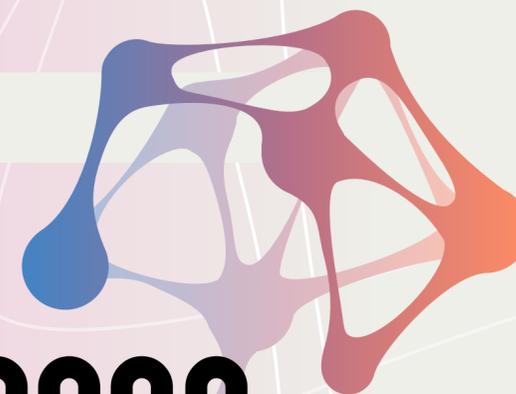


i n  v a t i e  
SERVIÇOS EM SAÚDE

# CLINICAL RESEARCH SUMMIT

1ª EDIÇÃO | 2021

VEM AI



**CRS2022** 2ª EDIÇÃO

CLINICAL RESEARCH SUMMIT  
16 - 18 DE AGOSTO | EVENTO ONLINE

# CLINICAL RESEARCH SUMMIT

1ª EDIÇÃO | 2021

O Clinical Research Summit 2021 foi um evento online criado para trazer informação atualizada e promover o debate sobre a Pesquisa Clínica entre profissionais do mercado farmacêutico, comunidade médica e demais pesquisadores, reunindo palestrantes e temas de grande relevância no contexto atual.

Idealizado pela Inovatie Serviços em Saúde e a CCM Group, em parceria com instituições apoiadoras do mercado farmacêutico, o evento trouxe ainda um minicurso desenvolvido para médicos pesquisadores que desejam iniciar um centro de pesquisa ou mesmo transformar o seu negócio em um centro de excelência.

# ÍNDICE

## DIA 01

- 05** ESTUDOS CLÍNICOS DESCENTRALIZADOS: desafio imposto pela pandemia SARS-Cov-2 ou uma inovação que deve se consolidar?  
**GLAUCE NUNES**
- 07** TERMO DE CONSENTIMENTO, VISITAS ONLINE E OUTRAS FERRAMENTAS – como tem sido a nova rotina da pesquisa clínica?  
**DANIEL NAKASATO / SP**
- 09** LOGÍSTICA NOS TEMPOS ATUAIS: envio de materiais do estudo diretamente para a casa do paciente, como estamos?  
**RICARDO SERIO / SP**
- 11** PROJETO DE LEI DA PESQUISA CLÍNICA (PL7082 /2017) – Onde estamos?  
**FABIO FRANKE / RS**
- 13** ESTUDOS DE VIDA REAL: como tem sido utilizado e valor real gerado  
**GUSTAVO WERUTSK / RS**
- 15** DESAFIOS DA LIDERANÇA EM PERÍODOS TURBULENTOS  
**GEOBERT MATIAS / SP**

## DIA 02

- 18** APROVAÇÕES REGULATÓRIAS EM TEMPOS DE PANDEMIA: avanços e expectativas futuras  
**CLAUDIOSVAM MARTINS ALVES DE SOUSA / DF**
- 20** VACINAS COVID-19: imunogenicidade na população brasileira  
**BRUNO FILARDI / SP**
- 22** FARMACOVIGILÂNCIA DAS VACINAS COVID-19: atualização e desafios  
**HELAINÉ CAPUCHO / DF**
- 24** ESTUDOS CLÍNICOS ENVOLVENDO VACINAS COVID-19: desafios no centro de pesquisa  
**ALEXANDRE VARGAS SCHWARZBOLD / RS**
- 25** NOVOS MODELOS DE DESENHO DE ESTUDO E DESAFIOS PARA UMA MELHORIA DA PRODUTIVIDADE EM P&D  
**JULIANA POLACHINI DE CASTRO / SP**
- 27** ME TORNEI O PACIENTE: a experiência de um profissional de pesquisa clínica como participante do estudo  
**MARK SORRENTINO**

## DIA 03

- 29** ACESSO DE MEDICAMENTOS PÓS-ESTUDO: status no Brasil e desafios a serem vencidos  
**SONIA DAINESI / SP**
- 32** DESAFIOS DOS ESTUDOS EM ONCOLOGIA EM TEMPOS DE COVID-19  
**CARLOS BARRIOS / RS**
- 34** EVOLUÇÃO DIGITAL DA PESQUISA CLÍNICA, CAPTURA E VERIFICAÇÃO DE DADOS A DISTÂNCIA: mudanças em tempos de pandemia e perspectivas futuras  
**JULIANA SANTORO / SP**
- 35** LOGÍSTICA AVANÇADA EM TEMPOS DE PANDEMIA: como implementamos novos processos na oncologia  
**CELIA SHIMADA / SP**

**CLINICAL RESEARCH SUMMIT**  
dia 01 | 18 de agosto de 2021





## ESTUDOS CLÍNICOS DESCENTRALIZADOS: DESAFIO IMPOSTO PELA PANDEMIA SARS-COV-2 OU UMA INOVAÇÃO QUE DEVE SE CONSOLIDAR?



GLAUCE NUNES

A PANDEMIA que estamos enfrentando catalisou a adoção de práticas e ferramentas com o aumento das atividades conduzidas remotamente ou na casa dos pacientes. À medida que os recursos foram mobilizados para atender a Covid-19 e o distanciamento social, o acesso dos pacientes aos centros de pesquisa foi reduzido em 80% numa enquete realizada pela Med Data com alcance global. O número de estudos iniciados reduziu em 50% entre janeiro e abril de 2020 e 60% dos pesquisadores reportaram uma significativa redução das atividades de pesquisa clínica. Diante desse impacto,

patrocinadores rapidamente se mobilizaram para garantir a continuidade da atenção aos pacientes e integridade dos dados dos estudos em andamento adotando monitoria remota, visitas por videoconferência e coleta de sangue domiciliar, por exemplo.

Embora certos elementos da descentralização existissem antes, eles não eram comumente utilizados em estudos clínicos em tão larga escala. A pandemia acelerou a virtualização tanto do comportamento dos consumidores, quanto dos pacientes de pesquisa. Com a pandemia global ainda em curso, está surgindo um consenso de que muitas das intervenções vieram para ficar.

Em outra enquete realizada pelo McKinsey, 98% dos pacientes relataram satisfação com a telemedicina, 72% dos médicos relataram uma experiência semelhante ou melhor no engajamento remoto. Líderes de grandes indústrias farmacêuticas concordaram que as adaptações experimentais durante a pandemia foram positivas, e muitas vezes, ajudaram a entender melhor as necessidades dos pacientes.

Toda vez que um estudo clínico atrasa o recrutamento, são milhões de pessoas que deixam de ter acesso a esse novo tratamento. Os estudos clínicos descentralizados são relevantes porque permitem acelerar o recrutamento e fazer chegar mais rapidamente medicamentos inovadores a quem precisa. O desenvolvimento da vacina contra Covid-19 nos mostrou que acesso a medicamentos só passa a existir após a aprovação, seja para uso emergencial ou definitivo. É claro que é interesse da indústria farmacêutica colocar seus

produtos e desenvolvimento o mais rápido possível no mercado, cada mês de atraso tem um impacto imenso não só no custo da condução do estudo em si, como na perda de faturamento desse novo medicamento. Por essa razão vamos nos adaptar aos estudos descentralizados.

Se os pacientes estão confortáveis e engajados com essas novas práticas, será nosso papel, como profissionais de pesquisa clínica, viabilizar os elementos da descentralização e encontrar maneiras de implementá-la nos estudos no país, porque os pacientes são o fim e meio desse processo. Outro ponto importante é que o processo de descoberta de medicamentos se transformou drasticamente com tecnologia de ponta e aumento do conhecimento em imunologia. A etapa clínica de desenvolvimento demora a se adaptar, e essa transformação, relativa à conexão com pacientes, uso de dispositivos móveis, capacidade dos pacientes de encontrarem as pesquisas, sem falar na diversidade das populações incluídas no estudo, que é grande tópico de discussão hoje com as agências reguladoras.

Qual a diferença dos estudos descentralizados, centralizados e híbridos?

- **Estudos descentralizados:** todos os procedimentos são conduzidos virtualmente, utilizando tecnologias digitais para o monitoramento dos pacientes e entrega da medicação.
- **Estudos centralizados:** estudo clínicos tradicionais.

- **Estudos híbridos:** divide os procedimentos mais simples sendo feitos descentralizados, e procedimentos mais complexos, como a primeira visita de randomização, terapia celular, ressonância magnética, sendo feitas no centro de pesquisa.

Para tornar os estudos clínicos mais acessíveis, é preciso facilitar a busca de informação sobre pesquisa clínica e estudos disponíveis para a condição de cada paciente, a fim de que ele possa decidir sobre sua participação e encontrar possibilidades. Como profissionais de pesquisa clínica, queremos que a mesma se apresente como uma alternativa de tratamento. Para isso, temos que buscar canais de comunicação com os pacientes e permitir, em certo grau, que ocorra em inversão no modelo atual de recrutamento, com pacientes escolhendo os centros de pesquisa.

As farmacêuticas e as CROs têm feito investimentos massivos em investigar pacientes através de dados sobre a utilização dos recursos de saúde, medicamentos ou diagnósticos. Identificar os pacientes recentemente diagnosticados, ou mesmo prever o desfecho do diagnóstico com base em estilo de vida, marcadores ou uso de medicamentos. Os pacientes também estão ávidos pela busca de informação em saúde e sobre a sua patologia. A indústria e as CROs estão estudando detalhadamente a jornada dos pacientes para cada enfermidade, na busca de acertar a escolha de países, cidades, regiões, e dirigir melhor os investimentos dos estudos para um rápido recrutamento e altas taxas de retenção.

Outro aspecto sumamente relevante nesse desenvolvimento, é a colaboração. Os provedores de serviço, as CROs e afins, desempenham um papel importante na elaboração de soluções que viabilizem os estudos clínicos descentralizados. A indústria conta com essa colaboração, e seu foco é o desenvolvimento dos tratamentos e as empresas que estão ao redor vão desenvolvendo essas plataformas, com a indústria como promotora dessa inovação. São exemplos disso a possibilidade de sistemas integrados em que o paciente se randomiza em um estudo e obtém o seu consentimento pelo sistema, com acesso ao cronograma de estudos, visitas do estudo, acesso aos resultados de exame na mesma plataforma, além de acesso a consultas por telemedicina e prescrições neste sistema. A integração das plataformas e dos dados sempre busca a simplificação e facilidade de utilização.

Mesmo estudos totalmente descentralizados podem exigir que o paciente se locomova. O benefício de faturamento central do transporte de pacientes, associado ao acesso da coordenadora ao monitoramento da chegada do paciente ao centro, ao cuidador do paciente também pode receber alertas da chegada do paciente de volta para casa, reduzindo faltas ao trabalho do cuidador para acompanhar o paciente, tudo isso quando um sistema de aplicativo de transporte está incluído no estudo clínico.

Os serviços domiciliares estão disponíveis há anos para coleta de sangue, ECG, mapa, vacina das crianças. O acesso é isso, quando a pesquisa clínica não apenas chega na casa do paciente, mas se integra a sua jornada.

Os patrocinadores estão buscando acelerar as etapas de desenvolvimento porque nós precisamos de medicamentos, vacinas, dispositivos, o mais rápido possível, na farmácia, no posto de saúde mais perto de sua casa. A pandemia expôs a importância da descentralização para tornar os ensaios clínicos centrados nos pacientes. A mudança continuará remodelando a indústria e melhorando os resultados para patrocinadores, médicos e pacientes. A inovação acontece primeiro, depois vem regulamentação. Há muitos desafios, muitos deles vão sendo resolvidos no caminho, incluindo conversas transparentes com as agências reguladoras que também estão vivendo todo esse processo e participando dessa mudança. A inovação passa por processos de prototipação e por processo de tentativa e erro, e nós na pesquisa clínica sabemos disso, que a falha faz parte do processo.



## TERMO DE CONSENTIMENTO, VISITAS ONLINE E OUTRAS FERRAMENTAS – COMO TEM SIDO A NOVA ROTINA DA PESQUISA CLÍNICA?



DANIEL NAKASATO

EM MARÇO DE 2020 começavam os novos casos de COVID-19 no Brasil, incluindo as primeiras mortes. Ocorreram o fechamento tanto dos centros de pesquisa, quanto das CROs e de algumas indústrias farmacêuticas, restringindo o acesso dos monitores aos centros de pesquisa. Em junho iniciou-se uma reabertura das visitas de monitoria, principalmente nos centros de São Paulo que não exigiam transporte aéreo. Em novembro, com as viagens aéreas voltando ao normal, os centros de outros estados começaram a reabrir também. Em março 2021, tivemos um segundo pico

da pandemia, com o início da vacinação dos profissionais da linha de frente, melhorando o cenário. Em maio houve um aumento da disponibilidade da vacinação e a reabertura de quase todos os centros para visitas presenciais. Tudo isso promoveu um aumento do trabalho remoto, com teleconferências, videoconferências, treinamentos e reuniões online, assim como o trabalho remoto do monitor. O monitor normalmente trabalha muito em home office, sendo poucos as empresas em que o monitor ainda vai ao escritório todos os dias, sendo que essa flexibilização aumentou com a pandemia, mostrando os benefícios do e-learning ou da teleconferência.

Um estudo antigo de 2006 já falava sobre o impacto do e-learning na educação médica, e entre os benefícios da teleconferência e do e-training, destacou-se a ausência de locomoção, com encurtamento das distâncias. E a pandemia promoveu a normatização do acesso às plataformas digitais de maneira rápida, facilitando a disseminação da informação, estando disponíveis diversas ferramentas como o Zoom, Teams, o Meet do Google, entre outras.

Nesse período surgiu uma medida provisória, que dispõe sobre as assinaturas eletrônicas, regulando os entes públicos, atos de pessoas jurídicas, licenças de softwares desenvolvidos para os públicos da saúde, com a intenção de proteger as informações pessoais e sensíveis dos cidadãos. Com essa lei, temos uma legislação que cobre o termo de consentimento eletrônico, e um embasamento para conseguir desenvolver e

aplicar o termo de consentimento a distância com assinatura eletrônica.

Em 2016 o FDA fez uma atualização sobre algumas questões operacionais do termo de consentimento. Mesmo que haja assinatura do termo de consentimento eletrônico, essa assinatura precisa ser documentada na ficha clínica do paciente. Esta atualização abordou também as responsabilidades e papéis dos stakeholders, assim como a importância de controle das versões do termo de consentimento e a utilização de linguagem acessível. Deve estar definido como será feito o controle do acesso ao documento eletrônico, como será acessado e controlado, além da necessidade de um plano de backup caso o sistema eletrônico contendo o termo de consentimento não esteja funcionando. O termo de consentimento pode ser um vídeo ou simples documento eletrônico, podendo haver variações entre esses dois tipos. O mais importante é a efetividade, conseguindo passar a informação para o paciente com o registro adequado.

Pois o termo de consentimento não é apenas assinatura, ele é um processo, que serve para garantir que o paciente tenha conhecimento de toda a informação do estudo. O objetivo não é retirar o termo de consentimento do papel, é o paciente entender sobre o estudo que vai participar, então ao invés de ser somente em papel, por que não produzir também um vídeo? Por que não colocar um teste no paciente para verificar se ele teve um entendimento correto?

Outro tema importante é a monitoria baseada em risco, desde 2013 o TransCelerate tem feito estudos flexibilizando a necessidade de o monitor ir ao centro de pesquisa, e reafirmando o benefício da monitoria remota. Existem estudos que foram feitos com dados 100% remotos. Hoje em dia temos até auditoria remotas. As vantagens são principalmente a economia de tempo e dinheiro. Se a visita remota tem o compartilhamento de documentos fonte, ela tem algumas desvantagens que é a necessidade do centro de digitalizar e anonimizar esses dados.

Como as visitas de elegibilidade que tem muitos dados, nesse caso é mais fácil o monitor ir ao centro, mas em estudo que já está em andamento, e que tem poucas visitas e poucos dados, às vezes é mais fácil o monitor fazer uma visita remota, garantindo a qualidade. A pandemia ajudou a implementar as medidas de monitoria remota.

Estamos passando pela revolução 4.0, com o desenvolvimento da internet das coisas, celulares conectados, *wearables* que conseguem captar os dados dos pacientes, pílulas com as quais conseguimos checar o *compliance* do paciente, realidade aumentada, teleconferências e videoconferências. Temos uma extensão da cognição, somos muitos mais conectados.

Muitas pessoas mudaram de emprego neste período, com isso houve a necessidade de treinamento eficiente, prático e rápido dos colaboradores. A tecnologia nos permitiu ter uma equipe nos centros que consiga fazer tanto visitas remotas,

quanto visitas on site, realizando um trabalho híbrido. Por outro lado, aumentou a preocupação com a segurança digital. A sociedade 5.0 nos obrigou a dar um salto de mudança, essa mudança já aconteceu, precisamos nos adaptar e conseguir prosperar no meio dessa mudança. A pergunta é se vamos conseguir ser os *early adopters* dessas novas tecnologias e desses novos processos?

---



## LOGÍSTICA NOS TEMPOS ATUAIS: ENVIO DE MATERIAIS DO ESTUDO DIRETAMENTE PARA A CASA DO PACIENTE, COMO ESTAMOS?



RICARDO SERIO

O ENVIO DE MATERIAIS diretamente para a casa do paciente, apesar de ser um processo inovador, não é um processo novo. Essa linha de serviço que chamamos de direct-to-patient é uma linha oficial de trabalho nossa desde 2015, no entanto, a mais de 20 anos são feitas entregas na casa de pacientes. Esse processo adaptado aos estudos clínicos trouxe uma taxa de sucesso superior.

Há uma variedade muito grande de modelos de dispensação para entrega de suprimentos diretamente ao paciente, cada

uma tem necessidades únicas. Por exemplo, para os estudos com problemas de manter os pacientes no estudo, pela diminuição da mobilidade do voluntário ou pela voluntariedade de gerar menor exposição do paciente pelo deslocamento. Realizamos a entrega (direct to patient) em mais de 75 países em 2020. Novas estratégias foram montadas para garantir que a medicação chegasse ao paciente e que continuássemos com os estudos sem ruptura.

O processo de logística chamado patient centricity tem o foco no paciente, justamente para trazer um conforto e uma expansão com segurança. É um processo logístico que deve garantir 100% desse transporte de forma segura, garantindo a confidencialidade do paciente. Para isso ser possível há necessidade de procedimentos específicos, refletindo as realidades regionais, embora global, com equipe bastante especializada e um serviço de atendimento ao cliente.

São processos dedicados, desenhados e validados para entregas direto ao paciente e direto do paciente, ou seja, também retirando materiais no endereço do voluntário de pesquisa. São necessários motoristas bem treinados para garantir que a entrega será feita somente ao paciente ou para pessoas com autorização específica, em horário determinado.

A regulação ainda é bastante frágil para entregas direto ao paciente. A Anvisa emitiu uma nota técnica para regulamentar o processo de entrega de insumos devido a pandemia, enquanto alguns países como Chile e México possuem somente licença de drogaria.

O investimento em horas de treinamento para garantir a sanitização de todo o sistema e sua segurança é muito grande - são algumas centenas de horas de treinamento e reciclagem todos os anos. Em relação a tecnologia, há necessidade de um sistema que faça essa gestão do processo e gere a informação e dispensação de acordo com a necessidade de um estudo clínico, mantendo a confidencialidade no processo de ida ao paciente e também no retorno, além da reconciliação da medicação ao final do estudo.

O monitor também deve ter capacidade de supervisionar todo o processo, podendo fazer intervenção, acompanhando o deslocamento dos insumos passo a passo. Os farmacêuticos dentro desse processo também devem ser treinados. Para o armazenamento do produto há possibilidade de fazer armazenagem de produtos em casa, quando o produto é refrigerado, deve haver uma adaptação para pequenas geladeiras dedicadas, caixas isotérmicas ou sacolas térmicas, dependendo do prazo que essa medicação precisa ser armazenada, sendo que em caso de medicações com refrigeração mais sofisticada, e a depender do país e infraestrutura, podem ser utilizadas geladeiras com GPS, etiquetas termo sensíveis com envio de informação via rádio, ou mesmo sensor de temperatura diretamente dentro das caixas. Há grande variedade do modo de armazenagem do medicamento investigacional, sendo o objetivo maior a armazenagem na casa do paciente de forma bem segura. Embora haja redundância dos nossos sistemas e equipamentos de frio, a fim de garantir segurança no

processo, isso não é algo que pode ser transferido para a casa do paciente.

Nos dias atuais a entrega de insumos direto aos pacientes acontece em todo o Brasil com grande aumento de volume, há inclusive embarques do exterior sendo feitos com entrega direto ao paciente. No futuro, não há limite do que poderemos esperar, sendo que entrega por drone já é uma realidade, com etiquetas avançadas com informação via satélite, embora naturalmente não existe escala neste processo na atualidade, embora entendamos que isso amplia e garante uma cadeia mais segura. Expertise e qualificação é o grande diferencial desta cadeia.

Há muitos estudos descentralizados começando e já com entrega ao paciente desde o início. Essa é uma inovação que vem antes da regulamentação. Precisamos trabalhar conjuntamente com associações para sensibilizar e garantir a implementação destes novos processos, temos todas as condições de sermos exemplo para o mundo.

---



## PROJETO DE LEI DA PESQUISA CLÍNICA (PL7082 /2017) – ONDE ESTAMOS?



FABIO FRANKE

O PROJETO DE LEI 7082/ 17 já é um trabalho de 6 anos, que começou em 2013, com um paciente que já faleceu, e nos colocou em contato com a Senadora Ana Amélia, e que abriu as portas do congresso nacional para o debate tão importante da pesquisa clínica.

Esse PL, resumidamente, traz uma única instancia de avaliação ética, ou seja, retirando a avaliação ética duplicada por parte dos Comitês de Ética e da CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa). A CONEP sai desse sistema,

os centros se tornam regulados e supervisionados por órgãos técnicos, exclui a CONEP e o Conselho Nacional de Saúde da avaliação de ensaios clínicos. Também regulamenta o uso de placebo, regulamenta o acesso pós estudo, acelera avaliação da Anvisa e reduz redundâncias e exigências legais, simplificando regras e processos. A maior agilidade nas avaliações ética e regulatórias é o que precisamos, para diminuir nossos prazos de avaliação de projetos em pesquisa, que ainda ultrapassam 8 meses.

Uma coisa importante quando falamos dos riscos para os estudos clínicos no Brasil: previsibilidade e improdutividade. Qual é o nosso prazo de avaliação de estudos clínicos? Esse prazo é respeitado? É confiável? Outro detalhe importante: projeto de lei tem segurança jurídica, dificilmente as pessoas vão modificar esse sistema.

O sistema nacional de ética e pesquisa, a Conep, ainda vai existir, mas apenas em caráter normativo, consultivo, deliberativo e educativo. Os prazos de avaliação do centro no projeto de lei serão bem regulamentados, no total aqui, entre as aprovações, temos uma média de 70 dias, e isso vai nos colocar em uma posição e prazos competitivos. Então, todos os processos terão que se tornar mais ágeis.

O placebo será utilizado quando necessário, com metodologias científicas, e cada vez menos usamos placebo puro aqui, usamos no protocolo de vacina e não teve problema algum, por isso é importante regulamentar.

Já o fornecimento de medicamento pós estudo ajudará o pesquisador a se planejar antes do seu início. E este fornecimento ou não do medicamento pós-estudo vai ser discutido de acordo com os critérios, e obviamente, respeitando a gravidade da doença, ameaça a continuidade da vida, disponibilidade de alternativas terapêuticas satisfatórias, e se os medicamentos experimentais atendem alguma necessidade médica não atendida, e claro, respeitando a ética, pois obviamente não vamos deixar nenhum paciente desassistido, e isso é muito importante.

A responsabilidade pelo fornecimento de medicamento pós estudo será do investigador, a ser avaliada em cada estudo, embora prevista em projeto de lei a obrigatoriedade desse fornecimento, podendo ser fornecido por até 5 anos. O projeto de lei precisa agora da votação no plenário da câmara. Ele já passou pelo plenário do senado, se aprovado volta a casa de origem, para que seja revisado e segue posteriormente para sanção presidencial.

O PL 7082/17 é a primeira e real oportunidade de se criar um marco legal efetivo para regulamentação da pesquisa clínica no Brasil, haja vista a fragilidade do atual sistema. Estabelece direitos de participantes, pesquisadores e instituições de pesquisa e patrocinadores, e prazos de avaliação do protocolo de pesquisa, ou seja, agrega previsibilidade, algo tão importante num mercado sério e que demanda um padrão de comportamento profissional.

Nossos direitos devem ser consagrados por leis, não por resoluções, como temos agora, que podem ser modificadas a qualquer momento. Com regras claras temos potencial para tornar o Brasil uma referência mundial. Além disso, a pesquisa clínica é a maneira simples e direta de enfrentar o câncer e outras doenças. Todos saem ganhando com o projeto de lei: o paciente, o investigador, a companhia que desenvolve o medicamento e o país.

As vezes recebemos críticas de que o projeto de lei não é perfeito, e sabemos que não é, mas é melhor ter um projeto de lei que destrave a pesquisa, que possa ser um grande avanço aprovado, do que, muitas vezes, o projeto ideal dentro de uma gaveta.

---



## ESTUDOS DE VIDA REAL: COMO TEM SIDO UTILIZADO E VALOR REAL GERADO



GUSTAVO WERUTSK

VÁRIAS INDÚSTRIAS E VÁRIAS CROs estão desenvolvendo estudos de real data ou real world evidence. Na pirâmide clássica da medicina baseada em evidência, embaixo do randomized clinical trials, há o real world data e o real world evidence. Existem várias publicações, algumas um pouco controversas em relação aos resultados, mas em geral parece que os pacientes tratados na prática clínica não vão pior que aqueles pacientes que foram incluídos em clinical trial na mesma indicação, no mesmo tratamento.

A questão principal e que nós começamos a notar nos centros de pesquisa há algum tempo, está relacionado a questão da restrição dos critérios de elegibilidade presente nos protocolos de pesquisa, o que não acontece na vida real. Dados apresentados na conferência mundial de pacientes com câncer de pulmão, mostraram que 65% dos nossos pacientes do dia a dia não eram candidatos aos protocolos de imunoterapia disponíveis. Há algumas instituições fazendo um esforço para que o número de critérios de inclusão ou a ampliação dos critérios de inclusão, sejam semelhantes aos protocolos de tratamento já disponíveis, para que eles reflitam mais a população geral.

Um estudo foi publicado no JAMA Oncology avaliou pacientes com comorbidades e pacientes sem comorbidade, sendo perguntado aos pacientes se o médico comentou de estudos clínicos para sua condição na instituição, se lhes foi oferecido para participar como candidatos a algum estudo ou, pelo menos, discutido sua possibilidade de inclusão. E, por último, se eles chegaram a participar de algum estudo clínico. O paciente com pelo menos uma comorbidade já nem escuta falar em pesquisa clínica, muito menos chega a conversar em mais detalhes.

A ASCO CancerLinQ, é uma iniciativa com o intuito de coletar informações dos pacientes de diversas instituições nos Estados Unidos. A ideia é coletar as informações do dia a dia desses pacientes, como eles são tratados, como é feito o diagnóstico, quanto tempo para o diagnóstico e assim por diante. Apenas 3 a 5% dos pacientes tratados em câncer nas instituições de oncologia entram em estudos clínicos. O que

significa que 95% dos pacientes não estão nesses estudos clínicos, e essa é a importância de gerar esses dados de vida real.

Na América Latina, nós temos dificuldade de entender os dados epidemiológicos da nossa população com câncer: sobre os tipos de câncer, estadiamento, fatores moleculares relacionados a estes pacientes com câncer, como ocorreu o diagnóstico, tempo do diagnóstico ao início do tratamento, e assim por diante. Então nós temos uma ideia muito relativa do que está acontecendo. Gerar dados de real world data nos ajuda a otimizar os estudos clínicos. Em relação à questão epidemiológica é possível monitorar uma doença, um tipo de câncer, quais são os tipos de mutações, por exemplo.

Na nossa região, nós conseguimos verificar que remédio esses pacientes estão usando, por exemplo, no SUS e ver se tem diferença com os usados no convênio e verificar se tem diferença em relação a sobrevida dos pacientes.

Outra situação bem importante é a questão da segurança e de risco. Existem várias medicações nos últimos anos, especialmente em doenças como câncer de pulmão entre outras, com mutações mais raras, onde estudos de fase I e II acabam aprovando a medicação com avaliações em 40 a 60 pacientes. Então é muito importante que as empresas farmacêuticas continuem gerando os dados de vida real, para nós termos uma ideia melhor de qual é a segurança desses pacientes em relação a essas medicações que são aprovadas no modelo fast track.

E por último, a questão de farmacoeconomia, que é fundamental para um país como o Brasil. Aplicar o recurso para incorporar uma medicação em uma situação mais discutível, por exemplo, no Sistema Único de Saúde. Os dados de vida real ajudam a mostrar o tipo de população, a prevalência daquela mutação. O FDA e a EMA já têm guias sobre estudos envolvendo real world evidence e real world data, reconhecendo como fonte de informação. Um exemplo do FDA, que já considera real world data para extensão de indicação de uma medicação ou tratamento, para modificação de dose ou mesmo rota de administração. É possível gerar real world data a partir de prontuários eletrônicos, captando informação de laboratórios de patologias, que têm informações genômicas, a partir de prescrições, de banco de dados do convênio. A ideia é ser muito mais rápido, compartilhando e baixando dados de várias fontes tendo os dados da vida real.

Já real world evidence é quando nós geramos uma evidência, uma informação importante, um desfecho. Por exemplo, mostrar que a medicação está apresentando mais efeito colateral do que verificado no estudo clínico, que para paciente mais velho ela não tem tanto benefício, como no paciente mais jovem, e assim por diante.

Como é que o médico reporta, por exemplo, os eventos adversos no ambulatório de oncologia do SUS ou do convênio? Como é que o médico utiliza a nomenclatura de um evento adverso na vida real? Então vocês imaginem a quantidade de informação que não é padronizada na prática

clínica. E já existe uma iniciativa de várias associações, em busca de um mínimo de elementos, de dados em comum em todos esses prontuários eletrônicos de pacientes para ser possível extrair tudo e analisar, senão temos um completo caos. Isto deixa claro porque gerar real world data não é tão fácil assim como nós imaginamos.

Com a evolução da tecnologia, os pacientes também estão gerando passivamente informações, com um relógio digital, um aplicativo, ou outro dispositivo para saúde. Então existe também muita geração de informação que são dados de vida real, e os cientistas que usam dados perdem 80% do seu tempo limpando o banco e deixando-o interpretável, e 20% do tempo usando estes dados compilados para fazer um relatório.

Para se usar o real world data de várias fontes, os dados precisam ser anonimizados, ser trabalhados em relação a limpeza do banco de dados e qualidade, para depois gerar a informação e os resultados. Um estudo feito no LACOG e apresentado em um congresso internacional de ginecologia, mostrou uma situação de real world data. As pacientes com câncer de colo uterino diagnosticadas no Brasil, um ano depois, diminuem a sua atividade de remuneração, ou elas perdem o emprego, ou não conseguem trabalhar, e assim por diante. Então a questão de gerar real world data não é só da medicação, da sobrevida, têm informações socioeconômicas também que podem ser geradas. Em outro estudo apresentado no congresso mundial de pulmão sobre inibidores de EGFR para câncer de pulmão, nos Estados

Unidos e Europa, essa mutação é em torno de 10% da população, na Ásia, 40%, no Brasil, é 15-20%, sendo que em nosso dado detectamos algo como 7%. Mas no Peru, o mesmo dado foi de 67%.

A inteligência artificial já consegue até nos ajudar a definir o diagnóstico de câncer, quando disponível o anatomopatológico ou até a imagem do câncer de mama. E o que veremos no futuro é que a tecnologia digital em saúde e a inteligência artificial vão ser parte do tratamento do câncer dos pacientes.

Nós precisamos gerar essas informações no Brasil e em toda a América Latina, para entendermos a nossa população e como devemos tratar estas pessoas. Então na verdade, temos uma grande quantidade de informação a ser analisada, que irá auxiliar no diagnóstico dos pacientes e seu tratamento.



## DESAFIOS DA LIDERANÇA EM PERÍODOS TURBULENTOS



**GEOBERT MATIAS**

COMO É QUE OS LÍDERES estão lidando com as adversidades que o mundo pandêmico trouxe para toda a população mundial? Estamos em um processo contínuo de aprendizagem e de descobrimento de coisas novas. E aí a importância de você ter uma pesquisa bem estruturada. Nós vivemos um mundo onde estamos extremamente frágeis, onde a nossa ansiedade em relação ao que vai acontecer no amanhã predomina. Vivemos em um mundo incompreensível, que não sabemos o que vai acontecer amanhã ou daqui a um ano. Toda essa situação de incerteza, de insegurança, gera medo nas pessoas e um impacto muito negativo.

Imagina só como é que foi para as pessoas da linha de frente, dos centros de pesquisa, dos centros de coleta, das clínicas conseguirem enfrentar algo que era desconhecido no mundo inteiro? Como me preparar, como me proteger, como não levar isso para dentro da minha casa? E essas são questões que extrapolam um pouco o conhecimento puramente técnico. Nos treinamentos de liderança, tão importante quanto o conhecimento técnico, é entender o estado emocional seu e da sua equipe. Muitas vezes, os alertas estão presentes, mas as pessoas não enxergam este sinal.

Nós vivemos em um mundo onde a nossa maior preocupação não é o que, mas o quando as coisas vão acontecer. E os líderes precisam usar mais a sua capacidade de conexão, não só físico, mas também mental, emocional e espiritual junto aos seus colaboradores. Entender o estado emocional desses colaboradores diante desses momentos críticos é tão importante quanto a cobrança de resultados em momentos de normalidade. O líder, ele precisa se autoavaliar, ter um autoconhecimento sobre as suas limitações, para que ele consiga trabalhar isso junto as suas equipes.

Hoje, os líderes têm esse desafio: conseguir identificar as fraquezas do seu grupo e entender como trabalhar estas fraquezas de forma que isso não comprometa o resultado da equipe. Não dá para ser mais ou menos bom, ou seremos engolidos pelo mercado e pela concorrência. O líder tem esse papel de trazer o melhor das pessoas no seu dia a dia, diante de tantas incertezas. A tecnologia contribui para este desafio.

No mundo real, a liderança acaba sendo envolvida em processos, em avaliações técnicas e acaba deixando de olhar para as pessoas que estão ao seu lado. E que são justamente as pessoas que, de fato, vão trazer os resultados necessários para a empresa. E os líderes precisam trabalhar um modelo mental que se resume em 4 pontos principais:

**Executar um propósito claro**, ou seja, ele precisa construir junto com a sua equipe o motivo pelo qual a equipe está naquela jornada.

**Desenvolver sua capacidade de liderança**, essa busca de esclarecer o propósito do líder e da equipe, para que, de fato, essas incertezas que estão sendo identificadas, que são características na mudança permanente, sejam minimizadas. Para que você possa ter maior segurança e ancorando a inteligência emocional das pessoas em algo mais sólido, do que simplesmente previsões do que pode ou não acontecer no futuro.

**Estabelecer uma visão de futuro**, mesmo dentro de tantas situações de risco, definir um caminho de onde nós podemos chegar, mesmo que seja um caminho que possa ser reformulado. Ter uma direção ou norte. E quanto maior for o ambiente de risco dos colaboradores, maior a necessidade de uma visão de futuro positiva. Construir junto às equipes uma visão mais otimista do que vem pela frente. E não corroborar com informações ou com cenários que são até, muitas vezes, extremos à realidade que nós enfrentamos. Precisamos ser ágeis nos processos de decisão, não podemos perder tempo

com a incerteza, nós precisamos construir protótipos. Vamos fazer os testes em uma dimensão menor. É possível escalar uma iniciativa a partir de informações consolidadas e pesquisadas.

O líder precisa ter esta segurança de tomar uma decisão de uma forma rápida, mesmo diante da incerteza, ouvindo sempre a sua equipe, sabendo que a melhor fonte de informação são as pessoas que estão na linha de frente. Essas pessoas elas precisam ser escutadas, e isso é muito importante para a equipe e para que o processo decisório seja tomado de uma forma mais assertiva.

**Praticar constantemente a comunicação:** o gestor precisa ter uma frequência de comunicação, ele precisa não só falar de trabalho, mas falar de outras coisas de forma a se aproximar da equipe. O líder precisa extrair o melhor de cada um dos colaboradores.

Hoje o líder tem que planejar, executar, experimentar coisas novas e aprender com isso. De forma que ele tenha condições de discutir novas questões e executar a prototipação de novas iniciativas ou soluções.

Somente o líder que tem como objetivo o desenvolvimento contínuo, como uma meta de vida, só assim ele vai conseguir engajar, inspirar as pessoas a compartilhar sua melhor versão no seu dia a dia.

The background is a solid blue color. On the left side, there are several overlapping, irregular white line drawings that resemble hand-drawn shapes or outlines. In the center, the text 'CLINICAL RESEARCH SUMMIT' is written in a bold, black, sans-serif font. Below it, the text 'dia 02 | 19 de agosto de 2021' is written in a smaller, black, sans-serif font.

**CLINICAL RESEARCH SUMMIT**  
dia 02 | 19 de agosto de 2021





## APROVAÇÕES REGULATÓRIAS EM TEMPOS DE PANDEMIA: AVANÇOS E EXPECTATIVAS FUTURAS



**CLAUDIOSVAM  
MARTINS ALVES  
DE SOUSA**

NA ATUALIDADE, A RDC Nº9 de 2.015 é a principal resolução da pesquisa clínica do ponto de vista regulatório e se refere aos projetos de pesquisa que tenham como finalidade o registro ou a modificação de registro de medicamento. Dentre os documentos solicitados ou requeridos pela RDC, temos o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), que é um conjunto de documentos, dentre os quais se encontra a brochura do investigador, o plano de desenvolvimento, o protocolo clínico, ou seja, é um Dossiê Específico de Ensaio Clínico que contém todas as informações relacionadas à qualidade, produção, estabilidade do insumo

farmacêutico ativo (IFA) e do produto investigacional. A RDC 9/2.015 define o prazo de 90 dias para a primeira manifestação da ANVISA para todas as pesquisas clínicas, exceto, nas situações de desenvolvimento nacional, desenvolvimento de produtos biológicos, incluindo as vacinas e, também, o desenvolvimento clínico em fase I ou fase II, que nesse caso, ao invés de 90 dias, são 180 dias dada a complexidade da análise desses dossiês.

Um segundo regulamento importante é a RDC Nº 204/2.017, que tem sido muito utilizada desde o início da pandemia, pois se refere ao enquadramento na categoria prioritária de petições, ou seja, ela permite que atendidos alguns critérios, que a análise seja priorizada. A RDC 204 aplica-se, por exemplo, a todos os produtos de desenvolvimento nacional, a produção nacional do medicamento experimental, todas as etapas, aqueles produtos que integram o Programa Nacional de Imunização (PNI), os produtos estratégicos para o SUS, desde que sejam geradas a partir de parcerias de desenvolvimento produtivo, que é um programa do Ministério da Saúde, os desenvolvimentos de medicamentos para doenças negligenciadas emergentes, emergências médicas em Saúde Pública ou condições sérias debilitantes nas situações em que não houver uma alternativa terapêutica disponível. Nestes casos ocorre a priorização da análise do protocolo clínico e DDCM, como tem sido recentemente com as pesquisas clínicas para COVID-19. Também se aplica à 204/2.017 aqueles ensaios com populações pediátricas e ensaios clínicos de Fase I conduzidos exclusivamente em território nacional. A RDC 204/2.017 estabelece um prazo de 45 dias para a primeira manifestação da ANVISA, embora no

caso dos protocolos clínicos de COVID, todos foram priorizados e os prazos foram muito menores do que 45 dias.

Um terceiro marco regulatório muito importante para priorização de análise, é a RDC 205/2.017 que estabelece um procedimento especial para medicamentos para Doenças Raras, são 2 os principais critérios para o enquadramento de um desenvolvimento clínico na RDC 205: deve se tratar de uma condição/doença séria debilitante e que o medicamento experimental altere de forma clinicamente significativa a evolução ou possibilite a remissão da doença. Para efeito de classificação, a doença rara é aquela que na proporção de 6,5 pessoas a cada 10.000 indivíduos, ou 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos. Nesse caso, o prazo para manifestação da ANVISA é de 30 dias para conclusão da análise, exceto se houver a necessidade de complementação de documentos, o que nós chamamos de exigência técnica, nesse caso o desenvolvedor tem 30 dias para cumprir essas exigências e a ANVISA tem mais 30 dias para a avaliação dessas novas informações.

Com o advento da pandemia que ainda estamos enfrentando, em março de 2020 emitimos uma primeira nota técnica, e logo na sequência, emitimos uma orientação de serviço, a OS 81 de abril de 2020. Essa OS foi muito importante, porque ela instituiu o comitê COVID-19, com a responsabilidade de avaliar todos os estudos clínicos, os pedidos de registro de medicamentos, as mudanças pós-registro relacionadas a prevenção ou tratamento da COVID-19. Essa OS estabeleceu um prazo muito desafiador de 72 horas para conclusão após submissão formal. Para

conseguir fazer isso, foi preciso estabelecer uma dinâmica de trabalho e fazer uma avaliação prévia; as empresas encaminhavam os documentos previamente por e-mail ou em outras plataformas para que nós conseguíssemos fazer uma avaliação, tivemos várias reuniões de discussão dos documentos com os patrocinadores, a fim de auxiliar na instrução documental, de modo que o processo fosse submetido somente após um alinhamento inicial de instrução, para que as dúvidas de ambos os lados fossem dirimidas.

De modo que todas as notas técnicas emitidas no início de 2020 tiveram como objetivo promover as adequações necessárias em face do momento de pandemia que nós estávamos vivenciando. Naturalmente, muitos estudos clínicos começaram a ser afetados, não só por conta das restrições de circulação das pessoas, dos próprios participantes e profissionais que não conseguiam acessar os centros de pesquisa. De forma que os protocolos de pesquisa precisavam ser alterados, e essas alterações precisavam ser aprovadas muito rapidamente. As restrições de voos afetaram também a importação dos produtos de investigação, e essas notas técnicas vieram justamente para poder fazer essas adequações, desde então estamos reinventando a regulação a cada dia.

Outra medida regulatória importante no período foi a edição de um Manual de Modificações e Emendas, o manual já era um instrumento que nós utilizamos, mas foi preciso fazer algumas adequações também, ampliando um pouco mais para que outras petições pudessem ser implementadas de imediato, não necessitando da anuência da ANVISA.

Outra medida regulatória ocorrida no final de 2020 foi a publicação da RDC 449, que permitiu que o registro do estudo clínico em base de dados pudesse ser feito posteriormente ao comunicado de início do estudo. Outra medida importante da RDC 449 foi estabelecer a possibilidade de inspeção remota, visto que naquele momento obviamente não era possível fazer as inspeções presenciais.

Já em 2021, outras medidas regulatórias incluíram as publicações de 2 orientações de serviço, a orientação 103 de junho 2021, que prevê um reconhecimento dos protocolos incluídos no plano inicial de desenvolvimento e que não estavam previstos anteriormente, desde que fossem para doenças raras, COVID, excetuando as vacinas. Além disso, definiu critérios claros para mudanças substanciais e não substanciais, reduzindo drasticamente o tempo de análise. O critério para que se faça o enquadramento na OS 103 é que esse dossiê petitionado já tenha sido aprovado por uma agência membro fundador ou permanente do ICH. Uma outra OS que complementou a 103 foi a OS 104, em substituição a orientação 88 de 2020. Assim a OS 103 trata dos protocolos clínicos e emendas e a OS 104 trata da parte de qualidade, embora o racional seja o mesmo que a 103.

Em nossa avaliação, apesar da pandemia, a entrada de novos protocolos se manteve praticamente inalterado e até com altas. Nesse período de março de 2020 a agosto de 2021, foram submetidos 305 novos protocolos clínicos, 253 foram liberados, sendo que 107 protocolos se referiam a projetos envolvendo COVID-19 e 101 foram liberados. As emendas

aos protocolos clínicos também se mantiveram com comportamento muito parecido, no mesmo período tivemos a submissão a ANVISA de 274 novas emendas a protocolos clínicos, com liberação 232.

As expectativas futuras mostram muitos aprendizados e novos desafios, alguns desafios que já existiam e outros que surgiram durante a pandemia. Um deles é a revisão da RDC 9/2015, inclusive para poder considerar na revisão as novas diretrizes do Projeto de Lei 7.082 em tramitação no Congresso Nacional, do qual temos participado intensamente das discussões. É uma RDC bastante grande, então nós tentaremos adotar uma estratégia de revisão por partes, focando naquelas partes que nós sabemos que tem um impacto mais relevante na redução de prazos. Temos como expectativa futura ainda a recomposição dos recursos humanos a fim de resolvermos a questão do passivo aguardando análise.

Já era uma prática a ANVISA trabalhar com transparência, e isso foi intensificado ainda mais nesse período de pandemia por razões óbvias, no qual a pesquisa clínica esteve muito em evidência, com divulgação quase que em tempo real de todas as ações. Temos um relatório de atividades publicado anualmente e na pandemia passamos a publicar um boletim mensal, trazendo informações importantes da área, além da página da ANVISA com informações sobre estudos clínicos para COVID-19 e a situação de cada projeto de pesquisa.



## VACINAS COVID-19: IMUNOGENICIDADE NA POPULAÇÃO BRASILEIRA



**BRUNO FILARDI**

SEGUNDO DADOS do Ministério da Saúde, temos um perfil muito heterogêneo de vacinação no país, nos primeiros meses de pandemia foi administrado Coronavac, sendo que estas primeiras doses de Coronavac foram aplicadas na população de mais alto risco, ou seja, idosos e profissionais da saúde. Posteriormente vieram vacinas como da AstraZeneca, Pfizer e Janssen.

Um estudo da Nature publicado recentemente demonstrou a existência de correlação da atividade de anticorpos neutralizantes e eficácia clínica de uma vacina. Este é um

conhecimento já antigo de outras patologias, algo já estabelecido nos casos em de infecções agudas e de imunidade duradoura, como sarampo, e agora com a COVID-19. Assim, quando temos um título de anticorpo neutralizante em torno do score um, conseguimos estabelecer uma correlação estreita com a atividade de vacina, e consequentemente eficácia da vacina.

Nós sabemos que o sistema imune é muito mais complexo que somente a titulação de anticorpos, conhecemos as células T CD8 citotóxicas, as células T CD4, grandes reagentes quando está presente uma infecção aguda, mas também temos vários outros tipos de resposta imune, como os títulos de anticorpos neutralizantes que são um bom marcador preditor do restante da imunidade, isso já está relativamente bem estabelecido. Então notamos que há diferença entre primeira e segunda dose, ou seja, quanto maior o tempo entre primeira e segunda dose, nós sabemos que a imunidade melhora, o efeito imune melhora.

Com a vacina Coronavac, construída com plataforma de vírus inativado, há muito menor estimulação de linfócitos T CD8 citotóxicos, e o antígeno é apresentado por uma via externa da célula, não sintetizado dentro da célula. E a Coronavac foi administrada para a população de maior risco, com a intenção de proteger esta população mais vulnerável.

Para tentar entender um pouco melhor se há um decréscimo de eficácia ou efetividade nessa população idosa, foi realizado um estudo observacional pela equipe do Júlio Kuroda, equipe

da Fiocruz, demonstrando que existe a imunossenescência, um efeito já conhecido, ou seja, quanto mais idosa é a pessoa menor a efetividade e menor capacidade de gerar imunogenicidade, consequentemente, as vacinas são menos eficazes nessa população.

Assim, percebemos uma clara e indiscutível tendência à menor efetividade das vacinas para COVID-19 na população idosa, quer seja para doença sintomática, hospitalização ou mortes. E somado a isso há o problema das variantes, ou seja, as quais apresentam alteração na composição química da proteína de superfície do SARS-COV-22, produzindo maior tendência a ocorrer uma evasão imune. A variante Delta do SARS-COV-2, por exemplo, possui um certo ganho biológico, com carga viral mais alta que a média e maior tendência a evasão imune.

Atualmente as 2 principais variantes do SARS-COV-2 são a P1 e a delta, e já se sabe que ambas são capazes de evadir parcialmente aos anticorpos gerados pela vacina Coronavac.

De modo que, aqui no Brasil nós temos a seguinte situação: a população idosa que é mais suscetível à doença grave, que foi vacinada com a plataforma de vírus inativado, de acordo com a própria limitação da plataforma, a Coronavac acaba suscitando uma resposta imune um pouco mais baixa que as outras vacinas de plataforma mais modernas. Foi uma ótima estratégia ter apostado em uma vacina de vírus inativado, até porque nós não sabíamos se as outras vacinas de plataformas mais modernas iriam funcionar, teriam efeitos colaterais mais

graves. Enfim, a Coronavac veio sim ajudar muito e, com certeza, salvou muitas vidas, mas essa população é um pouco limitada e com certeza nós podemos fazer mais por essa população.

Um outro problema que temos aqui é o uso indiscriminado de testes para avaliar os anticorpos neutralizantes, embora eles não sejam adequados para medir anticorpos neutralizantes. Esses testes são do tipo ELISA, que medem anticorpos pelo sítio de ligação da proteína de superfície do vírus, chamada Proteína S, cujo mecanismo é propiciar a internalização do material genético do vírus, e a única proteína exposta a anticorpos. Então esse teste fez o seguinte: pega essa porção da Proteína S que tem mais ou menos 180 kDa, fixa em uma placa de ELISA e tenta se medir o sítio de ligação utilizando os anticorpos do paciente. Se você tiver algo no seu sangue que impeça a ligação desse pedacinho da Proteína S, esta ligação não acontece, ou seja, isto não é um teste de anticorpo neutralizante. O anticorpo neutralizante é feito com ensaio de vírus vivo, onde você realmente mimetiza a infecção in vivo, você tem uma célula que expressa a ACE2 e o vírus vivo vai internalizar na célula. Então, não sabemos se esse exame comercial guarda uma boa correlação com o verdadeiro teste dos anticorpos neutralizantes.

Em resumo, a Coronavac é uma vacina menos imunogênica pela própria característica da plataforma utilizada, sendo menos imunogênica e eficaz que a vacina da AstraZeneca e da Pfizer, e além disso nós temos o uso indiscriminado de um

exame para o qual se atribui equivocadamente medir os anticorpos neutralizantes.

Tentando responder a estes questionamentos, estamos iniciando um estudo clínico, no qual nós queremos randomizar idosos acima de 60 anos para receber uma 3ª dose de reforço, um braço receberá a vacina AstraZeneca e um outro braço a Coronavac, e planejamos realizar a avaliação padrão ouro de anticorpos neutralizantes com vírus vivo, além da imunidade celular com linfócitos T CD4, imunidade celular com ensaios de citotoxicidade de linfócitos T CD8 para todas as variantes dessa população, antes de receber o reforço vacinal da 3ª dose e depois de receber.

Nós desenhamos esse estudo, e por mais que seja um projeto não muito grande, na hora que você vai executar o empreendimento todo é algo complexo. Fazer um estudo bem feito, seguindo todos os passos da norma das boas práticas em pesquisa, e garantir a segurança do projeto, um grupo sozinho de pesquisadores que não está habituado, é muito difícil fazer. Na prática, executamos muitos estudos que a indústria traz, então você inclui pacientes, eventualmente é Investigador Principal ou subinvestigador do estudo, mas para um estudo de iniciativa do investigador foi fácil perceber que sem a ajuda de uma empresa profissional, como a Inovatie, nós não conseguiríamos fazer. Hoje mesmo tivemos uma reunião com a empresa, na qual discutimos todos os fluxos de atividade. Sem o apoio técnico ao pesquisador que teve a ideia, esses estudos mais complexos, que são poucos realizados no Brasil, não porque faltam pesquisadores bons

ou pessoas extremamente competentes, é muito difícil uma boa execução. A pesquisa clínica no Brasil ainda não é vista como algo profissional, a esmagadora maioria das pesquisas feitas no Brasil são realizadas em ambientes universitários, fora do país não é assim. Então a mensagem final aqui é agradecer a Inovatie pelo apoio, pelo trabalho em conjunto, pela parceria e deixar a mensagem para todos que, se você tiver uma boa ideia, com certeza com as pessoas certas, nós conseguimos ir adiante.



## FARMACOVIGILÂNCIA DAS VACINAS COVID-19: ATUALIZAÇÃO E DESAFIOS



HELAINÉ CAPUCHO

OS DESAFIOS DA PANDEMIA determinaram um momento especial para a Farmacovigilância. Há desafios importantes, nós temos que dar respostas rápidas, mas também se criou uma grande oportunidade. Estamos diante de uma doença nova, nós temos aprendido a tratá-la, até a preveni-la, mas enfrentamos novas variantes, informações inovadoras a todo tempo, e precisamos continuar aprendendo e evoluindo. Os estudos foram executados muito rapidamente, sem perder de vista a qualidade, no entanto, gerando uma exposição mais curta dos voluntários de pesquisa ao produto em investigação, determinando que, alguns eventos adversos,

principalmente os raros e os dependentes do tempo, a identificação destes eventos tiveram sua captação comprometida antes do registro do produto.

Outra situação é o ciclo de vida da tecnologia abreviado. Normalmente temos a incorporação de uma tecnologia pelos serviços de saúde privados, caso comum para as vacinas, e posteriormente a incorporação no SUS com distribuição maciça a população, enfim, esse ciclo de vida acabou sendo abreviado, e isso aumentam os riscos e nós precisamos então de uma farmacovigilância muito atuante.

Nesse momento, o mundo inteiro está olhando para os mesmos produtos, então a tendência é que nós consigamos ter informações mais rapidamente acerca do desempenho na vida real, sobre a efetividade e segurança das vacinas, além do uso em populações não estudadas. Então, isso faz com que haja mais informações mais rapidamente e eventos raros são encontrados muito rápido, como a síndrome trombótica com as vacinas de adenovírus, que surgiram em três meses de uso. Foi possível encontrar a relação de um evento adverso entre milhares de vacinados no início do ciclo de vida, porque nesse caso todo mundo está utilizando ao mesmo tempo e em populações diversas.

Há 20 anos o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos colabora com a Organização Mundial da Saúde e com a Monitorização de Medicamentos e vacinas, além de se utilizar das informações fornecidas pela OMS e

outros países para tomar decisões. E todas as vezes antes de um produto ser registrado, ter autorização de uso emergencial, nós fazemos uma avaliação dos relatos ocorridos outros países, qual o perfil de segurança desse produto em outros países, o que tem acontecido, há algum evento não está previsto em bula que tenha sido notificado? Então, isso entra, por exemplo, no plano de gerenciamento de riscos do produto.

É importante ressaltar que toda tecnologia tem riscos, sendo que os benefícios devem superá-los. Falar sobre eventos adversos é um grande desafio, os eventos adversos são compartilhados nas redes sociais com muita rapidez, e muitas vezes não chegam até a ANVISA como notificação de evento adverso, mas como informações de mídia ou de redes sociais.

A Farmacovigilância é uma ciência. Temos que ter cuidado ao expor uma população a uma medicação, em especial populações vulneráveis como gestantes por exemplo. Vou dar o exemplo: em 2019 tivemos um questionamento da sociedade técnico-científica de Ginecologia questionando o alerta da ANVISA em relação a Ondansetrona, pois a farmacovigilância por meio da detecção de sinais e monitorização pós-mercado, verificou que existia uma possível relação entre o produto e a má-formação em recém-nascidos, embora não houvesse evidência científica disponível sobre o assunto. Neste caso, não podemos fazer uma experimentação para verificar se é isso mesmo ou não, isso não seria ético.

Da mesma forma, nenhuma vacina é isenta de risco, então nós temos que gerenciá-los, buscar minimizar ocorrências de eventos adversos, para diminuir o risco de dano. Esse tipo de iniciativa tem que acontecer dentro do plano de gerenciamento de riscos que o detentor de registros elabora e que a ANVISA aprova e monitora. Um exemplo de como foi feito com miocardite com vacina de RNA, o Brasil recebeu o primeiro lote da Pfizer no dia 29 de abril e começou a administração mais ou menos no dia 1º de maio. Em 10 de junho o CDC nos Estados Unidos divulgou dados sobre suspeita de miocardite com as vacinas tanto Moderna quanto Pfizer, nós então começamos a monitorar e verificamos que não tínhamos nenhuma notificação no Brasil sobre miocardite, embora com milhões de vacinados com Pfizer no Brasil. Então, nós fizemos uma reunião com a Sociedade Brasileira de Cardiologia para poder identificar estes eventos, pois se não é possível evitarmos miocardite, que ela seja identificada e tratada a tempo visto que tem um bom prognóstico. Até o momento não tivemos nenhum óbito por miocardite relacionado a vacinação contra a COVID-19. O FDA fez a atualização dos casos em 26 de junho e nós optamos também, assim como FDA, incluir em bula essa alteração, incluindo a miocardite para advertências e precauções. Fizemos também a publicação de um alerta, divulgando sobre o risco de miocardite relacionado a vacina RNA, com o intuito de disponibilizar mais informações e tranquilizar a população, o que não é uma tarefa fácil, pois precisamos comunicar riscos sem alarmar a população, de tal forma que ela não deixe de se vacinar.

A ANVISA tem conversado com especialistas, estamos com um movimento de sociedades técnico-científicas nos apoiando na divulgação da Farmacovigilância. Precisamos obter informações qualificadas sobre os eventos adversos aqui no país e devemos comunicar esse risco sem prejudicar a adesão a vacinação e, claro, responder rapidamente às necessidades da população de acordo com o contexto epidemiológico que nós estamos vivendo. E, importante reforçar, até o momento, a relação benefício-risco favorável para as 4 vacinas aprovadas pela ANVISA contra COVID-19 até agora, desde que utilizadas dentro do previsto em bula.



## ESTUDOS CLÍNICOS ENVOLVENDO VACINAS COVID-19: DESAFIOS NO CENTRO DE PESQUISA



**ALEXANDRE VARGAS  
SCHWARZBOLD**

QUANDO O ESTUDO de vacina contra a COVID-19 da AstraZeneca/Oxford iniciou em nosso centro de pesquisa, tínhamos uma estrutura de pesquisa clínica montada com 10 anos de existência e a unidade de pesquisa clínica tinha uma equipe pequena. A maioria dos centros que participaram tinham experiência limitada com estudos de vacinas, em especial com um volume tão grande de pacientes.

Baseado nesta experiência, trouxe aqui pontos importantes do aprendizado vivenciado com estes estudos de vacina contra a COVID-19:

1º - Dimensionamento da equipe é muito importante para lidar com grande volume de trabalho.

2º - Cada um tem um papel demandando profissionais com perfis diferentes, e nós trabalhamos no projeto com uma equipe de cerca de 50 pessoas, sendo que todas tem que ser treinados em Boas Práticas Clínicas, tem que estar habituadas ao rigor da pesquisa. Isso tudo demanda um processo de recrutamento com uma boa definição dos perfis necessários do colaborador.

3º - Estrutura física, para isso nós tivemos que contar com consultorias externas, porque só quem teve experiência com estudos tão grandes e tempo tão curto para dar resposta para nos ajudar nesta estruturação. A estrutura física é chave para o funcionamento e fluxo dos participantes. A demanda de espaço é tão grande que é improvável que um hospital ceda uma estrutura para essa finalidade.

4º - Outro aspecto é a quantidade de insumos em tempo rápido. Abruptamente tivemos uma demanda muito grande de insumos, em especial laboratoriais, e nós precisávamos de fornecedores para isso. Também precisamos de outros materiais como equipamentos, centrífugas refrigeradas, freezer, etc.

5º - Elaboração de procedimentos operacionais e outros documentos. Trabalhamos com mais de 50 documentos, muito diferentes do que temos para toda unidade de pesquisa. Uma padronização é fundamental, padronização de

todos os passos, que vai além dos procedimentos padrões da instituição.

6º - Equipe treinada e alerta voltada para vigilância de sintomáticos, pessoas que porventura apresentem sintomas de síndrome gripal, porque nós precisamos analisar eles do ponto de vista de definição diagnóstica e, é claro, de vigilância da vacina.

7º - E, por fim, o desafio do tempo de resposta, pois fazer um estudo de vacina de milhares de pessoas em 3 semanas ou 4 semanas, sem erro nenhum do ponto de vista de procedimento foi um grande desafio para a equipe. O planejamento deste organograma talvez seja a principal fase do planejamento.



## NOVOS MODELOS DE DESENHO DE ESTUDO E DESAFIOS PARA UMA MELHORIA DA PRODUTIVIDADE EM P&D



**JULIANA POLACHINI DE CASTRO**

O DESENVOLVIMENTO de novas terapias tem sido tradicionalmente realizado através de estudos clínicos com desenhos de fases I a IV, que vão aumentando de complexidade, duração, tamanho amostral, conforme esse desenvolvimento caminha. Esse formato fixo de desenho possui várias desvantagens, entre as que nós podemos citar estão o tempo longo para finalizar esse desenvolvimento e a molécula chegar ao mercado, o alto número de participantes que é necessário de serem incluídos, os desenhos são muitas vezes inflexíveis, necessitam de várias aprovações regulatórias e isso acaba tendo um impacto no custo do desenvolvimento

dos novos tratamentos. Atualmente, esse modelo fixo vem sendo substituído por novas formas de avaliar a segurança e eficácia de novos tratamentos, entre os novos desenhos de estudo estão os adaptativos, com a inclusão de metodologia estatística que permite a modificação de um ou mais elementos do desenho, com uma análise interina previamente planejada, de forma que não prejudique integridade do estudo. Essas modificações não são para corrigir desenhos mal formulados de estudo, pelo contrário, todas as regras precisam estar previamente especificadas no protocolo. É preciso se determinar o que pode ser adaptado e quando essa adaptação ocorrerá. Existem várias abordagens possíveis de adaptação indo de menor complexidade como alteração de critério de elegibilidade de estudo ou tamanho amostral até uma maior complexidade como, por exemplo, os modelos de randomização adaptativa.

O desenho de Fase II/III integrado é um desenho muito utilizado para doenças raras, no qual com uma única aprovação regulatória, temos inicialmente a Fase II tradicional de um estudo clínico, e após uma análise interina dos dados, o projeto segue automaticamente para a Fase III. Não sendo necessárias novas aprovações éticas.

Já os Protocolos Mestre não são exatamente desenhos adaptativos, e são muito utilizados em oncologia, pois permitem o tratamento de doenças ou grupos de pacientes através de um único ensaio clínico abrangente. Temos 2 tipos de protocolo mestre: guarda-chuva e a cesta. O modelo guarda-chuva permite a abordagem múltipla dentro de uma

única doença, por exemplo, mutações em câncer de mama, que podem responder de forma diferente a um tipo ou outro de tratamento. Frequentemente, os protocolos guarda-chuva podem envolver vários patrocinadores, vários tratamentos e uma única doença.

Em contrapartida, os protocolos do tipo cesta são frequentemente vistos como estudos paralelos de Fase II, onde várias doenças que compartilham o mesmo biomarcador serão avaliadas para um mesmo tratamento. Os protocolos cesta envolvem geralmente um único patrocinador, um único medicamento e várias doenças ou subtipos de doença.

Entre as vantagens dos estudos adaptativos eles são mais informativos, necessitam de um menor número de participantes, mais pacientes são tratados em braços mais efetivos, possuem um menor tempo de conclusão, menor quantidade de aprovações regulatórias, desenho flexível e, provavelmente, podem levar a uma redução dos custos. Em relação às desvantagens, os estudos adaptativos necessitam de um planejamento inicial muito maior, as características operacionais são complexas, e existe a necessidade de melhor quantificação dos riscos estatísticos. É preciso que tudo seja muito bem planejado para que os resultados finais sejam confiáveis.

Outro aspecto importante, a cada dia mais a tecnologia na área da saúde está permitindo que as empresas alterem a forma de capturar os dados nos estudos clínicos para formas

mais ágeis e mais focadas no paciente, com o uso de dispositivos móveis diversos, e os dados são obtidos diretamente no dia a dia do paciente. Fundamental selecionar dispositivos que façam uma medida de forma consistente e que sejam suficientemente validados para que os resultados sejam aceitos pelas agências reguladoras. E a cada dia, temos mais parâmetros medidos através da tecnologia digital.

Outro ponto inovador são os estudos in-silico, nos quais você pode analisar uma molécula em vários pacientes virtuais em poucos minutos, fornecendo agilidade e eficácia ao processo. Um estudo in-silico é definido como o "uso de simulação computacional individualizada no desenvolvimento ou avaliação de um produto medicinal ou dispositivo médico". Para que o estudo in-silico aconteça, são construídos modelos a partir de dados de farmacodinâmica e farmacocinética, captados a partir de dados gerados ou evidências científicas disponíveis. Para se construir um modelo de fisiologia humana que reflita órgãos, tecidos, processos fisiológicos e metabólicos, que possam estar envolvidos na resposta fisiológica a um estímulo farmacológico, é preciso criar modelos que sejam muito bem validados e que considerem tanto as propriedades do organismo, quanto as propriedades da medicação, a interação da droga - organismo e propriedades da formulação em estudo específico.

As vantagens dos estudos in-silico são que eles podem ser utilizados para extrapolar o conhecimento gerado nos estudos pré-clínicos, os efeitos de novas drogas ou opções de tratamento são representados em um ambiente virtual sem

consequências reais para os animais ou para os seres humanos, são muito importantes no início do desenvolvimento de uma nova molécula, onde ainda os padrões de segurança são incipientes.

### **Os desafios da P&D, divididos em etapas:**

- Protocolo de pesquisa precisa ter delineamentos mais inteligentes, de qualidade e pensados para pacientes reais. Os critérios de inclusão e exclusão precisam ser rígidos o suficiente para que se tenha segurança naquele desenvolvimento clínico, mas não tão extremos a ponto de dificultar a inclusão ou de que os dados daquela pesquisa não sejam replicáveis no mundo real. Precisam ser objetivos em relação ao que se quer responder, quanto mais precocemente o desfecho com foco no paciente é introduzido nessa cadeia, mais agilidade, adesão e facilidade na condução do estudo.
- Em relação ao gerenciamento dos estudos, há desafios na inserção da coleta direta de dados nos estudos clínicos, mas precisamos padronizar como isso vai ser realizado. É necessário fazer coleta dos dados relevantes, quantos dados nós coletamos num estudo que muitas vezes vão para o lixo e não servem para nada.
- Gerenciar a cadeia de logística com grande quantidade de parceiros e complexidade dos dados é outro desafio. As empresas que oferecem uma visualização integrada de todas essas plataformas sairão na frente com preferência dos patrocinadores de estudos.

- O armazenamento seguro de dados e gestão da tecnologia da informação são um desafio quando você introduz todas essas novas tecnologias.

- Precisamos ajudar os centros de pesquisa a criar novas formas de supervisionar o estudo e interagir com o participante no ambiente virtual. Temos grandes desafios a frente. A pesquisa clínica caminha para adotar novas tecnologias e novas ferramentas para criar terapias que melhorem a qualidade de vida dos pacientes, com mais segurança, e de maneira inovadora e econômica.

---



## ME TORNEI O PACIENTE: A EXPERIÊNCIA DE UM PROFISSIONAL DE PESQUISA CLÍNICA COMO PARTICIPANTE DO ESTUDO



MARK SORRENTINO

MEU NOME É MARK SORRENTINO, sou chefe de dois centros de excelência na ICON, um deles um centro de desenvolvimento clínico pediátrico e o outro um centro de vacina e doenças infecciosas emergentes. Eu comecei como técnico de emergência médica e trabalhei em ambulâncias, fui para a escola de enfermagem e passei a trabalhar na UTI pediátrica como enfermeiro. Meu próximo passo foi me tornar médico, sabendo que eu queria trabalhar com cuidados intensivos pediátricos. Trabalhei por alguns anos em um grande hospital infantil em Washington, intensivista pediátrico. Enquanto eu estava lá, aprendi um pouco sobre

pesquisa clínica. E posteriormente, trabalhei diretamente na área de pesquisa clínica como diretor médico, e aprofundei meu conhecimento sobre como conduzir e desenvolver estudos clínicos. Todo esse caminho fez sentido para mim, o que não fez sentido para mim foi eu me tornar um paciente.

Então, há cerca de 1 ano atrás, apareceu um linfonodo um pouco dolorido no meu pescoço, com volume um pouco aumentado e que não ia embora. Realizei uma tomografia computadorizada que mostrou que este era um linfonodo com suspeita de câncer. Então eu fiz uma biópsia e a biópsia foi positiva para câncer. Essa não era a notícia que eu esperava, precisei marcar consultas com oncologistas, radioncologistas e cirurgiões. E percebi que precisava criar um plano de ação.

Uma vantagem que eu tive foi que meu oncologista, por acaso, era o chefe do programa de estudos clínicos no hospital, ele soube imediatamente que havia um estudo clínico para o qual eu poderia me candidatar. Claro, como pesquisador clínico, eu esperava que eles me apresentassem essa opção. E eu estava muito animado por haver um estudo que estava aberto e eu pude me inscrever. E foi aí que me tornei um paciente e comecei a interagir com uma equipe de pesquisa clínica.

A primeira ação foi a leitura do formulário de consentimento, que tinha cerca de 15 páginas. Não foi o formulário de consentimento mais longo que já vi. Mesmo sabendo tanto quanto eu sei, sendo alguém que ajuda a escrever consentimentos para pacientes, não li todo o meu formulário

de consentimento. Estava impresso, não era um documento eletrônico e eu achei um tanto desafiador entender, especialmente, o cronograma de avaliações, porque estava em forma de texto, não havia tabelas. Tudo foi escrito em forma de parágrafo e dizia o que esperar, mas não quando esperar. Então, eu pedi o cronograma de avaliações do protocolo para que eu pudesse dar uma olhada e entender exatamente o que iria acontecer no estudo, quanto tempo iria durar e o que esperar. Fiquei meio desapontado por ter sido um desafio para mim, e se foi um desafio para mim, quantos decidiram não entrar no estudo porque eles estavam confusos sobre com o que estavam se envolvendo? Certamente, podemos fazer melhor nessa parte.

Então, a próxima parte do estudo, era fazer alguns exames laboratoriais básicos e eu pude fazer de uma forma descentralizada e fiquei satisfeito por eles terem oferecido isso. Eu poderia ir a um hospital e ter vários exames laboratoriais coletados ou poderiam vir à minha casa, mandar uma enfermeira que faria a coleta do sangue em minha casa. Isso foi bem no meio da pandemia. Em Los Angeles, os hospitais estavam completamente fechados, não permitiam visitantes, os regulamentos eram todos muito rígidos. E eu pensei: "bem, qualquer oportunidade para não ter que ir ao hospital, onde há muitas pessoas doentes com COVID, seria uma vantagem, especialmente dado que fui diagnosticado com câncer". Então eles vieram coletar meu sangue em casa. Eu achei isso ótimo. A desvantagem é que foi a única vez que isso aconteceu.

Acho que havia muito mais oportunidade de fazer isso de

uma forma de participar do estudo de forma descentralizada, como todas as escalas que tive que preencher toda vez que eu ia para o hospital. Eram cerca de 60 páginas de a serem preenchidas pelo paciente, cada vez que tinha que fazer uma visita. E, na verdade, eu os pressionei muito para que fossem eletrônicos e apenas nas minhas últimas consultas tornaram-se eletrônicos. Poderiam ter sido enviados para mim por meio de um portal eletrônico, e eu poderia ter acessado e preenchido.

Além disso, algumas das visitas que tive foram apenas para verificação. Eu poderia fazer isso por telemedicina, em vez de ir ao hospital, mas essa não foi uma opção.

Acho que quando olho isso tudo, penso sobre o que tornaria mais fácil levar os pacientes não apenas para o estudo, mas também garantir que não os perderíamos durante o estudo. Essas coisas não são tão desafiadoras de fazer e acho que podem ser feitas na maioria dos países, onde as pessoas sabem muito sobre estar on-line e onde haja um bom atendimento domiciliar de saúde estabelecido para fazer exames remotamente. Devemos fazer isso para que possamos manter as pessoas nos estudos e não as perder, mantendo a adesão dos voluntários elevada.

Me certifiquei de contar à minha equipe de trabalho e eles parecem estar fazendo isso um pouco melhor. Pelo menos os relatórios agora são eletrônicos. Outro ponto é que temos muito mais visitas para nossos pacientes quando comparamos com suas visitas de estudo versus as que eles teriam com seu tratamento padrão. Considerando que colocamos alguém em um estudo clínico para asma e ele terá que vir várias vezes

nas próximas dez semanas. Simplesmente não faz muito sentido estarmos tão longe do padrão de atendimento. E eu tive muita sorte, tenho ótimas equipes sob meu comando que foram capazes de ajudar enquanto eu estava incapacitado, eu tinha um horário muito flexível e podia ir aos compromissos do estudo que estava participando. Esse não é sempre o caso, e se eu estivesse trabalhando no hospital ainda como intensivista, certamente não teria sido capaz. E a grande maioria de nossos pacientes e participantes da pesquisa não tem a possibilidade de agendar esses compromissos facilmente.

E se vocês forem pais solteiros? E se você tiver filhos em casa? E se você tiver filhos na escola? E se você estiver na escola? Eu reconheço que tive uma sorte incrível, pois meu horário flexível me permitiu fazer as consultas da melhor maneira possível.

Muitos de nossos participantes de pesquisa gostam de estar sendo observados de perto. Então, ter a pesquisa clínica como uma opção de cuidado é fantástico. Mas, ao mesmo tempo, temos que levar os estudos aos pacientes e nos certificar de que estamos fazendo tudo o que podemos para remover os obstáculos para viabilizar a participação e adesão ao estudo clínico.

Provavelmente, a pior coisa que me ocorreu, conforme eu passava por esse processo, foi que as visitas padrão de atendimento e as visitas de pesquisa não coincidiam. Eu era agendado para minhas visitas padrão de atendimento e, então, 3 dias depois, tinha que vir para as avaliações programadas para o estudo para fazer os mesmos procedimentos. Teve uma vez que eu fui para o laboratório de

oncologia para coletar sangue para exames e depois fui fazer o acompanhamento com minha equipe de pesquisa clínica e a enfermeira coletou sangue de novo.

E isso me deu uma perspectiva um pouco diferente sobre como é escrever um cronograma de avaliações para nossos pacientes. E, como viram, sou pediatra, quando estamos na pediatria vocês podem imaginar que é ainda mais complicado, porque você está lidando não só com os pais, não só com a criança ter que faltar à escola devido a uma consulta, mas agora alguém tem que levá-la até lá, pois você tem um dos pais ou responsável a acompanhando.

E reconheço que tendemos a tornar as coisas mais complicadas do que o necessário e qualquer capacidade de simplificar as coisas será em nosso benefício. É isso que eu quero que vocês guardem.

No meu caso, recebi um benefício direto por participar do estudo que participei. Estou feliz em dizer que acabei de fazer meus exames, e estou em remissão completa e minha equipe médica realmente acredita que eu esteja curado. Muitas boas notícias. É claro, mesmo sabendo disso, meu cronograma de avaliações e meu estudo vai continuar por dois anos ainda. Tenho que me certificar de me lembrar de todos os meus compromissos. E este também é um desafio nosso no dia a dia, nos certificarmos que nossos participantes da pesquisa permaneçam envolvidos e engajados, isso é extremamente importante se quisermos obter dados realmente bons no final.



## ACESSO DE MEDICAMENTOS PÓS-ESTUDO: STATUS NO BRASIL E DESAFIOS A SEREM VENCIDOS



**SONIA DAINESI**

EMBORA SEJA UMA ETAPA que acontece após o estudo, não dá para pensar em acesso pós-estudo no final do projeto, precisamos pensar nele bem antes. No Brasil, para o acesso após o estudo, temos a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 466 de 2012, a RDC 38/13, e também a RDC 09/15 da ANVISA. Quando o paciente termina o estudo, já há um consenso de que se há benefício ao paciente, o tratamento deveria ser continuado, porque quando você trata um paciente no consultório, se o tratamento vai bem, não tem por que você descontinuar esse tratamento. Então,

teoricamente, deveria ser o mesmo processo. A questão é que numa situação de pesquisa clínica, a implementação desse fornecimento após o estudo não é simples quanto parece. Há série de entraves práticos, regulatórios, éticos, legais ou logísticos que fazem disso mais complicado do que parece. Quem é o responsável pelo fornecimento? E por quanto tempo esse fornecimento deve continuar?

Eu estudo sobre esse tema desde 2005, quando recebi a primeira solicitação da CONEP para fornecimento de medicação após um estudo que estávamos conduzindo, desde então foram várias experiências adquiridas. E fiz uma tese de doutorado no tema, que acabou me levando a algumas experiências até fora do Brasil. Hoje este tema está bem representado no Projeto de Lei da Pesquisa Clínica, em tramitação no congresso.

É um tema que continua motivando muitas discussões, visto que não é um tema simples. E após muitas propostas e modificações, Projeto de Lei da Pesquisa Clínica determina que, antes do início do estudo deve haver uma decisão, uma discussão sobre como será realizada a avaliação pelo pesquisador ao término do projeto, caso a caso, sobre a necessidade de continuidade desse tratamento experimental. Obviamente, que a relação risco-benefício tem que ser favorável e os critérios para se definir a necessidade de continuidade são, basicamente, a gravidade da doença, disponibilidade de alternativas terapêuticas satisfatórias, se esse medicamento experimental contempla uma necessidade clínica ainda não atendida, sendo que a evidência de

benefício deve sempre superar a evidência de risco.

E o Projeto de Lei da Pesquisa Clínica também está contemplando a questão de quando deve ser interrompido esse fornecimento, porque essa é uma das questões mais difíceis de responder, seja pela decisão do próprio participante, quando houver cura ou agravo à saúde, quando o uso desse medicamento não mais trouxer benefício, quando ocorrer uma reação adversa que inviabilize a sua continuidade, devido a impossibilidade de obtenção ou fabricação do medicamento experimental, por questões técnicas ou de segurança e, obviamente, ou após 5 anos da disponibilidade comercial ou na rede pública. Desta forma, reafirmamos a importância da continuidade do tratamento, com regras bem estabelecidas, de forma individualizada, e estipulando um prazo limite.

Devemos levar em consideração que o medicamento investigacional ainda apresenta muita incerteza, tanto quanto a sua eficácia quanto a sua segurança. E acreditamos que este Projeto de Lei gera previsibilidade, respaldo jurídico, além de segurança aos envolvidos, encorajando os patrocinadores e pesquisadores a realizarem mais estudos no Brasil, que beneficia a todos.

E enquanto o Projeto de Lei não é aprovado, nós temos que lidar com a situação que hoje oferece basicamente 3 opções, ou nós fazemos uma extensão do estudo clínico, ou existe o acesso expandido, ou o fornecimento de medicamento após o estudo. As duas últimas situações são definidas pela

Resolução 38 da ANVISA. Um sumário de como são estas 3 situações:

O **acesso expandido** é sempre um produto novo, ainda sem registro, e doenças graves e que ameacem a vida podem ser incluídas. Este caminho implica ter um protocolo de estudo, com uma ficha clínica e termo de consentimento.

No caso da **extensão do estudo clínico** é uma continuidade opcional do tratamento que o paciente recebeu durante o estudo e, também, implica em uma aprovação do Comitê de Ética, sendo executado após o protocolo original.

O **fornecimento de medicamento**, de acordo com a RDC 38, assume que tem que ser uma disponibilização gratuita feita pelo patrocinador, que deve ser garantido nos casos de doenças crônicas, inclusive, e lembrando que doença crônica pode ser até o final da vida. O fornecimento ocorre enquanto houver um benefício e a critério médico, sendo que a avaliação do benefício é responsabilidade do médico e deve ser baseada nos riscos previstos.

A Resolução 38 da ANVISA também cita as responsabilidades do centro de pesquisa, não é só o patrocinador que tem que fornecer a medicação, mas o médico responsável também tem uma série de atribuições, como solicitar formalmente o produto, armazenar adequadamente o medicamento, notificar o patrocinador sobre a ocorrência de eventos adversos graves conforme tempo previsto pela legislação, além de fornecer ao patrocinador ou à CRO a documentação

necessária para todo o monitoramento, assumir a responsabilidade pela assistência médica em caso de complicações, danos que sejam previstos ou não previstos pelo protocolo. Enfim, uma série de responsabilidades que cabe ao centro de pesquisa assumir.

O papel dos pesquisadores, dos patrocinadores e Comitês de Ética é manter a integridade científica do projeto e proteger os voluntários de pesquisa, mantendo uma relação que foi criada com muita responsabilidade e respeito. Essa relação tem que ser terminada dessa forma também.

Existe um ciclo de vida do estudo clínico, ele foi desenhado, houve o recrutamento e seguimento desse paciente, a análise estatística dos dados gerados e publicação destes resultados. Quando o paciente termina um tratamento na pesquisa clínica, o projeto está no meio desse caminho, ainda não há o resultado do estudo clínico. E algumas vezes, os benefícios individuais não têm o respaldo dos resultados obtidos no estudo como um todo.

Não é justo passar o ônus da assistência médica às indústrias que desenvolvem esses medicamentos, da mesma forma que não é justo passar o ônus do desenvolvimento de medicamentos para o Estado ou sociedade. Pesquisa é diferente de assistência e quando o protocolo de pesquisa clínica acaba, a pesquisa deixa de ser uma pesquisa e volta a ser a prática clínica.

Dessa forma, acreditamos que o Projeto de Lei em Pesquisa

Clínica, quando aprovado, facilite esta discussão e nos auxilie a organizar as decisões, trazendo mais previsibilidade e segurança. Mas a solução, de qualquer forma, não é simples, cada pesquisa tem que ter uma avaliação própria, com suas especificidades, da mesma forma que cada doença tem suas características, e cada população as suas necessidades. Então, não existe uma receita única para o fornecimento pós-estudo, e o mais importante é que nós pensemos no fornecimento dessa medicação no início do estudo e não no final.

**CLINICAL RESEARCH SUMMIT**  
dia 03 | 20 de agosto de 2021





## DESAFIOS DOS ESTUDOS EM ONCOLOGIA EM TEMPOS DE COVID-19



CARLOS BARRIOS

O CÂNCER já era um problema sério e um problema que estava crescente antes da chegada da COVID-19. Em 2018 o câncer foi a primeira causa de morte na cidade de Porto Alegre. A primeira capital brasileira onde o câncer se transformou na primeira causa de morte. Em menos de 10 anos se espera que o câncer seja a primeira causa de morte em todo o Brasil. E certamente a COVID-19 contribuiu para este cenário.

O sistema de saúde que atende a população de uma forma

geral no Brasil está funcionando no limite. Então quando acontece uma crise dessas que afeta todo o sistema de saúde, é absolutamente esperado que o sistema seja completamente sobrepassado, embora com um impacto distinto dependendo da região. Os pacientes restringiram suas visitas aos consultórios, as pessoas estavam assustadas, diminuiu o rastreamento do câncer, assim como cirurgias e tratamentos. Mas o câncer é uma doença que não espera. Então do ponto de vista prático, isso tem consequências que são importantes não só para pesquisa clínica, mas de uma forma global. Produzindo como consequência diagnósticos mais tardios, atraso nos tratamentos e isso certamente trará consequências no futuro.

Um questionário publicado no final do ano passado perguntou em vários países quais são as áreas onde a Covid impactou no manejo de câncer. O estudo relatou perdas de visitas de segmento, atrasos no tratamento, alteração nos protocolos de tratamento, com impacto em mais de 60% nos países pesquisados. Outros aspectos de menor impacto relatados foram dificuldade de acesso à medicação e alteração nos serviços paliativos. Isso é crítico e trará impacto na pesquisa clínica no futuro próximo.

Em estimativa de estudo norte-americano, que avaliou expectativas futuras para o câncer colorretal e mama, estima-se uma elevação nos óbitos por ambas as neoplasias, devido a diagnósticos tardios e atrasos em tratamentos em decorrência da pandemia.

Na América Latina, uma publicação estimou que entre 17 a

18% dos pacientes com câncer seriam afetados e poderiam falecer em decorrência do impacto da pandemia. Sendo fundamental reconhecer que alguns pacientes tem um risco aumentado de mortalidade, comparados com a população em geral, como pacientes com doenças hematológicas ou tumores torácicos parecem. A idade e algumas comorbidades, particularmente tabagismo também tem um impacto negativo.

Dados coletados no grupo Oncoclínicas e publicados recentemente, demonstraram que a prevalência de COVID-19 nos pacientes com câncer ocorreu em cerca de 2 a 3% dos pacientes.

Um estudo apresentado por investigadores britânicos em 2020, um dos primeiros estudos que tentou avaliar o impacto da COVID-19 nos pacientes com câncer de uma forma geral, identificou um grupo de quase 60 mil pacientes internados, dos quais 7 mil pacientes com câncer. Uma primeira avaliação mostrou que não parecia haver uma diferença muito importante em termos das comorbidades comparando os pacientes com câncer e pacientes sem câncer. No entanto, quando avaliado a mortalidade geral destes pacientes internados, a taxa de mortalidade foi de 30% nos pacientes sem câncer e 44% dos pacientes com diagnóstico de câncer, sendo que naqueles em tratamento ativo de câncer, 40% evoluíram a óbito. A sobrevivência depois da COVID-19 foi maior nos pacientes com menos de 50 anos. A evidência demonstra que pacientes com câncer tem pior prognóstico e uma maior mortalidade associada à infecção.

Uma publicação do Grupo Oncoclínicas e que foi agora recentemente submetida para publicação, analisamos 200 pacientes com câncer e COVID-19. E a idade parece ter um impacto importante no desfecho da infecção pelo SARS-CoV-2. Pacientes com mais de 60 anos com câncer tiveram maior mortalidade, assim como pacientes com comorbidades e tabagistas. Pacientes com neoplasias torácicas em tratamento paliativo também apresentaram mortalidade superior.

A mortalidade geral foi de 17%, sendo que em pacientes em tratamento curativo foi de apenas 1%, em pacientes com tratamento não curativo de 18%, e fumantes tiveram mortalidade 25 a 60% a depender da idade.

A conclusão básica do nosso estudo é que os pacientes com câncer enfrentam um risco maior de morte quando adquirem COVID-19, em comparação com a população em geral. A idade, o tabagismo e a presença de doença oncológica avançada ou em tratamento paliativo parecem potencializar esse risco de mortalidade.

O LACOG elaborou um questionário o qual foi enviado a investigadores na América Latina, na tentativa de avaliar o impacto da pandemia na pesquisa clínica. Entrevistamos investigadores de vários países, com participação de 90 centros de pesquisa, 70 deles no Brasil, a maior parte centros privados. Argentina, Colômbia, Costa Rica, Cuba, Guatemala, México e Peru foram os outros países latino-americanos que participaram na pesquisa. Perguntamos quais foram os

impactos em termos de condutas da instituição, especificamente a condução de estudos clínicos durante a pandemia, sendo que 10% reportaram que não houve mudanças importantes. Provavelmente esses 10% representam instituições onde a atividade era pequena e, eventualmente, não tinham muitos casos de Covid. No demais, os centros reportaram a limitação do acesso dos pacientes ao centro de pesquisas, com envio de medicamentos orais para a casa dos pacientes, visitas remotas por telemedicina, e redução do tempo de trabalho da equipe de estudos. Claro, muitas dessas decisões representam ações globais de muitas companhias.

A interrupção de recrutamento nos estudos oncológicos que têm um impacto enorme. Com a interrupção do tratamento há extensão do estudo, com aumento de custos, atraso nos resultados e também dos potenciais benefícios. O quanto que a demora no resultado de um estudo clínico pode impactar no desenvolvimento total de um projeto ou ideia? A maior parte das instituições reportam algum grau de atraso em seus projetos de pesquisa clínica, e certamente a COVID-19 postergou muitos resultados de valor na oncologia, de uma forma geral. Do ponto de vista prático todos os estudos foram interrompidos em aproximadamente 40% dos casos. Em muitas situações foram necessários ajustes nos projetos em andamento, como reformulações de consentimento informado ou geração de versão eletrônica, redução das visitas presenciais na oncologia e dos exames realizados. Em alguns casos houve suspensão das atividades do Comitê de Ética em Pesquisa, conforme relatado em 7% dos casos,

assim como em vários centros, o número de profissionais disponíveis foi reduzido.

Certamente esta situação trouxe aprendizados, e nós perguntamos para todas essas instituições que tipo de aprendizado foi gerado com essas dificuldades vivenciadas, em especial quais medidas poderiam ser incorporadas no futuro. A pandemia pode talvez ter nos ajudado a identificar novas oportunidades. E os centros nos trouxeram várias respostas, como: coleta laboratoriais em domicílio, flexibilidade de distribuição de medicamentos diretamente para a casa do paciente, visitas de iniciação de estudo remotas, e outras atividades remotas sem perda de qualidade, incluindo telemedicina.

No entanto, a pandemia em algum momento vai arrefecer, e o câncer já estava antes, piorou durante e vai se intensificar ainda depois. Então esse é um desafio que nós vamos ter que enfrentar. Mas o mais importante é aprender com as dificuldades que este momento nos trouxe, e aproveitarmos alguns bons ensinamentos do período, além de nos prepararmos para o futuro.



## EVOLUÇÃO DIGITAL DA PESQUISA CLÍNICA, CAPTURA E VERIFICAÇÃO DE DADOS A DISTÂNCIA: MUDANÇAS EM TEMPOS DE PANDEMIA E PERSPECTIVAS FUTURAS



JULIANA SANTORO

HÁ 15 OU 20 ANOS tínhamos agenda de papel, um grande volume de dados impressos e ficha clínica também papel. Mas a tecnologia mudou e as pessoas se adaptaram aos novos hábitos. O desenvolvimento tecnológico independe da nossa vontade ou do quanto nós nos sentimos confortáveis com isso ou não.

Estávamos acostumados a estudos que eram 100% focados no centro de pesquisa, mas já temos muitos estudos híbrido sendo executados, lidamos com a descentralização dos

ensaios clínicos e eventualmente o monitor já não tem muita interação com o centro de pesquisa.

As monitorias no passado eram totalmente presenciais, em que você precisava efetivamente fazer 100% da verificação de todos os documentos fontes que estavam ali disponíveis e todos os sujeitos de pesquisa eram verificados. No entanto, em 2013 o FDA lançou o primeiro documento sobre monitoria baseada em risco, e a partir deste momento começamos a migrar para um modelo de monitoria mais direcionada e atenta as necessidades do projeto e protocolo de pesquisa. Na sequência, começamos a discutir sobre visitas de monitoria remotas, com o agendando de visitas presenciais momentos específicos do projeto. Na verificação remota, o centro de pesquisa precisa ter um prontuário eletrônico. Os centros de pesquisa tiveram que investir em um prontuário eletrônico certificado, passível de ser acessado de maneira remota, com dados criptografados, algo que não é nada simples. Não há dúvida de que a adaptação foi mais simples para a indústria do que para os centros.

O centro de pesquisa precisou se adaptar, e a coordenadora já não aguarda a visita do monitor para juntos avaliarem o CRF para tirar eventuais dúvidas, agora ela recebe uma ligação telefônica do monitor pedindo correções de algum dado que ele está acessando fora do centro de pesquisa. É uma nova realidade.

É importante frisar que a monitoria adaptativa ou baseada em risco faz parte do plano de monitoria, sendo uma maneira de sistematicamente endereçarmos os pontos de interesse de um

dado projeto, que demandam maior atenção. Alguns estudos continuaram com as suas verificações 100% dos dados, depende da estratégia e tipo do projeto.

De fato, o monitor e o coordenador de pesquisa precisaram se adaptar a essa modernização, com maior dinamismo e menor tempo de planejamento das atividades, além de muitas mudanças no decorrer do tempo. No início da pandemia, quando os centros ficaram fechados, se você não fazia monitoria remota, foi obrigatório passar a fazer. Todos nós fomos obrigados a nos adaptar. E mesmo as evidências científicas na área apontam que, claro, o participante de pesquisa continua sendo o centro do nosso trabalho. Os dados são fundamentais, e quanto antes nós tivermos acesso a isso melhor, até para fazermos eventuais correções de rota e corrigir falhas a tempo. É claro que a modernização veio para ficar e muitas vezes nos impõem dificuldades, mas essa é a realidade dos tempos atuais.



## LOGÍSTICA AVANÇADA EM TEMPOS DE PANDEMIA: COMO IMPLEMENTAMOS NOVOS PROCESSOS NA ONCOLOGIA



CELIA SHIMADA

EU TROUXE UM CASO REAL para apresentar a vocês: no auge da pandemia, tínhamos um estudo de oncologia com medicação oral em pacientes idosos, e com visitas regulares a cada 28 dias. Diante desse cenário de pandemia, no qual o paciente não podia ir ao hospital devido ao isolamento social, mas também muito preocupado com a continuidade do seu tratamento, tivemos que pensar como viabilizar a continuidade do projeto de pesquisa.

No entanto, não estava previsto no estudo o paciente receber

a medicação em casa, ou mesmo realizar visita remota. Nunca havíamos enviado medicação direto para a casa do paciente. Nos preocupava também a questão da confidencialidade dos dados, alinhamento das ações pretendidas com os procedimentos operacionais padrão da empresa. E tínhamos que ser ágeis nas decisões a serem tomadas.

Diante desses desafios nós precisamos engajar diversos stakeholders para criar em conjunto boas soluções, primeiro para o paciente e também para a continuidade dos estudos. Envovemos a equipe de qualidade, de compliance, time de projeto global e local, time regulatório, monitores e gerentes, além da equipe de logística. Avaliamos conjuntamente as principais barreiras para chegar a melhor solução. E conseguimos implementar novos processos com sucesso.

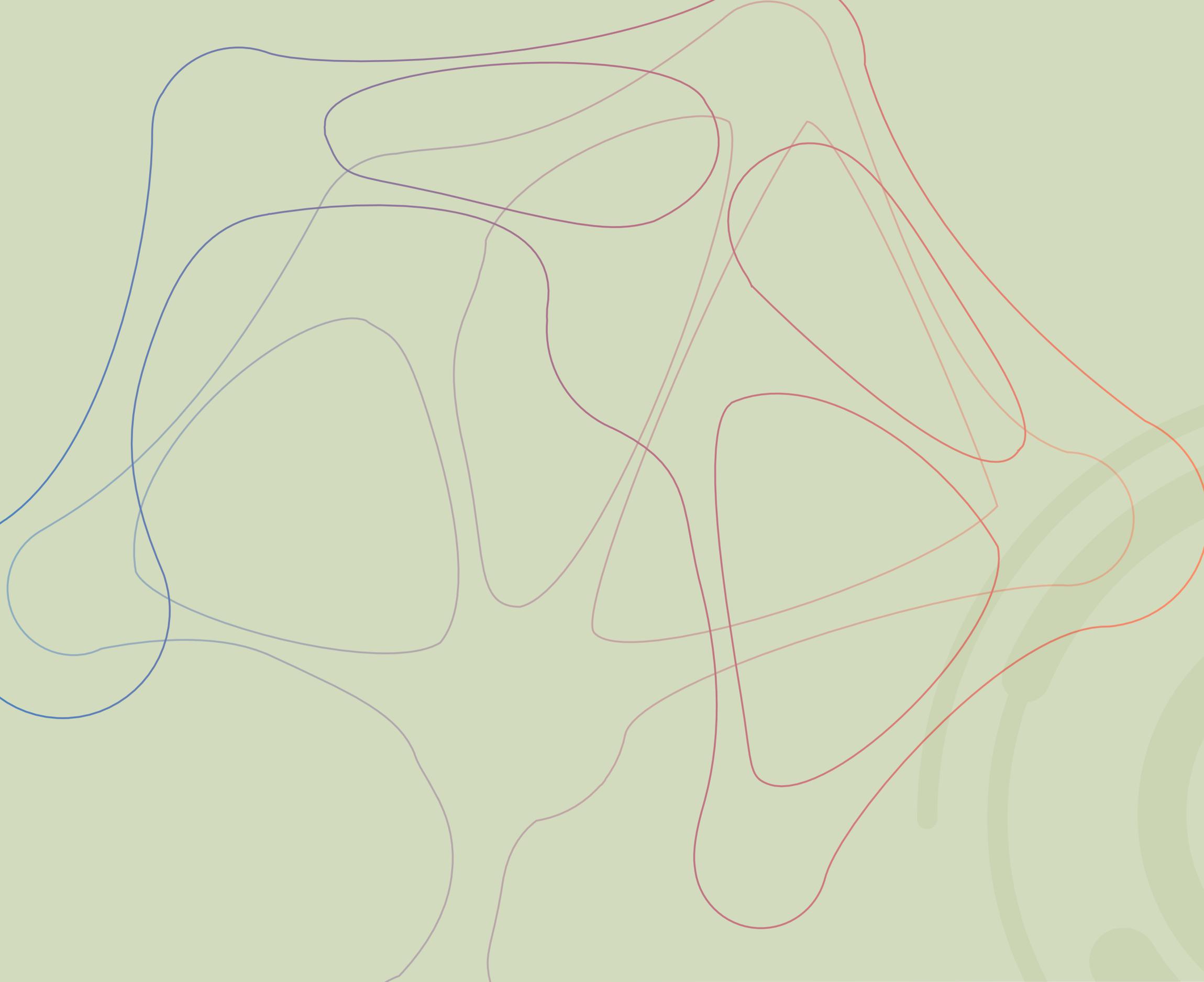
Os passos dessa implementação pelo centro de pesquisa levaram em consideração o estado de saúde do participante. Transformamos diversas visitas presenciais em visitas telefônicas: o investigador ligava para o paciente, checava se o paciente estava bem, questionava sobre eventos adversos e uso de medicações. Permitimos também a realização de exames em outro local distinto do centro de pesquisa, como o local mais próximo da casa do paciente e disponibilizamos o resultado para o investigador, o qual avaliaria os resultados a distância.

Todas as medidas adotadas tiveram como finalidade minimizar os riscos do paciente em relação à segurança e garantir o andamento do estudo. Com relação ao futuro, já

estamos inclusive realizando infusão de medicamentos na casa do paciente. O home nurse já é uma realidade em muitos estudos, mas teve um ressignificado, principalmente nessa pandemia, trazendo a possibilidade de o paciente ir menos ao centro de pesquisa.

E a tecnologia nos auxilia a criar aplicativos que ajudam com lembrete da medicação, da posologia, de reporte de eventos adversos, lembretes da próxima visita, etc. Como exemplo, o diário eletrônico em que o centro consegue ver em tempo real a entrada do evento adverso. Não precisa o paciente se manifestar, o centro consegue checar essa informação, entrar em contato e dar os primeiros cuidados. Ou seja, a tecnologia cada vez mais aproxima o paciente dos cuidados do médico.

Como mensagem final, o primeiro ponto é criar soluções em conjunto, além de aproveitar as lições aprendidas durante a pandemia e implementar realmente o que fez sentido para o centro e para os pacientes. Ter coragem para desafiar o status quo e colocar o paciente no centro das discussões.



 novatie.net.br

 @inovatiesaude

 /inovatieservicosemsaude

 /Inovatie.Saude

 /Inovatie Serviços em Saúde

Rua Florida, 1.758, 9º andar, cj. 91  
04565-001. Brooklin, São Paulo/SP  
contato@inovatie.net.br  
+ 55 11 4810 6360

**i n  v a t i e**  
SERVIÇOS EM SAÚDE