

FBF0304

Biofarmacotécnica



Etapa Clínica dos Estudos de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência de Medicamentos

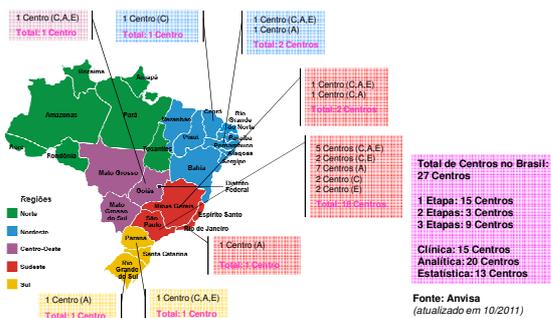
Introdução

Ensaio de bioequivalência:

- etapa clínica;
- etapa analítica;
- etapa estatística.



Introdução



Introdução



Etapa clínica:

- seleção/recrutamento de voluntários;
- internação dos voluntários;
- administração dos medicamentos;
- coleta de amostras biológicas;
- transporte de amostras biológicas;
- alta dos voluntários.

Os ensaios de bioequivalência são *pesquisa envolvendo seres humanos* (pesquisa clínica) e estão sujeitos às exigências e diretrizes éticas nacionais e internacionais.

Pesquisa Clínica



Objetivo da pesquisa clínica:

Criar conhecimento generalizável para melhorar a saúde e/ou aumentar o conhecimento sobre a biologia humana

Meios:

Seres humanos

Riscos:

Exploração do sujeito de pesquisa

Aspectos éticos



- Hospital Israelita de Doenças Crônicas (New York) – 1963: 22 indivíduos afetados;
- Estudo Tuskegee (Alabama) – 1932-1972: 400 indivíduos doentes/200 indivíduos controle;
- Estudo Willowbrook (New York): crianças com deficiências.

Aspectos éticos

- Código de Nuremberg;
- Declaração de Helsinki:
 - adotada em 1964 e revisada em 1975, 1983, 1989, 1996 e 2000, 2002, 2004 e 2008;
 - pontos principais relativos a pesquisa com seres humanos:
 - ✓ obedecer princípios científicos;
 - ✓ compatibilidade entre importância do objetivo e risco do indivíduo;
 - ✓ garantia da integridade do indivíduo da pesquisa;
 - ✓ direito do indivíduo da pesquisa à informação;
 - ✓ interrupção da pesquisa caso riscos superem benefícios.

Aspectos éticos

No Brasil:

- 1988: aprovação das primeiras normas nacionais sobre ética na pesquisa em seres humanos, pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS);
- 1996: aprovação da Resolução CNS n° 196 sobre pesquisa envolvendo seres humanos, que estabelece diretrizes e normas regulamentadoras para este tipo de trabalho, motivada pela preocupação em garantir que o desenvolvimento científico e tecnológico se dê em benefício do ser humano, e que a forma de obtenção dos conhecimentos não se transforme em constrangimentos, seqüelas ou abusos sobre os sujeitos de pesquisa, qualquer que seja a desculpa ou argumentação usada;

Aspectos éticos

- SISNEP: Sistema Nacional de Informações sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos;
- SINEB: Sistema Nacional de Informações de Estudos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência;
- CNVB: Cadastro Nacional de Estudos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência.

Aspectos éticos



A pesquisa ética deve garantir:

- autonomia (consentimento livre e esclarecido);
- beneficência (ponderação entre riscos e benefícios);
- não maleficência (prevenção da ocorrência de danos previsíveis);
- relevância social (justiça);
- mérito científico;
- análise independente.

Aspectos éticos



Inclui:

- autonomia (consentimento livre e esclarecido);
- beneficência (ponderação entre riscos e benefícios);
- não maleficência (prevenção da ocorrência de danos previsíveis);
- relevância social (justiça);
- mérito científico;
- análise independente.

Autonomia



O esclarecimento dos sujeitos é essencial para garantir a sua autonomia ao decidir pela participação ou não no estudo:

- esclarecimento dos voluntários: reuniões em que os voluntários recebem informações sobre a condução do ensaio de bioequivalência, os requisitos para participar, os desconfortos, riscos e benefícios envolvidos, etc...
- processo de consentimento livre e esclarecido:
 - ✓ Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE): deve conter todas as informações da reunião de forma clara, em linguagem acessível, proporcionando entendimento completo do projeto e de suas implicações para o sujeito de pesquisa;
 - ✓ duas vias, assinadas pelo sujeito de pesquisa e pelo pesquisador.

Autonomia



A autonomia dos sujeitos de pesquisa pode ser afetada por:

- processo de seleção;
- ressarcimento.

Processo de seleção



- vulnerabilidade: estado de pessoas ou grupos que tenham sua capacidade de autodeterminação reduzida.
- capacidade para decidir participação: refere-se à capacidade civil para dar seu consentimento livre e esclarecido. Em caso de incapacidade o sujeito de pesquisa deverá ser representado de acordo com a legislação.
- necessidades do desenho científico;
- susceptibilidade aos riscos;
- possibilidades de benefícios;
- praticabilidade.

Ressarcimento



Algumas questões devem ser consideradas em relação ao ressarcimento:

- o sujeito de pesquisa não terá benefício individual pela participação na pesquisa;
- a participação na pesquisa origina riscos para o sujeito;
- todos os sujeitos serão submetidos ao mesmo tratamento.

O valor do ressarcimento está associado principalmente a:

- tempo de duração do ensaio;
- retornos para coletas de amostras de sangue.

Aspectos Éticos



A pesquisa ética deve garantir:

- autonomia (consentimento livre e esclarecido);
- **beneficência (ponderação entre riscos e benefícios);**
- não maleficência (prevenção da ocorrência de danos previsíveis);
- relevância social (justiça);
- mérito científico;
- análise independente.

Beneficência



A beneficência envolve a análise dos riscos e benefícios, verificando-se se os benefícios a serem obtidos justificam os riscos a que os voluntários serão submetidos:

- riscos associados à pesquisa e riscos "comuns";
- minimização de riscos previsíveis;
- benefícios da pesquisa;
- proporção razoável entre riscos e benefícios.

Benefícios



Podem ser considerados os seguintes benefícios:

- introdução de medicamentos genéricos no mercado, possibilitando redução de custos da farmacoterapia;
- introdução, no mercado, de medicamentos genéricos e similares de qualidade assegurada.

Não existem benefícios diretos ao sujeito de pesquisa.

Aspectos Éticos



A pesquisa ética deve garantir:

- autonomia (consentimento livre e esclarecido);
- beneficência (ponderação entre riscos e benefícios);
- não maleficência (prevenção da ocorrência de danos previsíveis);
- relevância social (justiça);
- mérito científico;
- análise independente.

Não Maleficência



A não-maleficência consiste em garantir que danos previsíveis, decorrentes dos riscos do ensaio, serão evitados.

- desconfortos: relacionados aos procedimentos de internação, administração do medicamento e coleta de amostras de sangue;
- riscos (originando possíveis danos): relacionados ao medicamento (reações adversas), aos procedimentos de internação e coleta de amostras de sangue e ao intervalo de tempo entre estudos.

Desconfortos



Relacionados aos procedimentos de internação:

- ocorrem em função do afastamento do sujeito de pesquisa de seu ambiente e de suas atividades rotineiras;
- podem ser minimizados oferecendo-se o máximo possível de conforto ao voluntário (leito, banho, roupas limpas).

Desconfortos



Relacionados à administração do medicamento:

- compreendem o jejum anterior e posterior à administração do medicamento e à administração propriamente dita (comprimidos muito grandes, soluções ou suspensões de sabor desagradável, injeções);
- são difíceis de minimizar, mas devem ser tomadas as providências necessárias para que não se estendam por mais tempo que o necessário.

Desconfortos



Relacionados à coleta de amostras de sangue:

- ocorrem em função do grande número de coletas necessário;
- são minimizados pela utilização de cateteres, diminuindo o número de punções necessário, e pela presença de pessoal qualificado para a coleta.

Riscos e danos



Relacionados ao medicamento:

- a possibilidade de ocorrência de reações adversas é bastante pequena, considerando-se os medicamentos avaliados (já aprovados pela ANVISA) e o esquema de administração;
- são minimizados pela presença, no local do ensaio, de médico capacitado a atuar em situações de emergência, de equipamentos e medicamentos de emergência e pela possibilidade de acesso rápido e fácil a unidade hospitalar com UTI.

Riscos e danos



Relacionados ao procedimento de internação:

- ocorrem em função da possibilidade de contato dos sujeitos de pesquisa com os pacientes do hospital;
- são minimizados pela internação dos sujeitos de pesquisa em área isolada, sem contato com pacientes.

Riscos e danos



Relacionados aos procedimentos de coleta de amostras de sangue:

- são os riscos de contaminação do paciente, de mal-estar associado à retirada de sangue ou de volume alto de sangue coletado;
- são evitados pelo uso de material descartável e de pessoal qualificado para as coletas, além de adequado planejamento de quantidade e volume das amostras.

Riscos e danos



Relacionados ao intervalo de tempo entre estudos:

- intervalo de tempo mínimo para a participação de um sujeito de pesquisa em novo estudo: seis meses.

Riscos e danos



A detecção de danos pode acontecer:

- pelo acompanhamento do sujeito de pesquisa durante o período de internação, em que ele é observado pelo médico e tem seus sinais vitais monitorados;
- pela realização de exames clínico-laboratoriais pré e pós-ensaio, os quais podem indicar o aparecimento de algum dano;
- por informação do próprio sujeito de pesquisa, durante o ensaio (no período de internação ou não) ou após a sua conclusão.

Riscos e danos



A observação de algum dano à saúde do sujeito ou detecção de algum risco não presentes no termo de consentimento obriga à suspensão da pesquisa pelo investigador.

A eventual ocorrência de danos graves deve ser indenizada. A melhor forma de garantir esta indenização é por meio da realização de seguro para os sujeitos de pesquisa / investigador.

Aspectos Éticos



A pesquisa ética deve garantir:

- autonomia (consentimento livre e esclarecido);
- beneficência (ponderação entre riscos e benefícios);
- não maleficência (prevenção da ocorrência de danos previsíveis);
- relevância social (justiça);
- mérito científico;
- análise independente.

Justiça



Deve-se considerar:

- valor científico e social: relevância social da pesquisa com vantagens e minimização de ônus para os voluntários e igual consideração dos interesses envolvidos;
- divulgação de resultados: a garantia de divulgação dos resultados da pesquisa, favoráveis ou não ao patrocinador, é essencial para assegurar a eticidade da pesquisa:
 - ✓ propriedade das informações;
 - ✓ prejuízo ao patrocinador;
 - ✓ possibilidade de publicação;
 - ✓ conseqüências à sociedade.

Justiça



Apesar de não existirem benefícios diretos para os sujeitos de pesquisa dos estudos de bioequivalência, considera-se justo este tipo de pesquisa, em função dos benefícios para a sociedade e do baixo risco para os sujeitos.

Aspectos Éticos



A pesquisa ética deve garantir:

- autonomia (consentimento livre e esclarecido);
- beneficência (ponderação entre riscos e benefícios);
- não maleficência (prevenção da ocorrência de danos previsíveis);
- relevância social (justiça);
- mérito científico;
- análise independente.

Mérito científico



A pesquisa cientificamente inválida não é ética, uma vez que expõe os sujeitos da pesquisa a riscos, sem a possibilidade de benefícios.

(International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects 2002, Council for International Organizations of Medical Sciences - CIOMS)

A pesquisa cientificamente inválida não é ética porque desperdiça recursos (do pesquisador, da agência de fomento, e dos participantes da pesquisa), não gera o conhecimento esperado, não produz benefício e não justifica a exposição dos sujeitos a riscos e desconfortos.

(Emanuel et al., JAMA, v. 283, n. 20, p. 2701-2711, 2000)

Mérito científico



Se o projeto de pesquisa for inadequado do ponto de vista metodológico, é inútil e eticamente inaceitável:

- métodos válidos e praticáveis;
- objetivo científico claro;
- desenho planejado de acordo com princípios estabelecidos;
- poder adequado para testar o objetivo;
- plano adequado para análise de dados;
- execução viável.

Aspectos Éticos



A pesquisa ética deve garantir:

- autonomia (consentimento livre e esclarecido);
- beneficência (ponderação entre riscos e benefícios);
- não maleficência (prevenção da ocorrência de danos previsíveis);
- relevância social (justiça);
- mérito científico;
- análise independente.

Análise independente



Consiste na avaliação dos protocolos de pesquisa por um comitê independente, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Os ensaios de BE devem ser conduzidos de acordo com a Res. 196/96, e outras aplicáveis, e no caso de ensaios para fins regulatórios, dentro das normas estabelecidas pela ANVISA. Assim, os pontos principais a serem observados na análise de protocolos de ensaios de BE são:

- metodologia;
- esclarecimentos aos sujeitos;
- exames clínico-laboratoriais;
- confinamento;
- indenização.

Metodologia



- compatibilidade entre parâmetros farmacocinéticos e tempo de duração do ensaio, intervalos de coleta;
- produtos a serem testados;
- realização de equivalência farmacêutica antes do ensaio de BE e utilização de amostras provenientes dos mesmos lotes;
- tamanho da amostra;
- desenho do ensaio;
- aleatorização.

Esclarecimentos aos sujeitos



- forma de convocação de sujeitos;
- reuniões de esclarecimentos;
- ênfase à descrição de desconfortos, riscos e benefícios;
- TCLE.

Exames clínico-laboratoriais

- pré e pós-ensaio;
- local de realização;
- responsável clínico.



Indenização

- garantia;
- responsável;
- possibilidade.



Confinamento

- local;
- duração;
- procedimentos durante o confinamento;
- conforto e privacidade dos sujeitos.



Etapa Clínica



- seleção/recrutamento de voluntários;
- internação dos voluntários;
- administração dos medicamentos;
- coleta de amostras biológicas;
- transporte de amostras biológicas;
- alta dos voluntários.

- Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade e Bioequivalência;
- Roteiro de Inspeção em Centros de Biodisponibilidade/Bioequivalência de Medicamentos.

Centro Clínico



Etapa Clínica



- seleção/recrutamento de voluntários;
- internação dos voluntários;
- administração dos medicamentos;
- coleta de amostras biológicas;
- transporte de amostras biológicas;
- alta dos voluntários.

Seleção/recrutamento de voluntários



- equipe clínica;
- critérios de inclusão e exclusão;
- avaliação clínica e laboratorial.

Etapa Clínica



- seleção/recrutamento de voluntários;
- internação dos voluntários;
- administração dos medicamentos;
- coleta de amostras biológicas;
- transporte de amostras biológicas;
- alta dos voluntários.

Internação dos voluntários



- padronização do ensaio:
 - jejum;
 - dieta;
 - atividade física.
- observação do voluntário em relação a restrições;
- acompanhamento de RAMs;
- retirada/exclusão de voluntários;
- tempo de internação.

Etapa Clínica

- seleção/recrutamento de voluntários;
- internação dos voluntários;
- administração dos medicamentos;
- coleta de amostras biológicas;
- transporte de amostras biológicas;
- alta dos voluntários.



Administração dos medicamentos

- jejum/alimentação;
- líquido;
- teste e referência.



Etapa Clínica

- seleção/recrutamento de voluntários;
- internação dos voluntários;
- administração dos medicamentos;
- coleta de amostras biológicas;
- transporte de amostras biológicas;
- alta dos voluntários.



Coleta e transporte de amostras biológicas



- conforme cronograma de coletas;
- identificação;
- verificação de sinais vitais;
- identificação de RAMs;
- processamento de amostras;
- transporte.

Coleta e transporte de amostras biológicas



Coleta e transporte de amostras biológicas



Etapa Clínica

- seleção/recrutamento de voluntários;
- internação dos voluntários;
- administração dos medicamentos;
- coleta de amostras biológicas;
- transporte de amostras biológicas;
- alta dos voluntários.



Alta dos voluntários

- alta da internação;
- alta do estudo.



Exercícios

1. Quais são as principais atividades realizadas na etapa clínica de ensaios de bioequivalência? Qual a importância de cada uma delas para a qualidade dos resultados finais do estudo?
2. Quais são, na sua opinião, os principais desafios éticos na realização de ensaios de bioequivalência? Por quê?



Consentimento livre e esclarecido



TCLE:

- linguagem acessível;
- justificativa, objetivos e procedimentos;
- desconfortos, riscos, benefícios;
- métodos alternativos;
- acompanhamento e assistência;
- garantia de esclarecimentos;
- liberdade de não participar ou retirar consentimento;
- sigilo;
- ressarcimento;
- indenização.