

**Unidade de Pesquisa Clínica**

---

**A Avaliação Ética da  
Investigação Científica de  
Novas Drogas:**

**A importância da caracterização adequada das  
Fases da Pesquisa**

**Rev. HCPA, 2007**

**José Roberto Goldim**

---

**Apresentado em 17 de Junho de 2009**

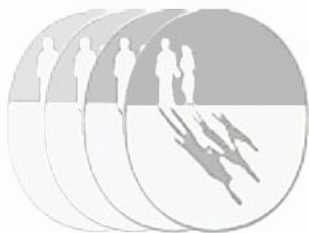
**Mireile S. Alaniz**

**Porto Alegre – RS**

[www.isaia.com.br](http://www.isaia.com.br)

Porto Alegre/RS

unidade  
de  
pesquisa  
clínica



## INTRODUÇÃO:

---

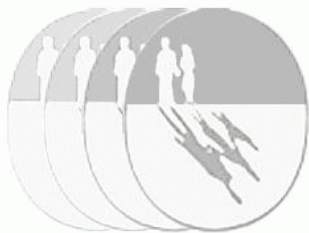
Avaliação prévia de todos os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos por um CEP é a garantia contra eventuais abusos que possam vir a ser propostos.

Pesquisa com **novas drogas** é a que mais requer cuidados no processo de avaliação

[www.isaia.com.br](http://www.isaia.com.br)

Porto Alegre/RS

unidade  
de  
pesquisa  
clínica



# INTRODUÇÃO:

---

**A compreensão sobre as características, finalidades e limites de cada uma das fases da pesquisa farmacológica é fundamental para a adequada avaliação dos projetos.**

[www.isaia.com.br](http://www.isaia.com.br)

Porto Alegre/RS



# INTRODUÇÃO:

---

**ANVISA – Brasil**

**FDA – Estados Unidos**

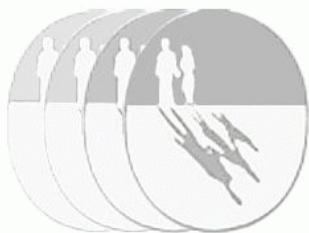
**EMA – Europa**

São responsáveis pela **elaboração de normas técnicas** e pela **avaliação das novas solicitações de uso específico**, pela **fiscalização e acompanhamento** do uso desses medicamentos dentro de suas indicações.

[www.isaia.com.br](http://www.isaia.com.br)

Porto Alegre/RS

unidade  
de  
pesquisa  
clínica



## INTRODUÇÃO:

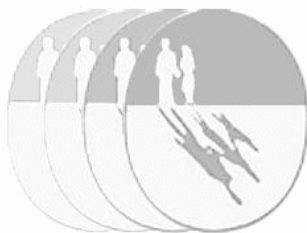
---

O monitoramento de eventos adversos relatados por médicos e pacientes é fundamental para permitir a continuidade do uso, a sua adequação ou a retirada do mercado.

***Offlabel use:*** Quando um fármaco é utilizado fora da as indicação

[www.isaia.com.br](http://www.isaia.com.br)

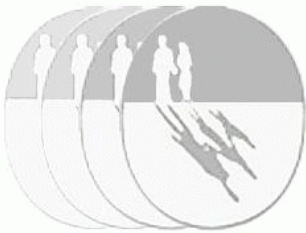
Porto Alegre/RS



# INTRODUÇÃO:

---

**Para que uma nova droga seja liberada para uso assistencial são exigidos inúmeros estudos que gerem as informações necessárias para comprovar a sua segurança e eficácia.**

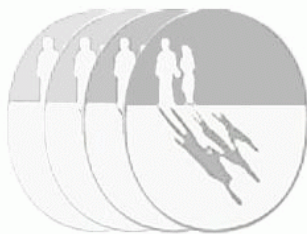


# Pesquisa com Novas Drogas

---

**A pesquisa com novos medicamentos foi considerada uma das oito áreas temáticas especiais que mereceriam acompanhamento direto da então criada Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).**

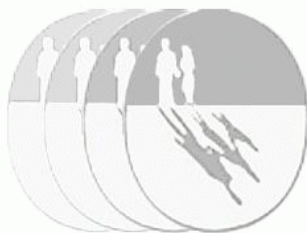
**\*Res. CNS 251/97.**



# Pesquisa com Novas Drogas

---

**A crescente participação de pesquisadores e sujeitos de pesquisa em projetos colaborativos internacionais fez com que novos detalhamentos fossem propostos, e o encaminhamento de projetos multicêntricos.**



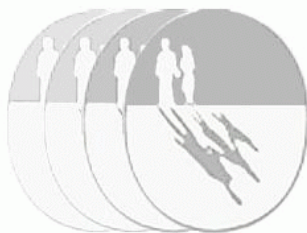
# Fases da Pesquisa com Novas Drogas

---

**No Brasil, estas fases foram estabelecidas nas Resoluções CNS 01/88 e 251/97, assim com nas Boas Práticas Clínicas MERCOSUL.**

[www.isaia.com.br](http://www.isaia.com.br)

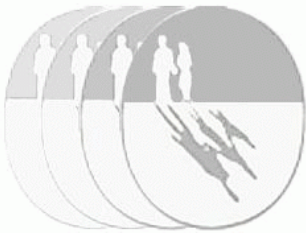
Porto Alegre/RS



# Fases da Pesquisa com Novas Drogas

---

**A justificativa Teórica para a proposta de realizar as pesquisas, etapas e fases é o Princípio da Precaução, baseado nas idéias de Hand Jonas, estabelece que a existência de risco de um dano sério ou irreversível requer a implementação de medidas que possam prevenir a ocorrência do mesmo.**

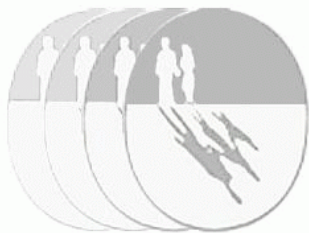


## ***Pesquisa pré-clínica***

---

**Os resultados pré-clínicos devem permitir demonstrar a relevância dos achados, as possíveis aplicações terapêuticas e antever alguns riscos do seu uso.**

**A avaliação toxicológica pode ser dividida em 4 estágios de acordo com o tempo de exposição:**



## ***Pesquisa pré-clínica***

---

***A Toxicidade Aguda:*** Avaliada através da administração de uma única dose do medicamento ou de doses fracionadas ao animal em um período não superior a 24h.

***A Toxicidade de Doses Repetidas:*** É medida em estudos com período mínimo de 14 dias, quando a droga é administrada com intervalos regulares.



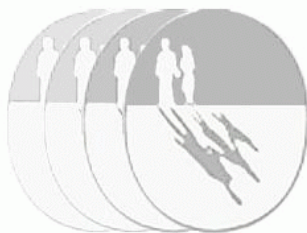
## ***Pesquisa pré-clínica***

---

***A Toxicidade Subcrônica:*** Ampliam o período de 14 dias para 30 dias ou mais.

***A Toxicidade Crônica:*** Quando o estudo avalia a administração da droga em intervalos regulares, por um período mínimo de 90 dias.

Os estudos devem utilizar modelos animais (3 espécies distintas), machos e fêmeas. Devem utilizar a via de administração para uso em humanos, com duração de no mínimo 24 semanas.



## ***Pesquisa pré-clínica***

---

**A duração dos estudos pré-clínicos de cada medicamento deve estar relacionada ao período previsto para seu uso terapêutico.**

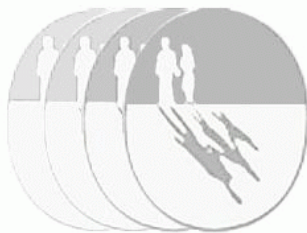
**As Boas Práticas Clínicas do MERCOSUL estabelecem:**



## ***Pesquisa pré-clínica***

<b>Período de Administração em Seres Humanos</b>	<b>Estudos em animais</b>
Dose única ou em pequeno nº	2 semanas
Até 4 semanas	3 – 26 semanas
+ 4 semanas	No mínimo 26 semanas

*\*sem incluir estudos de carcinogenicidade.*



## ***Pesquisa pré-clínica***

---

**Uma dificuldade destes estudos é a transposição dos dados obtidos em modelos de pesquisa celular e animais para seres humanos.**



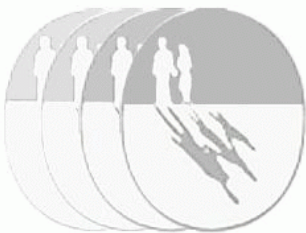
## ***Pesquisa Clínica Fase I***

---

**Primeiro tipo de estudo em seres humanos com um novo princípio ativo, ou nova formulação.**

**É realizada em um pequenos número de pessoas voluntárias (pode variar de 10 a 80), sadias.**

**Se propõe estabelecer uma evolução preliminar da segurança e da tolerabilidade.**



## ***Pesquisa Clínica Fase I***

---

**As Boas Prática Clínicas do MERCOSUL recomenda que a dose máxima a ser administrada em estudos Fase I seja 1/10 da dose considerada segura nos estudos pré-clínicos.**

**E que as pessoas incluídas no estudo não sejam expostas a mais de 3 doses do fármaco em pesquisa.**



## ***Pesquisa Clínica Fase I***

---

**O aumento da dose deve ser cauteloso, não superando o dobro da dose anteriormente utilizada.**

**As informações destes estudos são fundamentais para os estudos de Fase II e III especialmente no que se refere a doses e regime de administração.**



## ***Pesquisa Clínica Fase II***

---

**O objetivo é avaliar a eficácia terapêutica e a segurança de um novo produto.**

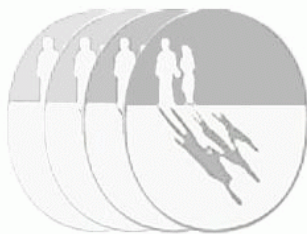
**Pode ser utilizado também para novas indicações de drogas já liberadas para outros usos.**



## ***Pesquisa Clínica Fase II***

---

**Estudos Fase 2a:** Utilizam doses já testadas como seguras em estudos Fase I. Avaliam a utilidade deste novo produto. As amostras são pequenas com grandes medidas de controle. Envolvem apenas 1 única dose do produto.



## ***Pesquisa Clínica Fase II***

---

### **Estudos Fase 2b (Fase II avançado):**

**Conduzidos em amostras maiores de pacientes, com critérios de inclusão bem definidos, com a finalidade de estabelecer as doses que poderão ser utilizadas em estudos de Fase III.**

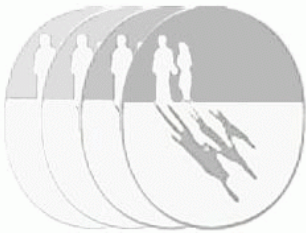


## ***Pesquisa Clínica Fase III***

---

**Estes estudos só deverão ocorrer quando os estudos de Fase I e II demonstrarem claramente os riscos associados, a segurança e o efeito terapêutico potencial da droga.**

**Estes estudos buscam avaliar se os efeitos demonstrados nos fase II tem **significância estatística** e **relevância clínica** para indicação.**

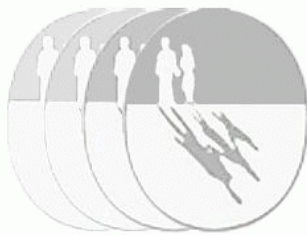


## ***Pesquisa Clínica Fase III***

---

**Estudos de Fase III envolvem grandes amostras (+ 3.000). Seguem protocolo único mesmo quando multicêntricos.**

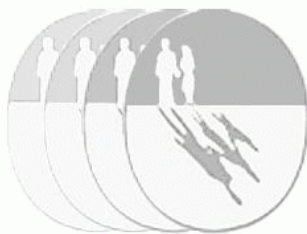
**Os estudos multicêntricos são propostos por indústrias farmacêuticas que tem interesse econômico direto no desenvolvimento da nova droga.**



## ***Pesquisa Clínica Fase III***

---

**Um importante desafio para a avaliação de grandes estudos internacionais é garantir a adequação local sem perder as características globais do próprio estudo e a principal finalidade multicêntrica que é a sobreposição de dados.**



## ***Pesquisa Clínica Fase III***

---

**O adequado entendimento do tipo de relação entre os pesquisadores e os patrocinadores é fundamental, principalmente pelas possíveis repercussões em termos de propriedade intelectual dos dados gerados na pesquisa.**



## ***Pesquisa Clínica Fase III***

---

**Os estudos de Fase III devem comparar o novo produto com o tratamento reconhecido como padrão para a situação estudada, independente do local onde o estudo irá se realizar.**

**\* *Versão VI da Declaração de Helsinki***



## ***Pesquisa Clínica Fase III***

---

**Não havendo tratamento padrão, é possível realizar o estudo de fase III utilizando placebo.**

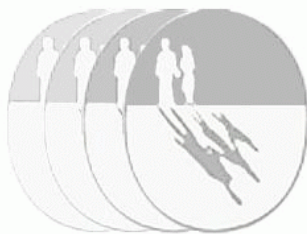
**Na pesquisa, a utilização de placebo não implica em “engano deliberado”, mas sim em uma das possibilidades previstas e informada aos participantes, que consentem com isso.**



## ***Pesquisa Clínica Fase III***

---

**Caso os dados da pesquisa indicarem alguma tendência importante no sentido de benefício ou dano para um dos grupos, ainda que mantido o cegamento das intervenções, os Comitês de Ética em Pesquisa e os Comitês de Monitoramento e Segurança dos Dados do próprio estudo têm poder para propor a interrupção ou encerramento do estudo.**



## ***Pesquisa Clínica Fase III***

---

**Finalmente, os estudos de Fase III propiciam informações sobre efeitos colaterais ou adversos encontrados em grandes amostras que serão utilizadas nas instruções de uso assistencial da nova droga.**



## ***Pesquisa Clínica Fase IV***

---

**Pesquisa realizadas depois que a droga experimental se torna um medicamento comercializável.**

### **Finalidade:**

- **confirmar o valor terapêutico do novo medicamento em grandes grupos de Sujeitos de Pesquisa.**
- **Estabelecer a incidência de reações adversas já conhecidas, ou documentar as que ainda não tenham ocorrido.**



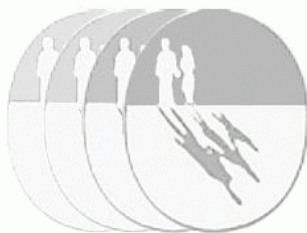
## ***Pesquisa Clínica Fase IV***

---

### **Finalidade:**

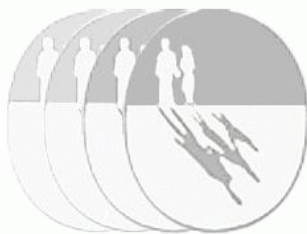
- Realização de estudos de custo-efetividade da nova droga frente as demais opções existentes.

**Qualquer estudo que utilize uma droga já autorizada para comercialização fora das indicações para as quais foi aprovada pelo órgão regulador, deve novamente realizar estudos a partir da Fase II.**



## ***Extensão do Uso de Drogas Experimentais Após o Término de Estudo***

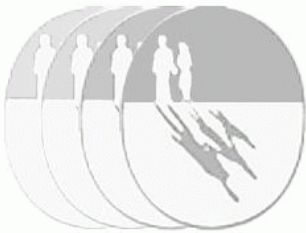
**Em várias diretrizes Internacionais (Declaração de Helsinki, CIOMS/OMS, Res. 251/97) existe a prerrogativa de que os participantes tenham garantia de continuidade de acesso as drogas utilizadas nos projetos de pesquisa.**



## ***Extensão do Uso de Drogas Experimentais Após o Término de Estudo***

**A superioridade de uma nova droga totalmente inovadora ou frente ao tratamento convencional somente será comprovada com avaliação estatística dos dados da pesquisa.**

**Mesmo existindo o Comitê de Monitoramento de Segurança dos dados, a questão da distribuição da droga ainda não fica resolvida, pois este Comitê avalia a segurança dos sujeitos durante o estudo e não após o encerramento.**



## ***Extensão do Uso de Drogas Experimentais Após o Término de Estudo***

**A maioria dos estudos com novas drogas são patrocinados por uma indústria farmacêutica. Quando o estudo é encerrado é feita a contabilização da droga fornecida. Desta forma, nem o investigador, nem a instituição tem mais o acesso a droga.**



## ***Extensão do Uso de Drogas Experimentais Após o Término de Estudo***

**Se a Indústria não fornecer a droga, o pesquisador e a instituição não tem possibilidade de manter o acesso previsto.**

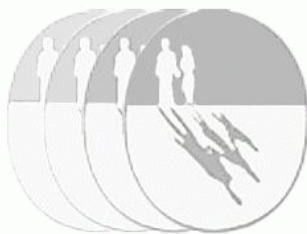
**Uma estratégia utilizada pela indústria é o encaminhamento de projetos de extensão de uso da droga após o término do estudo.**



## ***Extensão do Uso de Drogas Experimentais Após o Término de Estudo***

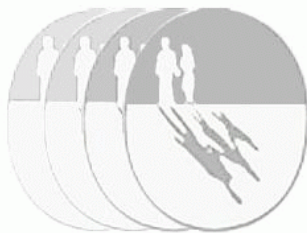
**Em Dezembro de 2006, o FDA colocou em discussão pública uma proposta de normativa que permitirá cobrar dos participantes os custos com as drogas utilizadas na pesquisa.**

**Caso isto ocorra, o interesse da sociedade como um todo, se desloca apenas para o interesse econômico de algumas empresas.**



## ***Extensão do Uso de Drogas Experimentais Após o Término de Estudo***

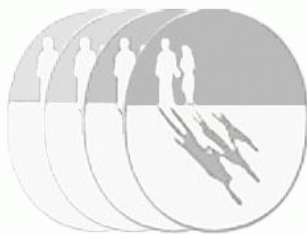
**A questão da vulnerabilidade dos participantes deverá também ser revista, exigindo novas reflexões sobre a adequação das próprias pesquisas, das formas de realizadas e principalmente da obtenção do TCLE.**



## ***Processo "fast track"***

---

**A partir de 1997, o FDA aceitou a possibilidade de permitir o "fast track" (aprovação em curtíssimo espaço de tempo, com estudos de diferentes fases se sobrepondo e não mais sendo feitos de forma escalonada).**



## ***Processo "fast track"***

---

**De 1997 a 2005 foram dadas 500 autorizações neste sentido.**

**Atualmente, mais de 100 doenças podem receber este tipo de autorização, entre elas: HIV, câncer, ameaças de pandemias, doenças negligenciadas, situações de bioterror.**



## ***Processo "fast track"***

---

**Este tipo de aprovação romperam com a lógica do sistema de avaliação de novas drogas. Alguns estudos de Fase III são propostos sem os resultados dos estudos de Fase I e II sem a possibilidade de verificar a segurança dos procedimentos propostos.**



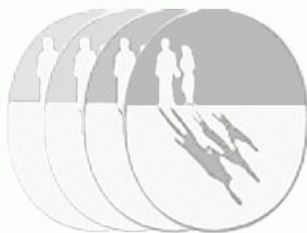
## ***Processo "fast track"***

---

**A autorização para o procedimento "fast track" é dada pelo FDA porem tem repercussões em todos os demais países onde um estudo multicêntrico internacional será realizado.**

[www.isaia.com.br](http://www.isaia.com.br)

Porto Alegre/RS

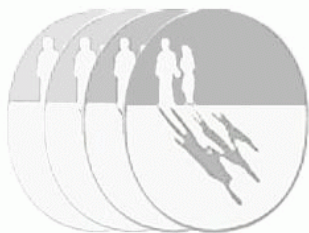


## ***Processo "fast track"***

---

**A justificativa para este, é a agilização do processo de liberação de uma nova droga para o mercado farmacêutico que deveria ser cortejada com os riscos adicionais que ela própria agrega aos participantes e a sociedade em geral.**

unidade  
de  
pesquisa  
clínica



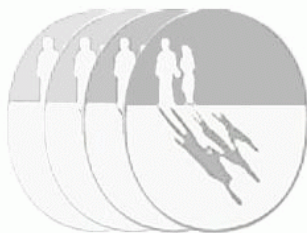
## *Considerações Finais*

---

**A caracterização adequada da fase de cada pesquisa com novas drogas em seres humanos auxilia na avaliação do projeto e do processo de consentimento, especialmente no que se refere a qualidade e o tipo de informação que são fornecidas a todos os envolvidos, em especial aos possíveis participantes.**

[www.isaia.com.br](http://www.isaia.com.br)

Porto Alegre/RS



## *Considerações Finais*

---

**Cada vez mais é importante ressaltar o papel fundamental dos Comitês de Ética em Pesquisa na adequada avaliação prévia dos projetos de pesquisa a serem executados.**

unidade  
de  
pesquisa  
clínica



---

**OBRIGADA!**

**[mireile@isaia.com.br](mailto:mireile@isaia.com.br)**

---

[www.isaia.com.br](http://www.isaia.com.br)  
Porto Alegre/RS