

Boletim FÁrmacos: *Ensaio Clínico*

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



Volume 3, Edição 1, Fevereiro de 2025



Boletim FÁrmacos: Ensaaios 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 Ensaaios 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

Roberto Galeano
Fernando Hellmann

Webmaster

People Walking

Editores Associados

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

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

Os materiais enviados para publicação em um dos números em português devem ser recebidos trinta dias antes da publicação. As submissões devem ser enviadas de preferência por e-mail, de preferência em formato Word ou RTF, para Fernando Hellmann (fernando.hellmann@ufsc.br). Para resenhas de livros envie uma cópia para Fernando Hellmann, Rua Heitor Luz, 97 Ap 1004. CEP 88015-500 Florianópolis, SC, Brasil. ISSN 2996-7309 DOI: 10.5281/zenodo.14772346.

Índice

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(1)

Novidades sobre o Covid

A Moderna é acusada de oferecer incentivo de US\$ 2.000 para menores de idade se inscreverem em um ensaio clínico Salud y Fármacos	1
--	---

Ferramentas Úteis

Calcular os custos de manter um CEP Salud y Fármacos	1
--	---

Ensaio Clínicos e Ética

Uma Carta Ética mundial para a proteção de voluntários são em ensaios clínicos The Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)	2
O sacrifício humano ocasional: a experimentos médicos e o preço de dizer não Salud y Fármacos	3
Foi revelado que empresas biofarmacêuticas dos EUA realizaram ensaios clínicos ilegais em colaboração com militares chineses durante mais de uma década Leandro Fleischer	4
África, campo de jogo para os ensaios clínicos da Pfizer Ariane Denoyel	5
Cassava Sciences e os ensaios clínicos com simufilam Salud y Fármacos	6

Políticas, Regulamentação, e Disseminação de Resultados

Relato de desfechos substitutos em relatórios de ensaios clínicos randomizados [CONSORT-Substituto]: checklist de extensão com explicação e elaboração Manyara A M, Davies P, Stewart D, Weir C J, Young A E, Blazeby J et al.	8
Usar o requisito estadunidense para compartilhar dados de participantes em ensaios clínicos internacionais Salud y Fármacos	8
A FDA estabelece um centro CDER para Inovação em Ensaios Clínicos (C3TI) FDA, 15 de abril de 2024	9

Recrutamento, Consentimento Informado, e Perspectivas dos Pacientes

Inscrição de pacientes em ensaios clínicos em câncer patrocinados pela indústria em comparação com os patrocinados pelo governo federal Unger JM, Xiao H, Vaidya R, LeBlanc M	10
Os participantes de uma pesquisa clínica devem saber dos resultados Salud y Fármacos	11
Mortes de pacientes enquanto participam de ensaios clínicos Salud y Fármacos	11
Famílias descorazonadas por el cierre de un ensayo clínico de Roche Salud y Fármacos	12

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

TELEPIK, um ensaio descentralizado falido Salud y Fármacos	13
--	----

Argumentos a Favor do Acesso aos Documentos do Comitê de Monitoramento de Dados Zarin D, Wittes JT, Fleming TR, Rockhold F, Ellenberg S, DeMets DL	14
Sobrevivência livre de progressão como desfecho substituto em ensaios clínicos de mieloma: um paradigma em evolução Pawlyn C, Schjesvold FH, Cairns DA. et al.	15
O uso de placebo em ensaios clínicos com pacientes com doença inflamatória intestinal se torna associado a possíveis danos Salud y Fármacos	15
Encenação inadequada e imagens de vigilância excessivas: Avaliação da magnitude do benefício das terapias para câncer de pulmão Benjamin DJ, Prasad V.	16

Novidades sobre o Covid

A Moderna é acusada de oferecer incentivo de US\$ 2.000 para menores de idade se inscreverem em um ensaio clínico

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(1)

Tags: vacinas de mRNA, indução imprópria à participação, incentivos financeiros, violação ética em ensaios clínicos.

De acordo com o Regulamento de Ensaios Clínicos da UE e do Reino Unido [1,2], não é permitido oferecer incentivos financeiros para recrutar crianças com menos de 16 anos de idade para participação em ensaios clínicos. O objetivo desse regulamento é manter a integridade do consentimento informado e evitar influências indevidas [1]. Porém, um pediatra do Serviço Nacional de Saúde (NHS) do Reino Unido ofereceu via WhatsApp £1.500 (US\$2.000) a crianças que se voluntariaram para participar de um ensaio clínico da Moderna, segundo a denúncia do Conselho de Assessoria de Vacinas para Crianças à autoridade que supervisiona a aderência aos códigos de conduta para medicamentos de prescrição (a *Prescription Medicines Code of Practice Authority ou PMCPA*). Por isso, a PMCPA fez uma denúncia contra a Moderna [1].

A mensagem do pediatra também violou as normas da PMCPA que foram emitidas no ano passado, os códigos da Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) e o Sistema Integrado de Solicitação de Pesquisa do Reino Unido (*U.K.'s Integrated Research Application System*), que agiliza o processo de realização de uma pesquisa [2].

O Conselho de Assessoria de Vacinas infantis contra a Covid, um grupo independente de profissionais de saúde e cientistas que desafia os conselhos do governo sobre os benefícios e riscos das vacinas contra a covid para crianças, descobriu que o comitê de ética em pesquisa que analisou e aprovou o estudo expressou preocupação com o dinheiro oferecido, porque poderia ser considerado coerção. De fato, esse comitê exigiu que a Moderna reduzisse o pagamento para US\$ 250 [2].

A Moderna respondeu às alegações dizendo que tomou conhecimento da mensagem do WhatsApp em janeiro de 2024. O fabricante da vacina disse que providenciou materiais aprovados e apropriados para uso durante o ensaio; porém, o pediatra em questão não os utilizou [1].

A Moderna confirmou que não pagou a nenhum participante os valores incorretos mencionados na mensagem do pediatra e que os participantes receberam apenas uma compensação por seus gastos, por exemplo, com transporte. O painel respondeu a essa alegação declarando: “A falha da Moderna em comunicar claramente que o documento era um ‘rascunho’, resultando na oferta de um incentivo financeiro impróprio, indica que não foram mantidos altos padrões” [1].

Foi determinado que a Moderna tinha incumprido duas cláusulas. A cláusula 5.1, por não manter altos padrões; e a cláusula 2, por desprestigiar e reduzir a confiança na indústria farmacêutica [1].

O ensaio de fase III NextCOVE (NCT05815498), que avalia a candidata a vacina contra a covid-19 de próxima geração da empresa, mRNA-1283, inscreveu adultos e crianças de 12 anos ou mais em vários locais no Reino Unido, nos EUA e no Canadá. A Moderna divulgou os resultados do ensaio em março de 2024 [1].

Previamente, a PMCPA havia denunciado a Pfizer por promover sua vacina contra a covid antes de ela ter recebido aprovação regulatória [2].

Em resposta a um estudo que constatou que as empresas farmacêuticas do Reino Unido têm estado violando cada vez mais o código de marketing voluntário da indústria e que, quando são feitas reclamações, elas demoram mais para serem investigadas, a PMCPA está revisando e fortalecendo seus mecanismos de monitoramento da indústria, que, entre outras coisas, será obrigada a informar o valor do financiamento que concede a grupos de pacientes [2].

Fonte Original

1. Jenna Philpott. Moderna blamed after children offered £1,500 to take part in Covid-19 trial. Clinical Trials Arena, September 26, 2024. <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/moderna-blamed-after-children-offered-1500-to-take-part-in-covid-19-trial/?cf-view>
2. Ed Silverman. Moderna is scolded by a U.K. trade group for offering kids \$2,000 to participate in a Covid trial. Statnews, Sept. 25, 2024. <https://www.statnews.com/pharmalot/2024/09/25/moderna-uk-vaccines-covid-trials-research-children/>

Ferramentas Úteis

Calcular os custos de manter um CEP

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(1)

Tags: economia de CEP, orçamento do CEP, custo de manutenção de um CEP, custo de manter um comitê de ética em pesquisa

A Advarra é uma empresa com sede nos EUA que realiza a revisão ética de protocolos de pesquisa. Segundo seu site, ela analisa mais de 12.000 protocolos de ensaios clínicos por ano, e mais de 3.500 centros de pesquisa (incluindo 78% dos centros

designados pelo Instituto Nacional do Câncer como centros de estudos oncológicos) e 50.000 pesquisadores confiam em seus pareceres (ver <https://www.advarra.com/>).

Essa empresa publicou um documento que pode ser de interesse para muitos países e organizações que prestam serviços de revisão ética de protocolos. Se trata de uma ferramenta para

calcular o custo de manutenção de um comitê de ética em pesquisa (CEP), que faz parte do sistema de proteção de direitos (Human Rights Protection Programs HRPP) [1]. Tanto nos EUA quanto na América Latina, as revisões de protocolos são consideradas baratas porque muitos membros do CEP trabalham de forma voluntária. Isso dificulta que as instituições que mantêm esses CEPs aloquem os fundos necessários para o funcionamento adequado dos sistemas de proteção dos participantes.

Alguns componentes dessa ferramenta desenvolvida pela Advarra não se aplicam à América Latina, mas seria interessante que os países da região que desejam promover a realização de ensaios clínicos em seu território adaptassem essa ferramenta ao contexto local. Saber os custos de manter a rede em funcionamento é importante para obter o financiamento adequado e permite fazer um cálculo mais preciso dos benefícios econômicos para os países e instalações de saúde que os hospedam, atribuídos à realização de pesquisas patrocinadas pela indústria multinacional.

A seguir, alguns dos elementos propostos por especialistas que trabalham no programa de proteção à seres humanos que participam de pesquisas (HRPP) e que contribuíram para o documento da Advarra:

1. Tem que partir do ano mais recente das atividades do CEP e determinar os projectos aprovados e a quantidade de revisões realizadas.
2. Cada atividade deve ser ponderada de acordo com a proporção de tempo que o CEP investiu em cada atividade. Por exemplo, um CEP pode decidir que a revisão completa da diretoria deve ser ponderada em 100%. Comparativamente, ele pode ponderar a revisão acelerada em 85%, já que ela não requer tantos recursos como a revisão completa da diretoria.

3. As unidades de trabalho executadas são calculadas com base nas atividades realizadas durante o ano anterior. O termo “Unidade de trabalho” é usado para significar “o valor atribuído ao trabalho do CEP como uma função do orçamento operacional”. O número de atividades é multiplicado pela porcentagem ponderada e, em seguida, o orçamento operacional geral é dividido pelo total de atividades ponderadas para aquele ano fiscal. O resultado é seu custo por unidade de trabalho.

4. Atribua um custo a cada atividade do CEP: comece arredondando os custos unitários de mão de obra para que seja mais fácil trabalhar com eles. Em seguida, atribua o “trabalho” requerido para cada atividade do CEP e calcule o custo por atividade.

5. O custo por atividade serve para preparar o modelo de orçamento.

O documento inclui planilhas para cálculo de custos e orçamento. Os fatores que podem afetar os custos, incluindo a duração do estudo, possíveis alterações, número de locais de pesquisa, etc., precisam ser levados em conta ao fazer os cálculos. Isso também inclui tempo de administradores e de especialistas, despesas com tecnologia e quaisquer outros custos relevantes gerados pela organização.

Reconhecer que nenhuma revisão do CEP é realmente gratuita é o primeiro passo para a criação de um modelo financeiro sustentável e transparente que beneficie tanto a instituição quanto seus pesquisadores.

Referência

1. Frank Conte Vice President, Strategic Partnerships. Budgeting for IRB Review: A Guide for HRPP Leadership/Advarra, August 14, 2024 <https://www.advarra.com/blog/budgeting-for-irb-review-a-guide-for-hrpp-leadership/>

Ensaios Clínicos e Ética

Uma Carta Ética mundial para a proteção de voluntários sãos em ensaios clínicos

(Una Carta Ética mundial para la protección de los voluntarios sanos en ensayos clínicos)

The Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)

VoIREthics, junho 2024

https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2024/07/Inserm_VoIREthics_Carta_Etica_Es_-Juillet2024.pdf

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2025; 3(1)

Tags: proteger os participantes de pesquisas, direitos dos voluntários de pesquisas, ética na pesquisa, transparência na pesquisa

No início de 2022, o Instituto Nacional de Saúde e Pesquisa Médica da França (*Institut national de la santé et de la recherche médicale ou Inserm*) deu início a uma iniciativa internacional para questões éticas relacionadas à participação de voluntários sãos em pesquisas biomédicas. Essa iniciativa, chamada VoIREthics (Voluntários em Pesquisa e Ética), conta com o apoio de muitos sócios internacionais. Seu objetivo é promover o intercâmbio e o debate sobre várias práticas em nível internacional, para que cada país possa decidir a melhor forma de proteger seus voluntários sãos. Em junho de 2024, após uma

consulta internacional envolvendo um grupo de voluntários sãos, um dos principais resultados da iniciativa VoIREthics foi divulgado: a Carta Ética Mundial para a Proteção de Voluntários Sãos em Ensaios Clínicos.

Para obter mais informações sobre essa iniciativa pode consultar em <https://www.inserm.fr/en/ethics/volrethics/> (em inglês)

A carta mundial mencionada desenvolveu cada um dos direitos listados a seguir (informações completas estão disponíveis no link no cabeçalho).

Para serem protegidos contra os riscos de danos e exploração, os voluntários são tem direito a:

1. Leis e regulamentos que os protejam especificamente como participantes de pesquisas,
2. Garantia de que sua participação na pesquisa é necessária do ponto de vista ético e científico,
3. Representação adequada ao longo de todo o processo de pesquisa,
4. Transparência sobre os ensaios clínicos dos quais participam,
5. Supervisão adequada da ética da pesquisa,
6. Supervisão adequada do centro de estudo e do pesquisador,
7. Proteção contra danos físicos,
8. Atenção adequada prestada ao seu bem-estar,
9. Proteção adequada contra possíveis danos a longo prazo,
10. Proteção contra os riscos de abuso do voluntário,
11. Recrutamento por meio de práticas justas e respeitadas,
12. Informações relevantes sobre o estudo para fornecer consentimento informado genuíno,
13. Recompensa financeira justa por sua participação,
14. Compensação pós-estudo por lesões relacionadas à pesquisa,
15. Processos adequados para o relato confidencial de preocupações.

O sacrifício humano ocasional: a experimentos médicos e o preço de dizer não

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(1)

Tags: cultura médica, aceitação de comportamentos irregulares, ética na medicina, ética na medicina, ética na pesquisa clínica, a profissão médica

O Dr. Carl Elliot é professor de ética médica na Universidade de Minnesota, autor de vários livros, dos quais o mais recente é intitulado *“The Occasional Human Sacrifice: Medical Experimentation and the Price of Saying No”* (O sacrifício humano ocasional: experimentos médicos e o preço de dizer não) e, em 7 de maio de 2024, ele publicou um ensaio sobre o assunto no New York Times [1]. seguir, traduzimos alguns dos parágrafos mais impactantes.

O que leva um indivíduo a dizer não a práticas enganosas, exploradoras ou prejudiciais quando todo mundo acha que está tudo bem? Durante muito tempo, supus que dizer não era principalmente uma questão de coragem moral. A pergunta era: se você testemunhar uma ação errada, você vai ter coragem suficiente para falar?

Mas então comecei a conversar com pessoas com informações privilegiadas que tinham denunciado pesquisas médicas abusivas. Logo me dei conta de que não havia percebido a importância da percepção moral. Antes de decidir falar sobre uma ação errada, é preciso reconhecê-la como uma.

Não é tão simples quanto parece. Embarcar em uma carreira na medicina é como se mudar para um país estrangeiro, onde você não entende os costumes, os rituais, as maneiras ou o idioma. No início, a principal preocupação é se encaixar e evitar ofender. Isso acontece mesmo que os costumes locais pareçam retrógrados ou cruéis. Ademais, os EUA têm um governo autoritário e são governados por uma hierarquia rígida que não apenas desencoraja a discordância, mas também a castiga. Viver felizmente nesse país exige que você se convença de que qualquer desconforto que sinta decorre de sua própria ignorância e falta de experiência. Com o tempo, você se adapta e pode até rir da ignorância que você tinha quando começou.

Poucas pessoas se apegam a esse desconforto e aprendem com ele. Quando Michael Wilkins e William Bronston começaram a trabalhar como jovens médicos no início da década de 1970 na Escola Estadual de Willowbrook, em Staten Island, encontraram milhares de crianças com deficiência mental condenadas a viver nas condições mais horríveis imagináveis: crianças nuas balançando e gemendo em pisos de concreto, em poças de sua própria urina; um fedor insuportável de doença e sujeira; uma unidade de pesquisa onde as crianças eram infectadas deliberadamente com hepatite A e B.

“Era realmente um campo de concentração americano”, me disse o Dr. Bronston. No entanto, quando ele e o Dr. Wilkins tentaram recrutar médicos e enfermeiros de Willowbrook para reformar a instituição, foram recebidos com indiferença ou com hostilidade. Parecia que ninguém mais na equipe médica conseguia ver o que eles viam. Foi somente quando o Dr. Wilkins procurou um jornalista e o mesmo mostrou ao mundo o que estava acontecendo por trás dos muros de Willowbrook que algo começou a mudar.

Quando perguntei ao Dr. Bronston como era possível para os médicos e enfermeiros trabalharem em Willowbrook sem identificá-la como uma cena de crime, ele disse que isso decorria da forma como a instituição era estruturada e organizada. “Medicamente segura, medicamente gerenciada, medicamente validada”, disse ele. Os profissionais da área médica simplesmente se adaptaram ao status quo. Disse: “Você entra no programa porque foi pra isso que você foi contratado”.

Um dos grandes mistérios do comportamento humano é como as instituições criam mundos sociais nos quais práticas impensáveis chegam a parecer normais. Isso é tão verdadeiro em centros médicos acadêmicos quanto em prisões e instalações militares. Quando somos informados sobre um terrível escândalo de pesquisa médica, presumimos que o teríamos visto como Peter Buxtun, o denunciante que viu no estudo da sífilis de Tuskegee, o viu: um abuso tão impactante que só um sociopata poderia não perceber.

Entretanto, raramente isso acontece. Buxtun levou sete anos para convencer outras pessoas a verem os abusos do jeito que eles eram. Outros denunciante demoraram ainda mais tempo. Mesmo quando o mundo exterior condena uma prática, as instituições médicas geralmente insistem que as pessoas de fora não a entendem realmente.

Segundo Irving Janis, o psicólogo de Yale que popularizou a noção de pensamento grupal, as forças da conformidade social são especialmente poderosas em organizações que são movidas por um profundo senso de propósito moral. Se os objetivos da organização são justos, seus membros acham que é errado colocar obstáculos no caminho.

Essa observação ajuda a explicar por que a medicina acadêmica não só defende os pesquisadores acusados de más práticas, mas também, às vezes, os recompensa. Muitos dos pesquisadores responsáveis pelos abusos mais notórios da história médica recente (o estudo sobre sífilis de Tuskegee, os estudos sobre hepatite de Willowbrook, os estudos sobre radiação de Cincinnati, os estudos sobre a prisão de Holmesburg) receberam elogios profissionais inclusive depois que os abusos foram denunciados.

A cultura da medicina é notoriamente resistente a mudanças. Na década de 1970, pensavam que a solução para a má conduta médica era a educação formal sobre ética. Hoje, praticamente todas as faculdades de medicina do país exigem treinamento em ética, mas seu impacto é questionável.

Muitos dos abusos éticos mais graves nas últimas décadas ocorreram em centros médicos com programas proeminentes de bioética, como na Universidade da Pensilvânia, na Universidade Duke, na Universidade de Columbia e na Universidade Johns Hopkins, além de na Universidade de Minnesota.

Poderíamos perodar alguém por concluir que a única maneira de mudar a cultura da medicina é impondo mudanças desde fora, por meio de órgãos de supervisão, legisladores ou litigantes.

Um objetivo central do treinamento médico é transformar suas sensibilidades. Os profissionais são ensinados a se endurecerem contra suas reações emocionais naturais à morte e à desfiguração; a deixarem de lado suas visões habituais de privacidade e vergonha; a verem o corpo humano como algo que deve ser examinado, estudado e onde podem ser feitos experimentos.

Um perigo dessa transformação é que eles irão ver a seus colegas e superiores fazendo coisas horríveis e terão medo de falar algo. Mas o perigo mais sutil é o de não verem mais o que eles estão fazendo como algo horrível. Simplesmente pensarão: É assim que se faz.

Referência

Carl Elliott. In Medicine, the Morally Unthinkable Too Easily Comes to Seem Normal. New York Times May 7, 2024.

<https://www.nytimes.com/2024/05/07/opinion/medical-ethics-dissent.html>

Foi revelado que empresas biofarmacêuticas dos EUA realizaram ensaios clínicos ilegais em colaboração com militares chineses durante mais de uma década (*Revelan que biofarmacêuticas de EE UU realizaron ensayos clínicos ilegales en colaboración con el ejército chino durante más de una década*)

Leandro Fleischer

La Voz, 21 de agosto de 2024

<https://voz.us/es/sociedad/240821/15701/revelan-biofarmaceuticas-eeuu-realizaron-ensayos-clinicos-ilegales-colaboracion-ejercito-chino-decada.html>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(1)*

Tags: Ensaios clínicos ilegais, Bioética, Indústria farmacêutica, Colaboração EUA-China, Exército chinês, Violações de direitos humanos, Segurança nacional, Ética na pesquisa, FDA

Um comitê da Câmara dos Deputados Americana (House of Representatives) enviou uma carta à FDA expressando preocupação com os riscos à segurança nacional e com supostos ensaios nos quais Pequim “obrigou pacientes-vítimas a participar”.

O Comitê Seletor da Câmara, responsável por questões relacionadas ao Partido Comunista Chinês, revelou recentemente que as empresas biofarmacêuticas dos EUA vêm realizando ensaios de medicamentos em colaboração com o exército chinês há mais de uma década.

O comitê enviou uma carta na segunda-feira ao comissário da FDA, Robert Califf, pedindo informação sobre o assunto.

John Moolenaar (R-Mich.), Raja Krishnamoorthi (D-Ill.), Neal Dunn (R-Fla.) e Anna Eshoo (D-Calif.) afirmaram que “essas

atividades de pesquisa colaborativa levantam sérias preocupações de que a propriedade intelectual crítica corre o risco de ser transferida para o [exército chinês] ou cooptada de acordo com a Lei de Segurança Nacional da República Popular da China”. Acrescentaram que também existem preocupações relacionadas à “confiabilidade dos dados de ensaios clínicos produzidos no exterior por instituições do Exército Popular de Libertação (EPL)”.

Na carta, os membros do comitê mencionaram que centenas de ensaios clínicos foram realizados em centros médicos e hospitais na China que são afiliados ao exército do país, entre eles O Hospital Geral e a Faculdade de Medicina da EPL, a Universidade Médica da Força Aérea da EPL e o Hospital da EPL, que é operado pela Academia de Ciências Médicas Militares (AMMS, siglas em inglês) da EPL.

Vale ressaltar que o Departamento de Comércio dos EUA proibiu as empresas biofarmacêuticas de trocarem tecnologia com a AMMS devido a preocupações relacionadas à segurança nacional.

Segundo o comitê, foram realizados outros ensaios na Região Autônoma Uigur de Xinjiang, onde o governo chinês vem realizando uma violenta repressão contra a população muçulmana uigur e foram relatados casos de estupro, esterilização e até mesmo extração de órgãos de mulheres nos chamados campos de reeducação.

Os legisladores disseram na carta que as empresas não têm a capacidade de garantir que os ensaios clínicos na região sejam voluntários, portanto, as empresas biofarmacêuticas poderiam estar lucrando com esses experimentos nos quais o Governo chinês “obrigou pacientes-vítimas a participar”.

África, campo de jogo para os ensaios clínicos da Pfizer (*L’Afrique, terrain the jeu des essais cliniques de Pfizer*)

Ariane Denoyel

L’Humanité, 24 de abril de 2024

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2025; 3(1)

Tags: vírus sincicial respiratório, VSR, vacinas de VSR, vacinas de VSR em grávidas, baixo peso ao nascer e vacinas, bronquite, padrão duplo na pesquisa

Como podemos justificar a exposição de mulheres grávidas e de seus bebês a um risco tão grave por um benefício tão incerto? Desde que a indústria lançou sua ofensiva contra o vírus sincicial respiratório (VSR) três anos atrás, a principal causa de bronquiolite em bebês, o Dr. Peter Selley tem passado regularmente da descrença à indignação. O último episódio dessa ofensiva é preocupante. Se trata do interesse em um ensaio clínico de uma vacina da Pfizer a ser dada às mães, que conta com o apoio da Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Fundação Bill e Melinda Gates, que está previsto para começar no final deste ano.

Essa vacina, Abrysvo, recebeu sinal verde da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em julho de 2023 para ser administrada durante a gravidez. O clínico geral inglês descobriu sobre o projeto africano cruzando fontes: uma menção em uma conferência, uma linha em um relatório de atividades... Falou-se em um “estudo de impacto”: essa é uma maneira de descrever um ensaio clínico com um produto que já é comercializado. O mercado global de VRS pode chegar a US\$ 10 bilhões, segundo a agência Bloomberg.

Dúvidas sobre a relação risco-benefício. Desde que se aposentou, o médico de família de Devon, que não tem conflito de interesses, se tornou um pesquisador médico independente. Sua crítica aos formulários de consentimento informado de um ensaio da Pfizer com o Abrysvo foi publicada no *British Medical Journal*: contrariando todo o conhecimento médico sobre gravidez, os documentos afirmavam que o feto não corria risco após vacinar a mãe. “É paradoxal que um produto administrado à mãe durante a gravidez gere, através da placenta, imunidade protetora na criança durante seu primeiro ano! Sobretudo porque a proteção é medíocre e de curta duração. O fabricante não demonstrou nenhum benefício na mortalidade ou nas internações hospitalares para todas as infecções respiratórias. A comercialização frenética deste tipo de produto pode prejudicar a

O comitê pediu a Califf que respondesse antes de 1º de outubro se a FDA tivesse analisado formalmente alguns dos ensaios clínicos ou se está ciente da colaboração com o Exército chinês.

Em declarações ao *The New York Post*, um representante da FDA disse que a agência “recebeu a carta e responderá diretamente aos membros do Congresso”.

Nota de Salud y FÁrmacos: Você pode ler a carta dos legisladores no link seguinte:

<https://selectcommitteeontheccp.house.gov/sites/evo-subsites/selectcommitteeontheccp.house.gov/files/evo-media-document/8.19.24%20FDA%20Letter%20on%20PLA%20Trials.pdf>

aceitação de vacinas básicas que salvam vidas: isso me preocupa muito.”

Peter Selley também foi o primeiro a mostrar que a gigante estadunidense Pfizer havia ocultado um risco significativo de prematuridade associado a essa nova “vacina para grávidas”. “Para tomar uma decisão informada, as gestantes devem saber que a vacina só reduz o risco real de VSR para seus filhos em 0,5%, de acordo com o artigo de Beate Kampmann, publicado no *New England Journal of Medicine* em abril de 2023”, afirma o médico de família. Mas isso as expõe a um risco dobrado de parto prematuro e de pré-eclâmpsia (hipertensão relacionada à gravidez que pode ameaçar suas vidas e as de seus bebês). Também deveríamos dizer a elas que os bebês prematuros têm uma taxa de mortalidade ao longo da vida maior do que a média e que são mais frágeis. Devemos dizer a elas que um ensaio realizado por um concorrente, a GSK, com uma vacina materna quase idêntica teve de ser interrompido no meio do caminho justamente por causa de um risco de prematuridade dobrado.

A Bronquiolite, um problema de saúde pública

A última informação importante que tem que ser transmitida é: a amamentação exclusiva reduz pela metade o risco de o bebê contrair VSR, bem como o risco de internação devido ao VSR. Muitos estudos demonstraram isso, inclusive um publicado no *British Medical Journal-Global Health* em fevereiro de 2023. Um fator que o fabricante elimina completamente dos documentos oficiais e dos formulários de consentimento que os voluntários devem assinar para confirmar sua participação no ensaio clínico.

Os ensaios anteriores foram realizados em oito países, incluindo a África do Sul, onde os resultados mostraram que o medicamento produziu uma taxa mais alta de prematuridade e sua eficácia foi fraca. “A ética exigiria que, antes de realizar outro ensaio nesse país, a empresa realizasse uma pesquisa para determinar as causas desses riscos maiores”, continua Peter Selley. Mas essas precauções básicas não serão tomadas. Os experimentos avançarão com o apoio da Fundação Gates, que desde 2022 contribuiu com mais de US\$128 milhões para essa causa, especificamente para “avançar” a vacinação materna contra o VSR em países de baixa e média renda. Achamos que

antes de fazer isso se deveria ter garantido sua segurança”, mas a máquina já foi posta em andamento.

Fizemos perguntas à Fundação Gates, que não respondeu. A Pfizer acusou o recebimento de uma de nossas solicitações de entrevista, mas não deu mais nenhuma indicação. Porém, o risco de prematuridade e pré-eclâmpsia está listado nas instruções do Abrysvo nos EUA, um documento escrito pelas empresas e aprovado pela FDA. A GSK, por outro lado, nos encaminhou para artigos científicos publicados. Mesmo com formação científica, compreender todos os dados sobre os benefícios esperados e os riscos incorridos não é fácil; para pessoas sem acesso à educação formal, isso se torna um verdadeiro desafio. A empresa Pfizer parece ter antecipado essa hipótese, como lemos no “protocolo” de 434 páginas (as instruções do ensaio publicado em abril de 2023 no *New England Journal of Medicine*. Lemos, na página 42: “Se os participantes forem analfabetos, o consentimento deve ser obtido por meio da colocação de uma impressão digital e (o formulário) será assinado e datado por uma testemunha imparcial presente durante todo o processo de obtenção do consentimento, confirmando que o participante foi informado de todos os aspectos relevantes do estudo”.

Quando perguntada sobre as preocupações que isso poderia levantar, a Dra. Margaret Harris, uma representante da OMS, simplesmente garantiu que “os participantes receberão todas as informações necessárias (sobre todos os ensaios de vacinas de VSR para mulheres grávidas) para que possam tomar sua decisão”.

O professor Louis Bont, especialista em doenças infecciosas pediátricas da Universidade de Utrecht (Países Baixos) coordenador da fundação internacional RSV Resvinet (financiada pela indústria), diz que esteve envolvido em conversas informais com a Fundação Gates sobre o protocolo do estudo de impacto, que ele apoia. O “sinal” (no jargão médico) sobre a prematuridade, em sua opinião, não justifica a espera, pois ele acredita que se a maioria das mulheres grávidas fosse vacinada, vidas seriam salvas em todos os países. O professor Bont nos disse que, pessoalmente, não recebeu nenhum financiamento, mas observou que seu hospital recebeu mais de €100.000 da AstraZeneca, da Sanofi, da Pfizer e da Fundação Gates.

Essas posturas são incompreensíveis para alguns ginecologistas, como Ingrid Theunissen, de Bruxelas, que afirma ter vínculos com os laboratórios Boiron e BLife: “Durante décadas, informados pelo desastre da talidomida (nota do editor: um sedativo usado para prevenir náuseas que foi comercializado nas décadas de 1950 e 1960, que se revelou teratogênico e causou sérias malformações em dezenas de milhares de bebês), os médicos têm prescrito o mínimo possível para mulheres grávidas. Hoje estamos em uma espécie de corrida para medicá-las e

vaciná-las cada vez mais. Isso me surpreende: Que evidências científicas sustentam isso?”

Precaução científica e imperativos comerciais

Ao defender a urgência de proteger a população contra o VSR, a Pfizer já se beneficiou dos procedimentos de aprovação acelerada, diz o Dr. Selley: “As autoridades sanitárias ficaram satisfeitas com alguns estudos em animais, em ratos e coelhos, e aceitaram que não fossem realizados ensaios de Fase I, que estabeleceriam a tolerância e a presença de efeitos adversos em voluntárias grávidas saudáveis. Quanto à emergência, ela é mais perceptiva do que real e se deve principalmente a campanhas de “informação” maciças, financiadas por empresas, sobre a suposta gravidade do vírus. “Na grande maioria dos casos, ele é benigno e, quando progride para bronquiolite, conseguimos tratar as crianças com muito êxito”, confirma Peter Selley. Se o VSR é agora apresentado como uma causa crescente de mortalidade nos países pobres, é por uma espécie de efeito óptico, graças ao declínio contínuo da mortalidade infantil por todas as causas nesses países. Uma tendência que só podemos acolher com satisfação».

O professor Cyril Schweitzer, membro do conselho da Sociedade Francesa de Pediatria que trabalha no Hospital Universitário de Nancy, acredita que a bronquiolite é uma ameaça à saúde pública em todos os lugares: “Há vinte e cinco anos, todos os invernos, os bebês que sofrem de bronquiolite sobrecarregam nossa capacidade hospitalar. Todas as ferramentas de combate ao VSR são bem-vindas. Cabe a todos reunir informações para escolher entre elas. Esse ponto de vista gera a pergunta: quanto a destruição massiva de nossa capacidade hospitalar pesa nas decisões de saúde pública? Quando questionado sobre seus conflitos de interesse, o professor Schweitzer menciona várias colaborações, entre elas com a Sanofi e com a AstraZeneca, sem especificar o faturamento. Em transparence.sante.gouv.fr, elas variam de algumas dezenas a quase €7.000, mas nem todas estão lá.

Se a Pfizer quer trabalhar mais, isso pode se dever em parte ao sucesso do Beyfortus, o anticorpo monoclonal anti-VSR comercializado pela Sanofi e pela AstraZeneca desde setembro de 2023. “Uma injeção preventiva que parece eficaz, mas que ‘Não deveríamos oferecer a todos os bebês poucos dias após o nascimento’”, diz Peter Selley. Especialmente porque ela só foi testada em bebês com idade média de dois meses e meio. Até a Agência Europeia de Medicamentos, que geralmente é muito complacente com a indústria, destacou a falta de dados de segurança do Beyfortus. Mais uma vez, é necessário ter cautela, mas os imperativos comerciais ditam sua regulamentação. A indústria e os órgãos reguladores nos acostumaram a isso, e lamento que meus colegas não reajam ou pareçam ter medo de abrir o debate.”

Cassava Sciences e os ensaios clínicos com simufilam

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(1)

Tags: mentir para investidores, mentir sobre resultados de ensaios clínicos, ensaios clínicos baseados em informação fraudulenta, ensaios clínicos que devem ser interrompidos, fraude na pesquisa clínica

No fim de setembro, a Comissão de Valores Mobiliários dos Estados Unidos (*U.S. Securities and Exchange Commission SEC*) determinou que a Cassava Sciences, seu fundador e ex-diretor

executivo, Remi Barbier, e sua ex-vice-presidente sênior de neurociência, Dra. Lindsay Burns, devem pagar mais de US\$40 milhões por ter mentido para os investidores sobre os resultados de ensaios clínicos com o simufilam para tratar a doença de Alzheimer [1]. Os resultados contestados são de um ensaio de Fase II, mas a ação da SEC fez com que especialistas em neurologia e ética questionassem se a FDA deveria forçar a interrupção dos ensaios de Fase III que estão em andamento e que tem 1.900 participantes inscritos [2, 3].

A SEC também acusou o Dr. Hoau-Yan Wang, professor associado da Faculdade de Medicina da Universidade da Cidade de Nova York, consultor da Cassava e co-desenvolvedor do simufilam, de manipular os resultados do ensaio clínico [1].

Segundo a SEC, Wang recebeu informação com a qual conseguiu identificar aproximadamente um terço dos pacientes inscritos no ensaio, o que lhe permitiu manipular os dados para criar a aparência de que o fármaco havia causado melhoras espetaculares nos biomarcadores associados à doença de Alzheimer, como a tau total e a tau fosforilada, que são frequentemente usados para acompanhar pacientes com Alzheimer. Wang sabia que a Cassava divulgaria os dados manipulados ao anunciar os resultados de seu ensaio clínico de Fase 2, e a Cassava de fato publicou os dados em um comunicado à imprensa e em uma apresentação para investidores emitida em 14 de setembro de 2020. Outro processo civil da SEC alega que a Cassava e Burns enganaram os investidores com alegações de que o ensaio da Fase 2 foi conduzido em condições cegas, apesar de Wang não ter sido cegado [1].

Cassava e Barbier sabiam que o laboratório de Wang não estava qualificado para realizar os testes de biomarcadores que sugeriam que o simufilam era eficaz para o Alzheimer. Burns, que admitiu que “negligentemente não revelou por completo” que os dados haviam sido removidos de 40% dos voluntários no ensaio clínico de Fase 2 do simufilam depois de saber quem recebeu o simufilam ou o placebo [4].

O processo da SEC alega que a Cassava enganou os investidores ao anunciar que a terapia melhorou significativamente a cognição dos pacientes, porque, ao divulgar os resultados, a Cassava não divulgou que, ao contrário do subconjunto de dados selecionados a dedo por Burns, o conjunto completo de dados dos pacientes não mostrou nenhuma melhora cognitiva mensurável. Cassava e Barbier também não divulgaram o papel de Wang no ensaio clínico, apesar de seu interesse pessoal, financeiro e profissional pelo sucesso da terapia [1].

Cassava, Barbier e Burns aceitaram medidas cautelares civis contra futuras violações e concordaram em pagar multas civis de US\$40 milhões, US\$175.000 e US\$85.000, respectivamente. Barbier e Burns aceitaram ficar sujeitos a proibições do exercício da função de conselheiro e diretor por três e cinco anos, respectivamente. A ordem da SEC alega que Wang violou as disposições antifraude da lei federal e auxiliou e foi cúmplice da Cassava na violação das disposições de relatórios. Sem admitir

ou negar as violações, o Dr. Wang concordou em cessar e desistir de futuras violações e pagar uma multa de US\$50.000.

Considerando que existem evidências sólidas de que os dados dos ensaios de Fase 2, nos quais os ensaios de Fase 3 se baseiam, foram manipulados, continuar a usar o mesmo produto experimental em milhares de pessoas com perda de memória não parece ético, e muitos acreditam que os ensaios em andamento com o simufilam devem ser interrompidos [2,4].

Segundo a Statnews [2], a Cassava incluiu os dados falsos sobre o simufilam nos documentos do ensaio clínico de Fase III, especificamente no folheto do pesquisador, um documento que resume os dados clínicos e não clínicos do produto em pesquisa e é usado pelos médicos para informar os possíveis participantes do estudo sobre as características do fármaco que está sendo investigado e, mais importante, sobre os possíveis benefícios e riscos do ensaio clínico.

Se as informações do folheto da Cassava para os pesquisadores não forem precisas, ou pior, se forem enganosas, as pessoas com Alzheimer, suas famílias e cuidadores teriam consentido em participar dos estudos com o simufilam sob falsas pretensões [2].

Como se esperava, a empresa diz que as informações para os pesquisadores não incluem dados falsos [2] e que existem dados que sugerem que o produto poderia ser útil [3].

O primeiro dos estudos de Fase 3 do Cassava está quase concluído, mas ainda tem medidas que a FDA pode tomar para resgatar os participantes. Se o primeiro estudo for negativo, o segundo estudo de Fase 3, que ainda está aberto e programado para continuar até 2025, deverá ser interrompido [2].

O Dr. Roger Nicoll, neurocientista da Universidade da Califórnia em São Francisco, disse que continuar os ensaios que não são apoiados por uma base científica adequada pode ter um custo: “É um desperdício de dinheiro e é manter uma falsa esperança” [3].

Referências

1. SEC. SEC Charges Cassava Sciences, Two Former Executives for Misleading Claims About Alzheimer’s Clinical Trial. SEC, 26 de septiembre de 2024. <https://www.sec.gov/newsroom/press-releases/2024-151>
2. Adam Feuerstein. After Cassava Alzheimer’s drug fiasco, the FDA must intervene to protect patients. The agency acknowledges it is aware of the developing situation. Statnews, Oct. 2, 2024 <https://www.statnews.com/2024/10/02/cassava-sciences-simufilam-alzheimers-disease/>
3. Teddy Rosenbluth. Officials Cast Doubt on a Dementia Drug, but Human Trials Continue. NYTimes, Oct 8, 2024 <https://www.nytimes.com/2024/10/02/health/alzheimers-simufilam-cassava-sciences.html>
4. Charles Piller. Company misled investors on possible Alzheimer’s drug, SEC charges. Agency fines Cassava \$40 million, and two of its employees lesser amounts, over research on simufilam. Science, 30 Sep 2024. <https://www.science.org/content/article/company-misled-investors-possible-alzheimer-s-drug-sec-charges>

Políticas, Regulamentação, e Disseminação de Resultados

Relato de desfechos substitutos em relatórios de ensaios clínicos randomizados [CONSORT-Substituto]: checklist de extensão com explicação e elaboração (*Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial reports [CONSORT-Surrogate]: extension checklist with explanation and elaboration*)

Manyara A M, Davies P, Stewart D, Weir C J, Young A E, Blazeby J et al.

BMJ 2024; 386 :e078524 doi:10.1136/bmj-2023-078524

<https://www.bmj.com/content/386/bmj-2023-078524>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2025; 3(1)

Pontos do Resumo

- Ensaios clínicos randomizados geralmente dependem de desfechos substitutos para substituir um resultado alvo de interesse, particularmente na aprovação regulatória e na avaliação da tecnologia de saúde de medicamentos e agentes biológicos.
- O uso de desfechos substitutos em ensaios pode ser desorientador em termos de alegações de eficácia de intervenção ou eficácia em resultados-alvo e por fornecer informações limitadas sobre danos
- Este artigo descreve a extensão CONSORT- Surrogate, uma orientação para melhorar os relatórios de ensaios que usam um desfecho substituto como resultado primário para, conseqüentemente, informar melhor o atendimento ao paciente, as decisões de saúde e as políticas
- Os autores de ensaios, editores de periódicos e revisores devem usar a extensão CONSORT- Surrogate para melhorar o informe de protocolos relevantes para melhorar a integridade, a transparência, a replicabilidade dos métodos, da interpretação e da utilidade dos resultados.

Alcance e uso do CONSORT-Surrogate

A parte 1 resume o alcance e o uso da extensão CONSORT-Surrogate. A extensão deve ser usada para relatar todos os tipos e fases de ensaios que usam desfechos substitutos (com base em qualquer definição) como resultado(s) primário(s), inclusive quando um desfechos substituto é usado como parte de um resultado composto. Como os desfechos primários impulsionam a avaliação das intervenções e as conclusões dos ensaios, o foco da extensão está nesse aspecto. A extensão fornece os itens mínimos recomendados a serem relatados, mas os autores podem fornecer informações adicionais que ajudem na transparência dos ensaios de desfechos substitutos e na interpretação dos resultados. É importante ressaltar que a extensão não exige que as equipes de ensaios alterem seu desenho ou planos para se adequarem aos itens recomendados: os autores devem apenas ser explícitos sobre o que foi feito ou planejado, mas são fortemente incentivados a considerar a implementação de todos os itens, quando possível. A parte 1 apresenta mais aspectos sobre o

alcance e o uso da extensão. A Tabela A1 do Apêndice apresenta as principais considerações metodológicas do desenho e do relato de desfechos substitutos nos relatórios de ensaios, que informam os itens da extensão.

Parte 1

Resumo e alcance do uso da extensão CONSORT-Surrogate Elegibilidade para uso

Todos os ensaios clínicos randomizados de intervenção usando desfechos substitutos (com base em qualquer definição) como resultado(s) primário(s). Inclui casos em que os desfechos substitutos fazem parte de um resultado composto primário.

Requisito mínimo

A extensão é o conjunto mínimo de itens a serem relatados, mas os autores podem fornecer mais informações para melhorar a transparência, a clareza e a interpretação dos resultados.

Os métodos de validação substitutos estão fora de alcance

A avaliação dos métodos ou métricas de validação substitutos a serem usados ou citados está fora do alcance desta extensão.

Resultado(s) alvo

As equipes de ensaios devem considerar a coleta de resultados-alvo (como resultado(s) secundário(s)) e relatar seus efeitos de intervenção. Essas informações podem apoiar análises subsequentes de validação de desfechos substitutos e avaliação dos potenciais danos da intervenção.

Flexibilidade na ordem dos itens de relatório

Os itens podem ser combinados ou relatados em seções diferentes dos itens sugeridos na extensão. As seções de itens específicos são recomendações e não são requisitos.

Extrapolação dos itens da extensão

A extensão foi desenvolvida para ensaios, mas pode ser relevante para relatar ensaios não randomizados, estudos de observação e outros estudos que usam desfechos substitutos.

CONSORT= Normas Consolidadas de Relatórios de Ensaios (Consolidated Standards of Reporting Trials)

Usar o requisito estadunidense para compartilhar dados de participantes em ensaios clínicos internacionais

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(1)

Tags: políticas de gestão de dados, compartilhar dados de participantes entre países, normas de NIH para proteção de dados, repositórios de dados de ensaios clínicos

Dal-Ré et al publicaram um artigo interessante sobre a regulamentação dos EUA que exige o compartilhamento de dados de participantes de ensaios clínicos e seu impacto sobre

ensaios clínicos que coletam dados em outros países [1]. Resumimos as partes mais importantes.

Esse artigo faz referência a:

1. A política dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) para gestão e compartilhamento de dados, que entrou em vigor em janeiro de 2023, exige que os dados anônimos dos sujeitos que participaram do estudo, bem como todos os outros dados científicos gerados a partir de pesquisas financiadas pelos NIH, sejam tornados públicos na conclusão do estudo ou quando uma publicação for lançada [2]. Considerando que o NIH é o maior financiador de ensaios clínicos, com um investimento anual de US\$3 bilhões, essa política é um passo importante em direção a transparência dos dados.

2. O Escritório de Política de Ciência e Tecnologia da Casa Branca emitiu um memorando em 2022 solicitando que os dados que apoiam todas as pesquisas financiadas pelo governo federal dos EUA fossem tornados de livre acesso imediatamente após a publicação, no máximo até 31 de dezembro de 2025 [3].

Ambas as normas exigem que a forma como os dados são geridos e compartilhados seja consistente com os princípios FAIR, ou seja, os dados devem ser fáceis de encontrar, acessíveis, interoperáveis e reutilizáveis [4]. Por dados científicos entende-se todo o material de “qualidade suficiente para validar e replicar os resultados de uma pesquisa”.

Consequentemente, todos os dados procedentes de pesquisas financiadas pelo governo federal devem publicar os dados individuais dos participantes em um repositório público, o que pode constituir um problema quando os ensaios recolhem dados fora dos EUA.

Uma busca no ClinicalTrials.gov mostrou que dos 10.720 ensaios financiados pelo governo federal dos EUA que começaram entre 1 de janeiro de 2018 e 31 de dezembro de 2023, 918 (8,6%) não recolheram dados em centros de pesquisa dos EUA. Além desses 918 ensaios realizados fora dos EUA, outros ensaios incluem locais dos EUA e de fora dos EUA, por exemplo, Austrália (48 ensaios), Brasil (n=43), Canadá (n=180), China (n=24),

Alemanha (n=19), Índia (n=40), Quênia (n=88), África do Sul (n=102) e Reino Unido (n=34).

Os pesquisadores que realizam ensaios clínicos financiados pelos EUA em países terceiros devem descobrir se as leis nacionais de proteção de dados afetam seu compromisso de compartilhar dados em repositórios públicos e determinar o tipo de informação que precisarão incluir nos formulários de consentimento informado, que terão de ser aprovados pelos CEPs correspondentes.

Os patrocinadores e pesquisadores não estadunidenses também devem ficar cientes dos repositórios que são considerados adequados pelas agências federais dos EUA para abrigar e preservar dados anônimos de participantes individuais. Uma avaliação de 5.700 repositórios quanto à adesão aos critérios FAIR revelou que, apesar de todos atenderem ao critério de capacidade de pesquisa, a acessibilidade, a interoperabilidade e a reutilização foram alcançadas por apenas 22%, 47% e 61%, respectivamente.

Uma possível solução seria que os órgãos federais estabelecessem coletivamente uma rede de repositórios aceitos como fontes validadas de dados de participantes individuais. Os repositórios não estadunidenses que atendem a um conjunto mínimo de requisitos devem se tornar elegíveis para formarem parte desta rede.

Fonte Original

1. Dal-Ré R, Bekker L, Jha V, Le Louarn A, Naudet F. Navigating US participant data sharing requirements: implications for international clinical trials. *BMJ* 2024; 386 :e079701 doi:10.1136/bmj-2024-079701. <https://www.bmj.com/content/386/bmj-2024-079701>

Referências

- National Institutes of Health. Office of the director. Final NIH policy for data management and sharing. NOT-OD-21-013. <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-21-013.html>
- Nelson A. Memorandum on ensuring free, immediate, and equitable access to federally funded research. 2022. <https://www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2022/08/08-2022-OSTP-Public-access-Memo.pdf>
- Stall S, Yarmey L, Cutcher-Gershenfeld J, et al. Make scientific data FAIR. *Nature* 2019;570:27-9. doi:10.1038/d41586-019-01720-7 pmid:31164768

A FDA estabelece um centro CDER para Inovação em Ensaios Clínicos (C3TI) (FDA establishes CDER Center for Clinical Trial Innovation [C3TI])

FDA, 15 de abril de 2024

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-establishes-cder-center-clinical-trial-innovation-c3ti>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2025; 3(1)

Tags: Inovação em ensaios clínicos, FDA, CDER, C3TI, Pesquisa clínica, Regulação sanitária, Ensaios pragmáticos, Segurança de medicamentos

Hoje, o Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) da FDA anunciou o lançamento do Centro de Inovação em Ensaios Clínicos (C3TI) do CDER. A missão do C3TI é promover as atividades de inovação em ensaios clínicos do CDER por meio de comunicação e colaboração aprimoradas, tanto internamente no CDER quanto externamente.

“Os esforços contínuos do CDER para incorporar a inovação no desenho e condução de ensaios clínicos em nosso trabalho regulatório têm sido cruciais para levar novas terapias a áreas de necessidades médicas não supridas”, disse Patrizia Cavazzoni, M.D., diretora do CDER. “Estamos ansiosos para desenvolver essa base lançando o C3TI para estimular ainda mais a adoção da inovação em ensaios clínicos na indústria e no CDER.”

Durante anos, o CDER tem defendido a inovação, e nossas atividades para promover e apoiar a inovação abrangem

programas de desenvolvimento de medicamentos, áreas terapêuticas e disciplinas. Esses esforços do CDER levaram a melhorias no projeto e na condução de ensaios clínicos desenhados para gerar eficientemente evidências sobre a segurança e a eficácia de novas terapias de forma a atender às crescentes demandas do desenvolvimento de medicamentos.

Recentemente, procuramos entender o impacto desses esforços fazendo entrevistas, realizando sessões de escuta e um encontro público com partes internas e externas, e solicitando comentários em um documento público. A partir desses compromissos, reconhecemos uma oportunidade de aprimorar a implementação de nossos esforços inovadores e maximizar o impacto no desenvolvimento de medicamentos.

O C3TI será um núcleo central dentro do CDER que apoia abordagens inovadoras para ensaios clínicos desenhados para melhorar a eficiência do desenvolvimento de medicamentos. O C3TI facilitará o compartilhamento das lições aprendidas nas iniciativas de inovação de ensaios clínicos existentes no CDER e se comunicará e colaborará com partes externas. O C3TI também irá gerir um programa de demonstração que ampliará as oportunidades para que os patrocinadores de ensaios clínicos inovadores interajam com a equipe do CDER e para que esses ensaios sirvam como exemplos de casos para estimular a implementação futura. As três áreas iniciais do projeto do

Programa de Demonstração do C3TI são: 1) ensaios no local de atendimento ou ensaios pragmáticos; 2) análises bayesianas; e 3) ensaios que utilizam coleta seletiva de dados de segurança.

Esse novo centro dentro do CDER permitirá que as partes internas e externas acessem mais facilmente as informações sobre os esforços de inovação em ensaios clínicos, participem de colaborações, identifiquem recursos que possam apoiar ainda mais o uso de modalidades inovadoras e identifiquem programas de desenvolvimento nos quais uma abordagem conjunta para o uso de inovações em ensaios clínicos seria significativa. Os objetivos desses esforços são auxiliar os envolvidos na pesquisa clínica a se manterem atualizados com as inovações em ensaios clínicos, melhorar a eficiência e a eficácia dos ensaios clínicos, ajudar a aumentar a participação de diversas populações em ensaios clínicos e, assim, acelerar o desenvolvimento de novos medicamentos seguros e eficazes.

Para mais informações sobre o C3TI, incluindo como participar de um projeto no Programa de Demonstração do C3TI, explore a página do C3TI na internet. Visite a Conversa do CDER com o Dr. Kevin Bugin, vice-diretor de operações do Escritório de Novos Medicamentos do CDER e líder do C3TI, para saber mais sobre o ímpeto de estabelecer o C3TI e as metas e objetivos do centro.

Recrutamento, Consentimento Informado, e Perspectivas dos Pacientes

Inscrição de pacientes em ensaios clínicos em câncer patrocinados pela indústria em comparação com os patrocinados pelo governo federal (*Patient Enrollment to Industry-Sponsored Versus Federally Sponsored Cancer Clinical Trials*)

Unger JM, Xiao H, Vaidya R, LeBlanc M

J Clin Oncol. 2024 Sep 27;JCO2400843. doi: 10.1200/JCO.24.00843.

<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.24.00843>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2025; 3(1)

Resumo

Propósito: A realização de pesquisas clínicas em câncer nos Estados Unidos é apoiada por patrocinadores privados e públicos. O objetivo da indústria é obter aprovações de novos medicamentos. Ensaios patrocinados pelo governo federal examinam um amplo conjunto de questões de pesquisa que normalmente não são abordadas pela indústria; esses ensaios, que também são mais comumente conduzidos em diversas populações, recentemente demonstraram ter contribuído para ganhos de 14 milhões de anos de vida para pacientes com câncer. Apesar dos diferentes mandatos, a proporção de pacientes que podem participar de estudos em câncer patrocinados pela indústria e patrocinados pelo governo federal é desconhecida.

Métodos: Avaliamos os padrões de registro de ensaios de 2008 a 2022 usando dados do ClinicalTrials.gov. A razão de registros atribuíveis à indústria e aos patrocinadores federais foi estimada. Foi gerado um grande conjunto de estimativas com base em diferentes combinações de características do estudo. As estimativas pontuais foram determinadas como a média das

combinações e os limites de confiança pelo IQR. Intervalos de cinco anos foram examinados para suavizar a variação anual.

Resultados: No total, foram examinados N = 26.080 estudos. A taxa de registro estimada de 2018 a 2022 para todos os ensaios patrocinados pela indústria em comparação com os patrocinados pelo governo federal foi de 8,1 (IQR, 6,2-9,9). Para ensaios em adultos, a taxa aumentou de 4,8 (IQR, 4,4-5,3) durante 2008-2012 para 9,6 (IQR, 7,4-11,8) durante 2018-2022; para ensaios em crianças, a taxa aumentou de 0,7 (IQR, 0,6-0,7) para 2,3 (IQR, 1,8-2,7). Apesar do aumento da incidência de câncer, as contagens de inscrições para ensaios patrocinados pelo governo federal permaneceram estáveis durante o período do estudo.

Conclusão: Nos Estados Unidos, existe uma crescente dependência na indústria para realizar pesquisas clínicas em câncer. O subinvestimento em pesquisas patrocinadas pelo governo federal tem um custo tanto para os pacientes quanto para os pesquisadores, com a perda de oportunidades de avanços científicos, clínicos e populacionais.

Os participantes de uma pesquisa clínica devem saber dos resultados

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(1)

Tags: respeito pelos participantes de ensaios clínicos, compartilhar o resultados de ensaios com participantes de ensaios clínicos, fidelização dos participantes de ensaios clínicos, colaboração entre pesquisador e participante

Um artigo publicado no PMLive explica por que é importante compartilhar os resultados de ensaios clínicos com os participantes [1]. Segundo o artigo, 98% das pessoas que participam de ensaios clínicos dizem que gostariam de saber o resultado da pesquisa, mas a maioria nunca chega a saber o resultado. É raro que os pesquisadores e/ou patrocinadores tenham um planejamento para se comunicar com os participantes após terminada a pesquisa, e também é difícil usar uma linguagem que seja apropriada para todo tipo de público.

Compartilhar os resultados com os participantes é importante por várias razões.

1. É uma demonstração de respeito aos participantes, e é uma forma de retribuir os riscos que eles aceitaram ao participar da pesquisa.
2. A informação pode ajudar o participante e seus médicos a tomar decisões futuras relacionadas a saúde.
3. Fortalece a colaboração entre os participantes e os pesquisadores

O que os participantes querem saber?

1. Por que o estudo foi necessário?
2. Quais medicamentos e tratamentos foram estudados?
3. Como foi realizado o estudo?
4. O que foi descoberto no ensaio?
5. Tiveram efeitos não desejados?
6. Quais efeitos vão ter os resultados do ensaio nas práticas clínicas vigentes?

7. Como posso obter mais informação?

Como e quando informar aos participantes?

A forma como os resultados serão comunicados dependerá muito do contexto, e também é importante identificar os participantes que não queiram receber atualizações sobre os resultados dos estudos dos quais participaram.

É importante que os resumos dos resultados dos ensaios sejam escritos no idioma local e usando uma linguagem que os leitores possam entender e compreender facilmente, por isso, evite detalhes e o uso de termos técnicos ou científicos.

O melhor momento para compartilhar os resultados depende do estudo. Quando os estudos consistem em várias fases ou em muitos resultados diferentes, pode ser mais útil compartilhar atualizações ao longo do projeto ou ao final de cada fase. Esse tipo de atualização provisória é importante em ensaios clínicos que envolvem terapias gênicas, em que o intervalo entre o final da participação do participante e o final do estudo é longo. Em tais casos, é importante fornecer aos participantes algumas informações quando eles terminarem sua participação, bem como compartilhar os resultados finais. O envio regular de boletins informativos ou de pequenas atualizações pode ajudar a manter os participantes comprometidos e conectados à pesquisa.

Para outros estudos mais curtos e menos complexos os resultados podem ser divulgados ao final do estudo.

Dependendo do tipo de estudo os resultados podem ser compartilhados através de:

- Boletins informativos
- Folhas informativos
- Sites específicos do estudo
- Contas de redes sociais específicas para o estudo

Fonte Original

1. Cuttsy + Cuttsy. Closing the loop: Why clinical trial results matter to participants. PMLive, September 2, 2024
<https://pmlive.com/pmhub/cuttsycuttsy/closing-the-loop-why-clinical-trial-results-matter-to-participants/>

Mortes de pacientes enquanto participam de ensaios clínicos

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(1)

Tags: voxelotor, Oxbryta, nefrite lúpica, zetomipzombib, Keytruda

Pacientes morrem em ensaios com voxelotor (Oxbryta) [1]. A EMA anunciou em julho que estava conduzindo uma revisão do Oxbryta, também conhecido como voxelotor, depois que um ensaio clínico em pacientes com risco aumentado de derrame constatou um número maior de mortes no grupo que recebeu o tratamento em comparação com os tratados com placebo. Outro estudo envolvendo pacientes com úlceras nas pernas mostrou um número de mortes "maior do que o previsto". Os reguladores

disseram na época que não existiam evidências que ligassem o Oxbryta às mortes, e observaram que algumas podem ter sido causadas por infecções como a malária.

A EMA informou em julho que o tratamento com Oxbryta foi suspenso em ambos os estudos. O estudo em pacientes com alto risco de AVC incluiu 236 participantes no Egito, na Gana, na Quênia, na Nigéria, no Omã, na Arábia Saudita, nos EUA e no Reino Unido. Até 29 de julho, haviam acontecido oito mortes no

grupo de tratamento, em comparação com duas no grupo placebo.

Segundo a EMA, o estudo sobre úlcera de perna incluiu 88 pacientes do Brasil, da Quênia e da Nigéria. Até 29 de julho, oito mortes haviam acontecido na parte aberta do estudo.

Ensaio de fase 2b do zetomipzomibe da Kezar Life Sciences em pacientes com nefrite lúpica [2]. A FDA suspendeu o ensaio quando a Kezar Life Sciences informou que quatro pacientes tinham morrido. Os pacientes estavam nas Filipinas e na Argentina e morreram após o tratamento com zetomipzomibe. A Kezar disse que esperava uma atualização da FDA em aproximadamente 30 dias.

Outro ensaio de fase 2a do zetomipzomibe em pacientes com hepatite autoimune está prosseguindo normalmente, sem nenhum evento de grau 4 ou 5 relatado.

A Kezar descreveu o inibidor seletivo de imunoproteassoma como um possível produto para o tratamento de doenças autoimunes.

A Merck interrompe um ensaio clínico com o Keytruda devido a eventos adversos, incluindo uma morte [3]. Dois ensaios clínicos de Fase 3 com o Keytruda (KEYNOTE-867 e KEYNOTE-630) foram encerrados antecipadamente, depois que os dados do estudo mostraram que o medicamento não traz benefícios no tratamento de câncer de pulmão e de pele e aumenta os riscos de eventos adversos potencialmente graves para os pacientes. Incluindo morte.

Atualmente, existem mais de 1.600 ensaios estudando o Keytruda para diferentes tipos de câncer e cenários de tratamento. A FDA aprovou o Keytruda para vários tipos de câncer, incluindo câncer de pulmão, cabeça e pescoço, bexiga, colorretal, gástrico, esofágico, cervical, renal e hepático, além de linfoma de Hodgkin, melanoma e linfoma de células B.

Famílias descorazonadas por el cierre de un ensayo clínico de Roche

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(1)

Tags: experiência dos participantes em ensaios clínicos, sentimento de abandono de participantes em ensaios clínicos, ensaios clínicos para doenças raras

No início deste ano, a Roche cancelou abruptamente um ensaio clínico internacional do basmisanil, um medicamento que estava sendo estudado para tratar crianças com um distúrbio genético pouco comum, por motivos comerciais.

A notícia surpreendeu os pais das crianças inscritas no estudo de Fase 2, assim como os pesquisadores e acadêmicos que realizaram o estudo. A Stanews escreveu um artigo sobre o impacto dessa decisão nas famílias dos participantes, que resumimos a seguir [1].

Os pais dizem que a decisão da Roche os deixou de coração partido e com raiva, pois esperavam que o medicamento pudesse mudar a vida de seus filhos, que têm a síndrome dup15q, que

O KEYNOTE-867 foi desenvolvido para testar o Keytruda em combinação com radiação para tratar o câncer de pulmão, inclusive em casos inoperáveis. O KEYNOTE-630 testou o Keytruda em pacientes com carcinoma de células escamosas cutâneo em combinação com radiação, e o grupo de controle recebeu somente radiação.

Os efeitos colaterais adversos do Keytruda incluem pneumonia imunomediada, colite, hepatite, toxicidade hepática, condições endócrinas, como insuficiência adrenal, inflamação da hipófise, distúrbios da tireoide, diabetes tipo 1, inflamação renal e a morte.

Em 2018, a FDA advertiu que o medicamento não deveria ser usado para alguns cânceres de bexiga. Mais recentemente, um estudo de caso publicado no New England Journal of Medicine indicou que os bebês podem apresentar enterite grave relacionada ao sistema imunológico se a mãe tiver sido tratada com o Keytruda durante a gravidez.

Está sendo estudado se o Keytruda ajuda a tratar o câncer de estômago ou se, em comparação com a quimioterapia, ele aumenta o risco de morte.

Fonte Original

1. Nicole DeFeudis. EMA to discuss Pfizer's sickle cell drug Oxbryta after patient deaths. Endpoints, 25 de septiembre de 2024 <https://endpts.com/ema-to-discuss-pfizers-sickle-cell-drug-oxbryta-after-patient-deaths/>
2. Ayisha Sharma. FDA puts Kezar lupus trial on hold after earlier report of patient deaths. Endpoints, 7 de octubre de 2024 <https://endpts.com/fda-puts-kezar-lupus-trial-on-hold-after-earlier-report-of-patient-deaths/>
3. Martha Garcia. Merck Halts Keytruda Cancer Trials Due to Reported Adverse Events, Including One Patient Death. About Lawsuits, 30 de Agosto de 2024. <https://www.aboutlawsuits.com/merck-halts-keytruda-cancer-trials-adverse-events-patient-death/>

causa graves atrasos no desenvolvimento. Shannon Sadecki, cujo filho estava no ensaio, disse que se sentiu como se tivesse sido “atropelada por um ônibus”.

As empresas farmacêuticas mudam suas prioridades de pesquisa para maximizar seus lucros, e os medicamentos para doenças raras são particularmente vulneráveis a esses cortes. As consequências dessas decisões comerciais são em muitos casos devastadoras e invisíveis.

Quando o ensaio foi interrompido, sete crianças foram registradas. No início do ensaio, elas foram internadas por dois dias e continuaram a tomar suas doses de medicação três vezes ao dia.

Shannon Sadecki disse que a participação no ensaio lhes causou muito incômodo: “Submetemos nossos amados filhos a coletas de sangue, eletroencefalogramas, eletrocardiogramas, amostras

de urina (quando ainda estavam de fraldas), horas de viagem etc. O processo foi exaustivo, mas fizemos isso porque tínhamos esperança e fé na medicina... É evidente que as 'decisões comerciais' [da Roche] não coincidem com a moral e com a ética". Todos esses sacrifícios teriam valido a pena se o ensaio tivesse seguido adiante.

Shanon acredita que seu filho estava no braço experimental e que tinha se beneficiado do tratamento.

A associação de pacientes afetados pela síndrome dup15q fez um grande esforço para recrutar pacientes, e agora eles se sentem traídos. Alguns deles ficaram ainda mais enfurecidos quando a STAT observou que a Roche havia publicado no site clinicaltrials.gov que "o estudo foi cancelado devido à lentidão no recrutamento". Em maio, depois que a associação ligou para a Roche e foi informada de que o recrutamento não havia sido lento, a empresa alterou as informações no registro e agora diz que o estudo foi cancelado "por decisão do patrocinador".

A decisão da Roche também incomodou os médicos, que acreditam que a Roche encerrou o ensaio porque não queria investir mais dinheiro em um tratamento com um mercado relativamente pequeno.

A Roche disse em fevereiro que havia removido oito medicamentos de seu portfólio de pesquisa, incluindo o basmisanil, todos eles para câncer ou doenças neurológicas, e acrescentou outros oito medicamentos, três deles para tratar obesidade e diabetes tipo 2.

A Stat recebeu a seguinte resposta da Roche: "Temos plena consciência de que essa decisão causou decepção e preocupação para os pacientes e suas famílias. Reconhecemos os desafios enfrentados pelas pessoas que vivem com a síndrome dup15q, a decisão de finalizar este ensaio não foi tomada de ânimo leve, especialmente dado o impacto potencial sobre os pacientes já inscritos no estudo".

Resta saber se essa decisão da Roche afetará o recrutamento de pacientes com doenças raras em outros estudos.

Fonte Original

1. Elizabeth Cohen. Jerking families around': Canceled Roche rare disease trial devastates parents, angers researchers. Statnews, 6 de agosto de 2024. <https://www.statnews.com/2024/08/06/roche-basmisanil-rare-disease-dup15q-syndrome-trial-canceled/>

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

TELEPIK, um ensaio descentralizado falido

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(1)

Tags: relutância a se referir a um ensaio clínico descentralizado, ambiguidade na responsabilidades nos ensaios clínicos descentralizados, médicos tratantes e ensaios clínicos descentralizados

Os ensaios clínicos descentralizados podem ser completamente descentralizados, em que os participantes não precisam ir a um centro de pesquisa, mas, mais frequentemente, são ensaios híbridos, em que alguns processos são realizados de forma remota e outros no centro de pesquisa.

O estudo TELEPIK foi um ensaio híbrido que foi interrompido antecipadamente devido à falta de participantes. Após seis meses, apenas dois pacientes haviam se inscrito, quando haviam sido planejados 20. Os envolvidos no ensaio queriam descobrir os motivos do fracasso e publicaram um artigo que resumimos a seguir [1].

O ensaio TELEPIK foi desenvolvido para testar estratégias de monitoramento remoto de eventos adversos que afetam pacientes com câncer tratados com terapias direcionadas. As participantes tinham que ter câncer de mama avançado com receptor de estrogênio (ER)-positivo/HER2-negativo e ser elegíveis para tratamento com uma combinação de alpelisibe e fulvestrant. O espectro de eventos adversos que podem ser esperados do tratamento com alpelisibe, como hiperglicemia, erupção cutânea e diarreia, foi considerado adequado para o monitoramento por meio de uma plataforma móvel baseada em nuvem, de modo que um dos critérios de inclusão era que as pacientes deveriam ser capazes de operar um smartphone compatível com a plataforma

de telemedicina. Essa tecnologia permitiu que os pacientes compartilhassem suas medidas de glicose automonitoradas e relatassem quaisquer eventos adversos à equipe do estudo; além de incluir videoconferências seguras para apoiar ainda mais a avaliação remota de eventos adversos, como no caso de erupções cutâneas.

É esperado que estudos descentralizados recrutem um número maior de pacientes, mas, nesse caso, foi observada uma taxa de inscrição de 8% (2 pacientes inscritos de um total estimado de 25 pacientes elegíveis) tanto nos locais do ensaio quanto nos hospitais próximos que encaminhariam pacientes potencialmente elegíveis. Essa taxa de inscrição é semelhante à esperada em ensaios oncológicos tradicionais.

Ao entrevistar pesquisadores, enfermeiros que participaram do estudo e oncologistas de hospitais privados, os pesquisadores obtiveram informações sobre algumas barreiras à inscrição de pacientes, incluindo:

- O uso de tecnologia que não está integrada à infraestrutura hospitalar. As vantagens dos estudos descentralizados, em termos de monitoramento e acompanhamento remotos, podem ser reduzidas pela complexidade do uso de tecnologias que não são utilizadas em hospitais.
- O uso de serviços remotos dirigidos pelo paciente tem várias vantagens, mas também pode se tornar uma barreira se a tecnologia for complexa ou se os serviços de suporte técnico forem ruins para os participantes ou para o pessoal do estudo.

Os enfermeiros disseram que era difícil se comunicar com a central de ajuda, tanto para o pessoal do estudo quanto para os pacientes.

- A falta de integração entre as soluções tecnológicas usadas em ensaios descentralizados e a infraestrutura hospitalar também pode ter implicações para os recursos necessários para concluir o estudo. Aprender e usar uma nova tecnologia que é completamente diferente das soluções usadas na prática clínica e que está fora da infraestrutura hospitalar pode consumir muito tempo dos enfermeiros e pesquisadores do estudo, resultando em “sobrecarga digital”, o que aumenta a necessidade de recursos e pode impedir que o custo de execução do ensaio seja mais barato do que os ensaios tradicionais.
- Da perspectiva dos médicos de hospitais próximos que deveriam encaminhar os pacientes, ter um paciente em um ensaio descentralizado fora do hospital pode apresentar desafios. Não está claro como as responsabilidades são divididas entre o pesquisador e o médico responsável pelo tratamento, e isso pode criar incertezas que podem influenciar a disposição do médico responsável pelo tratamento de encaminhar um paciente. Essa questão é mais relevante nos encaminhamentos para inscrição em ensaios descentralizados, porque os pacientes inscritos geralmente ainda são monitorados em seus hospitais, em comparação com quando os médicos encaminham os pacientes para serem monitorados no centro de pesquisa onde o estudo está sendo realizado.
- Da perspectiva do paciente e reconhecendo o importante papel da relação médico-paciente, o encaminhamento para outro

hospital para participação em ensaios quando menos visitas são planejadas no centro médico pode ser visto como um atendimento médico menos personalizado. Esse possível obstáculo é mais fácil de ser superado nos encaminhamentos para inclusão em ensaios tradicionais, pois eles geralmente incluem visitas físicas frequentes aos pacientes, permitindo o estabelecimento de um relacionamento médico-paciente, e pode ser mais difícil em ensaios descentralizados, em que as visitas físicas aos pacientes são limitadas.

Na opinião dos autores do artigo, o uso de tecnologias que não estão integradas à infraestrutura hospitalar pode ser uma barreira para a realização bem-sucedida de um ensaio clínico. Ademais, o uso de hospitais próximos para encaminhamento deve ser acompanhado de uma descrição clara das responsabilidades do pesquisador e do médico responsável pelo tratamento, e também deve ser discutido com os pacientes, para evitar conceitos errôneos que possam influenciar a relação médico-paciente e se tornar uma barreira ao recrutamento.

É importante ressaltar que a estratégia de recrutamento do TELEPIK não envolveu o uso de métodos digitais, mas a estratégia foi convencional em termos de recrutamento de pacientes por meio de centros de pesquisa e encaminhamentos de hospitais próximos.

Fonte Original

Valachis A, Lindman H. Lessons learned from an unsuccessful decentralized clinical trial in Oncology. *npj Digit. Med.* 7, 211 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41746-024-01214-5>
<https://www.nature.com/articles/s41746-024-01214-5> (de libre acceso en inglés)

Argumentos a Favor do Acesso aos Documentos do Comitê de Monitoramento de Dados

(The Case for Access to Data Monitoring Committee Charters)

Zarin D, Wittes JT, Fleming TR, Rockhold F, Ellenberg S, DeMets DL

NEJM Evid. 2024;3(9):EVIDctw2400058. doi: 10.1056/EVIDctw2400058.

<https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDctw2400058>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2025; 3(1)

Tags: comitê de monitoramento de dados, transparência sobre comitê de monitoramento de dados, repositório de ensaios clínicos

Resumo

Os ensaios clínicos que investigam intervenções novas ou de alto risco geralmente usam comitês de monitoramento de dados (data monitoring committees, DMCs) para garantir que os melhores interesses dos participantes sejam salvaguardados. O estatuto típico de um DMC descreve os procedimentos pelos quais o DMC opera, incluindo detalhes importantes sobre a estrutura organizacional, membros, frequência de reuniões, orientações de

monitoramento estatístico e conteúdo dos relatórios do DMC para revisão interina. Esses estatutos, porém, não estão rotineiramente disponíveis ao público; em alguns casos, seu acesso pode ser importante para a interpretação dos resultados do ensaio. Recomendamos incluir os documentos do DMC para esses ensaios no ClinicalTrials.gov no momento da conclusão do ensaio; os protocolos do ensaio, os documentos de consentimento informado e os planos de análise estatística já estão disponíveis nesse repositório.

Sobrevivência livre de progressão como desfecho substituto em ensaios clínicos de mieloma: um paradigma em evolução*(Progression-free survival as a surrogate endpoint in myeloma clinical trials: an evolving paradigm)*

Pawlyn, C., Schjesvold, F.H., Cairns, D.A. et al.

Blood Cancer J. 2024;14, 134. <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01109-4><https://www.nature.com/articles/s41408-024-01109-4#Sec1> (de libre acceso en inglés)Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(1)***Resumo**

A mensuração da sobrevivência geral (overall survival, OS) continua sendo o padrão ouro para interpretar o impacto de novas terapias para o mieloma múltiplo em ensaios de fase 3. Porém, como os resultados melhoraram, é cada vez mais desafiador usar a OS como desfecho primário se for necessário garantir a aprovação oportuna de novos agentes para permitir o máximo benefício aos pacientes. Os desfechos substitutos da OS, como a sobrevivência livre de progressão (progression-free survival, PFS) e a resposta ao tratamento, contribuíram para as decisões de aprovação da Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) e da Agência Europeia de Medicamentos como desfechos

que demonstram o benefício clínico, e a FDA recentemente apoiou o uso da doença residual mínima (minimal residual disease, MRD) como um desfecho de aprovação acelerada no mieloma múltiplo. Esta revisão tem como objetivo abordar situações em que o uso da PFS como desfecho substituto justifica uma interpretação cuidadosa, especialmente para subgrupos específicos de pacientes, e considera maneiras de garantir que os estudos possam ser desenhados para levar em conta possíveis discordâncias entre PFS e OS. Também é discutida a utilidade das análises de subgrupo, incluindo o potencial daquelas não pré-especificadas, para identificar populações-alvo para novos agentes.

O uso de placebo em ensaios clínicos com pacientes com doença inflamatória intestinal se torna associado a possíveis danos

Salud y FÁrmacos

*Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(1)***Tags: doença de Crohn, síndrome do intestino irritável, placebo, controlado com placebo**

A Medpage afirma que, segundo duas revisões sistemáticas, os pacientes que receberam placebo em ensaios clínicos de sucesso de medicamentos para doença inflamatória intestinal (DII) tiveram um risco significativamente maior de sofrer danos, e os autores acreditam que o uso de placebo nesse tipo de estudo deve ser reconsiderado [1].

Ford et al [2], em uma revisão e meta-análise incluindo 47 ensaios de terapia de indução por um mínimo de quatro semanas com aproximadamente 21.000 adultos com DII moderada a grave, o risco de agravamento da doença foi significativamente menor nos grupos de tratamento em comparação com o grupo placebo (4,2% vs. 8,5%; HR 0,48, 95% CI 0,40-0,59). Os pacientes que receberam o tratamento ativo também tiveram menor probabilidade de apresentar eventos adversos graves (4,8% vs. 7,2%; HR 0,69, 95% CI 0,59-0,80) ou tromboembolismo venoso (0,2% vs. 0,4%; HR 0,45, 95% CI 0,21-0,94) do que aqueles que receberam placebo. O número de pacientes a serem tratados para evitar eventos adversos foi alto para desfechos raros (452 para tromboembolismo venoso, por exemplo), mas muito menor para desfechos mais comuns (23 para piora da atividade da DII) [2].

Em outra meta-análise que analisou 45 ensaios de tratamento de rotina por um mínimo de 20 semanas com aproximadamente 16.500 pacientes, os grupos que receberam tratamento ativo tiveram uma probabilidade significativamente menor de apresentar agravamento da DII, eventos adversos graves e desistência devido a eventos adversos [3].

Os autores do estudo escreveram: “Essas descobertas mostram claramente que, em pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn moderadamente a gravemente ativa, mesmo durante a duração relativamente curta de um ensaio clínico randomizado de

indução de remissão, tiveram danos pequenos, mas estatisticamente significativos, associados ao fato de não receberem um fármaco ativo e serem designados para o placebo... Os resultados dessa metanálise devem fazer uma pausa para reflexão sobre o modelo atual de ensaios clínicos em DII, incentivando o pensamento crítico sobre possíveis estratégias para minimizar a exposição ao placebo. Projetos de ensaios alternativos devem ser considerados para futuros novos fármacos para DII”.

Ambas as meta-análises incluíram apenas ensaios clínicos de fármacos comprovadamente eficazes para a DII. Consequentemente, é possível que tenham sobrestimado o dano potencial aos pacientes nos grupos de placebo, disse o grupo de Ford. Outra limitação foi que nem todos os eventos adversos associados a um placebo são registrados ao longo de um ensaio, principalmente se forem raros, e esses eventos podem não ter sido completamente avaliados, afirmaram.

As descobertas destacam os possíveis danos associados ao recebimento de placebo em ensaios de DII controlados por placebo, “que podem estar relacionados a uma redução no risco desses eventos com o fármaco ativo e à necessidade de aconselhar cuidadosamente os pacientes sobre as possíveis consequências da participação em tais estudos”, concluíram os autores do estudo.

Fonte Original

1. Jeff Miner. Placebos Linked to Potential Harms in IBD Clinical Trials — Alternative designs needed, researchers caution. *MedPage Today* September 26, 2024 <https://www.medpagetoday.com/gastroenterology/inflammatoryboweldisease/112135>

Referências

2. Din S, Segal J, Blackwell J, Gros B, Black CJ, Ford AC. Harms with placebo in trials of biological therapies and small molecules as induction therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review

- and meta-analysis. *lancet gastroenterol hepatol.* 2024 nov;9(11):1020-1029. doi: 10.1016/s2468-1253(24)00264-4. epub 2024 sep 20. pmid: 39307145.
3. Din S, Segal J, Blackwell J, Gros B, Black Cj, Ford Ac. Harms with placebo in trials of biological therapies and small molecules as

induction therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *lancet gastroenterol hepatol.* 2024 nov;9(11):1020-1029. doi: 10.1016/s2468-1253(24)00264-4. epub 2024 sep 20. pmid: 39307145.

Encenação inadequada e imagens de vigilância excessivas: Avaliação da magnitude do benefício das terapias para câncer de pulmão

(Inadequate staging and excessive surveillance imaging: Evaluating the magnitude of benefit of targeted therapies in lung cancer)

Benjamin DJ, Prasad V.

Eur J Cancer. 2024;212:115058. doi: 10.1016/j.ejca.2024.115058.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959804924010244>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2025; 3(1)

Destaques

- ensaio LAURA divergiu das práticas padrão para imagens de linha de base e de vigilância.
- Outros ensaios de NSCLC também se desviaram das práticas padrão de tratamento em exames de imagem.
- Os desvios nos exames de imagem podem distorcer a magnitude do benefício das terapias.

Resumo

Vários ensaios de fase III alteraram a gestão do câncer de pulmão de células não pequenas (non-small cell lung cancer, NSCLC) oncogênico, incluindo aqueles com mutações EGFR e ALK. Porém, vários desses ensaios essenciais se desviaram das práticas padrão de tratamento para a obtenção de imagens de linha de base ou de vigilância. Esse fato ocorreu apesar do reconhecimento do patrocinador em um protocolo de ensaio clínico de que os ensaios históricos utilizaram modalidades de

imagem que potencialmente subestimaram os pacientes. Imagens de linha de base inadequadas para ensaios adjuvantes em vez de PET/CT podem não identificar indivíduos com doença metastática e, assim, sujeitar esses indivíduos com doença metastática a um tratamento inferior se forem randomizados para o braço de controle. Do mesmo modo, exames de imagem de vigilância mais frequentes do que o considerado padrão de tratamento podem identificar a progressão da doença mais cedo do que o esperado na prática clínica do mundo real e, portanto, embelezar a magnitude do benefício entre uma terapia direcionada e o braço de controle. Embora as terapias direcionadas tenham proporcionado benefícios clínicos para indivíduos com CPNPC oncogênico, os médicos e os pacientes devem estar cientes de que os desvios dos ensaios clínicos em relação às práticas de imagem padrão podem ter distorcido a magnitude do benefício de várias dessas terapias.