

ENTREVISTA INDIVIDUAL COM ARGUIÇÃO (2ª ETAPA) – Edital 104/2021

GABARITO LINHA 02 - AVALIAÇÃO DE FÁRMACOS, BIOMARCADORES E PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS.

QUESTÕES DE CONHECIMENTOS GERAIS EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, QUE DEVERÃO SER RESPONDIDAS POR TODOS OS CANDIDATOS ÀS LINHAS 01 E 02

Questão 01. Sobre o tema “Impacto da pandemia no desenvolvimento de novos medicamentos”, considere o artigo de Won e Lee (2021) – *Can the COVID-19 Pandemic Disrupt the Current Drug Development Practices?* – para responder as questões a seguir:

1.1 Assinale a alternativa incorreta: (Valor 0,5 pontos)

- A) Durante a pandemia, o teleatendimento foi utilizado também para avaliação da eficácia clínica de medicamentos, a exemplo da hidroxicloroquina.
- B) Se constatou que o teleatendimento pode ser utilizado para todas as etapas dos ensaios clínicos para avaliação de novos medicamentos.
- C) A falta de normativas específicas é uma barreira para testes clínicos empregando teleatendimento.
- D) O teleatendimento carece de validação da eficácia da sua utilização mediante publicação de resultados.
- E) Uma abordagem para identificação de fármacos com potencial de reposicionamento consiste na avaliação teórica da interação entre a estrutura química de fármacos já aprovados frente a alvos farmacológicos do SARS-CoV-2 por modelagem molecular.

1.2 Assinale a alternativa incorreta (Valor 0,5 pontos)

- A) O reposicionamento de fármacos auxilia no desenvolvimento de alternativas terapêuticas mediante economia de tempo e recursos, uma vez que já se conhecem dados de segurança das substâncias em teste.
- B) Devido à rápida geração de dados de estudos clínicos relacionados ao Covid-19, foi necessária a criação de ferramentas de rastreamento de dados em tempo real
- C) O acesso de Hubs de dados clínicos de pesquisas contra Covid favorece que cientistas dupliquem esforços e recursos repetindo estudos cujos resultados já foram gerados por outros grupos.
- D) Diante da dimensão do problema causado pela pandemia, instituições públicas e privadas uniram esforços em projetos coletivos focados em seu combate.

1.3 Assinale a alternativa incorreta (Valor 1,0 ponto)

- A) A fabricação de vacinas é um processo custoso devido as exigências de Boas Práticas de Fabricação e essa foi uma das razões para associações entre indústria e setores de desenvolvimento de novos medicamentos.
- B) A pandemia demandou a adoção de procedimentos administrativos mais simplificados e flexíveis nos setores regulatórios relacionados a aprovação de novos medicamentos.
- C) Mesmo diante do problema da pandemia, agências regulatórias não se mostraram flexíveis para desburocratizar e acelerar processos de liberação de medicamentos, a exemplo da Agência Europeia de Medicamentos.
- D) A aceleração do processo administrativo para liberação de medicamentos carece da atenção do rigor científico para evitar a ocorrência de erros como a liberação de hidroxicloroquina pela FDA em março de 2020 para tratamento do Covid-19.

Questão 02. Sobre o tema “Ensaio Clínicos”, considere o artigo de Freeman et al. (2020) – *Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: Phase IIa double-blind placebo-controlled randomised adaptive Bayesian dose-finding trial* – para responde as questões a seguir:

2.1 Em relação ao Ensaio Clínico *Cannabidiol: a novel intervention for cannabis use problems?*, marque a alternativa correta: (Valor 1,0 ponto)

- A) O estudo tem por objetivo principal demonstrar a segurança da cannabis para uso medicinal (aumento de dias por semana com abstinência de cannabis).
- B) O estudo tem por objetivo principal estabelecer a relação dose-resposta da cannabis (aumento de dias por semana com abstinência de Cannabis).
- C) O estudo tem por objetivo secundário estabelecer a ocorrência de reações adversas em longo prazo.
- D) As alternativas A e C estão corretas.
- E) As alternativas B e C estão corretas.

2.2 Em relação ao Ensaio Clínico *Cannabidiol: a novel intervention for cannabis use problems?*, marque a alternativa correta: (Valor 1,0 ponto)

- A) Dentre os procedimentos adotados no Ensaio Clínico, é informado que, se os participantes não compareceram a uma visita ao local dentro de 2 dias da consulta agendada durante o tratamento, eles não receberam medicação adicional durante o ensaio, mas deram continuidade a todos os outros aspectos do protocolo. Sendo assim, estes participantes foram alocados para o grupo placebo.
- B) Considerando os pressupostos do procedimento Bayesiano, adotado no Ensaio Clínico, é possível inferir que as mudanças comportamentais dos participantes do estudo deram-se unicamente em virtude das diferentes dosagens aplicadas nos subgrupos.
- C) Os participantes eram semelhantes quanto aos dados demográficos e ao uso de drogas no início do estudo.
- D) As alternativas A e C estão corretas.
- E) As alternativas B e C estão corretas.

QUESTÕES DE CONHECIMENTOS ESPECÍFICOS, CONFORME A LINHA DE PESQUISA INDICADA NO ATO DA INSCRIÇÃO

Questão 03. Sobre o tema “Ensaio Pré-Clinicos e Clínicos”, nestudo escrito por Chu & Ng (2021), intitulado “Immunomodulation in Administration of rAAV: Preclinical and Clinical Adjuvant Pharmacotherapies”, expõe-se o desafio de modular a resposta imunogênica ao uso dos adenovírus recombinantes (rAAV) usados como vetores das terapias gênicas. Neste texto, destaca-se um trecho aqui transcrito:

“Subsequently increasing doses of systemic rAAV have been delivered in preclinical and clinical studies with significant hepatic sequelae. High dose intravenous AAV9 (2 10¹⁴ vector genomes (vg)/kg) in NHP (non-human primates) resulted in marked transaminitis and acute liver failure (66), posing concerns over dosage related hepatotoxicity (67). Furthermore, clinical phase II trial for X-linked myotubular myopathy delivered intravenous rAAV8.AT132 (NCT03199469) 3x10¹⁴vg/kg in high dosage group, with 16-weeks of prednisolone commencing 1 day prior to dosing. Three patients with pre-existing intrahepatic cholestasis (68) experienced severe hepatobiliary complications culminating in death”.

Pergunta-se:

3.1 Sobre as características de estudos pré-clínicos e clínicos, É INCORRETO afirmar que: (Valor 1,0 ponto)

- A) Estudos pré-clínicos visam assegurar a eficácia e segurança dos fármacos antes de realizar os estudos clínicos;
- B) estudos pré-clínicos são estudos realizados antes de um candidato a fármaco entrar na fase de desenvolvimento clínica;
- C) Quando o medicamento é aprovada nos testes pré-clínicos, ele está pronta para ser aplicada e estudado em seres humanos;
- D) Na fase clínica, o procedimento científico é dividido e classificado em três fases sequenciais; que têm a função de acumular dados sobre como o corpo humano responde ao novo medicamento;
- E) Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, mais de 90% das substâncias estudadas nesta fase são eliminadas devido à toxicidade aos humanos ou ineficiência terapêutica.

3.2 Sobre o estudo fase 2, podemos AFIRMAR que se trata da etapa em que: (Valor 1,0 ponto)

- A) se faz um Estudo Terapêutico Piloto, correspondendo aos primeiros estudos controlados em pacientes, para demonstrar a efetividade potencial do medicamento. O objetivo destes estudos é demonstrar a atividade e estabelecer a segurança, em curto prazo, do princípio ativo em pacientes afetados por uma determinada enfermidade ou condição patológica. As pesquisas realizam-se em um número limitado (pequeno) de pessoas e, frequentemente, são seguidas de um estudo de administração. Deve ser possível, também, estabelecer as relações dose-resposta, com o objetivo de obter sólidos antecedentes para a descrição de estudos terapêuticos ampliados.
- B) se faz o primeiro estudo em seres humanos. É realizado em pequenos grupos de pessoas voluntárias — de 20 a 100 pessoas. Os indivíduos, normalmente, são sadios e não têm a doença objeto de estudo da pesquisa. São avaliadas diferentes formas de administração e dosagem. Estas pesquisas se propõem a estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil

farmacocinético (metabolismo e biodisponibilidade) e, quando possível, um perfil farmacodinâmico.

C) são executadas após a aprovação e comercialização do medicamento. São estudos de vigilância pós-comercialização, que visam detectar eventos adversos não esperados ou inadequadamente qualificados.

D) são realizados os estudos de toxicidade subcrônica, toxicocinética, definição de metabólitos e de distribuição tecidual, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva, e segurança no sistema cardiovascular, função pulmonar e comportamento geral (*safety pharmacology*).

E) São realizados estudos em grandes e variados grupos de pacientes, com o objetivo de determinar o resultado do risco/benefício a curto e longo prazos das formulações do princípio ativo, estabelecer o perfil terapêutico, indicações, dose e via de administração, contra-indicações, efeitos colaterais, entre outros.

3.3 No estudo, Chu & Ng (2021) descrevem que “*studies have incorporated immunomodulating or suppressive regimens to block cellular and humoral immune responses such as systemic corticosteroids pre- and post-administration of Luxturna and Zolgensma, the two rAAV products with licensed regulatory approval in Europe and the United States.*”.

A seguir, temos a descrição dos braços do estudo – Figura 1 (disponível no site do www.clinicaltrials.gov) e o resumo de uma das publicações produzidos para a aprovação do Zolgensma® pela FDA – Figura 2.

Arms and Interventions

Arm 1
Experimental: Cohort 1 6.7 X 10 ¹³ vg/kg of AVXS-101 delivered one-time through a venous catheter inserted into a peripheral vein (n=3)
Experimental: Cohort 2 2.0 X 10 ¹⁴ vg/kg of AVXS-101 delivered one-time through a venous catheter inserted into a peripheral vein (n=12)

Figura 1 – “Braços” do estudo NCT02122952

Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy

Linda P Lowes¹, Lindsay N Alfano², W David Arnold³, Richard Shell⁴, Thomas W Prior⁵, Markus McColly², Kelly J Lehman², Kathleen Church², Douglas M Sproule⁶, Sukumar Nagendran⁶, Melissa Menier⁶, Douglas E Feltner⁶, Courtney Wells⁶, John T Kissel⁴, Samiah Al-Zaidy⁷, Jerry Mendell⁸

Affiliations + expand

PMID: 31277975 DOI: [10.1016/j.pediatrneurol.2019.05.005](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.05.005)

[Free article](#)

Abstract

Background: This study characterizes motor function responses after early dosing of AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) in gene replacement therapy in infants with severe spinal muscular atrophy type 1 (SMA1).

Methods: This study is a follow-up analysis of 12 infants with SMA1 who received the proposed therapeutic dose of AVXS-101 in a Phase 1 open-label study ([NCT02122952](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02122952)). Infants were grouped according to age at dosing and baseline Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders scores: (1) early dosing/low motor, dosed age less than three months with scores <20 (n = 3), (2) late dosing, dosed at age three months or greater (n = 6), and (3) early dosing/high motor, dosed age less than three months with scores ≥20 (n = 3).

Figura 2 – Resumo dos métodos do estudo NCT02122952.

Os autores informam se tratar de um estudo fase 1/2A no texto. Cite **DUAS** características do estudo que se aplicam a um estudo de fase 1 e outras duas que se aplicam a um estudo de fase 2A. **(Valor 1,0 ponto)**

Resposta: Fase 1:

- 1) Primeiro contato do fármaco com os seres humanos. Por se tratar de doença rara e o fármaco não ter efeito em indivíduos saudáveis, não há necessidade de uso em indivíduos saudáveis. O que foi avaliado em estudos pré-clínicos;
- 2) Não há grupo comparativo
- 3) Foram avaliadas duas formas diferentes de dosagens
- 4) Número restrito de participantes

Fase 2A:

- 1) Fase em que ocorre avaliação potencial da efetividade do medicamento;
- 2) Estabelece relações dose resposta;
- 3) Não tem grupo comparativo (fase 2B), até mesmo por se tratar de doença rara e o comparativo corresponde a história natural da doença
- 4) Número restrito de participantes
- 5) Obtém dados para estudos seguintes, inclusive de extensão de uso.

Questão 04. Sobre o tema “Farmacoeconomia”, considere o artigo de Tonin et al. (2021) – *Principles of pharmacoeconomic analysis: the case of pharmacist-led interventions* – para responder as questões a seguir:

4.1 Analise as afirmativas a seguir sobre as semelhanças entre as análises de decisão de saúde, assinalando Verdadeiro (V) ou Falso (F): **(Valor 1,0 ponto/0,2 cada)**

I. () Exigem informações sobre a probabilidade de ocorrer um estado de saúde ou um evento de saúde (chamados probabilidades de transição). V

II. () Independentemente da forma estrutural da análise, análises de decisão de saúde **não exigem dados tão específicos**, como por exemplo, retorno associado a um estado de saúde ou evento de saúde (por exemplo, custo, efeito na saúde ou ambos). F

III. () **Todas** as análises de decisão de saúde usam insumos de vários estudos ou fontes devido à **grande disponibilidade** de dados na literatura científica. F

IV. () Há uma grande **dependência estrutural** nestas análises pois requerem as características clínicas, culturais e políticas relevantes do problema, o horizonte temporal da análise e a descrição da população-alvo. F

V. () A simulação de eventos discretos é um modelo de análises de decisão de saúde, mais flexível e útil no atendimento de emergência ou na transmissão de infecções (por exemplo, ambientes de recursos restritos). V

A) V, V, V, V, V.

B) V, F, F, F, F.

C) F, V, V, F, F.

D) V, F, F, F, V.

E) V, V, F, F, V.

4.2 A *Professional Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR)* é responsável por criar diretrizes para a condução e divulgação de estudos farmacoeconômicos. Um dos conceitos que devem ser considerados pelos pesquisadores da prática farmacêutica ao realizar uma avaliação econômica é o “Willingness to pay (WTP)”. Apresente um exemplo prático deste conceito relacionado à sua prática profissional em saúde, justificando sua resposta com base nas discussões do artigo. **(Valor 1,0 ponto)**

RESPOSTA: “Willingness to pay (WTP)” refere-se a uma perspectiva extra-bem-estarista de tomada de decisão: a intervenção de saúde ideal é aquela que produz melhor valor até um determinado limite, assumindo que a população-alvo se beneficie igualmente dessa intervenção. O uso de um limite de WTP permite que os tomadores de decisão decidam em que ponto vale a pena pagar por mais valor” EXEMPLO LIVRE.

4.3 A Figura abaixo, representa um Diagrama do plano de custo-benefício, baseada na proporção conhecida como a relação custo-efetividade incremental (ICER). Ao analisar a figura, qual(is) do(s) ponto(s) mencionado(s) pode(m) ser considerado(s) como melhor(es) custo-benefício aceitável(eis) para uma análise econômica mais adequada? Justifique sua resposta. **(Valor 1,0 ponto)**

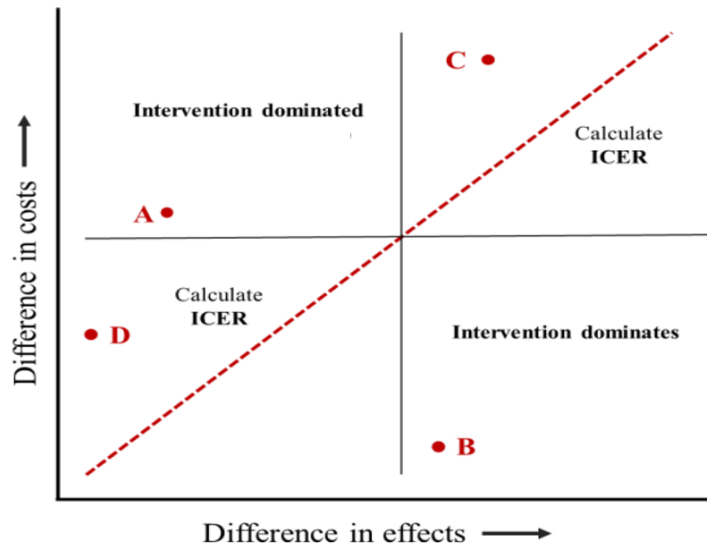


Figure 2. Cost-effectiveness plan diagram

Resposta: Ponto B. Pois no quadrante inferior direito (ponto B), os custos são menores e benefícios são maiores do que suas alternativas.