

CHUBB®

As ciências da vida na era das pandemias

Parte 1: Riscos  
emergentes em ensaios  
clínicos COVID-19

Kennedys

CHUBB®

Kennedys

### Contribuidores



**Alex Forrest**  
Head of Life  
Sciences - Overseas  
General, Chubb



**Renate Pochert**  
Senior Risk  
Engineer, Chubb



**Karishma Paroha**  
Senior Associate,  
Kennedys

## Riscos emergentes em ensaios clínicos COVID-19

As melhores práticas estão a passar para segundo plano nos ensaios clínicos à medida que a comunidade científica tenta responder à COVID-19. A Chubb e a Kennedys avaliam os riscos daí resultantes e a forma como podem ser mitigados

Depois de as autoridades chinesas terem partilhado o genoma da COVID-19 com a comunidade internacional em janeiro de 2020, demorou apenas seis semanas para que a primeira vacina candidata fosse enviada para ensaios clínicos em humanos. A 31 de julho, existiam 26 vacinas candidatas em avaliação clínica e 139 na fase pré-clínica segundo a [Organização Mundial da Saúde](#) (OMS). O ritmo a que estas candidatas foram preparadas mostra até que ponto chegou a nossa compreensão da doença e a rapidez com que a ciência pode avançar.

Paralelamente a esta abordagem preventiva, a esperança pode ser encontrada em vários potenciais tratamentos que estão a ser estudados. A 5 de agosto, [2906 ensaios](#) estavam a decorrer a nível mundial para tentar travar o progresso

da COVID-19 em diferentes pontos da via bioquímica que segue no corpo humano - por exemplo, visando o vírus antes que este entre nas células, impedindo a sua replicação dentro das células ou reduzindo o seu impacto nos órgãos. Estão a ser testadas diversas abordagens terapêuticas, desde as antivirais aos esteroides, passando pelas transferências de plasma sanguíneo.

No entanto, enquanto as comunidades científica e médica tentam tudo o que têm ao seu alcance para travar a COVID-19 e os reguladores criam [maior flexibilidade](#) em torno dos ensaios clínicos, estão a ser feitas concessões entre as melhores práticas e o pragmatismo, criando um ambiente de risco em evolução.

### Princípio do regador

Muitos tratamentos potenciais não são compostos totalmente novos, que devem passar por um lento e metódico processo de investigação, cuja conclusão pode demorar até dez anos. A maioria consiste em produtos existentes ou novas terapêuticas que já estavam em fase de exploração com vista à sua utilização contra outros agentes patogénicos ou doenças.

“Estamos a ver um pouco de tudo a ser atirado para o problema, desde medicamentos para diabetes até antifúngicos”, diz Alex Forrest, Head of Life Sciences - Overseas General, Chubb, explicando que a seleção dos alvos dos ensaios clínicos da COVID-19 está a ser objeto de um exame menos minucioso do que o normal. “Normalmente, poderia passar por um processo de reflexão mais ponderado analisando o seu alvo principal - o que é mais suscetível de fazer a diferença - para que, ao chegar aos ensaios clínicos, se esteja a olhar apenas para algumas opções. Considerando que na Chubb vimos até 200 ensaios com cerca de 40 moléculas diferentes a serem analisadas, é algo realmente sem precedentes.”

## 2906 ensaios

que visavam a COVID-19  
estavam a decorrer a nível  
mundial no início de agosto



Muitos envolvem produtos que  
já tinham sido desenvolvidos  
para tratar outras condições



### ► Dos ensaios ao tratamento

---

Existe também o perigo de, numa pandemia, os limites entre o quadro clínico normal e o quadro da investigação se poderem confundir e sobrepor. Isto raramente acontece na prática normal dos ensaios clínicos, porque existem delimitações claras entre os ensaios, a utilização compassiva e a prática clínica licenciada.

“Os ensaios clínicos devem cingir-se ao seu objetivo primário, ou seja, a investigação e a descoberta, validando uma hipótese. Seria insensato começar a dar medicamentos a sujeitos de investigação que, de outra forma, poderiam ser excluídos, e existe a preocupação de que o âmbito dos ensaios esteja a ser alargado para além do necessário para essa investigação”, diz Alex Forrest.

### Alteração dos critérios de avaliação

---

Outro padrão emergente dos ensaios clínicos durante a pandemia é a alteração dos critérios de avaliação - os fatores medidos como critérios primários de sucesso. O estudo sobre o medicamento antiviral Remdesivir, por exemplo, teve como objetivo demonstrar a redução da mortalidade, mas, na realidade, permitiu constatar que as pessoas que tomavam o medicamento passavam menos tempo em ventiladores.

“As alterações e revisões dos critérios de avaliação primários devem ser raras”, diz Alex Forrest. “Podem resultar numa investigação mal orientada ou em cuidados subotimizados aos pacientes, introduzindo um viés na investigação.” Por vezes, pode haver razões legítimas para alterar, mas qualquer alteração tardia dos critérios de avaliação introduz um potencial de manipulação para tornar um medicamento bem-sucedido quando poderia existir uma melhor opção terapêutica por descobrir.

### O tipo errado de objetiva

---

Este processo de investigação fraturado também é afetado pelo olhar intenso do público que espera por notícias da comunidade científica em relação ao desenvolvimento de uma vacina ou cura viável.

Não é raro a investigação ser divulgada em “tiragem preliminar”, ou seja, antes de ter sido interrogada e validada por pares, mas, antigamente, estes artigos apenas eram lidos por especialistas. Agora, com todos, desde jornalistas a amadores, a vasculharem revistas científicas em busca de sinais de esperança, a investigação está a ser divulgada publicamente antes de ter passado pelo processo de revisão pelos pares, dando ao trabalho mais credibilidade do que a devida.

Um exemplo do impacto que isto pode ter no mundo real é o ensaio com hidroxicloroquina da OMS, que foi suspenso na sequência de um artigo divulgado em tiragem preliminar numa importante revista médica que se retratou entretanto depois de os dados terem sido considerados não fiáveis.

“A comunidade científica está a tentar divulgar rapidamente informações úteis, mas também sabe que a integridade deve estar presente em termos de investigação. Pode ser bastante prejudicial se as pessoas virem de repente todas estas retrações e, existe o risco de minar a integridade da comunidade científica através da desconfiança”, diz Alex Forrest. ►



## Vioxx

esteve no mercado durante cinco anos antes de se tornar claro que o medicamento anti-inflamatório aumentava o risco de doença cardiovascular e AVC



Um dos riscos dos ensaios clínicos acelerados COVID-19 é que as reações adversas aos medicamentos possam surgir mais tarde

# 12 anos

## Prazo médio necessário para um medicamento passar do conceito à aprovação de uso em doentes

### ► Riscos e mitigação

---

No atual frenesim da atividade de investigação, os proprietários de produtos, cujos medicamentos pré-existentz poderiam ser experimentados contra a COVID-19 fora da sua propriedade, devem ter consciência do papel que desempenham. “As empresas devem ter cuidado ao promoverem os seus medicamentos junto dos médicos ou do público geral. Devem igualmente manter-se ativamente ligadas ao mercado e ao que se passa com os seus produtos e certificarem-se de que não acontece nada de mal”, diz Alex Forrest.

Determinados produtores estão aqui a ser proativos. “Estamos a receber muitas informações sobre a COVID-19 por parte de produtores que contactam a Food and Drug Administration nos EUA, emitindo alertas para informar os utilizadores para não utilizarem os seus produtos de forma não conforme ou não prevista”, acrescenta Renate Pochert, Senior Risk Engineer, Chubb. “Estão a tentar proteger-se.”

Existem também riscos diretos associados a ensaios acelerados. “Se acelerarmos o desenvolvimento de medicamentos e vacinas, é possível que haja mais reações adversas desconhecidas a estes medicamentos quando se encontrarem no mercado, que se poderão manifestar cinco ou dez anos mais tarde”, diz Karishma Paroha, Senior Solicitor e Barrister na Kennedys.

O maior exemplo disto nos últimos anos é o medicamento anti-inflamatório Vioxx, que esteve no mercado durante cinco anos antes de ser retirado em 2004, quando se tornou claro que aumentava o risco de doença cardiovascular e AVC. O medicamento está associado a milhares de mortes e resultou num evento litigioso de quase 5 mil milhões de dólares.

Apesar de alguma flexibilidade regulamentar, as organizações não devem esperar qualquer clemência caso os ensaios ou produtos ligados à COVID-19 comprometam a segurança dos pacientes. “A COVID-19 não suspendeu as leis em matéria de responsabilidade dos produtos”, explica Karishma Paroha. “Na União Europeia, o facto de um produto cumprir com a regulamentação aplicável não proporciona aos produtores uma defesa contra a responsabilidade. Assim, mesmo que os novos medicamentos contra a COVID-19 cumpram com as regras, incluindo as que possam ter sido flexibilizadas durante a pandemia, isto não protegerá necessariamente um produtor de sinistros no futuro.”

Dada a magnitude do risco, as vacinas serão lançadas em grande escala antes que os efeitos secundários de longo prazo possam ser realmente entendidos, e determinadas empresas farmacêuticas estão a pedir diretamente aos governos que as indemnisem contra sinistros de responsabilidade dos produtos.

No que respeita às vacinas, outra preocupação é a forma como diferentes pacientes reagem. “A reação das pessoas a estas vacinas pode ser diferente porque deparamo-nos atualmente com várias influências ambientais que podem afetar genes ou o sistema imunitário”, diz Renate Pochert.

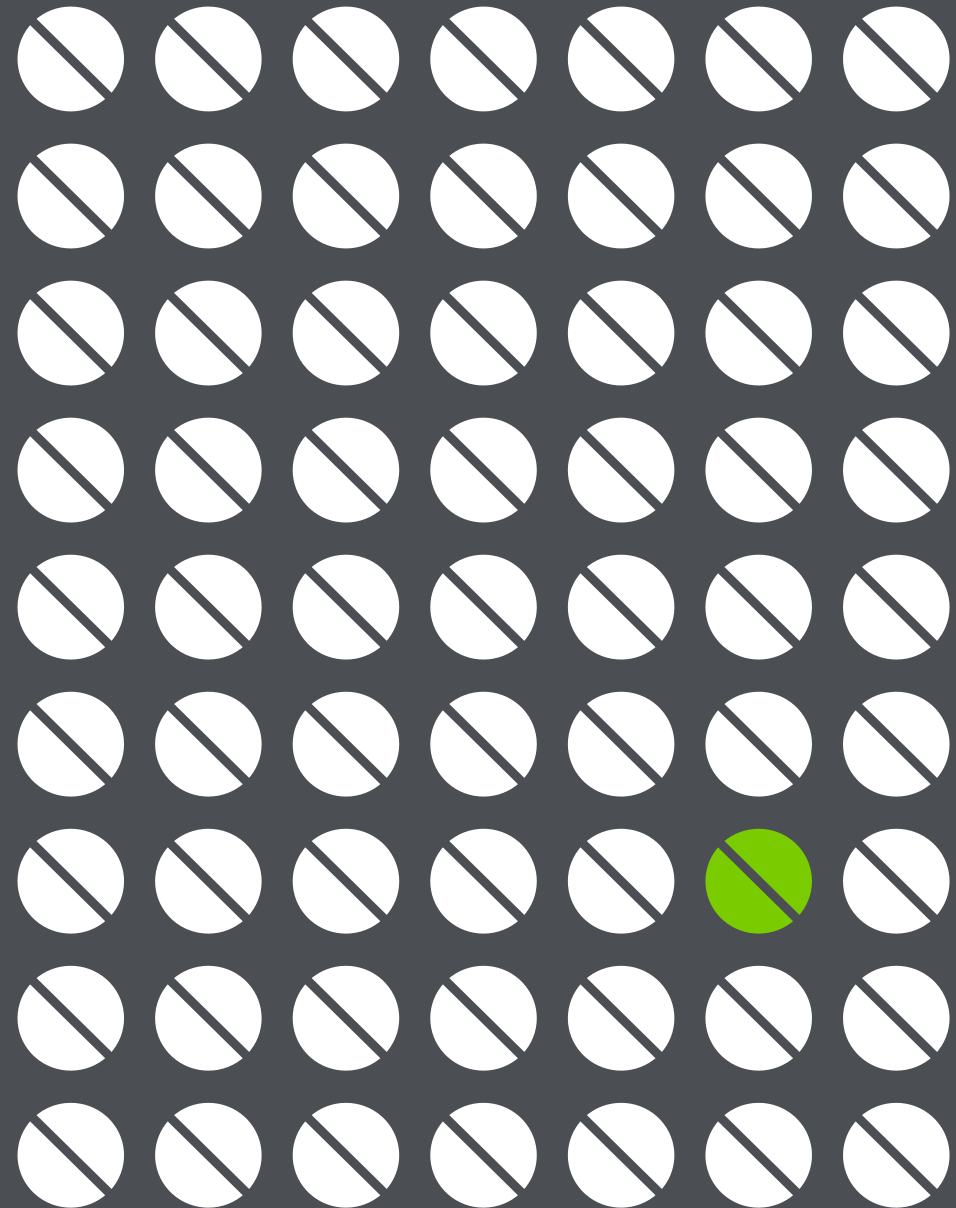
Este é um desafio para os vários ensaios em torno da COVID-19, como a importante questão de assegurar que todas as etnias estejam representadas na investigação, particularmente dado o impacto desproporcionado do vírus nas minorias étnicas. ►

## Mais de 60 ensaios com cloroquina

foram processados apenas  
pela Chubb



Uma maior coordenação poderia  
ter evitado a duplicação de  
recursos ao estudar os efeitos do  
medicamento contra a malária nos  
pacientes com COVID-19



## Principais pontos a serem retidos

- Seria insensato os investigadores ministrarem medicamentos a sujeitos de investigação que, de outra forma, poderiam ser excluídos
- As alterações e revisões dos critérios de avaliação primários devem ser raras
- Os fabricantes de produtos devem manter-se atentos à forma como os seus produtos estão a ser utilizados
- As regulamentações podem ter sido flexibilizadas, mas a lei em matéria de responsabilidade dos produtos permanece a mesma
- Estão a ser retirados ensinamentos sobre como estruturar os ensaios de forma mais eficiente e a coordenação mundial

## Para saber mais, contacte

Alex Forrest  
Head of Life Sciences - Overseas General  
[afortrest@chubb.com](mailto:afortrest@chubb.com)

Thomas Sproho  
Life Science Industry Practice Manager  
[thomas.sproho@chubb.com](mailto:thomas.sproho@chubb.com)

Karishma Paroha  
Senior Associate, Kennedys  
[karishma.paroha@kennedyslaw.com](mailto:karishma.paroha@kennedyslaw.com)

## ▶ Lições aprendidas?

Com tantos riscos em evolução nesta era de investigação acelerada, é importante considerar que lições podem ser retiradas da pandemia. Estão a ser desenvolvidas centenas de potenciais vacinas e a resposta mundial tem sido descoordenada. Serão certamente retiradas lições do conjunto dos dados em ensaios (meta-análise) numa resposta mundial tão rápida e descoordenada. Poderão também ser aplicados ao desenvolvimento de vacinas de uma forma mais ampla no futuro. “Deve ser encontrado um equilíbrio entre o obter a um máxima velocidade enquanto se desperdiça recursos, e o otimizar recursos, mas indo mais devagar”, comenta Alex Forrest.

No entanto, uma mão controladora iria certamente reduzir qualquer duplicação de esforços e a recolha centralizada de dados teria muitas vantagens. “Só nós vimos mais de 60 ensaios com cloroquina e todos eles estão a estudar partes ligeiramente diferentes da progressão da COVID-19, criando ineficiências e duplicações desnecessárias”, diz Alex Forrest.

Para além de uma melhor coordenação mundial, podem existir aprendizagens sobre como estruturar os ensaios de forma mais eficiente em geral, tornando as comunidades científica e médica mais ágeis e mais bem preparadas para a próxima pandemia.

## Conclusão

A urgência da crise sanitária provocada pela COVID-19 resultou num frenesim de atividade de ensaios clínicos. Mas com todos os olhares postos no objetivo de vencer rapidamente a COVID-19, as melhores práticas têm vindo a passar para segundo plano nos ensaios clínicos. Existem implicações de risco para os investigadores que realizam ensaios, mas também para os proprietários de produtos cujos medicamentos estão a ser testados contra a doença. Embora o ambiente regulamentar esteja a permitir ensaios acelerados e maior clemência, isso não se estenderá ao comprometimento da segurança dos pacientes.

O contexto pode ser o de uma crise sanitária muito imediata, mas as concessões que estão a ser feitas estão a criar riscos a longo prazo pelos quais alguém será responsável e que devem ser geridos em conformidade.

**O próximo relatório desta série irá explorar o risco dos dispositivos médicos no contexto da COVID-19.**

Todo o conteúdo deste material é apenas para fins de informação geral. Não constitui aconselhamento pessoal ou recomendação a qualquer indivíduo ou empresa de qualquer produto ou serviço. Este seguro tem outras exclusões descritas na apólice. Esta informação não dispensa a consulta da informação pré-contratual e contratual legalmente exigida. Este produto é um contrato de seguro do ramo não vida comercializado pela Chubb European Group SE- Sucursal em Portugal.

Chubb European Group SE, Segurador com sede social em La Tour Carpe Diem, 31 Place des Corolles, Esplanade Nord, 92400 Courbevoie, France, sociedade registada em Nanterre, sob o número RCS 450 327 374, com capital social de €896,176,662, regida pelas disposições do Código de Seguros Francês, atuando através da sua Sucursal em Portugal, denominada “Chubb European Group SE - Sucursal em Portugal”, com sede na Avenida da Liberdade 249, 3º Piso, 1250-143 Lisboa, matriculada na Conservatória do Registo Comercial sob o número único de matrícula e pessoa coletiva 980 350 964, supervisionada pela Autorité de Contrôle Prudentiel et de Resolution (ACPR) 4, Place de Budapest, CS 92459, 75436 PARIS CEDEX 09 e pela Autoridade de Supervisão de Seguros e Fundos de Pensões com o código n. 1173.

Chubb. Insured.<sup>SM</sup>