

Normas Éticas e Monitoria em Pesquisa Clínica

Prof. Dr. Eduardo Pagani

Médico (USP), Mestre (UNIFESP), Doutor (USP)
Gerente de Pesquisa Clínica do Lab. Cristália
Diretor de Educação da SOBRAFITO



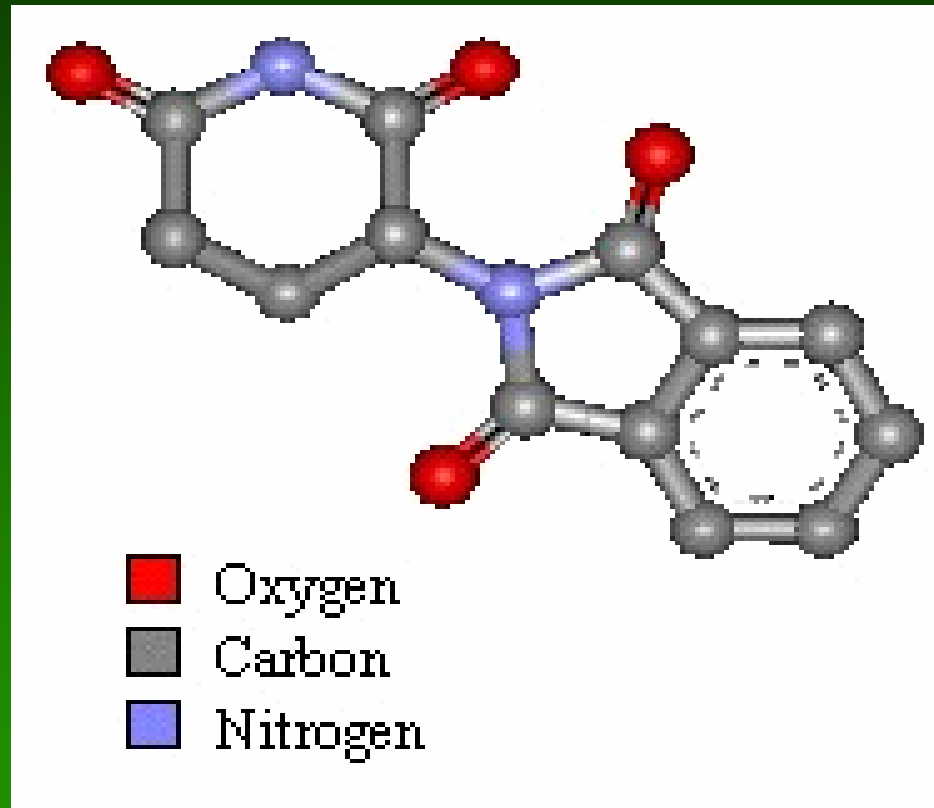
Jonh LeCarré
Fernando Meirelles

Quais são os parâmetros éticos em pesquisa envolvendo seres humanos?

Antecedentes

- 1877: Óbitos por arritmia cardíaca - Clorofórmio
- 1937: Óbitos por IRA - Sulfanilamida
- 1939 - 45: Experiências nazistas
- 1957 - 61: Facomelia - Talidomida

Talidomida



Material coletado do site:

<http://www.chm.bris.ac.uk/motm/thalidomide/start.html>

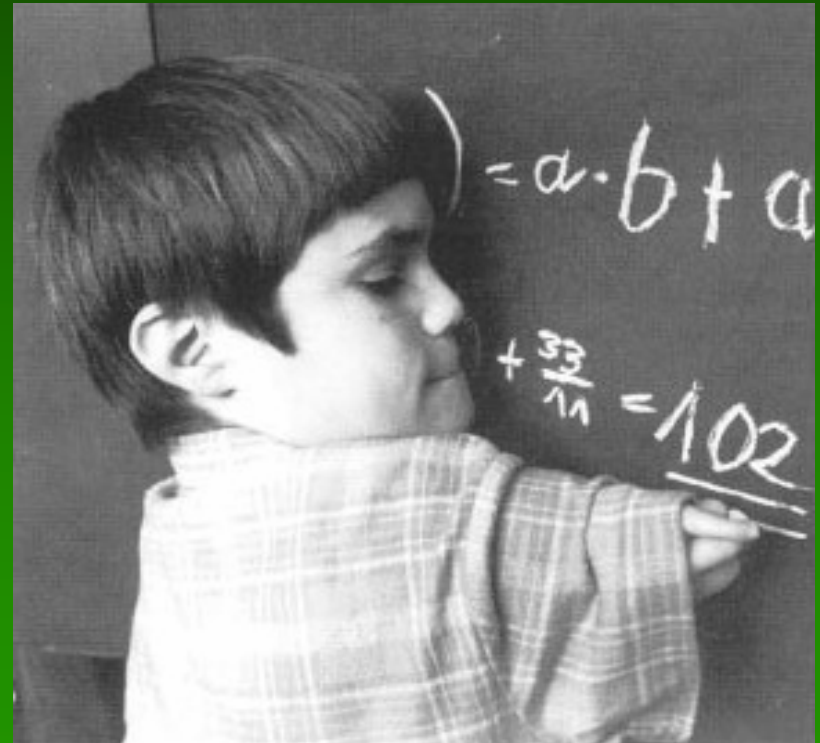
Talidomida

- ✿ Introduzida em 1957
- ✿ Testes em ratos não revelaram teratogênese



Talidomida

- Entre 12.000 e 20.000 crianças foram afetadas
- Maioria com malformações nos MMSS
- Maioria tem vida produtiva
- Altera o DNA:
de 360 afetados que tiveram filhos, 11 tiveram mal formações (5x mais que a média mundial)



Talidomida

- ✿ Teve ampla difusão mundial por sua “segurança” exceto nos EUA onde seu registro foi postergado por Frances Kesley que solicitou mais estudos
- ✿ Testes posteriores em coelhos e macacos revelaram teratogênese
- ✿ Apenas 17 crianças foram afetados nos EUA por medicamentos importados



Retorno da Talidomida

- Aprovada pelo FDA para Hanseníase
- Suprime a resposta inflamatória do hospedeiro que causa a mutilação
- Reduz a proliferação de vasos sanguíneos
- Está em teste para câncer e tumores que necessitam neovasogênese
- Está em teste para AIDS e doença de Chron



Normatização das Pesquisas

Normas Éticas para Pesquisas Envolvendo Seres Humanos

● Código de Nuremberg (1947)

● Declaração dos Direitos do Homem (1948)

● Declaração de Helsinque (1964, 75, 83 e 89)

● Acordo Internacional sobre Direitos Civis e Políticos (ONU 1966, Brasil 1992)

● Propostas de Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS/OMS 1982 e 1993)

Normas Para Pesquisas de Medicamentos

- ✿ ICH/GCP – 1996
- ✿ Documento das Américas – 2005



http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boas_praticas_americas.pdf

GOOD CLINICAL PRACTICE

GPC/ICH

- 1996/1997

- Padrão de qualidade ética e científica

- Planejamento, condução, registro e relato de estudos clínicos que envolvam a participação de seres humanos

- Adesão

- Garantia pública de que os **direitos**, a **segurança** e o **bem-estar** dos pacientes estão protegidos, de acordo com os princípios originados da Declaração de Helsinque, e na credibilidade dos dados do estudo clínico

- Objetivo

- Fornecer um padrão único para a União Européia, Japão e Estados Unidos, para facilitar a aceitação mútua de dados clínicos pelas autoridades regulatórias nessas jurisdições

Normas Brasileiras

- ✿ Resolução GMC - Mercosul nº 129 de 13 de dezembro de 1996
- ✿ Resolução CNS nº 196, de 10 de outubro de 1996
- ✿ Resolução CNS nº 251, de 07 de agosto 1997
- ✿ Portaria SVS nº 424, de 21 de maio de 1998
- ✿ Resolução CNS nº 301, de 16 de março de 2000
- ✿ Resolução Anvisa RDC nº 136, de 2 de junho de 2003
- ✿ Resolução Anvisa RDC Nº 39, de 5 de junho de 2008

Ética

Proteção da
saúde de
voluntários e
pacientes

Qualidade

Gerenciamento
de dados
Estatística

BPC

Responsabilidades

Pesquisador
Patrocinador
Comitê de ética

Abrangência

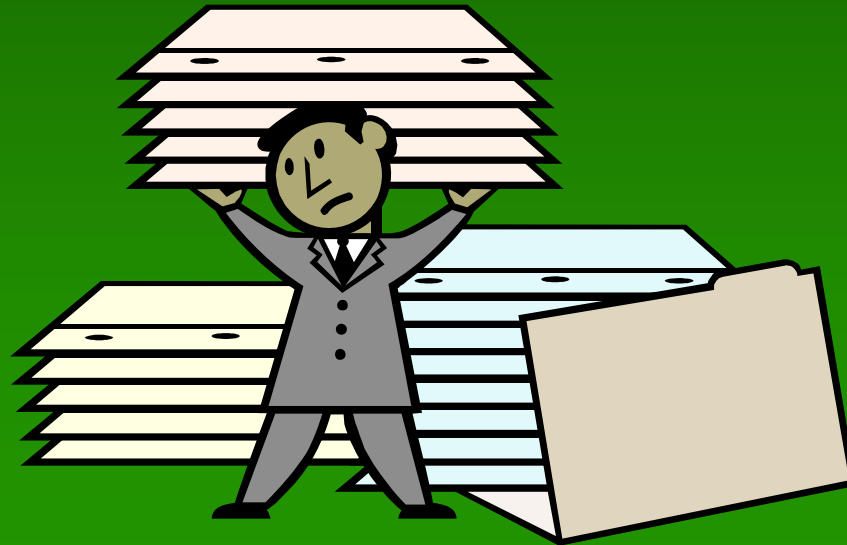
- ✿ Medicamentos
- ✿ Cosméticos
- ✿ Alimentos
- ✿ Produtos para saúde
- ✿ Genética
- ✿ Odontologia

Pilares do ICH-GCP

- Evidências pré-clínicas de eficácia e segurança
- Avaliação de que o benefício supera o risco
- Avaliação do projeto por comitê de ética independente
- Consentimento informado
- Direito a receber novas informações que possam influir na decisão de participar
- Possibilidade de negar ou desistir sem penalidades
- Assistência e indenização por danos
- Registro e documentação adequados
- Auditoria de dados e procedimentos
- Registro prévio de estudos
- www.clinicaltrials.gov

Evidências pré-clínicas de eficácia e segurança
Avaliação de que o benefício supera o risco

Exigências Regulatórias de Estudos Pré-Clínicos
para o Início de Estudos Clínicos



ICH Topic M 3 (R1)
Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of
Human Clinical Trials for Pharmaceuticals
November 2000

● **2. SAFETY PHARMACOLOGY**

Vital functions, such as cardiovascular, central nervous and respiratory systems.

● **3. TOXICOKINETIC AND PHARMACOKINETIC STUDIES**

● **4. SINGLE DOSE TOXICITY STUDIES**

Two mammalian species.

● **5. REPEATED DOSE TOXICITY STUDIES**

Two species (one non-rodent) for 2 weeks support Phase I and II up to 2 weeks in duration. One, 3 or 6 months toxicity studies would support clinical trials for up to 1, 3 or 6 months, respectively.

● **7. GENOTOXICITY STUDIES**

● **9. REPRODUCTION TOXICITY STUDIES**

● **CARCINONENICITY STUDIES**

CONCEPT PAPER ON THE DEVELOPMENT OF A CHMP GUIDELINE ON THE NON-CLINICAL REQUIREMENTS TO SUPPORT EARLY PHASE I CLINICAL TRIALS WITH PHARMACEUTICAL COMPOUNDS

London, 23 March 2006

Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/91850/2006

❁ 4. RECOMMENDATION

The CHMP SWP recommend to draft a guidance document detailing what non-clinical data are required to be included in a Clinical Trials Application for an Early Phase I study in humans. This guideline should allow for a flexibility of approaches, including those outlined in the EU Microdose guideline or the FDA exploratory IND guideline.



❁ 7. IMPACT ASSESSMENT (ANTICIPATED)

Standardize and facilitate the requirements for Early Phase I studies in humans for Clinical Trial Applications made to Competent Authorities.

ICH Topic M 3 (R2)

Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals

July 2008

Table 3: Non-Clinical Studies to Support Exploratory Clinical Investigations

Clinical:		Non clinical:		
Dose to be Administered	Start and Maximum Doses	Pharmacology	General Toxicity Studies	Genotoxicity / Other
<p>Approach 1: Total dose $\leq 100 \mu\text{g}$; maximum of 5 administrations (no inter-dose interval limitations) AND Total dose $\leq 1/100^{\text{th}}$ NOAEL and $\leq 1/100^{\text{th}}$ pharmacologically active dose (scaled on mg/kg for i.v. and mg/m^2 for oral)</p>	<p>Maximal and starting doses can be the same but not exceed $100 \mu\text{g}$</p>	<p>In vitro target/ receptor profiling should be conducted</p> <p>Appropriate characterization of pharmacology in a pharmacodynamically relevant species should be available to support human dose selection.</p>	<p>Extended single dose toxicity study³ in one species, usually rodent, by intended route of administration with toxicokinetic profile or via the i.v. route. A limit dose of $10 \text{ mg}/\text{kg}$ in rats (~ 6000 times the $100 \mu\text{g}$ clinical dose on a mg/kg comparison basis) can be used.</p>	<p>Genotoxicity studies are generally not conducted, but any studies or SAR assessments conducted should be included in the clinical trial application.</p> <p>For highly radioactive agents, appropriate pharmacokinetics and dosimetry estimates should be submitted</p>
<p>Approach 2: Total cumulative dose $\leq 500 \mu\text{g}$, maximum of 5 administrations with a washout between doses (6 or more actual or predicted half-lives) AND each dose $\leq 100 \mu\text{g}$ AND each dose $< 1/100^{\text{th}}$ of the NOAEL and $< 1/100^{\text{th}}$ of the pharmacologically active dose</p>	<p>Maximal daily and starting doses can be the same, but not exceed $100 \mu\text{g}$.</p>	<p>In vitro target/receptor profiling should be conducted</p> <p>Appropriate characterization of pharmacology in a pharmacodynamically relevant species should be available to support human dose selection.</p>	<p>7 day toxicology study in one species, usually rodent, by i.v. route or intended route of administration, with toxicokinetics, haematology, clinical chemistry, necropsy data and histopathology. A limit dose of $10 \text{ mg}/\text{kg}$ in rats (~ 6000 times the $100 \mu\text{g}$ clinical dose) can be used.</p>	<p>Genotoxicity studies are generally not conducted, if SAR assessments are negative. No genotoxicity assay is recommended for PET ligands.</p> <p>For highly radioactive agents, appropriate pharmacokinetics and dosimetry estimates should be submitted</p>

Avaliação do projeto por comitê de ética independente

Consentimento informado

Direito a receber novas informações que possam influir na decisão de participar

Possibilidade de negar ou desistir sem penalidades

Comitê de Ética em Pesquisa

- 7 (sete) ou mais membros:
 - profissionais da área de saúde, das ciências exatas, sociais e humanas, incluindo, por exemplo, juristas, teólogos, sociólogos, filósofos, bioeticistas e, pelo menos, um membro da sociedade representando os usuários da instituição.
- Multi e transdisciplinaridade, não deve haver mais que metade dos membros pertencentes à mesma categoria profissional, participando pessoas dos dois sexos.
- Consultores "ad hoc" para fornecer subsídios técnicos.
- Consultores "ad hoc" para grupos vulneráveis e comunidades
- Isentos de conflito de interesses
- Sem coação

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO : M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº..... APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:TEFONE: DDD(.....)

Você está sendo convidado a participar da pesquisa: "XXXXXX".

patrocinada por: **CRISTÁLIA PRODUTOS QUIMICOS FARMACÊUTICOS LTDA**

É importante que você saiba que:

1- Participar desta pesquisa é uma decisão íntima e voluntária da sua parte. Para tomar essa decisão é importante que você leia atentamente este documento e pergunte todas as suas dúvidas à médica responsável pela pesquisa a Dra. XXXX CRÉMERS, do Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital XXX.

2- Se decidir não participar você não perderá nenhum direito que hoje possui, especialmente o de continuar sendo atendido no Serviço de Cirurgia Plástica.

3- Se concordar em participar você poderá mudar de idéia a qualquer momento e retirar-se da pesquisa. Se isso acontecer, você também não perderá nenhum direito que hoje possui.

4- Poderá não haver nenhum benefício para a sua saúde e existem riscos em sua participação nesta pesquisa que estão explicados adiante neste documento.

5- Sua participação nesta pesquisa não lhe dará nenhum benefício financeiro.

Proteção ao sujeito de pesquisa

Resolução CNS 196/96

- V.3 - O pesquisador responsável é obrigado a suspender a pesquisa imediatamente ao perceber algum risco ou dano à saúde do sujeito participante da pesquisa, conseqüente à mesma, não previsto no termo de consentimento. Do mesmo modo, tão logo constatada a superioridade de um método em estudo sobre outro, o projeto deverá ser suspenso, oferecendo-se a todos os sujeitos os benefícios do melhor regime.
- V.4 - O Comitê de Ética em Pesquisa da instituição deverá ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo.
- V.5 - O pesquisador, o patrocinador e a instituição devem assumir a responsabilidade de dar assistência integral às complicações e danos decorrentes dos riscos previstos.
- V.6 - Os sujeitos da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano previsto ou não no termo de consentimento e resultante de sua participação, além do direito à assistência integral, têm direito à indenização.

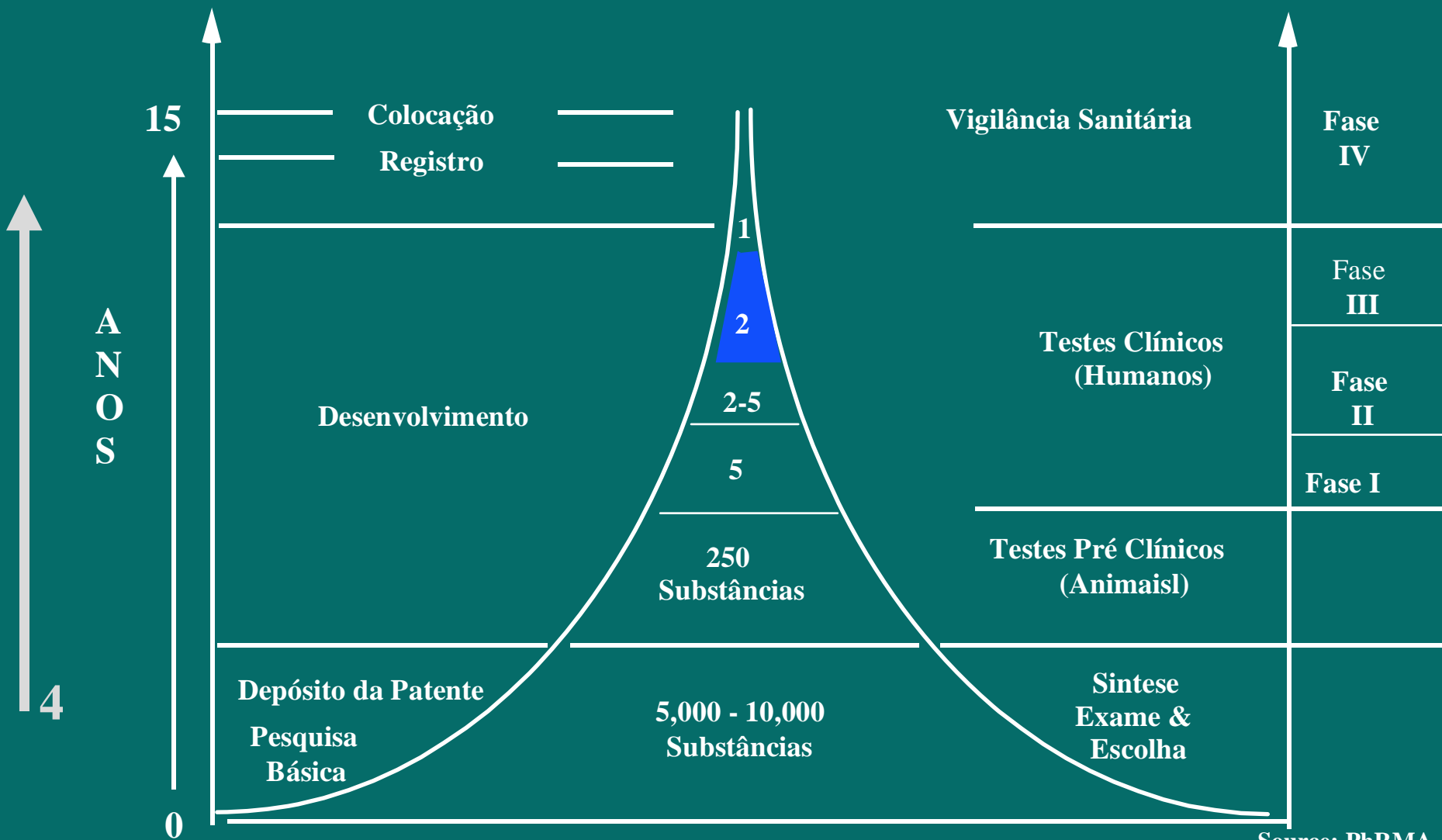
Dados da Pesquisa

- ✿ Documentos arquivados por pelo menos 5 anos.
- ✿ Banco de dados preenchido com resolução de “queries”.
- ✿ Congelamento do banco de dados antes da abertura do cegamento.

Mercado de Trabalho

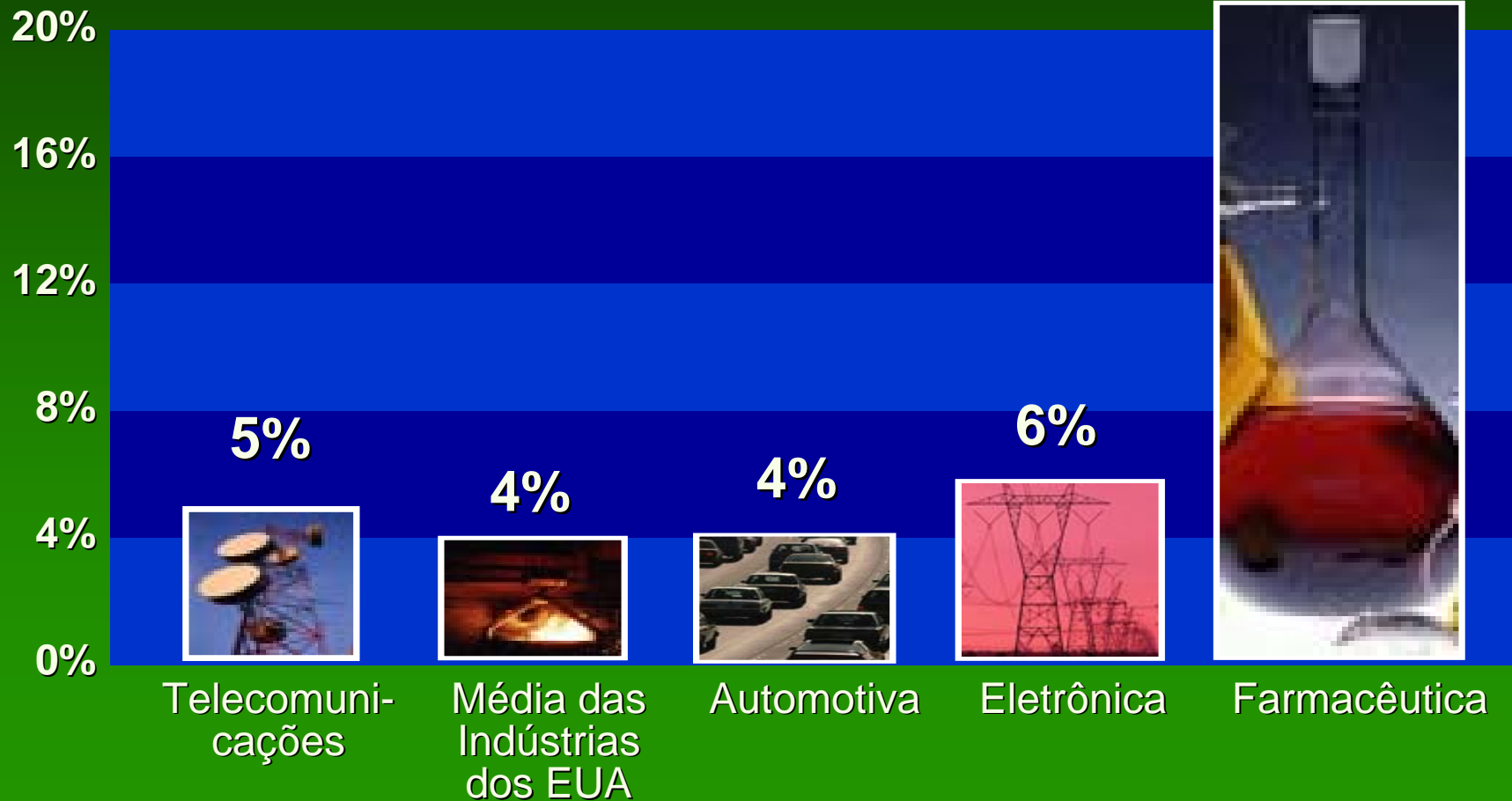
Development of a Successful New Drug (Total Cost ~\$900 mm)

Fonte: Tufts University - 2003

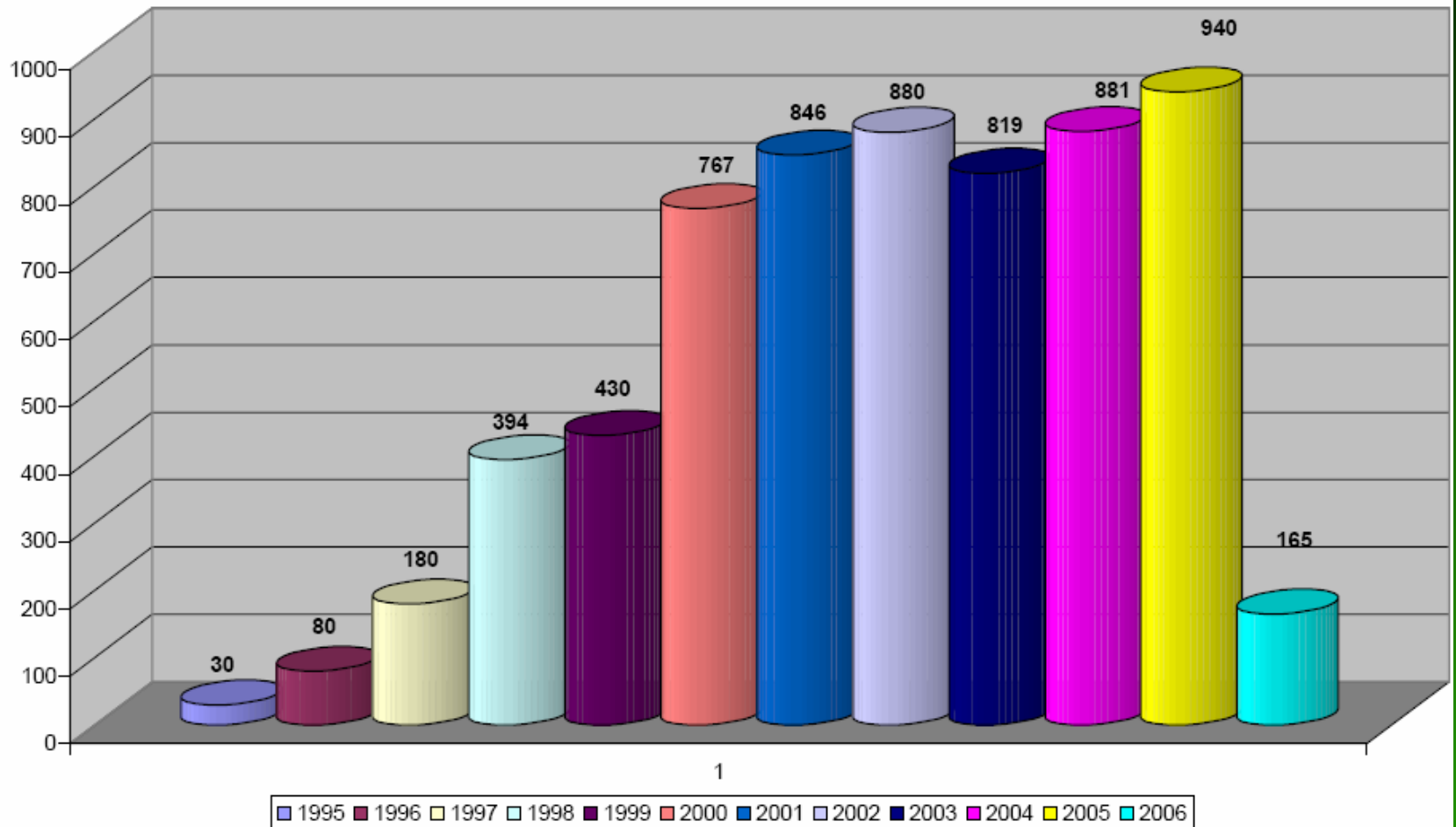


Gastos com P&D: \$40 bilhões em 2000

% sobre as vendas



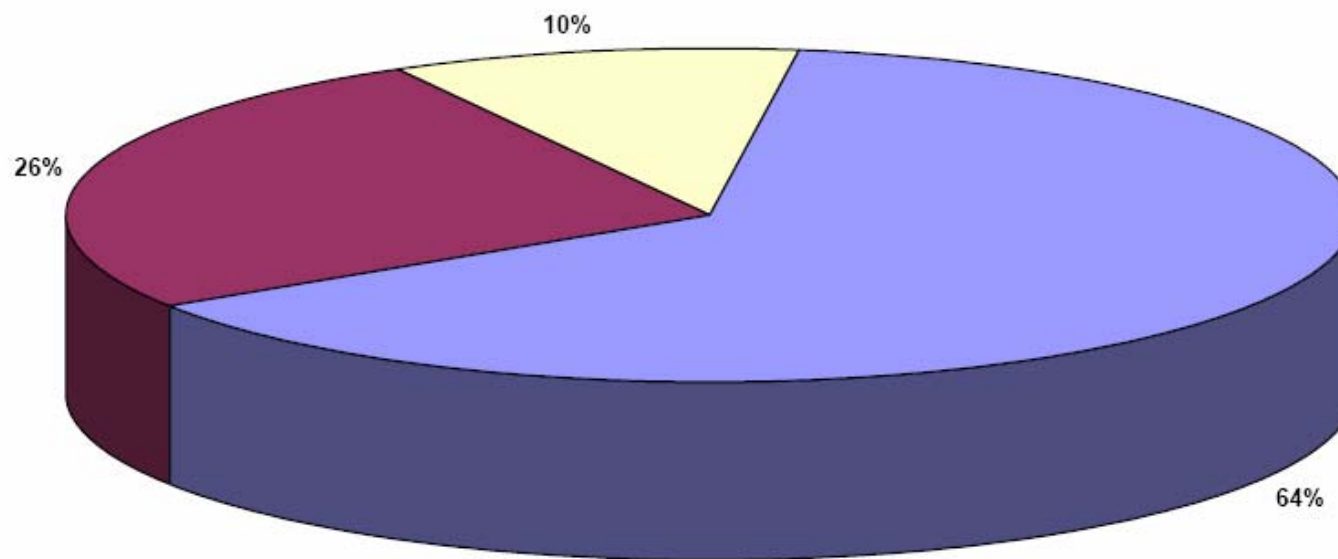
Número de Comunicados Especiais emitidos de 1995 a 2005 (até MARÇO DE 2006)



ESTUDOS APROVADOS PELA ANVISA

ANO: 2005

TOTAL: 126

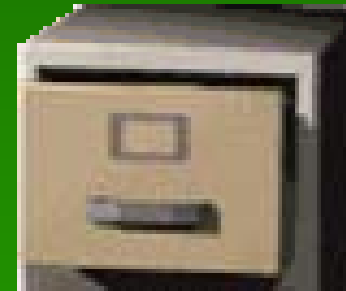


■ Indústria Farmacêutica ■ ORPCs ■ Universidades/Fundações

Monitor de Pesquisa Clínica

Monitor Auditor

- Avalia a estrutura do centro
 - Recomenda ou não
- Acompanha a realização do estudo garantindo aderência e comunicando desvios
 - BPC
 - POPs
 - Protocolo
- Revisa
 - Termos de consentimento
 - Fichas clínicas
 - Documentos fonte
 - Exames de segurança
 - Eventos adversos



Monitor Gerente

Inclusão

- Acompanha, estimula e relata

Documentos

- Obtém dados, elabora e fornece
- Cobra encaminhamento
- Confere e recolhe fichas clínicas
- Encaminha a resposta às *queries*
- Organiza e arquiva

Medicamentos e Materiais

- Calcula necessidades, solicita envio e contabiliza o uso

Finanças

- Contabiliza o trabalho realizado e solicita pagamento

Monitor

Instrutor/Comunicador

- Treina e esclarece dúvidas
- Encaminha questões ao gerente de PC
- Elo de comunicação
investigador/patrocinador

Perfil do Monitor

✿ Iniciante

- Graduação na área da saúde
- Curso de formação de monitores
- Vocação administrativa
- Disponibilidade para viagens
- Características de personalidade
 - Organização
 - Capacidade de comunicação

✿ Pleno

- Inglês fluente
- Experiência mínima de 2 anos

✿ Sênior

- Experiência mínima de 5 anos
- MBA (?)



Obrigado!

pagani@crystalia.com.br

+55 11 3723 6461 – 9102 0285