e as meta-análises incluem cada vez mais a análise de subgrupos. Essa análise de subgrupo é

realizada quando estamos interessados em avaliar os resultados de um grupo especial de sujeitos de ECR, geralmente com base em idade, sexo, gravidade, comorbidade etc. Nessas análises, a probabilidade de encontrar um resultado significativo devido ao acaso aumenta com o número de análises realizadas, e seu uso pode ser ainda mais controverso quando o tratamento não apresenta os efeitos esperados, pois pode ser uma questão de "encontrar a todo custo" um grupo de pacientes que se beneficie do tratamento.

O objetivo deste INFAC é fornecer aos leitores ferramentas para uma leitura crítica dos testes de não inferioridade e de análise de subgrupo.

Conclusões

As análises de subgrupo buscam identificar populações específicas que possam se beneficiar mais (ou menos) de um determinado tratamento. Elas são exploratórias e permitem a geração de hipóteses que sempre devem ser confirmadas por outros ensaios clínicos. Para que os resultados dessas análises sejam relevantes, as seguintes características devem ser atendidas:

- A análise deve ser restrita a um número limitado de subgrupos pré-definidos e justificados. Em geral, as análises post-hoc devem ser tratadas com ceticismo, independentemente de sua significância.
- Deve haver uma interação estatisticamente significativa (p de interação).
- Deve haver plausibilidade biológica
- Deve haver consistência com os resultados de ensaios semelhantes.

As avaliações de qualidade de vida em ensaios clínicos randomizados em oncologia refletem a toxicidade econômica?*(Is financial toxicity captured in quality of life assessments in oncology randomized clinical trials?)*

Olivier T, Haslam A, Prasad V.

J Cancer Policy. 2023;36:100423. doi: 10.1016/j.jcpo.2023.100423. (De livre acesso em inglês)Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)***Tags: qualidade de vida dos participantes de ensaios clínicos, ensaios clínicos em oncologia, custos de participação em ensaios clínicos****Pontos destacados**

- As dificuldades financeiras relacionadas ao câncer são chamadas de toxicidade financeira e afetam a qualidade de vida (QdL).
- Descobrimos que a maioria dos ensaios clínicos randomizados não refletem a toxicidade financeira vivenciada pelos pacientes na vida real.
- Os motivos foram: medicamentos fornecidos pelos patrocinadores, falta de perguntas financeiras nos questionários de QoL e remuneração para os pacientes incluídos.
- Devido a essas limitações, as avaliações de QoL de ensaios clínicos randomizados em oncologia não são generalizáveis para ambientes do mundo real.

Resumo

Antecedentes. As dificuldades financeiras relacionadas ao diagnóstico e ao tratamento de pacientes com câncer afetam sua qualidade de vida (QdL). O objetivo é descrever como a toxicidade financeira foi refletida em ensaios clínicos randomizados em oncologia e estimar a frequência com que os patrocinadores cobriram os medicamentos do ensaio ou outras despesas.

Métodos. Foi realizada uma análise transversal de artigos publicados em seis revistas de alto impacto (*The New England Journal of Medicine*, *The Lancet*, *JAMA*, *The Lancet Oncology*, *Journal of Clinical Oncology* e *JAMA Oncology*). Os artigos selecionados tinham que relatar um ensaio clínico randomizado

publicado entre janeiro de 2018 e dezembro de 2019, estudar um medicamento contra o câncer e relatar resultados de QoLCdV. Sintetizamos os questionários de QoLCdV utilizados; se a pesquisa avaliava diretamente as dificuldades financeiras; se foi relatada uma diferença na toxicidade financeira entre os braços; e se o patrocinador forneceu o medicamento do ensaio clínico ou cobriu outros custos.

Resultados. Dos 73 ensaios que atenderam os critérios de inclusão, 34 ensaios (47%) usaram questionários de QdL sem avaliar diretamente as dificuldades econômicas. O medicamento do ensaio clínico foi fornecido pelo patrocinador em pelo menos 51 ensaios (70%), foi fornecido de acordo com os regulamentos locais em 3 ensaios (4%) e não pôde ser determinado nos 19 ensaios clínicos restantes (26%). Encontramos 2 ensaios clínicos (3%) com pagamentos ou remuneração aos pacientes incluídos.

Conclusão. Esse ensaio transversal revelou que 47% dos artigos que relataram a QdV em ensaios clínicos randomizados em oncologia não usaram questionários de QdV que avaliavam diretamente a toxicidade econômica. Além disso, na maioria dos ensaios, o medicamento do ensaio foi fornecido pelo patrocinador. A toxicidade econômica ocorre na vida real quando os pacientes precisam pagar por medicamentos e outras despesas médicas. As avaliações de QdL de ensaios clínicos randomizados em oncologia não são generalizáveis para contextos do mundo real porque a toxicidade financeira é subavaliada.

Resumo para políticas. Os órgãos reguladores poderiam exigir evidências da prática clínica, como ensaios adicionais para garantir que os resultados de qualidade de vida observados em ensaios clínicos sejam replicados em pacientes tratados fora de ensaios de pesquisa clínica.

Servindo a dois senhores: resolvendo o dilema entre meta-análises de ensaios clínicos de estatinas que usam dados individuais e aqueles que usam dados agregados*(Serving Two Masters: Resolving the Dilemma between Individual Patient Data Meta-Analysis and Aggregate Data Meta-Analysis from Statin Trials)*

Tramujas L, Medrado Júnior FA, Cavalcanti AB, Pompilio CE

Arq Bras Cardiol. 2023;120(4):e20220539. doi: 10.36660/abc.20220539. PMID: 37098989<https://doi.org/10.36660/abc.20220539> Disponível em Inglês e PortuguêsTraduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)***Tags: metanálise com resultados contraditórios, metanálise de dados individuais, estatinas, metanálise de dados agregados, metanálise com dados individuais****Introdução**

Níveis elevados de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) foram estabelecidos como um importante fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose.¹ Como corolário desse raciocínio, surgiu uma abordagem centrada no LDL com base em estatinas e outros medicamentos capazes de reduzir o LDL-C e o risco cardiovascular.¹

A *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* (Colaboração de Investigadores Clínicos no Tratamento de Colesterol), uma metanálise de dados de pacientes individuais, encontrou uma relação logarítmica entre o grau de redução de LDL-C e eventos cardiovasculares.² Com base nisso, diretrizes especializadas para prevenir doenças cardiovasculares recomendam o uso de estatinas para prevenção primária e secundária.²

Tabela de resumo das vantagens e desvantagens das metanálises de dados agregados e individuais

	Vantagens	Desvantagens
Metanálise de dados agregados	Mais fácil Requer menos tempo É mais barato	Depende da qualidade dos dados originais e de como eles são descritos pelos autores. Os desfechos primários e secundários dos ensaios podem ser diferentes dos analisados na meta-análise Poder limitado para analisar os efeitos do tratamento em subgrupos específicos que diferem daqueles estudados nos ensaios primários
Metanálise com dados de pacientes individuais	Dados preliminares e não publicados podem ser incluídos, reduzindo assim o risco de viés de publicação. Avaliação abrangente do protocolo, dos métodos e da qualidade geral do ensaio Permite análises de subgrupos para entender melhor o impacto da intervenção no paciente. As análises podem ser ajustadas para diferenças na linha de base, se necessário.	Leva tempo para importar os dados, extrair os dados, fazer a análise e colaborar com outras pessoas. O acesso aos dados de alguns ensaios, especialmente os mais antigos, pode ser difícil Mais caro Requer mais experiência

Por outro lado, uma metanálise de dados agregados publicada por Byrne et al. sobre a associação entre as reduções induzidas por estatinas nos níveis de LDL-C e as reduções absolutas e relativas em desfechos clínicos individuais mostrou resultados discrepantes.³ Os autores concluíram que as reduções de risco absoluto do tratamento com estatinas na mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio, e acidente vascular cerebral são modestos.

A metanálise também sugere uma associação inconclusiva entre as reduções induzidas por estatina nos níveis de LDL-C e os resultados clínicos.³

A seguir, são descritas as principais diferenças entre metanálise de dados individuais de pacientes e metanálise de dados agregados e como entender esses resultados para evitar viés na tomada de decisões médicas, considerando o exemplo de metanálises de ensaios com estatinas.

A revisão por especialistas antes da realização do ensaio poderia aumentar o valor da pesquisa e reduzir o desperdício

(Peer review before trial conduct could increase research value and reduce waste)

Siebert M, Naudet F, Ioannidis JPA.

J Clin Epidemiol. 2023 Jun 5:S0895-4356(23)00137-3. doi: 10.1016/j.jclinepi.2023.05.024.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0895435623001373>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(3)*

Tags: revisão por pares de protocolos de ensaios clínicos, revisão de pré-implementação de ensaios clínicos, desperdício de pesquisa clínica, desperdício de pesquisa clínica

Pontos destacados

- A revisão tradicional por pares de ensaios clínicos ocorre quando os ensaios já foram realizados.
- Neste artigo, analisamos várias opções para revisar e melhorar os ensaios antes de eles serem conduzidos.
- São necessárias ideias inovadoras para melhorar a qualidade dos ensaios clínicos e reduzir a carga sobre os revisores por pares.

Conclusões principais

- Os esforços para melhorar os ensaios clínicos devem se concentrar na revisão antecipada e na inclusão das alterações necessárias antes da realização dos ensaios.

O que este ensaio acrescenta ao que se sabe

- Mostramos como várias intervenções para melhorar o processo de revisão geralmente ocorrem de forma fragmentada e tarde demais.
- Destacamos as limitações dos atuais processos de revisão por pares, patrocinadores, autoridades regulatórias e comitês de ética, e discutimos opções para melhorar o status quo.

Quais são as implicações e o que deve ser mudado agora?

- A revisão por pares antes do julgamento poderia ser aprimorada com a conexão das partes interessadas, incluindo financiadores e periódicos.
- A disponibilização dos protocolos revisados por pares e dos comentários dos patrocinadores reduziria a carga de trabalho dos revisores e aumentaria a confiança do público.

Comentários adicionais que aparecem no artigo

Apesar de todos os esforços feitos para melhorar o rigor e a transparência dos ensaios clínicos, ainda existem problemas, incluindo a publicação seletiva e o uso de métodos inadequados. De acordo com Chalmers e Glasziou, aproximadamente 85% das pesquisas clínicas são desperdiçadas porque a pergunta da pesquisa era inadequada ou devido a problemas de design [1]. As resoluções da Assembleia Mundial da Saúde de maio de 2022 também enfatizam a necessidade de maior transparência, qualidade e segurança na implementação de ensaios clínicos [2].

Muitas ideias para melhorar os ensaios clínicos foram sugeridas, mas muitas (por exemplo, revisão por pares e o uso de formatos para relatar resultados) são implementadas após a conclusão do ensaio clínico e, nesse momento, é muito difícil resgatar ensaios problemáticos - o máximo que se pode conseguir é que os resultados sejam relatados com precisão. A comunidade de pesquisa deve ter a possibilidade de revisar e melhorar os ensaios antes que eles sejam realizados. O artigo discute opções sobre quem, quando e como realizar essa revisão antecipada.

Opções para revisar e fazer melhorias antes do lançamento dos ensaios.

Nesse momento, os ensaios clínicos são frequentemente revisados por colegas, patrocinadores, agências de financiamento e comitês de ética em pesquisa (RECs), mas essas avaliações não são públicas e seu rigor não é garantido. Os patrocinadores do ensaio podem ou não compartilhar suas ideias com seus pares e podem selecionar o tipo de informação que desejam compartilhar. Alguns patrocinadores podem ter processos de revisão melhores do que outros, e muitos patrocinadores, especialmente os patrocinadores privados, podem até mesmo ter incentivos para influenciar os ensaios.

Os CEPs geralmente não têm a experiência, os recursos e o tempo para analisar os ensaios em profundidade. A FDA normalmente revisa o protocolo antes que o patrocinador possa iniciar o ensaio, enquanto a Agência Europeia de Medicamentos pode aconselhar o patrocinador mediante solicitação. No entanto, esses processos consultivos entre o patrocinador e o órgão regulador geralmente são inadequados, pois, uma vez que o ensaio tenha sido autorizado, as empresas farmacêuticas podem ignorar as recomendações [3].

Atualmente, os ensaios clínicos são registrados com muito mais frequência e, em muitos lugares, isso é até obrigatório, mas ninguém verifica as informações, que podem estar erradas ou imprecisas. Além disso, é improvável que as categorias de registro ajudem o investigador a melhorar o desenho do ensaio.

A publicação de protocolos e planos de análise estatística (SAPs) está se tornando cada vez mais comum. A prática de publicar protocolos revisados por pares antes do início do ensaio está se tornando popular. Um ensaio de metapesquisa identificou apenas

596 protocolos de ECR publicados no PubMed [4] entre 2001-2011, enquanto durante o mesmo período o número de publicações de ECR indexadas no PubMed ("randomised controlled trial [pt]") foi de 179.924, ou seja, 300 vezes o número de protocolos publicados. A publicação de protocolos acelerou muito desde então, mas provavelmente a grande maioria (>90%) continua sem ser publicada em periódicos.

A publicação de protocolos pode ser mais frequente para ensaios importantes, que acabam sendo publicados em periódicos de renome e têm um impacto maior na ciência e na prática. No entanto, não se sabe se esses protocolos foram revisados por pares após o início dos ensaios e quão completas e úteis foram essas revisões por pares. Outro ensaio de meta-pesquisa constatou que, em 2016, os protocolos estavam disponíveis para 82% dos ECRs publicados em revistas médicas de alto impacto. Quarenta e quatro por cento dos ECRs disponibilizaram publicamente os protocolos antes do início do ensaio e, para os demais ECRs, os primeiros protocolos disponíveis foram publicados cerca de dois anos após o início do ensaio [5].

É importante ressaltar que, embora se espere que a disponibilidade de protocolos reduza o viés de seleção de resultados e o viés de publicação, ainda é comum encontrar discrepâncias entre os desfechos mencionados nos protocolos e os dos artigos publicados. Foram documentadas discrepâncias de até 62% [6, 7]. Mais recentemente, Goldacre et al [8] sugerem que a prevalência de desvios (por exemplo, mudança de desfechos, adição de resultados) em ensaios publicados nos principais periódicos de alto impacto é alta.

A publicação de PCEs de dados coletados permite que os leitores façam a distinção entre análises planejadas e não planejadas, mas a divulgação é baixa, variando de 1 a 5% [9-11], exceto em algumas dos principais periódicos médicos, onde os PCEs estavam 50% disponíveis (variando de <10% para *Annals of Internal Medicine*, *BMJ* e *Lancet* a 92% para *NEJM*) [12]. A publicação de PCEs em periódicos continua sendo rara. As modificações nos protocolos e SAPs podem ser facilmente disponibilizadas ao público por meio de sites, juntamente com explicações sobre quais mudanças tiveram de ser feitas e quando elas foram feitas. Atualmente, isso só é feito para uma minoria de ensaios.

Os registros de relatórios de ensaios clínicos podem complementar as iniciativas existentes. Os registros de relatórios têm um formato de publicação que valoriza a importância da questão e do projeto da pesquisa e inclui a revisão por pares do protocolo antes do início da coleta de dados [13]. Sua implementação consiste em duas etapas. Durante a primeira etapa, o protocolo de pesquisa é enviado à revista para revisão por pares. Essa revisão avalia tanto a relevância da questão da pesquisa quanto a adequação dos métodos. Se o protocolo for aprovado nessa etapa, ele é aceito e a coleta de dados pode ser iniciada. Os relatórios registrados não publicam artigos até que o ensaio tenha sido concluído. Em princípio, a revista publicará o artigo de pesquisa, independentemente dos resultados finais.

O estágio 2 envolve a publicação de um artigo com os resultados e as conclusões do ensaio. A revisão por pares do Estágio 2 visa verificar se os resultados estão em conformidade com o protocolo aceito [14]. Até o momento, mais de 300 periódicos

oferecem o formato de registros de relatórios; a maioria é do campo da psicologia [15]. Há algumas evidências de sua eficácia na redução do relato seletivo de resultados no campo da psicologia, mas o impacto que eles podem ter no caso de ensaios clínicos é desconhecido.

Poucos periódicos médicos adotaram relatórios registrados. A BMC Medicine foi o primeiro periódico médico a fazê-lo em 2017 [16], mas publicou apenas 3 relatórios registrados, e nenhum deles era de um ensaio clínico [17-19]. Outros periódicos incluem o British Journal of General Practice, PLOS ONE [20] e periódicos afiliados ao Journal of Medical Internet Research (JMIR) [21]. Para a PLOS One, mais de 20 relatórios de protocolo foram registrados, mas não são ensaios clínicos [22]. Quase 100 relatórios de ensaios clínicos identificados pelo International Registered Report Identifier (IRRID) foram publicados por periódicos do JMIR, mas nenhum desses artigos era realmente um registro de relatório. Em vez disso, eles eram ensaios clínicos que publicaram o protocolo. Muitas vezes, os protocolos eram publicados após a inclusão do primeiro paciente, e os relatórios finais frequentemente se desviavam dos protocolos iniciais [23].

Ou seja, neste momento, quase não há relatórios registrados que correspondam a ensaios clínicos, embora, ironicamente, o campo dos ensaios clínicos tenha liderado esses esforços há 25 anos. Na década de 1990, muitos anos antes de os relatórios registrados aparecerem formalmente, a The Lancet ofereceu um caminho pelo qual ensaios clínicos importantes poderiam ser enviados para revisão por pares e, antes de sua conclusão, o periódico se comprometeria provisoriamente a publicá-los, com base no protocolo. O programa foi executado de 1997 a 2015. Em 2008, uma análise provisória da iniciativa relatou 358 protocolos de ensaios que haviam sido enviados e revisados, dos quais 85 foram aceitos para publicação em forma de resumo no site e 34 foram publicados após a conclusão do ensaio e o envio para revisão por pares. Em 2015, o programa foi encerrado após 153 protocolos aceitos [24]. A implementação do programa enfrentou vários desafios: dificuldades na identificação de revisores, ensaios que se desviaram do protocolo, ensaios que não foram concluídos, falta de financiamento e, às vezes, a pesquisa demorou tanto que a ciência/evidência já havia avançado [25].

Formas de avançar. Qualquer iniciativa prospectiva para melhorar a revisão antecipada de ensaios deve estar alinhada com as práticas atuais. Os ensaios clínicos geralmente passam por várias revisões, mas elas são feitas de forma isolada, desconectada e não transparente, incluindo revisões por financiadores, RECs e autoridades regulatórias, e depois antes da publicação dos resultados. Portanto, todas essas revisões existentes poderiam ser desenvolvidas melhorando sua transparência e compartilhando informações. Isso poderia simplificar o processo, reduzindo assim o ônus geral. A inovação tecnológica (por exemplo, verificação de protocolos por meio de inteligência artificial) pode ajudar em alguns desses processos, mas é provável que a revisão humana continue sendo importante.

Para melhorar a revisão por pares antes do julgamento, as partes interessadas, desde os financiadores até os periódicos, precisam estar mais bem conectadas. Por exemplo, a BMJ Open está publicando protocolos sem revisão adicional, desde que tenham

recebido aprovação do IRB e revisão por pares independente dos financiadores [26].

Outros propuseram a publicação de problemas de pesquisa, hipóteses, protocolos, dados, análises, interpretações ou implicações para a prática clínica separadamente on-line [27]. Não está claro se esse processo pode aumentar o ônus da revisão por pares e se resultará em melhores evidências ou em maior fragmentação.

Outra coisa que poderia aliviar o ônus da revisão seria tornar publicamente disponíveis os protocolos revisados por pares que foram feitos e os comentários dos patrocinadores. Isso também aumentaria a confiança do público e os desvios seriam detectados com mais facilidade. O registro obrigatório de ensaios clínicos pelo Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (ICMJE) em 2005 e a exigência subsequente de compartilhar dados 13 anos depois mostraram que é possível conseguir a adoção generalizada de práticas de pesquisa quando vários periódicos coordenam suas estratégias para atingir um objetivo comum [28, 29].

Também pode ser útil que várias partes interessadas façam um esforço conjunto para que as recomendações dos revisores sejam adotadas; caso contrário, muitos patrocinadores de ensaios podem continuar a procurar aqueles que impõem requisitos menos rigorosos a eles.

Para estabelecer registros para relatórios de ensaios clínicos, pode ser necessário o envolvimento de periódicos, financiadores, pesquisadores e até mesmo autoridades de saúde [30]. A partir de 2022, a Cancer Research UK está trabalhando com 13 periódicos para testar um consórcio de registros cadastrados. Os pesquisadores podem optar por esse formato de revisão em dois subprogramas de financiamento. Parte dessa jovem iniciativa pode incluir ensaios clínicos [31].

Por fim, a revisão por pares pré-condução pode precisar ser mais ousada na formação de programas gerais de ensaios clínicos. Muitos ensaios clínicos são muito pequenos, redundantes, inúteis desde o início ou abertamente tendenciosos. Tornar os planos transparentes em um estágio inicial pode ajudar a reduzir o desperdício e melhorar os ensaios que têm o potencial de fornecer evidências valiosas.

Referências

- Chalmers I., Glasziou P.: Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009; 374: pp. 86-89.
- World Health Organisation: Strengthening clinical trials to provide high-quality evidence on health interventions and to improve research quality and coordination [internet]. Available at https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA75/A75_R8-en.pdf
- Cristea I.A., Naudet F.: US Food and Drug Administration approval of esketamine and brexanolone. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: pp. 975-977.
- van Rosmalen B.V., Alldinger I., Cieslak K.P., Wennink R., Clarke M., Ali U.A., et. al.: Worldwide trends in volume and quality of published protocols of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017; 12:
- Spence O., Hong K., Onwuchekwa Uba R., Doshi P.: Availability of study protocols for randomized trials published in high-impact medical journals: a cross-sectional analysis. *Clin Trials* 2020; 17: pp. 99-105.

6. Chan A.W., Hróbjartsson A., Haahr M.T., Gøtzsche P.C., Altman D.G.: Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004; 291: pp. 2457-2465.
7. Redmond S., von Elm E., Blümle A., Gengler M., Gsponer T., Egger M.: Cohort study of trials submitted to ethics committee identified discrepant reporting of outcomes in publications. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: pp. 1367-1375.
8. Goldacre B., Drysdale H., Powell-Smith A., Dale A., Milosevic I., Slade E., et. al.: The COMPare trials project. Goldacre B, Drysdale H, Powell-Smith A [internet]. Available at www.COMPare-trials.org
9. Kahan B.C., Ahmad T., Forbes G., Cro S.: Public availability and adherence to prespecified statistical analysis approaches was low in published randomized trials. *J Clin Epidemiol* 2020; 128: pp. 29-34.
10. Campbell D., McDonald C., Cro S., Jairath V., Kahan B.C.: Access to unpublished protocols and statistical analysis plans of randomised trials. *Trials* 2022; 23: pp. 674.
11. Cro S., Forbes G., Johnson N.A., Kahan B.C.: Evidence of unexplained discrepancies between planned and conducted statistical analyses: a review of randomised trials. *BMC Med* 2020; 18: pp. 137.
12. Spence O., Hong K., Onwuchekwa Uba R., Doshi P.: Availability of study protocols for randomized trials published in high-impact medical journals: a cross-sectional analysis. *Clin Trials* 2020; 17: pp. 99-105.
13. Munafò M.R., Nosek B.A., Bishop D.V.M., Button K.S., Chambers C.D., Percie du Sert N., et. al.: A manifesto for reproducible science. *Nat Hum Behav* 2017; 1: pp. 1-9.
14. Chambers C.: What's next for Registered Reports?. *Nature* 2019; 573: pp. 187-189.
15. Center for Open Science: Registered Reports [internet]. Available at <https://www.cos.io/initiatives/registered-reports>
16. BMC Medicine becomes the first medical journal to accept Registered Reports - research in progress blog [internet]. Available at <https://blogs.biomedcentral.com/bmcblog/2017/08/24/bmc-medicine-becomes-the-first-medical-journal-to-accept-registered-reports/>
17. Siebert M., Gaba J., Renault A., Laviolle B., Locher C., Moher D., et. al.: Data-sharing and re-analysis for main studies assessed by the European Medicines Agency—a cross-sectional study on European Public Assessment Reports. *BMC Med* 2022; 20: pp. 177.
18. Butler J., Black C., Craig P., Dibben C., Dundas R., Hilton Boon M., et. al.: The long-term health effects of attending a selective school: a natural experiment. *BMC Med* 2020; 18: pp. 77.
19. Kappelmann N., Rein M., Fietz J., Mayberg H.S., Craighead W.E., Dunlop B.W., et. al.: Psychotherapy or medication for depression? Using individual symptom meta-analyses to derive a Symptom-Oriented Therapy (SoRT) metric for a personalised psychiatry. *BMC Med* 2020; 18: pp. 170.
20. What we publish | PLOS ONE [internet]. Available at <https://journals.plos.org/plosone/s/what-we-publish#loc-registered-reports>
21. What is an International Registered Report Identifier (IRRID)? [internet]. JMIR Publications. Available at <https://support.jmir.org/hc/en-us/articles/360003797672-What-is-an-International-Registered-Report-Identifier-IRRID->
22. PLOS ONE [internet]. Available at https://journals.plos.org/plosone/search?filterJournals=PLoSONE&filterSubjects=Medicine%20and%20health%20sciences&filterArticleTypes=Registered%20Report%20Protocol&resultsPerPage=60&q=Registered%20Report%20%26%20trial&page=1&utm_content=a&utm_campaign=ENG-467
23. Anthony N., Tisseaux A., Naudet F.: Published registered reports are rare, limited to one journal group, and inadequate for randomized controlled trials in the clinical field. *J Clin Epidemiol* 2023; Epub ahead of print
24. Accepted protocol summaries [internet]. Available at <https://www.thelancet.com/protocol-reviews-list>
25. Kleinert S.: Protocol review of The Lancet.2022.
26. Authors [internet]. *BMJ Open*. Available at <https://bmjopen.bmj.com/pages/authors/undefined/pages/authors>
27. Octopus [internet]. Available at <https://octopus.ac>
28. De Angelis C., Drazen J.M., Frizelle F.A., Haug C., Hoey J., Horton R., et. al.: Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *CMAJ* 2004; 171: pp. 606-607.
29. Taichman D.B., Sahni P., Pinborg A., Peiperl L., Laine C., James A., et. al.: Data sharing statements for clinical trials: a requirement of the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA* 2017; 317: pp. 2491-2492.
30. Naudet F., Siebert M., Boussageon R., Cristea I.A., Turner E.H.: An open science pathway for drug marketing authorization—registered drug approval. *PLoS Med* 2021; 18:
31. Improving research with registered reports [internet]. *Cancer Research UK - Cancer News*. Available at <https://news.cancerresearchuk.org/2022/05/16/improving-research-with-registered-reports/>

Farmácias e ensaios clínicos descentralizados

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Prescrição, Farmácia y Utilización 2023; 26(3)

Tags: ensaios clínicos em farmácias, diversificando o recrutamento em ensaios clínicos, aproximando os ensaios clínicos da comunidade

Nota de Salud y FÁrmacos: Estamos resumindo esta notícia porque acreditamos que é importante para os leitores de Salud y FÁrmacos saber como a implementação de ensaios clínicos está evoluindo. Salud y FÁrmacos não é favorável a esse modelo de implementação; pelo contrário, acreditamos que ele pode contribuir para a violação dos princípios éticos e da integridade dos dados coletados.

Um artigo recente publicado na *Applied Clinical Trials* [1] discute como as farmácias comunitárias podem participar da implementação de ensaios clínicos descentralizados. Nos EUA, elas já estão fazendo isso e, embora algumas estejam abraçando essa oportunidade (Walgreens, Kroger, Walmart), a CVS acabou de fechar sua unidade de ensaios clínicos.

Os autores deste artigo argumentam que as farmácias comunitárias podem ajudar a promover a diversidade e a inscrição em ensaios clínicos, melhorar a acessibilidade dos pacientes, usar a tecnologia para atendimento virtual e priorizar os pacientes em ensaios clínicos.

De acordo com a guia da FDA, é preferível usar prestadores de serviços de saúde locais para tornar a avaliação e o monitoramento de ensaios clínicos mais acessíveis. As farmácias estão espalhadas por todo o país - por exemplo, a maioria dos americanos vive a menos de 16 quilômetros de um Walmart - e podem, portanto, reduzir a necessidade de os participantes viajarem para locais distantes e facilitar a retenção de pacientes.

Os usuários de farmácias representam uma ampla gama de níveis socioeconômicos e etnias, portanto, as farmácias poderiam ajudar

a obter amostras mais diversificadas de participantes do que aquelas recrutadas pelos meios usuais.

Las guías de la FDA recomiendan o uso do consentimento informado eletrônico (eConsent) para facilitar a tomada de decisões informadas por parte dos participantes no ensaio, enquanto garante que o processo cumpra os requisitos normativos. As farmácias podem proporcionar a infraestrutura necessária para o eConsent, tornando mais cômoda a participação dos pacientes nos ensaios.

A orientação da FDA ressalta a importância das tecnologias eClinical no gerenciamento de uma variedade de atividades relacionadas a ensaios. As farmácias podem aproveitar sua infraestrutura para o atendimento virtual e podem ajudar a simplificar a implementação de ensaios descentralizados para torná-los mais eficientes.

O recente fechamento da unidade de testes clínicos da CVS Health pode ser devido a fatores não diretamente relacionados à sua experiência na implementação de ensaios clínicos, incluindo realinhamento estratégico, concorrência, obstáculos operacionais, implicações financeiras e tendências do setor.

O guia da FDA sobre ensaios clínicos descentralizados destaca a importância de incorporar tecnologia e abordagens inovadoras para tornar os ensaios clínicos mais centrados no paciente e mais eficientes. As farmácias estão em uma posição privilegiada para

apoiar esses esforços, especialmente com relação ao atendimento virtual.

A chave do sucesso está em ter um compromisso de longo prazo com a pesquisa clínica, um investimento significativo em infraestrutura e treinamento e uma abordagem centrada no paciente. Em nossa opinião, o importante é saber quem vai supervisionar se essa estratégia não será usada simplesmente para recrutar mais rapidamente e cortar custos, e como eles vão monitorar se a capacidade de recursos humanos que as farmácias recrutam é a necessária, porque as farmácias não têm experiência nessa área. Existe a possibilidade de que eles se concentrem mais em responder à indústria, que está contratando os serviços, do que em proteger os participantes.

As farmácias de varejo devem equilibrar suas operações comerciais principais com os requisitos rigorosos dos ensaios clínicos. Elas também devem estar preparadas para enfrentar a concorrência de locais tradicionais de ensaios clínicos, como hospitais e centros médicos acadêmicos com infraestruturas estabelecidas e equipamentos especializados.

Fonte original

1. Alsumidaie M. Retail Pharmacies and Decentralized Clinical Trials: The Path Forward Despite Challenges. Applied Clinical Trials, May 31, 2023 <https://www.appliedclinicaltrials.com/view/retail-pharmacies-and-decentralized-clinical-trials-the-path-forward-despite-challenges>