

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Os ensaios clínicos conduzidos no Brasil durante a pandemia: o que aprendemos, perspectivas futuras e pontos de melhoria

Mariana Cyrino Nunes

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Marco Antonio Stephano

São Paulo

2021

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	1
RESUMO.....	2
1. INTRODUÇÃO.....	3
1.1. Fases da Pesquisa Clínica.....	3
1.2. Princípios e Principais Regulamentações.....	4
1.3. Importância da Pesquisa Clínica no Período da Pandemia de COVID-19.....	5
1.4. Principais Mudanças na Pesquisa Clínica e Perspectivas Futuras.....	6
2. OBJETIVOS.....	7
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	7
3.1. Estratégias de pesquisa.....	7
3.2. Critérios de inclusão.....	8
3.3. Critérios de exclusão.....	8
3.4. Análise estatística.....	8
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	8
4.1. Otimizações no período da pandemia e novas tendências.....	8
4.1.1. Aprovações regulatórias.....	11
4.1.2. Aprovações éticas.....	16
4.1.3. Ensaio Clínicos Decentralizados.....	17
4.1.4. Estudos Adaptativos.....	19
4.1.5. Master Protocols: Estudos do tipo <i>Basket</i> , <i>Umbrella</i> e <i>Platform</i>	20
4.1.6. <i>Real World Data</i> e <i>Real Word Evidence</i>	23
4.2. Perspectivas para o futuro.....	26
5. CONCLUSÃO.....	27
6. BIBLIOGRAFIA.....	29
7. ANEXOS.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AUE	Autorização Temporária de Uso Emergencial
BPC	Boas Práticas Clínicas
CEP	Comitê de Ética
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DICOL	Diretoria Colegiada
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GPBIO	Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos
ICH	Conferência Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para o Registro de Fármacos para Uso Humano <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IN	Instrução Normativa
NT	Nota Técnica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
RWD	<i>Real World Data</i>
RWE	<i>Real World Evidence</i>

RESUMO

Nunes, MC. **Os ensaios clínicos conduzidos no Brasil durante a pandemia: o que aprendemos, perspectivas futuras e pontos de melhoria.** 2021. no. 1. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Palavras-chave: [Ensaio clínicos, Pesquisa Clínica, Perspectivas, COVID-19]

INTRODUÇÃO: Com o início da pandemia de COVID-19 e a falta de tratamentos e vacinas para conter o avanço e a contaminação mundial por SARS-CoV-2, as pesquisas científicas foram impulsionadas em níveis nunca antes vistos. De forma a garantir a celeridade necessária nos ensaios clínicos, sem abrir mão do cumprimento das boas práticas clínicas, várias ações foram tomadas pelas agências reguladoras mundiais que otimizaram e flexibilizaram os ensaios clínicos tradicionais. Desta forma, muitas são as especulações a respeito de qual será o futuro da pesquisa clínica no Brasil e no mundo e como o COVID-19 pode contribuir para a otimização na condução dos estudos apoiada ainda nas ferramentas tecnológicas de saúde digital, bem como nos novos desenhos de estudos clínicos. **OBJETIVO:** Identificar as mudanças ocorridas na pesquisa clínica mundial nas últimas décadas em função do avanço tecnológico e compará-las com as modificações ocorridas para enfrentamento da pandemia de COVID-19, analisar como os requisitos e procedimentos regulatórios das principais agências reguladoras do mundo foram alterados em função da pandemia e discutir como a pandemia de COVID-19 pode impactar a pesquisa clínica e contribuir com o avanço dos estudos clínicos no Brasil e no mundo. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Revisão da literatura com o apoio de diferentes bases de dados, tais como, *Google Academic*, *PubMed*, *ResearchGate*, *SciELO*, entre outras. Foram utilizados outros materiais relevantes para o tema proposto, tais como, legislações e regulamentações relacionadas à pesquisa clínica, publicações e posicionamentos das agências reguladoras de todos os países-alvo, além da base de dados *Clinicaltrials.gov*. Os critérios de inclusão foram materiais de 2000 à 2021, em inglês ou português, bem como, legislações, regulamentações, publicações e posicionamentos publicados pelas agências reguladoras do Brasil, EUA e Europa, no período antes ou depois da pandemia de COVID-19. **RESULTADOS:** As limitações impostas pela pandemia de COVID-19 em função das suas medidas de enfrentamento, fizeram com que os ensaios clínicos em andamento tivessem que ser otimizados. Neste contexto, ganham destaque os novos desenhos de estudo que já vinham surgindo nos últimos anos, como ensaios clínicos descentralizados, estudos adaptativos, *master protocols*, uso de dados de vida real, entre outros. Além disso, foi verificada uma maior flexibilização nos requisitos regulatórios e éticos, possibilidade de diálogo contínuo com a ANVISA, dentre outras mudanças no período, que resultaram na aprovação de vacinas e medicamentos contra COVID-19 em tempos recordes. **CONCLUSÃO:** É fato que o período da pandemia de COVID-19 foi de grande aprendizado para todos os envolvidos nos ensaios clínicos, sejam eles os patrocinadores, participantes, agências reguladoras, etc. Desta forma, acredita-se que as otimizações impostas pela pandemia possuem potencial para modificar o futuro da condução dos ensaios clínicos, abrindo possibilidade de implementação dos novos tipos de ensaios clínicos e consolidando a relação de confiança adquirida entre os patrocinadores e a ANVISA.

1. INTRODUÇÃO

A pesquisa clínica ou ensaios clínicos são estudos conduzidos com medicamentos experimentais para atingir diversos objetivos, tais como, descobrir ou verificar os seus efeitos clínicos, farmacológicos e/ou farmacodinâmicos, identificar possíveis reações adversas e averiguar a segurança e eficácia por intermédio do estudo de sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ICH-GCP, 1996).

1.1. Fases da Pesquisa Clínica

De um modo geral, alguns autores (ACCETTURI; LOUSANA, 2002) classificam a pesquisa clínica em 4 fases: I, II, III e IV, sendo que para se estudar clinicamente um medicamento ou vacina experimental, é necessário que ele tenha sido aprovado na fase pré-clínica, responsável por avaliar os aspectos de segurança em animais de experimentação antes da aplicação do medicamento ou vacina em humanos.

Fase I: geralmente conduzida em indivíduos saudáveis e que não possuem a doença para a qual o medicamento ou vacina está sendo estudado. São avaliadas as questões de segurança relacionadas às doses e vias de administração, bem como, a farmacocinética e a farmacodinâmica preliminar. Participam de 20 a 100 indivíduos.

Fase II: também conhecida como fase exploratória, o medicamento ou vacina passa a ser estudado em indivíduos que possuem a doença ou condição. Dados de segurança adicionais são avaliados além de dar início à análise da eficácia do novo medicamento ou vacina. Participam de 100 a 300 indivíduos.

Fase III: também conhecida como fase confirmatória por proporcionar informações mais robustas de evidências quanto à segurança e eficácia do medicamento ou vacina em larga escala. Participam de 5 a 10 mil indivíduos, dependendo da condição estudada.

Fase IV: também conhecida como Farmacovigilância ou pós comercialização, esta fase ocorre após a aprovação do medicamento ou vacina e tem como objetivo acompanhar a eficácia e segurança da população em geral. Nesta fase são detectados e definidos possíveis efeitos colaterais, bem como, os fatores de risco relacionados.

1.2. Princípios e Principais Regulamentações

A condução de ensaios clínicos no Brasil deve ser baseada nos princípios éticos e sua aplicação em pesquisa com seres humanos são regulamentadas pelas Diretrizes e Normas de Pesquisa em Seres Humanos, homologadas pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), ligada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS). Os projetos de pesquisa envolvendo seres humanos deverão atender as prerrogativas contidas na resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 (CNS, 2012). Através desta resolução, ficam definidos conceitos importantes de bioética, bem como, estabelece a composição, as competências e a formação da CONEP e dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), os protocolos de pesquisa e as considerações sobre o risco e o benefício em ensaios clínicos, bem como, estabelece o processo de consentimento livre e esclarecido. Desta forma, com a criação do sistema CEP/CONEP, surgem, portanto, duas instâncias fundamentais que possuem papéis complementares para garantir que os ensaios clínicos sejam conduzidos assegurando os direitos e deveres que dizem respeito aos participantes da pesquisa.

Na prática, os CEP avaliam os projetos de pesquisa e, em alguns casos, esses protocolos seguem para análise complementar da CONEP. São encaminhados projetos das seguintes áreas temáticas: genética humana, reprodução humana, equipamentos ou dispositivos terapêuticos novos ou não registrados no Brasil, novos procedimentos terapêuticos invasivos, estudo com população indígena, organismos geneticamente modificados, células-tronco ou organismos que representem alto risco coletivo, protocolos de constituição e funcionamento de biobancos para fins de pesquisa, projetos que possuem coordenação e/ou patrocínio de fora do país, exceto os de copatrocínio do governo brasileiro e outros projetos a critério do CEP. (CNS, 2013)

Para que haja análise do projeto de pesquisa pelo sistema CEP/CONEP, os documentos previstos em norma específica devem ser encaminhados através de um sistema computadorizado chamado Plataforma Brasil, pelo qual ambas as instâncias têm acesso aos documentos submetidos. Inicialmente, o CEP recebe a documentação e, após a sua análise e emissão de parecer, o projeto é encaminhado para análise da CONEP, caso aplicável (CNS, 2013).

Adicionalmente, ensaios clínicos conduzidos com medicamentos experimentais que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro

no país, deverão seguir os requisitos regulatórios preconizados na resolução nº 09/2015 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

No contexto mundial, os ensaios clínicos devem ser conduzidos em conformidade com os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque e de forma consistente com as BPC e as exigências regulatórias aplicáveis (ICH, 2016).

O objetivo do guia de Boas Práticas Clínicas (BPC) do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) é estabelecer um padrão internacional de ética e qualidade científica para desenhar, conduzir, registrar e reportar ensaios clínicos que envolvam seres humanos (ICH, 2016). Atualmente, este guia é utilizado por governos de todo o mundo e é importante para garantir a harmonização das diretrizes para a prática clínica e pesquisa.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) passou a implementar o guia de Boas Práticas Clínicas (BPC) a partir de dezembro de 2019, sendo exigida a utilização do Guia E6 (R2) em inspeções de boas práticas clínicas. A implementação deste guia foi um dos requisitos para a entrada da ANVISA no ICH (ANVISA, 2018a). Na prática, a sua participação no ICH fortalece o mercado nacional de medicamentos, visto que favorece a promoção de cooperações bilaterais e multilaterais com os membros dos outros países participantes e a troca de informações mais dinâmicas, bem como, sinaliza o comprometimento da Agência com os padrões de qualidade, segurança e eficácia de nível mundial (ANVISA, 2018b).

1.3. Importância da Pesquisa Clínica no Período da Pandemia de COVID-19

À medida que a pesquisa clínica no mundo vem crescendo, em função do aumento da necessidade de ensaios clínicos, o debate sobre este assunto vem se tornando pauta principal como estratégia de desenvolvimento em saúde (DAINESI; GOLDBAUM, 2012).

Neste sentido, é importante destacar a importância da pesquisa clínica no enfrentamento da pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, que o mundo vive desde março de 2020. A falta de tratamentos e vacinas para conter o avanço e a contaminação mundial por SARS-CoV-2 impulsionou as pesquisas científicas em níveis nunca antes vistos, contribuindo também para o reconhecimento

e a valorização da pesquisa clínica como ferramenta de saúde pública e para o desenvolvimento da ciência no Brasil e no mundo.

Diante desta necessidade, ressaltam-se as ações adotadas pelos órgãos reguladores e éticos mundiais para garantir que os estudos clínicos continuassem sendo conduzidos seguindo as boas práticas clínicas, ainda que diante da necessidade emergencial de alternativas imediatas para conter o avanço da pandemia. Em contexto brasileiro, destacam-se as ações adotadas pela CONEP e ANVISA, as quais agiram desde o início para garantir a celeridade, integridade, o respeito aos princípios éticos, bem como, a transparência na análise dos estudos clínicos relacionados à COVID-19. Dentre as ações adotadas pela ANVISA, é importante destacar que, desde o início da pandemia, foram publicados cerca de 127 atos normativos de caráter extraordinário e temporário, com o objetivo específico de enfrentamento da pandemia, representando um aumento de 30% no total de atos publicados pela ANVISA em 2019, antes da pandemia (ANVISA, 2021a). Dentre as medidas educativas promovidas, cabe ressaltar a orientação e esclarecimento sobre as pesquisas clínicas para COVID-19, *webinar* sobre pré-mercado de medicamentos: atuação da ANVISA frente à regularização de medicamentos para a COVID-19, dentre outras. (ANVISA, 2020a)

Entretanto, a realidade da pesquisa clínica no cenário pré-pandêmico era muito diferente do cenário atual. Prazos regulatórios elevados, excesso de burocracia, reduzido número de funcionários, falta de visão estratégica dos governantes, entre outros fatores, contribuíam com a perda de competitividade e na atratividade para investimento neste setor em comparação com outros países do mundo (DAVID, 2018). Ainda, a distância entre países alinhada com a burocracia na importação, bem como, a dificuldade logística devido à necessidade de se fazer grandes viagens são outros fatores negativos que pesam na matriz de decisão para seleção de países para desenvolvimento dos estudos clínicos.

1.4. Principais Mudanças na Pesquisa Clínica e Perspectivas Futuras

Em que pese as incertezas geradas pelo período de pandemia, muitas são as especulações a respeito de qual será o futuro da pesquisa clínica no Brasil e no mundo e como o COVID-19 pode contribuir para a redução dos requisitos e prazos regulatórios e éticos, aceleração na condução dos estudos apoiada ainda nas

ferramentas tecnológicas de saúde digital amplamente difundidas e utilizadas neste período, bem como novos desenhos de estudos clínicos, resultando na atratividade do Brasil para desenvolvimento de novos estudos internacionais e contribuindo para a valorização e reconhecimento da ciência como ferramenta chave para o avanço da sociedade.

2. OBJETIVOS

Identificar as mudanças ocorridas na pesquisa clínica mundial nas últimas décadas em função do avanço tecnológico e compará-las com as modificações ocorridas para enfrentamento da pandemia de COVID-19.

Analisar como os requisitos e procedimentos regulatórios das principais agências reguladoras do mundo foram alterados em função da pandemia.

Discutir como a pandemia mundial de COVID-19 pode impactar a pesquisa clínica e contribuir com o avanço dos estudos clínicos no Brasil e no mundo.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Estratégias de pesquisa

Para atingir os objetivos propostos, foi realizada revisão da literatura com o apoio de diferentes bases de dados, tais como, *Google Academic*, *PubMed*, *ResearchGate*, *SciELO*, entre outras, de forma a embasar o conteúdo teórico. Foram utilizadas as seguintes palavras-chaves na busca, em inglês e português, isoladamente ou seguidas de “COVID-19” / “pandemia”: pesquisa clínica, ensaios clínicos, estudos adaptativos, estudos descentralizados, *RWE*, *RWD*, *master protocols*, *basket trials*, *umbrella trials*, *platform trials*, estudos clínicos virtuais.

Ainda, foram utilizados outros materiais relevantes para o tema proposto, tais como, legislações e regulamentações relacionadas à pesquisa clínica (vigentes ou não), publicações e posicionamentos das agências reguladoras de todos os países-alvo, além da base de dados *Clinicaltrials.gov*, que atua como um dos maiores repositórios de estudo clínicos.

3.2. Critérios de inclusão

Materiais científicos publicados entre os anos de 2000 a 2021, transcritos em português e inglês que trazem análises sobre o panorama da pesquisa clínica brasileira e mundial, bem como, que analisam as perspectivas futuras da pesquisa clínica no mundo pós-pandemia por COVID-19.

Legislações, regulamentações, publicações e posicionamentos relacionados à área de pesquisa clínica publicados pelas agências reguladoras do Brasil, EUA e Europa, no período antes ou depois da pandemia por COVID-19.

3.3. Critérios de exclusão

Materiais científicos publicados antes de 2000, transcritos em idiomas diferentes de português e inglês e que não se relacionem ao tema deste trabalho.

Legislações, regulamentações, publicações e posicionamentos publicados pelas agências reguladoras de outros países que não sejam Brasil, EUA ou da Europa.

3.4. Análise estatística

Não aplicável.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Otimizações no período da pandemia e novas tendências

Diante da evidente necessidade mundial de desenvolvimento de medicamentos e vacinas para combate à COVID-19, é importante ressaltar a importância da condução de ensaios clínicos em conformidade com as BPC sem prejuízo à indispensável celeridade imposta pela pandemia. Desta forma, é importante salientar que a necessidade de respostas ágeis não pode se sobrepor à segurança dos participantes envolvidos nos ensaios clínicos, tampouco violar os princípios éticos em detrimento da emergência de saúde pública de importância internacional.

Sendo assim, para minimizar os impactos sanitários e possibilitar a rápida disponibilização de medicamentos, vacinas e demais produtos sujeitos a fiscalização sanitária indispensáveis para o enfrentamento à pandemia de COVID-19, diversas

ações foram tomadas pelas principais Agências regulatórias do mundo, incluindo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2021a).

Além disso, embora desde o início de 2020 a maioria dos ensaios clínicos tenha sido conduzido com o foco em SARS-CoV-2, é importante considerar também o impacto da pandemia nos demais ensaios clínicos. De dezembro de 2019 à janeiro de 2021, mais de 2000 estudos clínicos foram paralisados devido às restrições impostas pelo COVID-19. (CARLISLE, 2021).

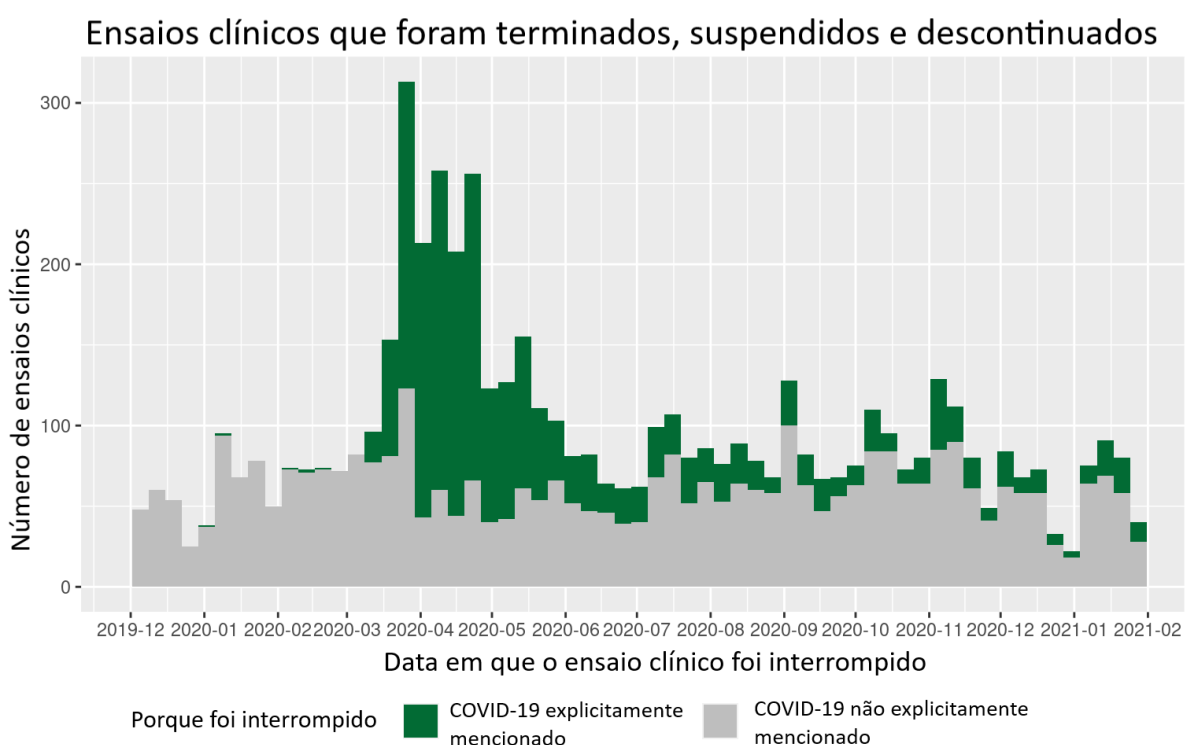


Figura 1: Estudos suspensos, finalizados ou descontinuados no período. Traduzido de (CARLISLE, 2021).

Dentre os desafios enfrentados, podem-se destacar os fechamentos dos centros de pesquisa, restrições de viagens, quarentenas, disponibilidade dos produtos em investigação devido às interrupções na cadeia de suprimentos, restrição de deslocamento dos participantes, além de infecções por COVID-19 dos participantes da pesquisa e da equipe do estudo. Além disso, as medidas de enfrentamento à COVID-19 também prejudicaram o cumprimento integral dos procedimentos estabelecidos no protocolo clínico, o que causaria desvios inevitáveis ao protocolo. (ANVISA, 2020). Estes desafios impulsionaram a necessidade de otimizações na

condução dos ensaios clínicos, que podem afetar o futuro da Pesquisa Clínica (BEI, 2017).

Algumas destas otimizações já vinham sendo aplicadas, porém foram impulsionadas para proteger todas as pessoas envolvidas nos ensaios clínicos, tendo como prerrogativas a necessidade de distanciamento social, as ordens de permanência em casa, o influxo de pacientes infectados pela COVID-19, entre outros.

Uma das principais ações tomadas pela ANVISA para minimizar os impactos na pandemia nos ensaios clínicos em andamento foi a publicação da Nota Técnica (NT) nº 23/2020 em 28 de julho de 2020, que traz orientações aos patrocinadores, aos centros de pesquisa e aos investigadores envolvidos na condução destes ensaios de forma a garantir a celeridade exigida pelo momento e garantindo a segurança dos participantes. (ANVISA, 2020f)

Através desta NT, ficou estabelecido que alterações ao protocolo realizadas, exclusivamente, em virtude das medidas de enfrentamento da pandemia de COVID-19 não precisariam de autorização prévia da ANVISA, sendo necessárias informá-las apenas no relatório anual do ensaio clínico, em conjunto com as devidas justificativas e análise de impacto destas alterações na integridade do ensaio clínico. Isto inclui, por exemplo, medidas para reduzir a exposição à COVID-19 dos participantes de pesquisa. (ANVISA, 2020f)

Desta forma, abriu-se a possibilidade de realizar a entrega dos produtos investigacionais diretamente na residência dos participantes de pesquisa, quando possível, desde que o participante tenha sido devidamente orientado sobre a sua utilização e que sejam mantidos os registros necessários (por exemplo, comprovante de recebimento da medicação), de forma a garantir a rastreabilidade das informações e as condições adequadas de transporte e armazenamento. (ANVISA, 2020f)

Ainda, foi aberta a possibilidade de realização de monitoria remota nos casos em que a monitoria presencial tenha sido inviabilizada, desde que as partes envolvidas no processo estejam de acordo e visando a segurança e integridade dos dados dos participantes da pesquisa. (ANVISA, 2020f)

É importante salientar que os participantes devem ser informados sobre todas as modificações do protocolo que possam afetá-los e que os patrocinadores em conjunto com os investigadores e os Comitês de Ética podem decidir pela descontinuação ou não de um participante em um ensaio clínico, com o objetivo de preservar sua segurança e integridade. Estas decisões dependerão de algumas

circunstâncias específicas, como a natureza do produto em investigação, viabilidade de realização de monitoramentos, estado clínico do participante, entre outros. (ANVISA, 2020f)

Salienta-se ainda que as alterações implementadas pela ANVISA através desta NT convergem com às ações tomadas pelas grandes agências regulatórias do mundo, como o FDA (FDA, 2020) e EMA (EMA, 2021), em seus guias publicados em março de 2020 e atualizados em fevereiro e agosto de 2021, respectivamente, os quais muito se assemelham em seu conteúdo e prerrogativas, demonstrando a harmonização entre estas agências.

De maneira similar, a CONEP publicou algumas orientações para condução de pesquisas em 01 de abril de 2020 (CONEP, 2020c), possibilitando que eventuais modificações/alterações no protocolo de pesquisa possam ser implementadas concomitantemente à tramitação das emendas no sistema CEP/CONEP, nos casos excepcionais em que as alterações sejam para visar a segurança do participante da pesquisa e para evitar eventuais interrupções no tratamento. Ainda, caso seja necessário alterar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o pesquisador deve proceder com o novo consentimento, o mais breve possível, podendo ocorrer, inclusive, por meio eletrônico caso seja necessário.

4.1.1. Aprovações regulatórias

Do ponto de vista regulatório, puderam ser observadas diversas ações realizadas pela ANVISA no enfrentamento da pandemia de COVID-19 no que tange às medidas de prevenção e de controle sanitário da produção, comercialização e utilização de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária. (ANVISA, 2021a)

De imediato, é importante destacar a transparência e o diálogo que foram iniciados com a população brasileira desde o início da pandemia, os quais não eram comuns antes do COVID-19. Dentre as ações realizadas, um marco importante foram as reuniões da Diretoria Colegiada (DICOL) para decisões sobre a autorização emergencial das primeiras vacinas candidatas, que foram transmitidas em rede nacional, demonstrando a preocupação da Agência em apresentar para a população o racional utilizado para as importantes decisões tomadas.

Ainda, na página oficial da Agência, foram disponibilizadas informações em tempo real em relação aos pedidos de ensaios clínicos, autorizações de uso

emergencial e *status* destas solicitações, informando inclusive os casos de pendências e quais os itens faltantes para a autorização.

Até o dia 03 de outubro de 2021, um total de 144 ensaios clínicos de medicamentos e vacinas contra a COVID-19 foram apresentados à ANVISA, os quais 115 tiveram sua análise finalizada, 24 estão em análise e 5 aguardando análise. Do total, 96 ensaios clínicos tiveram a autorização da ANVISA para serem iniciados.

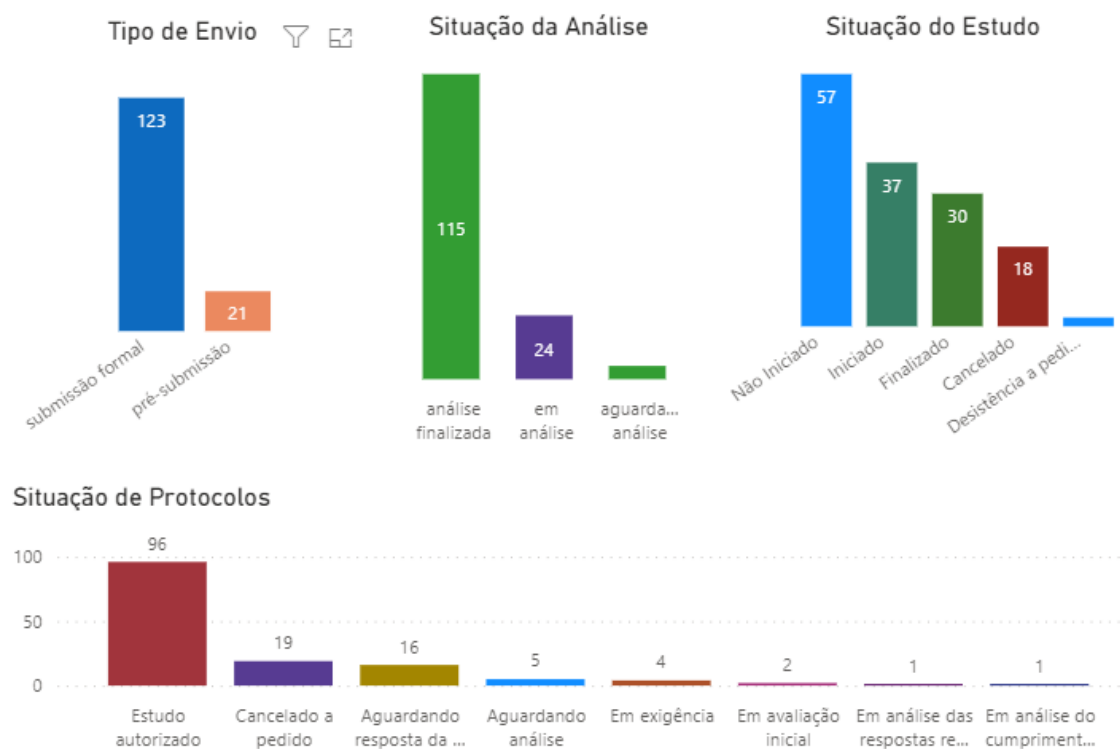


Figura 2: Andamento de Estudos Clínicos COVID-19. Fonte: Site oficial da (ANVISA, 2021b)

Afim de garantir a celeridade necessária ao processo de avaliação de vacinas e medicamentos contra a COVID-19, a ANVISA estabeleceu alguns aspectos fundamentais para a anuência de protocolos clínicos no Brasil, os quais receberam o foco da Agência por serem aspectos críticos, sendo eles, delineamento, segurança, dados de produção e controle de qualidade e boas práticas clínicas.

Conforme preconizado pela Agência (ANVISA, 2020b), o delineamento do estudo precisa ser bem definido e estar devidamente justificado, com base nos desfechos primários e secundários, quantidade de voluntários e faixa etária a ser estudada, além da abordagem estatística. Estes dados são necessários para avaliar a robustez científica do estudo.

A segurança é outro ponto considerado crítico pela Agência. É importante apresentar resultados de segurança dos estudos clínicos de fase anteriores, dados de

eventos adversos, resultados de toxicologia e resultados de segurança em modelos animais que foram observados na fase não clínica. A posologia proposta também deve ser devidamente justificada. (ANVISA, 2020b)

Dados de produção e controle de qualidade também devem estar disponíveis, mesmo que o desenvolvimento farmacotécnico ainda não esteja totalmente finalizado. O objetivo é avaliar a qualidade do medicamento experimental, por exemplo, as condições técnico-operacionais do local de fabricação.

E, por fim, as boas práticas clínicas são essenciais para assegurar a confiabilidade do estudo. São verificadas questões como a experiência dos centros de pesquisa para garantir a geração de resultados rastreáveis e confiáveis, além das ações a serem adotadas para monitorar a execução do estudo.

Em relação aos aspectos operacionais de análise dos estudos e registros de vacinas e medicamentos contra COVID-19, foi criado um Comitê de Avaliação de Estudos Clínicos, Registro e Pós-Registro de Medicamentos para Prevenção ou Tratamento da COVID-19 (Comitê COVID-19), bem como, implementado um novo fluxo para análise dos pedidos de ensaios clínicos de medicamentos e vacinas contra a COVID-19. (ANVISA, 2020f)

No fluxo normal de submissão, a empresa deve submeter os documentos preconizados na regulamentação através do sistema de peticionamento eletrônico da ANVISA, que são avaliados em até 90 (noventa) dias corridos, exceto para ensaios clínicos com desenvolvimento nacional, desenvolvimento clínico de produtos biológicos - incluindo vacinas – e desenvolvimento clínico em fase I ou fase II, que são avaliados em até 180 dias corridos. (ANVISA, 2015)

No novo fluxo implementado de forma excepcional, a empresa envia previamente por e-mail todos os documentos requeridos, o Comitê avalia a documentação e encaminha por e-mail os principais questionamentos e, a qualquer momento, a Agência pode solicitar o agendamento de reunião para esclarecimento das questões pendentes. A empresa deve enviar as respostas às pendências por e-mail até que todas as questões que impactem na qualidade do medicamento experimental e da segurança dos participantes. Após o aval da Agência, o pedido formal pode ser submetido através do sistema de peticionamento eletrônico, sendo que a previsão de manifestação após a submissão formal no sistema é de 72 horas. (ANVISA, 2020)

Para o registro de vacinas COVID-19, o procedimento de submissão contínua também foi implementado, sendo necessária inicialmente uma reunião de pré-submissão com a Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO) e, posteriormente, a submissão primária de dados preliminares através do sistema oficial da Agência. Estes dados envolvem justificativa, *status* regulatório mundial, histórico de interações prévias com a Anvisa e um cronograma de submissão contendo uma lista da documentação técnica a ser protocolada em cada etapa da submissão. (ANVISA, 2020e)

Na sequência, deverão ser protocolizados aditamentos secundários com dados sobre a tecnologia farmacêutica do produto e a documentação referente aos estudos não clínicos e clínicos, sendo que estes documentos devem ser avaliados pela ANVISA em até 20 dias, podendo ser prorrogado uma única vez a depender da quantidade de documentos enviados. A solicitação formal de registro só poderá ser submetida após a conclusão da análise do último aditamento protocolado. (ANVISA, 2020e). Após a submissão formal, o prazo de análise pela ANVISA é de até 10 dias para os casos em que os ensaios clínicos fase III sejam conduzidos no Brasil e até 30 dias para os casos em que os mesmos não forem conduzidos no Brasil. (ANVISA, 2020d). Em alguns casos, o pedido de Autorização Temporária de Uso Emergencial (AUE) pode ser complementado com a assinatura de um Termo de Compromisso para a apresentação de dados e informações em prazos e condições definidas, desde que os benefícios compensem os riscos. (ANVISA, 2021c)

Neste cenário, as primeiras vacinas que foram aprovadas para uso emergencial no Brasil foram as produzidas pelo Instituto Butantan (CoronaVac) e pela Fiocruz (Covishiled/ChAdOx1), ambas em 17 de janeiro de 2021. (ANVISA, 2021a)

Para ambas as vacinas, as aprovações do ensaio clínico de fase III ocorreram em junho e julho de 2020 (um dia útil após as suas solicitações), respectivamente, e os pedidos de autorização emergencial foram enviados à ANVISA em 08 de janeiro de 2021. As autorizações de uso emergencial foram publicadas em 17 de janeiro de 2021, totalizando 10 dias corridos entre a solicitação e as aprovações, conforme sumarizado na *Figura 3* e *Figura 4*.

Desde as primeiras comunicações com a ANVISA, foram realizadas 17 reuniões entre o patrocinador e a Agência para discussão dos dados da vacina CoronaVac e 06 reuniões para a Covishiled (ANVISA, 2021a) que, alinhadas à submissão contínua de documentos e dados técnicos, culminou na rápida análise e aprovação,

demonstrando a importância do diálogo contínuo entre as partes para a celeridade nos processos regulatórios. (ANVISA, 2021a)

No caso da vacina da Janssen, a aprovação do estudo clínico de fase III ocorreu em 18 de agosto de 2020 (1 dia útil para aprovação desde a solicitação) e o pedido de autorização emergencial foi enviado à ANVISA em 24 de março de 2021. A autorização de uso emergencial foi publicada em 31 de março de 2021, totalizando 07 dias corridos entre a solicitação e a sua aprovação, conforme sumarizado na *Figura 4*.

LINHA DO TEMPO – Uso emergencial Vacina do Instituto Butantan (Coronavac)

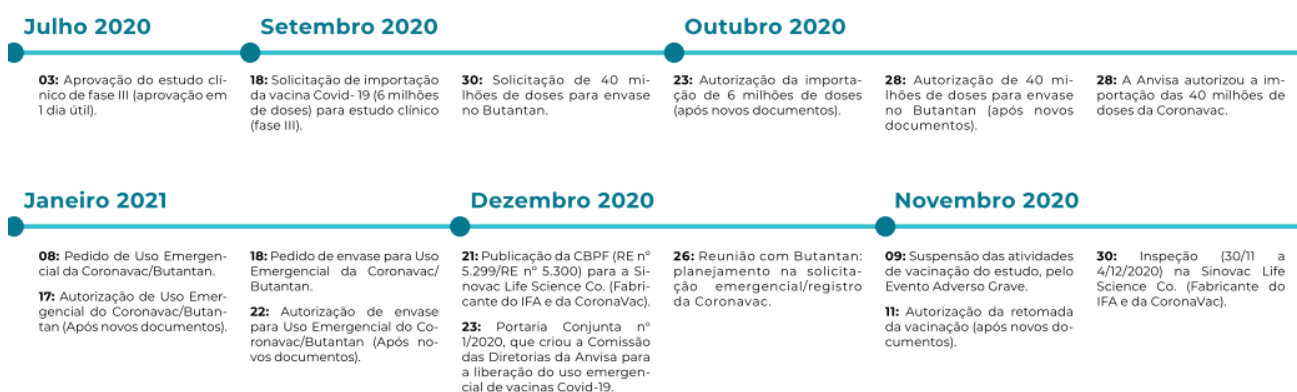


Figura 3: Linha do tempo para aprovação de uso emergencial da vacina do Instituto Butantan (CoronaVac). Fonte: (ANVISA, 2021a)

LINHA DO TEMPO – Uso emergencial Vacinas da Fiocruz (Covishield) e da Janssen-Cilag (Janssen)

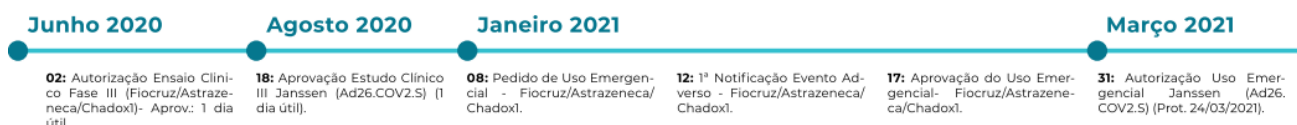


Figura 4: Linha do tempo para aprovação de uso emergencial das vacinas da Fiocruz (Covishield) e da Janssen-Cilag (Janssen). Fonte: (ANVISA, 2021a)

Em comparação com o cenário mundial, a ANVISA se destacou dentre as principais Agências regulatórias do mundo em relação ao tempo de aprovação das vacinas, conforme demonstrado no gráfico abaixo (*Gráfico 1*).

Comparativo do TEMPO DE APROVAÇÃO, em dias corridos, de vacinas em diferentes países

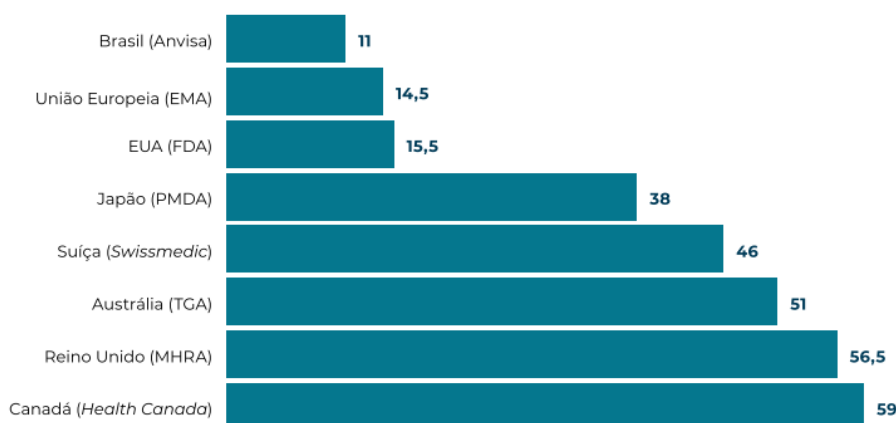


Gráfico 1: Comparativo do tempo, em dias corridos, para aprovação, em diferentes países, das vacinas para prevenção da COVID-19. Fonte: (ANVISA, 2021a)

4.1.2. Aprovações éticas

Do ponto de vista ético, também foram observadas diversas ações e iniciativas para tratar os protocolos relativos ao COVID-19 com a urgência e celeridade necessárias, bem como, de forma a proteger os participantes de pesquisa. De imediato, a CONEP determinou através do I Informe aos Comitês de Ética em Pesquisa publicado em 11 de fevereiro de 2020 (CONEP, 2020a) que tais protocolos de pesquisa seriam analisados em caráter de urgência e com tramitação especial na CONEP, mesmo que não se enquadrem nas áreas temáticas definidas pela resolução nº 466/2012. Desta forma, os CEP foram instruídos a não analisarem estes protocolos e apenas a CONEP deliberaria sobre os mesmos em regime especial de tramitação tornando, portanto, a análise centralizada.

Devido ao alto volume de projetos aprovados após a publicação deste Informe (total de 94 protocolos em cerca de 2 meses) a CONEP determinou através do II Informe aos Comitês de Ética em Pesquisa publicado em 14 de abril de 2020 (CONEP, 2020b) que apenas os seguintes protocolos continuassem a serem encaminhados para análise da CONEP: Protocolos de áreas temáticas especiais; Protocolos indicados pelo Ministério da Saúde, pelos secretários de saúde dos Estados, dos Municípios e do Distrito Federal; Ensaio clínicos; Protocolos de Pesquisa cuja temática seja Saúde Mental e à critério dos CEP.

No fluxo usual de análise do sistema CEP/CONEP, os protocolos são analisados e as deliberações éticas são emitidas nas reuniões periódicas que ocorrem entre os

respectivos membros. As reuniões da CONEP ocorrem mensalmente e as do CEP possuem periodicidades distintas entre os Comitês, podendo ser também quinzenais. Após a submissão na Plataforma Brasil, o CEP possui 10 dias para realizar a checagem documental e, após a aceitação de todos os documentos, o prazo para emissão de parecer inicial é de 30 dias. Já para a CONEP, estes prazos são de 15 e 60 dias, respectivamente. (CNS, 2013). Desta forma, a aprovação de um estudo clínico leva, no mínimo, 115 dias para ser liberada (considerando não haver nenhuma pendência), podendo chegar a até 250 dias, nos casos de recebimento de pendências tanto pelo CEP quanto pela CONEP. (MARQUES, 2014)

Para os protocolos relativos a COVID-19, além das análises prioritárias e tramitação especial, houve também um comprometimento da CONEP em realizar reuniões virtuais diárias, sete dias por semana e em dois períodos do dia para atender às demandas. (CONEP, 2020b)

Tais ações refletiram expressivamente no número de protocolos aprovados desde o início da pandemia em 2020. Até o dia 02 de outubro de 2021, foram aprovados 931 protocolos de pesquisas científicas relacionadas à COVID-19, sendo 583 observacionais e 348 de intervenção ou experimentais, dentre os quais 38 foram ensaios clínicos com vacinas. (CONEP, 2021)

4.1.3. Ensaios Clínicos Decentralizados

Ensaios clínicos decentralizados, também chamados de Ensaios Clínicos Virtuais, são definidos como ensaios clínicos nos quais a totalidade ou parte do estudo incorpora tecnologias de saúde digital e permite que os participantes de pesquisa participem do ensaio remotamente. Este tipo de estudo pode reduzir custos, encurtar os prazos dos ensaios, aumentar a aderência ao protocolo e aumentar o número de recrutamentos e a diversidade dos participantes, ao mesmo tempo em que permite a coleta contínua de dados do mundo real no contexto de cenários e eventos da vida real. (NARAYANASETTY; JALLU, 2021). São caracterizados também pela menor dependência de intermediários para coleta de dados. (VAN NORMAN, 2021)

As mudanças nos ensaios clínicos ocorridas em função da pandemia de COVID-19 vieram em um momento de rápido avanço da tecnologia que permitiu estas interações, como melhoria da conectividade à internet, registros de saúde eletrônicos,

videoconferências em tempo real, aplicativos de saúde para *smartphones* e dispositivos de monitoramento de saúde com conexão remota. (VAN NORMAN, 2021)

Estes tipos de ensaios clínicos utilizam diversas ferramentas virtuais como telemedicina, tecnologias baseadas em sensores, dispositivos médicos “vestíveis” (do inglês *wearable*), visitas domiciliares, entrega de medicamentos e materiais de estudo para as residências dos pacientes, entre outros (VAN NORMAN, 2021). É importante ressaltar ainda que a utilização de dispositivos médicos com sensores biométricos também pode melhorar a qualidade dos dados, uma vez que a análise ocorre em tempo real e não somente quando o paciente vai ao centro de pesquisa realizar os procedimentos do estudo.

Na prática, os patrocinadores adotaram modelos híbridos, com alguns elementos descentralizados para garantir a segurança e a continuidade dos ensaios clínicos, principalmente no âmbito do monitoramento, logística e processo de consentimento livre e esclarecido. Desta forma, os monitores do estudo passaram a realizar monitoramento remoto através de ligações e/ou videoconferências, as medicações passaram a ser entregues nas residências dos participantes, eliminando a necessidade de os participantes irem ao centro de pesquisa e a obtenção do consentimento passou a ser remota, através também de videoconferência.

Outra vantagem dos estudos descentralizados é a possibilidade de recrutar participantes que antes tinham dificuldades de participar devido ao acesso dificultado ao centro de pesquisa e que necessitavam de longas viagens. Ainda, os participantes de baixa renda, que moram em locais remotos e outras minorias étnicas possuem a possibilidade de serem incluídos nestes ensaios descentralizados, o que aumenta a também a representatividade e a diversidade da população do estudo. (VAN NORMAN, 2021)

ESTUDOS CLÍNICOS DECENTRALIZADOS

VANTAGENS

Possibilita a inclusão de participantes de localizações remotas

DESAFIOS

Dificuldade em garantir a estabilidade e o armazenamento adequado dos medicamentos entregues nas casas dos participantes

Aumenta a diversidade da população do estudo e a representatividade	Necessidade de gerenciamento logístico de alto nível para evitar interrupções nos tratamentos
Menos custos com viagens	Dificuldade em garantir o uso adequado da medicação e evitar dispensação e distribuição incorreta
Possibilita a inclusão de participantes com comorbidades e dificuldades de locomoção	Disponibilidade de infraestrutura adequada e suporte técnico para auxiliar a utilização dos dispositivos - conectividade com internet, baterias, etc.
A utilização de dispositivos com sensores biométricos possibilita a geração de dados em tempo real o que proporciona melhor entendimento acerca das respostas individuais ao tratamento e possíveis toxicidades	Dispositivos " <i>weareable</i> ", por estarem em fases iniciais de desenvolvimento, precisam passar por validação para serem considerados aceitos pelas autoridades éticas e regulatórias
A diminuição de centros de pesquisa diminui a quantidade de aprovações éticas, os custos e as inconsistências específicas dos centros	Garantir a privacidade e proteção dos dados dos participantes em múltiplos sistemas periféricos
Facilita a implementação de alterações e ajustes de protocolo (menos Comitês de Ética para aprovar)	
Equipes do estudo potencialmente menores - diminuição de custos para os patrocinadores	

Tabela 1: Vantagens e desafios dos Estudos Decentralizados.
Traduzido de: (VAN NORMAN, 2021)

4.1.4. Estudos Adaptativos

À medida que se aumenta a necessidade de agilidade no desenvolvimento de medicamentos e produtos biológicos, são necessárias novas abordagens que possibilitem a flexibilidade e a eficiência, mas sem colocar em risco a saúde e a segurança dos pacientes.

Estudos adaptativos são definidos pelo FDA como “um desenho de ensaio clínico que permite modificações planejadas prospectivamente em um ou mais aspectos do

desenho, baseado no acúmulo de dados dos participantes do ensaio”. A principal vantagem da utilização de estudos adaptativos é a possibilidade de ajuste do ensaio clínico a partir de informações que não estavam disponíveis no momento do início do estudo. (FDA, 2019a)

Estes tipos de estudos permitem uma ampla variedade de adaptações, por exemplo, atualizar o tamanho máximo da amostra, duração do estudo, alocação do grupo de tratamento, dosagem, número de braços de tratamento, ou *endpoints* do estudo. (KAIRALLA *et al.*, 2012)

Desta forma, os estudos adaptativos podem ser úteis nos ensaios clínicos com medicamentos e vacinas contra a COVID-19 por permitirem ajustes durante a condução dos estudos, à medida que novas informações a respeito da doença estejam disponíveis. Até o dia 24 de outubro de 2021, 156 estudos intervencionais que utilizam a abordagem adaptativa em estudos de COVID-19 foram cadastrados no Clinicaltrials.gov.

4.1.5. Master Protocols: Estudos do tipo *Basket*, *Umbrella* e *Platform*

O termo *Master Protocol* é comumente utilizado para descrever ensaios clínicos que avaliam um ou mais medicamentos em investigação em um ou mais subtipos de doenças, sob um único protocolo clínico, sem a necessidade de desenvolver novos protocolos para cada ensaio clínico. Estes tipos de abordagens são comumente utilizadas em ensaios clínicos para tratamento de doenças oncológicas, entretanto, por proporcionarem agilidade e por acelerarem o desenvolvimento de medicamentos, as agências regulatórias permitiram estes tipos de estudos para a condução de ensaios clínicos de medicamentos experimentais para o combate à pandemia de COVID-19 (FDA, 2021).

Ao contrário dos ensaios clínicos tradicionais, onde um único medicamento é testado em uma única população de doenças sob um único protocolo clínico, os *Master Protocols* utilizam uma única infraestrutura, desenho de ensaio e protocolo para avaliar simultaneamente vários medicamentos e/ou populações de doenças em vários subestudos, permitindo o desenvolvimento eficiente e acelerado do medicamento. Tais estudos são subdivididos em *Basket*, *Umbrella* e *Platform* (FDA, 2018).

Estes tipos de estudos também são úteis para populações raras, uma vez que os ensaios clínicos tradicionais são geralmente dificultados devido à pequena quantidade de pacientes que possuem determinada doença e algumas abordagens mais modernas possibilitam também otimizar os ensaios do ponto de vista de recrutamento destas populações, como por exemplo, estudar uma única medicação em vários subtipos de doenças que possuem uma patogenia em comum, ampliando o espaço amostral.

4.1.5.1. Estudos do tipo *Basket*

Um *Master Protocol* projetado para avaliar uma nova intervenção em múltiplas doenças ou subtipos de doenças que possuem alterações moleculares em comum é conhecido como um estudo do tipo *Basket* (PARK *et al.*, 2019).

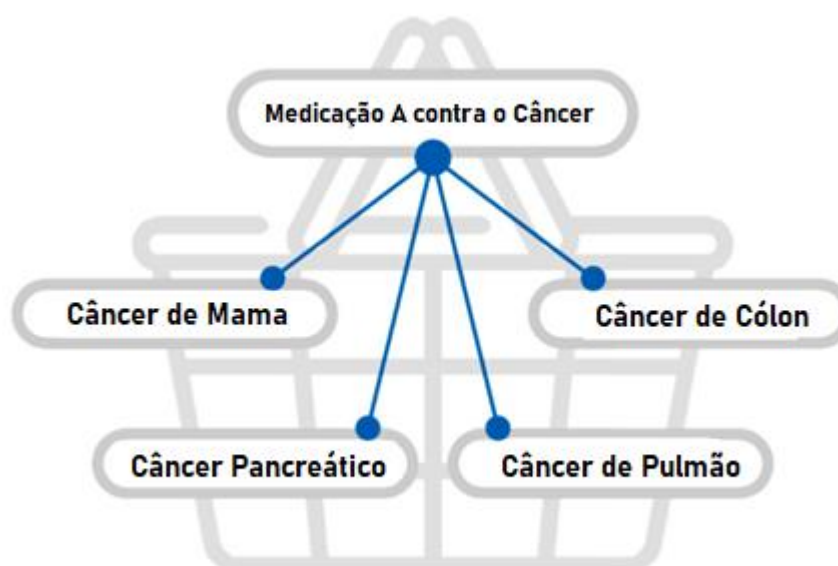


Figura 5: Ensaio do tipo "Basket", adaptado de ((BOGIN, 2020))

4.1.5.2. Estudos do tipo *Umbrella*

Um *Master Protocol* projetado para avaliar múltiplas intervenções (que pode ser monoterapia ou em combinação) com alvos específicos no tratamento de uma única doença que é estratificada em subgrupos por alternância molecular é conhecido como um estudo do tipo *Umbrella* (PARK *et al.*, 2019).

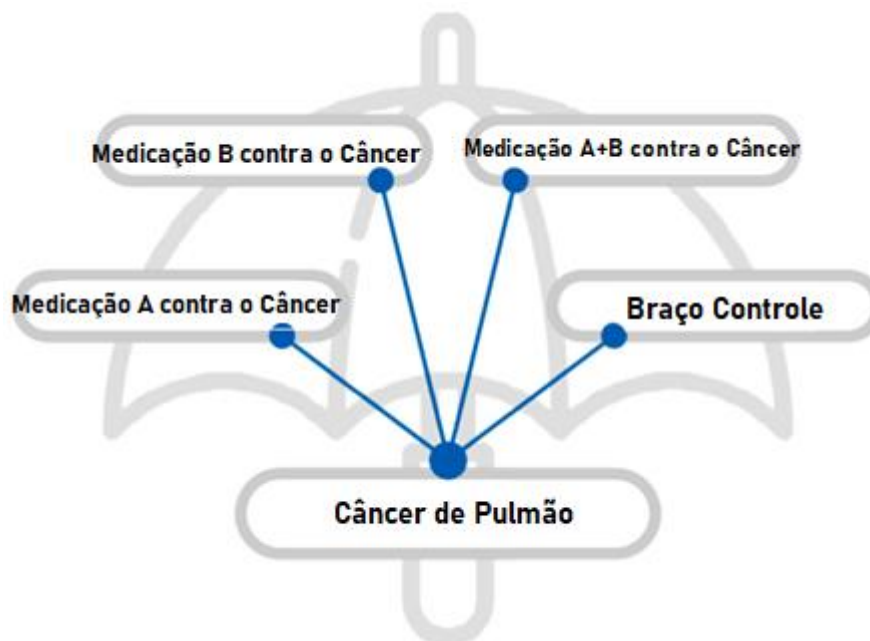


Figura 6: Ensaio do tipo "Umbrella", adaptado de ((BOGIN, 2020))

4.1.5.3. Estudos do tipo *Platform*

Um *Master Protocol* projetado para avaliar diversas intervenções em um grupo controle comum é conhecido como um estudo do tipo "*Platform*" ou "*Multi-Arm*" e "*Multi-Stage*". Este ensaio possui regras pré-específicas de adaptação que permite a retirada de intervenções ineficazes e a flexibilidade de adicionar novas intervenções durante o ensaio (PARK *et al.*, 2019).

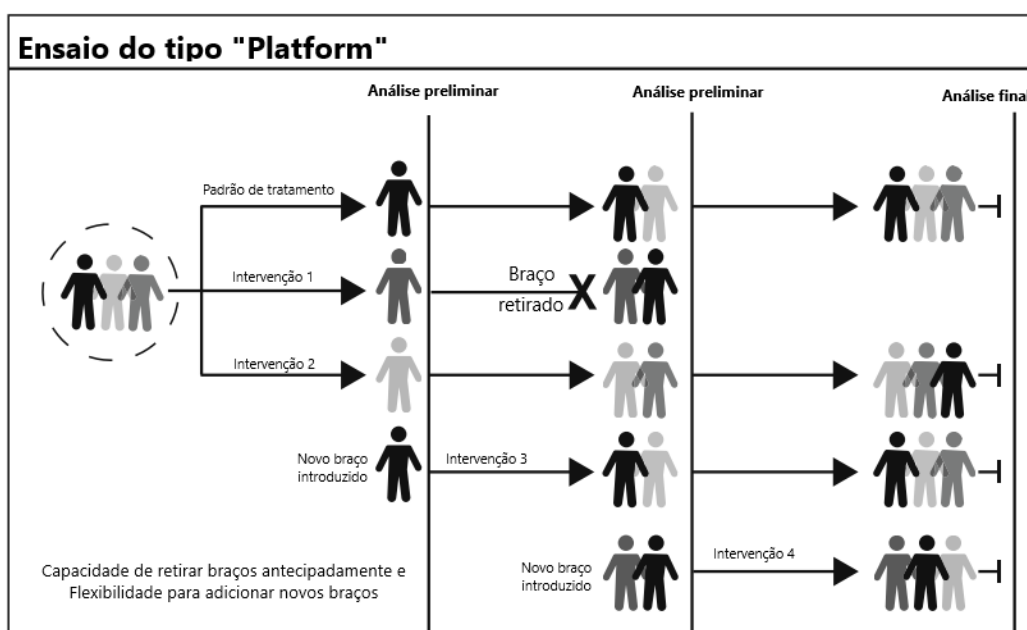


Figura 7: Ensaio do tipo "*Platform*", adaptado de (PARK *et al.*, 2019).

Os principais benefícios dos estudos do tipo *Master Protocols* são a flexibilidade e a criatividade em um setor que é altamente regulado. Através disso, é possível acelerar o desenvolvimento e a entrega dos medicamentos, economizar tempo e dinheiro, poder proporcionar tratamentos personalizados, por exemplo, para um determinado subtipo genético. Além disso, há uma redução de exposição dos pacientes ao placebo (nos ensaios clínicos tradicionais geralmente é uma proporção de 1:1, sendo que nestes novos tipos de ensaios, esta proporção pode ser de 1:5 ou até mesmo 1:10).

Por outro lado, por serem estudos mais complexos, podem haver diversos desafios em suas conduções. São considerados estudos demorados por causa de seu projeto, preparação e execução. Esta duração pode ser ainda maior considerando a necessidade de análises preliminares, importantes para garantir a segurança dos ensaios clínicos, principalmente para àqueles que possibilitam alterações ao longo do estudo. Esta possibilidade de alterações, inclusive, pode causar imprevisibilidades. Importante destacar ainda que estes estudos muitas vezes possuem uma potencial variação orçamentária, o que pode torná-los pouco atrativos para as indústrias farmacêuticas. (BOGIN, 2020)

4.1.6. *Real World Data e Real Word Evidence*

A utilização dos dados de mundo real (*Real World Data* – RWD) e evidências do mundo real (*Real Word Evidence* – RWE) vêm ganhando destaque nas tomadas de decisões relacionadas à área da saúde e da Pesquisa Clínica, e têm sido utilizados por grandes agências regulatórias do mundo (como o FDA) para o monitoramento de segurança dos medicamentos pós-comercialização, bem como, eventos adversos. (INVITARE, 2019)

Conforme definido pelo FDA, *Real World Data* são os dados de saúde dos pacientes que são coletados de múltiplas fontes, tais como, registros eletrônicos de saúde (prontuários eletrônicos), reclamações médicas e dados de cobrança, dados de registro de produtos e doenças, dados gerados por pacientes usando aplicativos e dispositivos de saúde. Já o *Real World Evidence* é uma evidência clínica obtida a partir da análise de RWD que fornece informações sobre uso, riscos e benefícios de um produto médico derivado de fontes que não sejam os ensaios clínicos randomizados tradicionais. (FDA, 2019b)

Dentre as inúmeras diferenças entre os ensaios clínicos randomizados tradicionais e as evidências do mundo real, destaca-se que o primeiro é realizado em populações altamente seletivas e gerenciado em ambientes rigorosamente controlados, enquanto que o segundo se baseia na prática clínica real. Enquanto os ensaios clínicos tradicionais focam no estudo de eficácia do medicamento, os *RWE* podem se concentrar na epidemiologia, efetividade, segurança ou custos do tratamento relacionado ao medicamento. Por esta razão, ambas abordagens podem ser consideradas complementares para apoiar as decisões regulatórias. (KIM; LEE; KIM, 2018)

Ensaio Clínicos Randomizados *versus* Evidências do mundo real

Variáveis	Ensaio clínicos randomizados	<i>Real World Evidence</i>
Objetivo	Eficácia	Efetividade
Configuração	Experimental	<i>Real-World</i>
Acompanhamento	Projetado	Na prática real
Tratamento	Modelo fixo	Modelo variável
Grupo de estudo	Homogêneo	Heterogêneo
Médico responsável	Investigador	Muitos profissionais
Comparador	Placebo/intervenções seletivas alternativas	Muitas intervenções alternativas
Monitoramento do paciente	Contínuo, por protocolo	Variável

Tabela 2: Ensaio Clínicos Randomizados *versus* *Real World Evidence*. Traduzido de (KIM; LEE; KIM, 2018)

Importante destacar também as limitações na utilização de dados de vida real, principalmente no que diz respeito à complexidade destes tipos de estudo e em função da necessidade de uma grande quantidade de dados coletados para apoiar os resultados obtidos. Ainda, são necessários especialistas experientes para análise desta grande quantidade de dados. (KIM; LEE; KIM, 2018)

Vantagens e limitações das evidências do mundo real em comparação com os ensaios clínicos randomizados

Vantagens

Menor consumo de tempo e custo

- Possibilidade de encurtar a duração da pesquisa clínica
- Nenhum período necessário para o recrutamento/cadastro de pacientes

Apresentação de orientações para os ensaios clínicos randomizados

Pesquisa que não pode ser feita com ensaios clínicos randomizados é possível com as evidências do mundo real

- Pesquisa segura em grupos de alto risco

Detecção de eventos colaterais menos frequentes

Informações de acesso rápido/mais fácil e recuperação de dados

Modelo de previsão ou seleção de grupo de alto risco

Estabelecer uma base sobre Inteligência Artificial

Limitações

Para uma análise correta, uma grande quantidade de dados deve ser coletada.

Muito tempo necessário para gestão da qualidade dos dados

Necessário especialistas experientes para a análise da grande quantidade de dados

Falta de privacidade/confidencialidade/perda de dados

Protocolo de pesquisa padronizado precisa ser estabelecido antes da pesquisa

- Alta possibilidade de viés
- Possível interpretação com viés ou interpretação incorreta baseada nos resultados da pesquisa

Tabela 3: Vantagens e limitações das evidências do mundo real em comparação com os ensaios clínicos randomizados. Traduzido e adaptado de (KIM; LEE; KIM, 2018)

A utilização de evidências do mundo real também foi importante como ferramenta de combate à COVID-19, sendo úteis para descrever os sintomas do paciente e detectar os fatores de risco da COVID-19, para avaliar as intervenções não-farmacológicas para reduzir a propagação do vírus (como o uso de máscara) e podem ser úteis em pesquisas futuras para evidenciar o impacto da pandemia em outras

áreas de saúde, como taxas de depressão e suicídio e para medir os impactos a longo prazo da infecção por COVID- 19. (FRANKLIN *et al.*, 2021)

4.2. Perspectivas para o futuro

De uma maneira geral, a necessidade de realizar ensaios clínicos de forma rápida e efetiva sem prejudicar a segurança dos participantes trouxe a possibilidade de utilizar modelos e abordagens de ensaios clínicos flexíveis e inovadores centrados nos participantes, os quais foram corroborados pela flexibilização das agências reguladoras para incluir o uso de ferramentas de ensaios clínicos virtuais, como por exemplo, visitas de monitoria remota, telemedicina, envio de medicamentos direto para a casa dos participantes, entre outros. (PATIL; VARNER, 2020)

Desta forma, as otimizações realizadas durante a pandemia de COVID-19 demonstraram ser essenciais para garantir a condução dos ensaios clínicos e indicam uma tendência de mudança das abordagens que antes eram centradas nos centros de pesquisa e que dificultavam a adesão e continuidade dos participantes nos ensaios clínicos, muitas vezes em função da distância geográfica dos participantes em relação aos centros, o número de visitas nos centros e a quantidade de tempo necessária para participar de um estudo clínico.

Na Figura 8 (abaixo), é possível verificar os procedimentos virtuais que podem ser implementados para diminuir a ida dos participantes aos centros para avaliações consideradas não críticas.

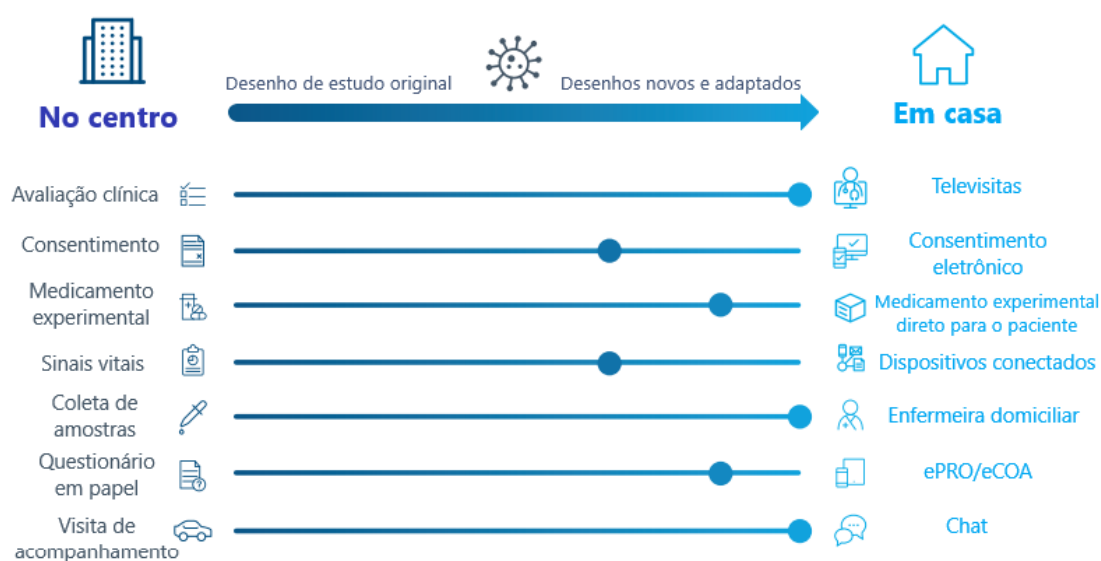


Figura 8: Modelos virtuais escaláveis e adaptáveis. Traduzido e adaptado de (PATIL; VARNER, 2020)

As perspectivas para o futuro pós pandemia de COVID-19 envolvem o aprimoramento das medidas excepcionais implementadas para garantir a continuidade dos ensaios clínicos, que podem simplificar os protocolos clínicos, aprimorar as visitas remotas aos centros, permitir novos desenhos de estudo, utilizar a tecnologia para aprimorar os procedimentos dos estudos, bem como, melhorar a comunicação com os participantes. (PATIL; VARNER, 2020)



Figura 9: A inovação acelerada está abrindo o caminho para um novo normal.
Traduzido e adaptado de (PATIL; VARNER, 2020)

5. CONCLUSÃO

É fato que a avalanche proporcionada pela pandemia de COVID-19 impulsionou os ensaios clínicos no mundo, sendo fundamentais para conter o avanço do vírus através do desenvolvimento de medicamentos e vacinas para tratamento e prevenção da doença.

Neste sentido, foi possível verificar diversos impactos da pandemia de COVID-19, sendo eles humanos, culturais, políticos e sociais, os quais possibilitaram que a população em geral tivesse o conhecimento sobre o que é a pesquisa clínica e qual sua importância no contexto de saúde.

No contexto regulatório, foi possível verificar a aprovação de vacinas e tratamentos contra a COVID-19 em tempo recorde pelas agências regulatórias do mundo, enquanto as mesmas permaneciam sob os holofotes globais.

Alguns dos maiores legados que a pandemia trouxe nos ensaios clínicos foram a importância do diálogo contínuo dos patrocinadores com as agências regulatórias (nos envios de documentações para análise preliminar, nas avaliações de risco-benefício relacionadas ao medicamento experimental, no comprometimento dos patrocinadores em fornecer informações adicionais quando disponíveis), na transparência das agências regulatórias, sobretudo da ANVISA, que manteve o contato direto com a população inclusive para esclarecimento de *fake news* que foram surgindo sobre as vacinas e medicamentos contra COVID-19, no estabelecimento de itens indispensáveis para a análise de segurança dos medicamentos experimentais e cumprimento das boas práticas clínicas, trazendo maior foco e celeridade em tais análises, dentre outros.

A pandemia também trouxe diversos avanços nos desenhos dos ensaios clínicos tradicionais, os quais contaram com o apoio tecnológico para garantir a continuidade dos estudos em andamento, bem como, possibilitar sua execução de forma segura para os participantes e demais envolvidos nos ensaios. Dentre os novos desenhos de ensaios que foram impulsionados neste período, ganham destaque os ensaios clínicos descentralizados, que possibilitam a participação de populações que não possuem fácil acesso aos centros de pesquisa e que passam a ter a possibilidade de ter acesso aos tratamentos inovadores.

Para o futuro, eu acredito que tais otimizações e mudanças implementadas neste período possuem o potencial de impulsionar os ensaios clínicos no Brasil e no mundo, trazendo inclusive maior visibilidade sobre a capacidade e a qualidade dos estudos conduzidos no Brasil, levando o país cada vez mais para posições de destaque dentre as principais agências regulatórias do mundo.

De fato, ainda há muito o que se melhorar no Brasil, principalmente em termos de prazos regulatórios, mas a minha percepção é que o reconhecimento da importância da pesquisa clínica e o aumento da confiança da população brasileira na ANVISA, podem ser fundamentais para auxiliar nos investimentos governamentais e impulsionar a pesquisa clínica no Brasil nos próximos anos, possibilitando que muitos pacientes tenham acesso à tratamentos inovadores e novas terapias.

6. BIBLIOGRAFIA

ACCETTURI, C.; LOUSANA, G. Pesquisa Clínica no Brasil. Rio de Janeiro: Revinter, 2002.

ANDERSON, M. How the COVID-19 pandemic is changing clinical trial conduct and driving innovation in bioanalysis. **Bioanalysis**, v. 13, n. 15, p. 1195–1203, ago. 2021a.

ANVISA. 500 dias - Ações da ANVISA no enfrentamento à COVID-19, 2021a. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/transparencia-500-dias-de-acoes-da-anvisa-contr-a-COVID-19>>. Acesso em 11 jul. 2021.

ANVISA. Adendo ao Guia E6 do ICH deve ser implementado em 2 anos, 2018a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/adendo-ao-guia-e6-do-ich-deve-ser-implementado-em-2-anos/219201>. Acesso em 8 jul. 2021.

ANVISA. ANVISA apresenta harmonização do Brasil ao ICH, 2018b. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/anvisa-apresenta-harmonizacao-do-brasil-ao-ich>>. Acesso em: 7 jul. 2021.

ANVISA. COVID - 19 | AÇÕES DA ANVISA Informe sobre ações da Anvisa o enfrentamento da pandemia, 2020a. Disponível em: <<https://sway.office.com/s/KiGUIHh31qAKhdVF/embed>>. Acesso em: 10 jul. 2021.

ANVISA. COVID-19: confirma o painel com informações produtos biológicos, 2021b. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/COVID-19-confirma-o-painel-com-informacoes-sobre-ensaios-clinicos-com-medicamentos-e-produtos-biologicos>>. Acesso em: 2 out. 2021.

ANVISA. COVID-19: Fique por dentro do mapa das vacinas em teste no Brasil — Português (Brasil), 2020b. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/fique-por-dentro-do-mapa-das-vacinas-em-teste-no-brasil>>. Acesso em: 10 out. 2021.

ANVISA. Ensaio clínico com medicamentos aprovados para prevenção ou tratamento da COVID-19, 2020c. Disponível em: <<http://antigo.anvisa.gov.br/estudos-clinicos-COVID-19>>. Acesso em: 2 out. 2021.

ANVISA. Guia sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas COVID-19. Guia nº 42/2020, 2020d. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt>>

br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-define-requisitos-para-pedidos-de-uso-emergencial-de-vacinas/guia-uso-emergencial.pdf>. Acesso em 7 jul. 2021.

ANVISA. INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN nº 77, DE 17 DE NOVEMBRO DE 2020, 2020e. DOU – Imprensa Nacional. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-77-de-17-de-novembro-de-2020-288986932>>. Acesso em: 10 out. 2021.

ANVISA. NOTA TÉCNICA Nº 23/2020/SEI/COPEC/GGMED/DIRE2/ANVISA, 2020f. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/pesquisa-clinica/notas-tecnicas/nota-tecnica-no-23-2020-ggmed.pdf/view>>. Acesso em: 10 out. 2021.

ANVISA. RESOLUÇÃO RDC Nº 475, DE 10 DE MARÇO DE 2021. 2021c. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-475-de-10-de-marco-de-2021-307999666>>. Acesso em: 10 out. 2021.

ANVISA. RDC Nº 9, DE 20 DE FEVEREIRO DE 2015, 2015. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6>. Acesso em: 7 jul. 2021.

GERBER, D. E. et al. Experience, Perceptions, and Recommendations Concerning COVID-19-Related Clinical Research Adjustments. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN**, v. 19, n. 5, p. 505–512, maio 2021.

BOGIN, V. Master protocols: New directions in drug discovery. **Contemporary Clinical Trials Communications**, v. 18, 100568, jun. 2020.

CNS. CNS Norma Operacional Nº 001 / 2013, 2013. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/normativas-conep?view=default>>. Acesso em: 11 out. 2021.

CNS. RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012, 2012. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>> Acesso em: 11 out. 2021.

CONEP. Boletim Ética em Pesquisa - CONEP (Relatório Semanal 81), 2021. Disponível em: <<https://observatoriopb.cienciasus.gov.br/wp-content/uploads/2021/10/Boletim-EticaemPesquisaCOVID19-ED81c.pdf>>. Acesso em: 11 out. 2021.

CONEP. I - INFORME AOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA, 2020a. Disponível em:

<https://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/CARTAS/Informe_aos_CEP_-_Tramita%C3%A7%C3%A3o_de_Protocolos_2019-nCoV.pdf>

Acesso em: 11 out. 2021.

CONEP. II Informe aos Comitês de Ética em Pesquisa, 2020b. Disponível em: <<https://drive.google.com/file/d/1BxMew-CIKs4R68YNPUvSHsaSOBlSrKol/view>>

Acesso em: 11 out. 2021.

CONEP. Orientações para condução de pesquisas e atividade dos CEPs durante a pandemia provocada pelo Coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19). Comunicado SEI/MS - 0014765796, 2020c. Disponível em: <<https://drive.google.com/file/d/1apmEkc-0fe8AYwt37oQAIX90plvOja3Z/view>>.

Acesso em: 11 out. 2021.

DAINESI, S. M.; GOLDBAUM, M. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 1, p. 2–6, jan. 2012.

DAVID, A. C. Análise comparativa da regulação da pesquisa clínica de medicamento entre Brasil, Estados Unidos da América, Argentina e França, 2018. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/33629>>. Acesso em: 11 jul. 2021.

EMA. Guidance on the Management of Clinical Trials During the COVID-19 (Coronavirus) Pandemic, 2021. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice#guidance-on-clinical-trial-management-during-the-COVID-19-pandemic-section>>. Acesso em: 9 out. 2021.

FDA. Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics Guidance for Industry, 2019a. Disponível em: <<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-design-clinical-trials-drugs-and-biologics-guidance-industry>>. Acesso em: 11 out. 2021.

FDA. COVID-19: Master Protocols Evaluating Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance for Industry, 2021. Disponível em: <<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/COVID-19-master-protocols-evaluating-drugs-and-biological-products-treatment-or-prevention>>. Acesso em: 23 jul. 2021.

FDA. Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Public Health Emergency: Guidance for Industry, Investigators, and Institutional

Review Boards. **FDA Guidance**, 2020. Disponível em: <<https://www.fda.gov/regulatory-%0Ahttps://www.fda.gov/regulatory-%0Ahttps://www.fda.gov/regulatory-%0Ahttps://www.fda.gov/regulatory-%0Ahttps://www.fda.gov/media/136238/download>>. Acesso em: 9 out. 2021.

FDA. Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE, 2018. Disponível em: <<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>>. Acesso em: 23 jul. 2021.

FDA. Real-world data (RWD) and real-world evidence (RWE) are playing an increasing role in health care decisions. Real World Evidence, 2019b. Disponível em: <<https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>>. Acesso em: 22 out. 2021.

FRANKLIN, J. M. *et al.* Real-World Evidence for Assessing Pharmaceutical Treatments in the Context of COVID-19. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 109, n. 4, p. 816–828, abr. 2021.

ICH. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice - E6 (R2), 2016. Disponível em: <<https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>>. Acesso em: 8 jul. 2021.

INVITARE. Programa de evidências de mundo real (RWE) do FDA: tomada de decisões regulatórias, 2019. Disponível em: <https://www.invitare.com.br/pub/RWE_pronto.pdf>. Acesso em: 22 out. 2021.

KAIRALLA, J. A. *et al.* Adaptive trial designs: A review of barriers and opportunities. **Trials**, v. 13, n. 1, p. 145, dez. 2012.

KIM, H. S.; LEE, S.; KIM, J. H. Real-world evidence versus randomized controlled trial: Clinical research based on electronic medical records. **Journal of Korean Medical Science**, v. 33, n. 34, p. e213, 2018.

MARQUES, M. G. Tempos Regulatórios de Aprovação de Protocolos Clínicos Patrocinados pela Indústria em Países Tradicionais e Emergentes Tempos Regulatórios de Aprovação de Protocolos Clínicos Patrocinados pela Indústria em Países Tradicionais e Emergentes, 2014. Disponível em: <<http://abracro.org.br/images/artigos/trabalho-tempos-regulatorios-pos-santacasa.pdf>> Acesso em: 8 jul. 2021.


NARAYANASETTY, S.; JALLU, Dr. R. A Review on Virtual Clinical Trials: The Future. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 68, n. 1, 15 maio 2021.


PARK, J. J. H. *et al.* Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: A landscape analysis of master protocols. **Trials**, v. 20, n. 1, p. 572, dez. 2019.

PATIL, R.; VARNER, C. Delivering clinical trial continuity during COVID-19, 2020. Disponível em: <<https://www.iqvia.com/library/white-papers/clinical-trial-continuity-during-COVID-19>>. Acesso em 20 out. 2021.

VAN NORMAN, G. A. Decentralized Clinical Trials: The Future of Medical Product Development? **JACC: Basic to Translational Science**, v. 6, n. 4, p. 384–387, abr. 2021.

7. ANEXOS

São Paulo, 02/11/2021 
Data e assinatura do aluno(a)

São Paulo, 28/10/2021 
Data e assinatura do orientador(a)