



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

Editorial

Implications of the BIA-102474-101 study for review of first-into-human clinical trials

Michael Eddleston
Adam F. Cohen
David J. Webb

Br J Clin Pharmacol (2016) 81 582–586

Apresentação: Natália Moreira Vieira



nature International weekly journal of science

[Home](#) | [News & Comment](#) | [Research](#) | [Careers & Jobs](#) | [Current Issue](#) | [Archive](#) | [Audio & Video](#) | [For](#)

[Archive](#) > [Volume 529](#) > [Issue 7586](#) > [News](#) > [Article](#)

NATURE | NEWS  

Scientists in the dark after French clinical trial proves fatal

Knowledge about the drug's structure would help researchers understand what happened.

[Declan Butler & Ewen Callaway](#)

18 January 2016

 PDF  [Rights & Permissions](#)



nature

International weekly journal of science

[Home](#) | [News & Comment](#) | [Research](#) | [Careers & Jobs](#) | [Current Issue](#) | [Archive](#) | [Audio & Video](#) | [For Authors](#)

[News & Comment](#) > [News](#) > [2016](#) > [December](#) > [Article](#)

NATURE | NEWS



Researchers question design of fatal French clinical trial

UK's Royal Statistical Society among those demanding more information after the release of trial's protocol.

Ewen Callaway & Declan Butler

22 January 2016 | Updated: 23 January 2016 | Corrected: 25 January 2016

 [Rights & Permissions](#)

Scientists are voicing concerns over the design of a French drug trial that left one participant dead and several others with severe health problems — and they are calling for more information to be released.



Science AAAS

Home News Journals Topics Careers

Latest News ScienceInsider ScienceShots Sifter From the Magazine About News Quizzes

SHARE

- 80
-
- 7
- 190



Health minister Marisol Touraine of France. Philippe Grangeaud/Flickr (CC BY-ND 2.0)

French company bungled clinical trial that led to a death and illness, report says

By Martin Enserink | Feb. 5, 2016, 1:00 PM



O Ensaio Clínico

- Molécula atuante no sistema canabinoide endógeno
- Patrocinador: Bial-Portela (Portugal)
- Fase 1

Dor Crônica

Parkinson

Obesidade

Câncer

Ansiedade

Esclerose
Múltipla

Hipertensão



O Ensaio Clínico

- Single Ascending Dose (SAD)
- Estudos de farmacocinética
- Multiple Ascending Dose (MAD)

- Aprovado pelas agências regulatórias francesas e comitês de ética



MAD

- Participantes recebendo 50mg/dia por 10 dias
- 1 participante adoeceu na quinta dose (10 de janeiro) e foi internado no Rennes University Hospital
- **Apesar de fechar critério para evento adverso grave:**
 - **o estudo não foi interrompido**
 - **EAG não foi reportado**
 - **7 pacientes receberam a 6a dose (sem re consentimento)**
- Participante teve deterioração do seu estado de saúde
- 4 de 5 participantes recebendo terapia ativa adoeceram nos dias seguintes



MAD

- Primeiro participante a adoecer **FALECEU** em 17 de janeiro
- Ressonância Magnética dos 5 participantes sintomáticos mostraram hemorragia e necrose cerebral
- Participantes que receberam doses menores não tiveram qualquer dano cerebral



FATAL DRUG TRIAL

Basic facts

- The trial recruited 128 healthy volunteers aged 18–55, who were paid €1,900 (US\$2,060) each.
- Ninety people received different doses of the drug, and the remainder a placebo.
- The trial had tested escalating single doses of the drug without observing any serious adverse side effects.
- The six participants who fell ill were the first to receive repeat higher doses over the course of several days.
- The first participant to fall ill experienced adverse symptoms on 10 January and died on 17 January.
- Biotrial halted the trial on 11 January; the other five affected people were hospitalized in the days that followed.
- One of these patients has since been discharged, and the condition of the other four is judged to be serious but stable.
- Authorities are contacting the 84 other people who received the drug at lower doses to arrange medical check-ups; none of the 18 given neurological check-ups over the weekend showed any of the symptoms seen in the hospitalized people.



Follow Up

- Clamor da comunidade científica para liberação dos dados;
- Vazamento do protocolo e posterior divulgação oficial do mesmo pela ANSM (anvisa francesa);
- Principais críticas:
 - **o estudo não foi interrompido**
 - **EAG não foi reportado em 24h p/ ANSM**
 - **7 pacientes receberam a 6a dose (sem re consentimento)**



Avaliação de Risco

- O fármaco não foi inicialmente considerado de alto risco
- Não ocorreram EAGs em estudos pré clínicos de toxicidades
 - Pré clínicos MAD em macacos utilizaram doses muito maiores e por períodos mais longos
- Nenhuma informação pré clínica sugeria que a pausa entre os participantes deveria ser maior
- Molécula estudada não é a primeira a ser testada com essa mecanística (inibição de FAAH)



Avaliação de Risco

- Teria sido melhor se a dose tivesse sido guiada por ensaios de inibição de FAAH, ao invés da ausência de eventos adversos
 - É possível que os EAGs ocorreram com uma dose muito maior do que o limiar máximo de inibição de FAAH.



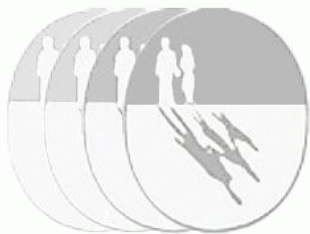
Conclusões

- O que revisores podem fazer diferente na avaliação de protocolos?
 - Solicitar mais informações sobre a molécula e suas interações com o alvo terapêutico
 - Solicitar mais informações de estudos clínicos com compostos similares
 - Solicitar cópias de relatórios dos estudos pré clínicos de toxicidade (na íntegra!)
 - Insistir que as dosagens entre os pacientes não sejam apressadas



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

Somos capazes de
identificar os
compostos onde
isso é necessário?



Conclusões

- O regulatório deveria ser adaptado para que, em situações como essa, as informações sejam divulgadas o mais rápido possível
 - Colocar “considerações comerciais” quando participantes tiveram desfechos tão devastadores é imoral e irrelevante
 - Relevância imediata para estudos sendo conduzidos com fármacos semelhantes
- **Revisões realizadas por centros ou CRO's** que não aceitaram conduzir o protocolo podem conter informações importantes que nunca são levadas a público



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

O desenvolvimento de novos fármacos sempre terá riscos

www.isaia.com.br

Porto Alegre/RS