



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

"Adaptive Licensing: taking the next step in the evolution of drug approval"

Eichler HG et al.
Clin Pharmacol Ther. 2012 Mar;91(3):426-37

Apresentação: Biól. Andréia Rocha

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



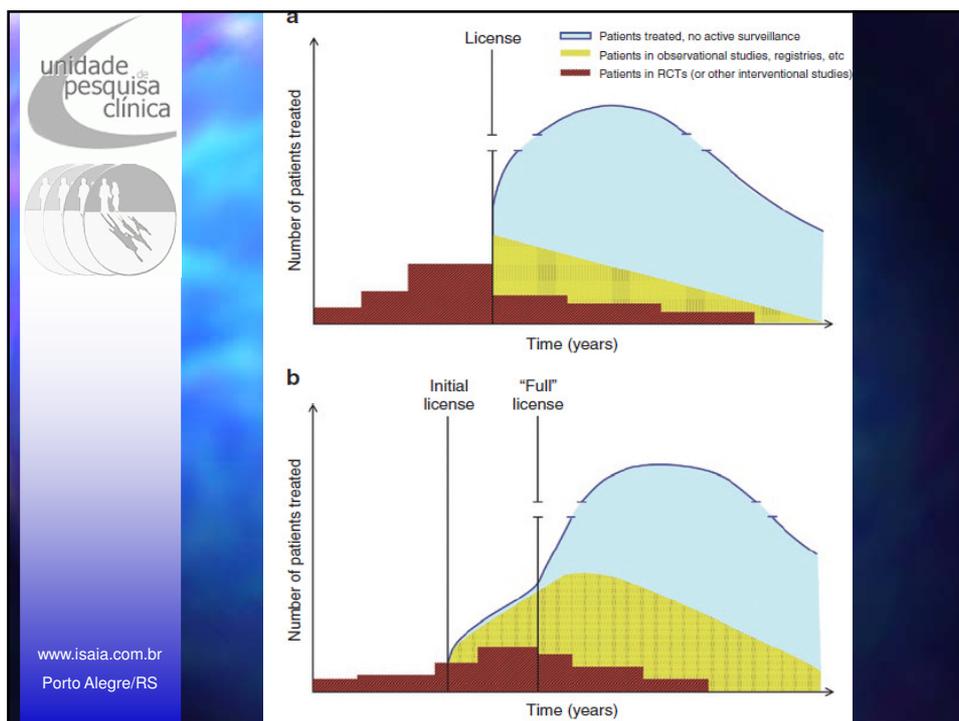
UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Adaptive Licensing: Taking the Next Step in the Evolution of Drug Approval

H-G Eichler^{1,2}, K Oye^{2,3,4}, LG Baird², E Abadie⁵, J Brown⁶, CL Drum², J Ferguson⁷, S Garner^{8,9}, P Honig¹⁰, M Hukkelhoven¹¹, JCW Lim¹², R Lim¹³, MM Lumpkin¹⁴, G Neil¹⁵, B O'Rourke¹⁶, E Pezalla¹⁷, D Shoda¹⁸, V Seyfert-Margolis¹⁴, EV Sigal¹⁹, J Sobotka²⁰, D Tan¹², TF Unger¹⁸ and G Hirsch²

¹European Medicines Agency, London, UK; ²MIT Center for Biomedical Innovation, Cambridge, Massachusetts, USA; ³MIT Department of Political Science, Cambridge, Massachusetts, USA; ⁴MIT Division of Engineering Systems, Cambridge, Massachusetts, USA; ⁵Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Saint Denis, France; ⁶Department of Population Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; ⁷Novartis Vaccines & Diagnostics, Cambridge, Massachusetts, USA; ⁸National Institute for Health and Clinical Excellence, London, UK; ⁹Commonwealth Fund, New York, New York, USA; ¹⁰AstraZeneca, London, UK; ¹¹Bristol-Myers Squibb, New York, New York, USA; ¹²Singapore Health Sciences Authority, Singapore, Singapore; ¹³Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada; ¹⁴US Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland, USA; ¹⁵Johnson & Johnson, New Brunswick, New Jersey, USA; ¹⁶Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa, Ontario, Canada; ¹⁷Aetna, Hartford, Connecticut, USA; ¹⁸Pfizer, New York, New York, USA; ¹⁹Friends of Cancer Research, Washington, DC, USA; ²⁰Ohio Northern University Raabe College of Pharmacy, Ada, Ohio, USA. Correspondence: K Oye (oye@mit.edu)

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade de pesquisa clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

OBJETIVO

- Apresentar as propostas recentes para o Licenciamento Adaptativo (AL);
- Discutir como as propostas podem ser traduzidas na prática;
- Fornecer exemplos de como o AL pode ser adaptado para diferentes indicações;
- Discutir as questões-chave que precisam ser resolvidos se o AL tornar-se um caminho mais comumente percorrido ou o caminho padrão para o mercado de novos medicamentos.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade
de
pesquisa
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

DEFINIÇÃO

Licenciamento Adaptativo é uma abordagem flexível planejada prospectivamente para a regulamentação de medicamentos e produtos biológicos.

Através de fases interativas de coleta de evidências para reduzir incertezas seguida pela avaliação regulatória e adaptação de licença, o AL procura *maximizar o impacto positivo das novas drogas na saúde pública*, através do equilíbrio no acesso oportuno para pacientes com necessidades para avaliar e fornecer informações adequadas sobre a evolução dos benefícios e danos para que as decisões de assistência ao paciente possam ser tomadas de maneira mais bem informadas.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade
de
pesquisa
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

INTRODUÇÃO

A confiança pública e política no desenvolvimento e processo de aprovação de drogas atual é frequentemente desafiada pela controvérsia sobre o acesso oportuno a novas terapias, retiradas de produtos, e modificações nos rótulos pós-aprovação.

Em resposta parcial aos defensores dos consumidores e da comunidade médica e aos avanços nas ciências regulatórias e clínicas, houve um aumento na quantidade de dados necessários para comercializar um novo medicamento.

Abordagens científicas e regulatórias atuais para autorização de comercialização geralmente utilizam RCTs para fornecer informações sobre segurança e eficácia, mas os dados de eficácia comparativa na vida real são necessários para melhor informar decisões clínicas e dos investidores.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Estes problemas têm levado à necessidade de mais de dados durante o desenvolvimento inicial de um novo produto.

↓

EM RESPOSTA...

... as empresas farmacêuticas têm aumentado seus investimentos em pesquisa e desenvolvimento e em número, tamanho, duração e complexidade do desenho de ensaios clínicos.

- No entanto, apesar desse aumento em esforços e investimentos, o número de medicamentos recém-aprovados por ano manteve-se **estável**.
- Os custos dos medicamentos estão aumentando, e há poucos tratamentos realmente inovadores, gerando uma situação insustentável dentro de um ambiente de orçamentos “tensos”.



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Paradigma regulatório tradicional:

- A vida útil de um fármaco é dividida em **duas fases distintas**:

- **pré-licenciamento:** pacientes são expostos a um novo medicamento somente se eles forem incluídos em ensaios clínicos com procedimentos de consentimento informado, cumprir os critérios de inclusão específicos e forem randomizados para o produto investigacional.
- **pós-licenciamento:** frequentemente, expande-se a exposição de uma nova droga a partir de um número relativamente pequeno de participantes de pesquisa altamente selecionados **para milhões de pacientes do mundo real**, que podem não se encaixarem nos requisitos de elegibilidade do tratamento, conforme especificado no rótulo (as drogas são geralmente consideradas "segura e eficaz").



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

-A **imprevisibilidade** dos confundidores das populações do mundo real e o uso combinado com a **expectativa irrealista de segurança** perpétua baseada na extrapolação de dados limitados **não é geralmente reconhecida no atual quadro de decisões regulatórias.**

- Tais expectativas irrealistas podem indiretamente **desencorajar** o desenvolvimento de medicamentos ao alimentar a **demanda por DADOS ADICIONAIS** de segurança e eficácia **ANTES** do licenciamento e **alimentando LITÍGIOS APÓS** o licenciamento.

Existe uma **“tensão”** entre satisfazer:

- a *necessidade de informações abrangentes sobre os benefícios e os riscos;*
- *reduzir as barreiras à inovação e;*
- *promover um acesso oportuno paciente.*

Sob o **atual modelo de licenciamento**, é difícil melhorar as condições destes “trade-offs”.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Alguns esforços estão sendo empreendidos dentro dos sistemas tradicionais: **Accelerated Approval (AA)** nos EUA e **Conditional Marketing Authorization (CMA)** na UE, permitindo o **acesso antecipado** aos pacientes com necessidades ainda não atendidas de medicamentos.

- Nestas circunstâncias, pacientes, profissionais e reguladores estão dispostos a assumir maiores riscos, incluindo o **risco do desconhecido** no que se refere à eficácia e à segurança final.

O **Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS)** nos EUA e **Risk Management Plans** na UE impõem controles sobre drogas aprovadas para gerenciar riscos conhecidos e explorar riscos desconhecidos.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Embora estas abordagens têm se mostrado útil e facilitará a implementação das abordagens do **Licenciamento Adaptativo (AL)**, a visão de um **quadro mais abrangente e transformador** exigirá:

- **Autoridades expandidas para reguladores e investidores** em algumas jurisdições;
- Mais **tomadas de decisões informadas e interativas** pelos pacientes e prestadores de serviços;
- **Desenvolvimento contínuo de tecnologias** novas e emergentes para **garantir um aumento na qualidade do conhecimento** comunicado a todos.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

PROPOSTAS RECENTES

- Ao longo dos últimos anos, emergiu uma onda de propostas de abordagens adaptativas prospectivamente planejadas para licenciamento de drogas.
- Estas propostas variam em detalhes, mas **todas são baseadas na premissa de que o conhecimento sobre as drogas não é binário**, mas **continua a evoluir ao longo do tempo**.
- O **"momento mágico"** entre não-aprovação e aprovação é substituído com a **gestão progressiva** e **redução da incerteza**.
- O acesso às novas terapias é baseado em uma combinação de **dados de RCTs** e **dados observacionais** que descrevem a segurança, eficácia e efetividade dos medicamentos **na utilização no mundo real** e com **acesso controlado**.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade
de
pesquisa
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A AL

-AL pode **não ser aplicável** a todos os medicamentos da mesma maneira: para um produto que está sendo utilizado para tratar uma doença grave ou com risco de vida, a quantidade de dados necessários para a autorização inicial pode ser consideravelmente menor do que a necessária para um novo produto para o tratamento de uma doença para a qual já existem amplos tratamentos (*a menos que o produto ofereça claramente alguma vantagem aos pacientes em termos de eficácia e / ou segurança*).

- O sucesso do AL para qualquer droga também dependerá da boa vontade dos pacientes, profissionais de saúde, investidores e reguladores para aceitar um maior nível de incerteza na expectativa de um melhor benefício e/ou segurança de uma droga.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade
de
pesquisa
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- É **improvável** que os reguladores, profissionais de saúde ou pacientes estejam inclinados a aceitar a incerteza do aumento do risco sobre a relação risco-benefício de um medicamento que não oferece *a priori* promessa de valor clínico adicional para os pacientes.

No entanto, **a maior disposição para aceitar a incerteza não deve ser equiparada** à falta de rigor científico ou metodológico!

- As especificidades do AL para o mercado irá provavelmente variar caso-a-caso, e espera-se ser *diferente de um produto para o outro e de uma área terapêutica para a outra*.

- Também deverá acomodar diferenças em distintas sociedades e limites que variam com o tempo, fatores sócio-políticos e experiência de eventos adversos.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

A avaliação de todas as drogas não é binária, mas contínua...

- AL é projetada para **gerenciar TODO** o ciclo de vida de uma droga, durante o qual os dados do produto continuam a ser gerados através de **vigilância ativa** e **estudos adicionais** após o licenciamento inicial e “completo”;
- A dicotomia artificial das etapas de pré e pós-licenciamento (o "*momento mágico*") será substituída pela entrada e estabilidade no mercado de forma **progressiva, mais firmemente gerenciada, mais oportuna** e potencialmente **mais custo-efetiva**.

O reconhecimento de níveis aceitáveis de incerteza

- Ao menos durante a(s) fase(s) inicial(is) de licenciamento, o AL deverá envolver um *trade-off* entre o **acesso antecipado** para alguns pacientes *versus* um **aumento do nível de incerteza aceitável** sobre os benefícios e os riscos, embora é esperado que o grau de incerteza diminua com a geração adicional de evidências.



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Ao invés de um “atalho” para o desenvolvimento ou para fazê-lo com menos rigor científico do que na prática atual, os **objetivos do AL** são para **melhorar a qualidade dos conhecimentos desenvolvidos** e a **oportunidade de geração de conhecimento**. E, com base na melhoria do conhecimento, planejar prospectivamente a comercialização e o desenvolvimento de conhecimento adicional sobre o produto.
- Os *elementos* do AL devem ser **flexíveis** o suficiente para lidar com vários níveis de eficácia e segurança do conhecimento gerado e as tolerâncias de risco (cálculo de benefício-risco conhecido e os riscos inerentes à falta de conhecimento em um determinado ponto) na comunidade para a doença específica a ser tratada.



unidade
de
pesquisa
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Melhoria da comunicação pública e da percepção de segurança e eficácia

- Em um cenário de AL, a comunicação ao público e profissionais devem, necessariamente, dar mais ênfase nas incertezas, a natureza evolutiva do conhecimento sobre o produto e seu uso, e a natureza provisória da avaliação benefício-risco.
- A informação aos pacientes pode incluir, por exemplo, um consentimento informado pós-licenciamento.

Espera-se que o AL também possa levar a uma maior participação dos pacientes na definição de limites aceitáveis de tolerância de risco e incertezas para cada droga.

Em alguns casos o processo de tomada de decisão vai exigir uma interação mais formalizada entre os pacientes e médicos, de modo a reduzir responsabilidades litigiosas.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade
de
pesquisa
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Aderência de uso e a importância das condições label

- As drogas são normalmente autorizadas para um "cenário" bem definido, que na maioria das vezes inclui uma população de tratamento ou um cenário terapêutico restritos.
- No entanto, novos medicamentos aprovados são muitas vezes prescritos off-label e administrado a pacientes com poucas, quando há alguma, restrições e pouca consideração à indicação label >>>>> **PROBLEMAS DE SEGURANÇA**.
- O direcionamento adequado à população label terá de ser uma **alta prioridade em qualquer cenário de AL**.
- Haverá **restrições** e **monitoramentos sistemáticos** das prescrições para evitar o uso off-label

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Ex.: REMS/FDA pode exigir certificação avançada para prescritores e farmacêuticos, dispensação em farmácias autorizadas, requisitos para registros de pacientes.

- Porém, no AL nem todo o uso *off-label* tem de ser evitado: em **algumas indicações**, como a oncologia, o uso *off-label* pode fornecer uma oportunidade de aprender sobre o papel de uma nova droga em combinações terapêuticas.

Contudo, isto exigirá...

Documentação completa da experiência do paciente e disponibilidade das informações para futuras avaliações;

Incentivo ao gerenciamento de terapia medicamentosa por parte das empresas e prestadores de cuidados de saúde.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

EUA: <http://www.pharmacist.com/mtm/coreelements2>



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Vigilância e geração de evidência

Cenário atual de licenciamento: a experiência do tratamento da maioria dos pacientes que não participaram dos estudos clínicos não contribui significativamente para a geração de evidências para a maioria das drogas.

AL: por meio do aprendizado acerca dos benefícios/riscos de uma droga, e alterando o seu *status* regulatório de forma planejada baseada nesse novo conhecimento, é um **processo mais contínuo** com **vários pontos de avaliação**, fazendo uso mais completo de todas as fontes de informação.

Essa **geração de evidências** não seria limitada a RCTs convencionais, mas é esperado que compreenda o espectro de todas as metodologias (RCTs, ensaios clínicos pragmáticos, estudos observacionais com base em registros médicos eletrônicos, registros e outras formas de vigilância ativa e passiva).

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- **Métodos inovadores** para a geração de hipóteses sobre os benefícios e riscos imprevistos (métodos de reconhecimento de padrões baseados em aprendizagem computacional avançado) podem ser aplicados na análise de dados observacionais.

- Espera-se que esses métodos não só detectem sinais de segurança de forma antecipada, mas, de preferência, também identifiquem marcadores associados a EAs específicos, ações que possam preveni-los ou gerar sinais para ajudar a identificar características de sub-populações que alcançariam o maior benefício.



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Após a coleta de dados inicial e de um ou mais ciclos subsequentes, análise e ajuste da população a que se destina o tratamento, **a droga pode ser considerada "totalmente autorizada"**, embora a vigilância contínua pode revelar EAs raros ou outras informações que poderiam levar a novos ajustes para a indicação da droga e/ou para a população tratada.

No entanto, são necessárias **melhorias na tecnologia de informação em saúde** que contemplem a conectividade e troca de informações entre as diversas partes envolvidas para melhor apoiar este processo de supervisão.

Ex.: (<http://www.pharmacyhit.org>).



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Abordagens incrementais X transformadoras para o AL

- Alguns cenários do AL podem ser considerados meros passos incrementais dos cenários atuais AA / CMA.
- Uma das abordagens mais transformadoras propostas é a "desvinculação" das populações em que a hipótese de eficácia fundamental e a hipótese global de segurança são testadas.

Embora a população incluída é, obviamente, a adequada para testar uma hipótese de eficácia inicial, os pacientes são caros, difíceis de serem encontrados, e, em última análise, uma população inapropriada em quem testar a segurança do produto.

Qual a proposta do AL para essa desvinculação?

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

AL: a determinação inicial de eficácia é em um RCT com uma pequena população de pacientes que também determinará um dados de segurança preliminar. A falta de eficácia ou a identificação de um problema de segurança significativo neste ponto **encerra o desenvolvimento do produto**.

VANTAGENS: potencial de permitir uma avaliação mais rápida da eficácia; um rápido ponto de decisão (i.e, seguir ou não) em relação aos testes de hipóteses de segurança e economia em tempo e dinheiro na utilização de um número menor de pacientes dispendiosos e difíceis de serem encontrados.c

A avaliação de segurança se daria em uma população de pacientes mais abundante e menos onerosa, podendo ser feita também em grandes e simples RCTs incluindo pacientes do mundo real (mais representativa da população final prevista para o produto) em que os CI/CE seriam mais relaxados, permitindo a inclusão de indivíduos com outras doenças.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade
de
pesquisa
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Como seriam esses estudos?

- Estudos prospectivamente planejados com análises interinas;
- Acompanhados de um robusto e ativo programa de vigilância, com monitoração de EAs, eficácia, cumprimento / adesão e benefícios inesperados.

Condições *sine qua non* para um cenário transformador de AL

- Conceito de licenciamento inicial para uso em uma população restrita por um número/grupo restrito de médicos com base nas questões que envolvem um determinado produto e o seu nível de geração de conhecimento;
- A autorização inicial seria acompanhada por um aumento da informação aos pacientes e médicos sobre o que se sabe e o que não se sabe sobre o produto até o momento;

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade
de
pesquisa
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Distribuição sob um regime de autorização inicial visando garantir que não haja uso off-label durante este período;
- Embalagem/rotulagem do produto como "inicialmente autorizado" e proibição de propagandas de consumo geral durante esse período.
- Valor cobrado/pago diferenciado por produtos durante o período inicial de comercialização daquele após a autorização completa;
- Proibição de ações de responsabilidade sobre o produto, com exceção de negligência grave, durante esse período de comercialização inicial.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

PONTOS CRÍTICOS/FUNDAMENTAIS

- Alinhamento do plano de desenvolvimento de medicamentos com as repetidas etapas de ação e avaliação regulatórias;
- Garantir a utilização apropriada dos medicamentos e o monitoramento no mercado (como o novo conhecimento é adquirido de maneira mais oportuna e robusta);
- Necessidade de uma evolução da geração de conhecimento sobre os riscos e benefícios da medicação e uma compreensão da tolerância ao risco por parte da comunidade que vai usar o produto;
- O acordo/entendimento por parte do patrocinador, dos reguladores e investidores na evidência (eficácia e segurança) necessária em cada fase do desenvolvimento e da autorização.



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

EXEMPLOS

- Como já colocado, as especificidades do AL irão variar caso-a-caso e serem diferentes de um produto para o outro e de uma área terapêutica para a outra.
- O que é **comum entre os exemplos** é uma tentativa de chegar a um compromisso entre o acesso oportuno a, pelo menos, alguns pacientes e desenvolvimento de evidências suficientes para a avaliação risco-benefício confiável através de uma população muito mais ampla.
- Os **benefícios potenciais para as empresas** seria um fluxo de receita antecipado em comparação ao caminho de licenciamento convencional e ensaios clínicos menos dispendiosos e mais curtos.



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Ex.: adaptação em torno de sub-populações de tratamento elegíveis com restrições iniciais (medicamento para perda de peso)

- A **obesidade** é uma condição crônica associada a significativa morbidade e mortalidade e o aumento da prevalência gera uma necessidade urgente de intervenções seguras e eficazes.
- A utilização pós-comercialização de medicamentos anti-obesidade tem sido **problemática** e caracterizada pelo **marketing pesado, prescrição inadequada e pouca concordância do paciente**, resultando em **retiradas do mercado** depois de relatos de problemas de segurança e eficácia menor do que a esperada apesar da avaliação em relativamente grandes ensaios clínicos.
- A utilização adequada e / ou uma maior qualidade de dados de ensaios clínicos poderiam ter evitado esse desfecho.



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Cenário de AL: novos medicamentos anti-obesidade poderiam concentrar inicialmente em demonstrar risco-benefício em uma população de pacientes estritamente definida;

- Os pacientes seriam selecionados pela alta necessidade médica (massa corporal e índice de presença de fatores de risco); pela expectativa de alta capacidade de resposta aos efeitos benéficos e baixa susceptibilidade a EAs (na medida em que pode ser previsto a partir do modo de ação farmacológico); pela concordância do tratamento maior do que a esperada pela média (ex.: fase de placebo) e para a gestão rigidamente controlada (ex.: centros dedicados).
- O **tamanho da amostra** necessária neste cenário é provavelmente menor do que sob condições convencionais.



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Se os resultados forem favoráveis, uma **licença inicial** seria concedida com uma série de **ressalvas**:

- (i) a licença e uso posterior refletem as condições de RCT mais **atentamente** no que diz respeito a critérios de seleção dos pacientes e contextos de tratamento;
- (ii) a experiência do tratamento (benefícios e malefícios) será registrada por meio de registros médicos eletrônicos adequados e contribuem para a base de conhecimento em evolução da droga;
- (iii) os prescritores têm de ser especificamente qualificados e podem comprovadamente garantir condições de tratamento necessárias, conforme estabelecido na licença, incluindo o acompanhamento e monitoramento do paciente “de perto”.



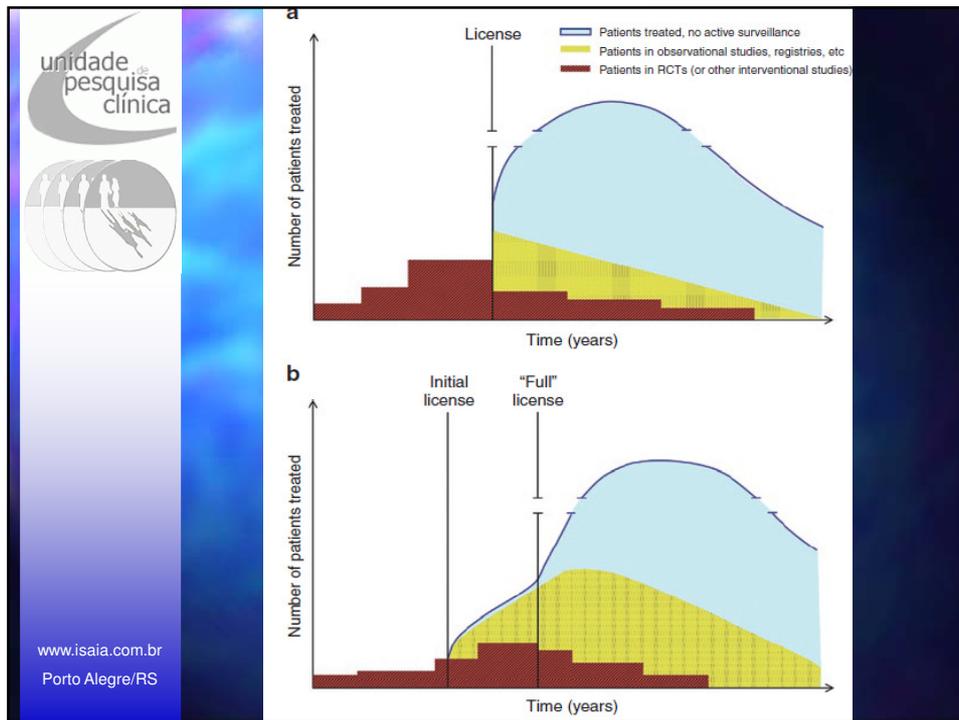
unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Paralelamente, RCTs continuariam a ser conduzidos em diferentes (**mais amplas**) sub-populações de pacientes com menos restrições.

- Após a licença inicial, RCTs poderiam ter controles com placebo ou ativo e se os resultados destes estudos e experiências observacionais forem favoráveis, a **licença seria ampliada** e condições de prescrição relaxadas.



www.isaia.com.br
 Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Exemplo: adaptação em torno de desfechos com marcadores substitutos

- O tempo e o custo para aprovação da droga podem ser diminuídos substancialmente usando **desfechos substitutos** ao invés de desfechos clínicos como base para o licenciamento, **estimulando** potencialmente ainda o desenvolvimento de mais drogas para mais condições.

- Há um debate intenso sobre a *aceitabilidade dos desfechos substitutos*, e alguns argumentam que apenas os desfechos clínicos importantes devem ser considerado uma base aceitável para a aprovação de medicamentos. Uma abordagem poderia ser a de **conceder uma licença inicial baseada em um efeito convincente sobre um desfecho substituto enquanto mais estudos são conduzidos** para confirmar um efeito sobre o desfecho clínico relevante. AA (FDA) > *terapias HIV e drogas contra o câncer foram autorizadas sob este modelo.*

www.isaia.com.br
 Porto Alegre/RS

Table 2 Examples of potential "design features" of AL pathways			
Aim	Initial license based on	Subsequent license based on	Comment
Reduce uncertainty around end point	(Not fully validated) surrogate end point	Clinical end point	Not a new concept; it is the basis for AA/CMA <u>but may be used more frequently</u> ; there are challenges to enrolling postmarket RCTs
Broaden treatment-eligible population	Studies in enriched population with highest need based on benefit-risk	Studies in broader population	<u>Currently common for oncology drugs</u> but sees limited use in other therapeutic areas
Reduce statistical uncertainty	Superiority studies: greater than conventional significance level	Conventional significance level ($P < 0.05$)	For example, for a follow-on drug with safety advantage, <u>drugs for rare conditions, long follow-up</u> ; may be challenging to do studies after the initial license for ethical reasons
	Noninferiority studies: wider than normal CI	Stringent CI	
Enable new-new combination development	Study showing improved efficacy (or risk profile) of combination vs. SOC	Full regulatory work-up to demonstrate the contribution of individual components	<u>Allows initially for smaller (two-arm) trials, enabling shorter time to initial licensing</u>
Reduce uncertainty around study design	Single-arm study; observational study; registry	RCT	Not a new concept; it has been the basis for AA/CMA for some cancer, orphan drugs
Ensure "real-world" effectiveness	Explanatory trial	Pragmatic RCT or observational study	<u>Applicable to situations where real-life performance is in doubt</u>
Address rare AEs	Trial powered for efficacy	Trial powered for defined AE (and, perhaps, in more confounded, real-world population)	Where there is a concern over a defined rare or difficult-to-detect AE; example: FDA diabetes drug guideline; <u>"delinking" of the efficacy and safety populations</u> ; see text

Different drug classes will probably require different regulatory pathways; elements from each of these pathways could also be combined for the AL of a single drug.
AA, accelerated approval; AE, adverse event; AL, adaptive licensing; CI, confidence interval; CMA, conditional marketing authorization; FDA, US Food and Drug Administration; RCT, randomized controlled trial; SOC, standard of care.



unidade
de
pesquisa
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

PROMESSAS E DESAFIOS DO AL

-A noção do AL pode dar lugar à percepção errônea de que os reguladores estão reduzindo as barreiras de entrada inicial e permitindo drogas não testadas no mercado. Um dos **principais propósitos do AL** é obter **dados mais robustos e mais relevante no início e ao longo do desenvolvimento** do produto.

- Todos os interessados terão de aceitar que a aprovação inicial não é apenas antecipada, mas também **condicional**. Por isso, é necessário um compromisso claro da indústria para conduzir estudos após a(s) fase(s) inicial(is) de licenciamento.

- A vontade da indústria para realizar estudos pós-licenciamento sob o sistema atual tem sido **posta em causa**. Para tanto, as **regras de engajamento** precisam ser **claras e transparentes para todos** na transição para uma abordagem AL..

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade
de
pesquisa
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Uma pesquisa sobre o *status* das autorizações em aberto para estudos de pós-comercialização (FDA), constatou que mais de metade dos estudos ainda **não foram iniciados, estão atrasados ou encerraram antes da conclusão.**
- Este **cenário pode ser diferente no AL**, visto a **revogação** ou **restrição da licença com base na falta de novos dados.**
- A **aceitação** por parte dos profissionais de saúde provavelmente será um **desafio** para a introdução de AL em uma escala ampla (*restrições da liberdade da sua prática*)

“COMUNICAÇÃO ENTRE AS PARTES É A CHAVE PARA O SUCESSO”

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade
de
pesquisa
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Se o objetivo da AL é garantir a entrada bem gerida e bem informada no mercado, o **impacto sobre o fluxo de receita para os desenvolvedores de drogas** terá de ser **avaliado** (*expiração de patente*).
- Podem ser necessárias **estruturas de incentivos** para contrabalançar este cenário. Termos e durações de patentes e períodos de exclusividade podem precisar ser **re-examinados** em algumas situações para permitir a implementação bem sucedida de AL.
- Há ainda que se pensar em outros **elementos e tecnologias** que suportam um novo paradigma de licenciamento adaptativo de medicamentos (*biomarcadores e desfechos substitutos, infraestrutura para monitoramento ativo de segurança, registros médicos eletrônicos, novos desenhos de estudos clínicos em que a segurança e eficácia são dissociados, etc.*)

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade
de
pesquisa
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- A transição bem sucedida para a ampla gama de perspectivas do AL pode ser melhor realizada através da demonstração da viabilidade, os desafios e os benefícios para as diferentes partes interessadas por meio de **projetos-piloto** e modelagem retrospectiva de cenários para drogas que tenham sido autorizadas no passado recente e sob o paradigma atual.

- Para atender a essa necessidade, o Instituto de Tecnologia de Massachusetts, juntamente com os reguladores globais, empresas farmacêuticas, profissionais de saúde, investidores e outras partes interessadas uniram forças numa colaboração chamada **New Drug Development Paradigms (NEWDIGS)**.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade
de
pesquisa
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

CONCLUSÕES

- O caminho padrão atual para o acesso ao mercado é **mal adaptado** para **permitir o acesso oportuno e bem informado** ao paciente; **estimular o desenvolvimento de drogas** e, simultaneamente, **garantir a coleta e avaliação de todas as informações relevantes sobre os benefícios e riscos**.

- Embora esses objetivos são bastante desafiadores, o **AL propõe uma rota adaptável ao mercado**.

- Existem desafios e benefícios consideráveis para a completa implementação do AL. Em geral, parece haver mérito suficiente nas ideias atuais para permitir seguir com **projetos-pilotos** e tentar **gerar os dados** para **determinar se AL oferece uma alternativa mais favorável** ao paradigma atual, *maximizando os benefícios do desenvolvimento de medicamentos e regulação baseada na ciência para os pacientes e saúde pública*.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS