

EVANDRO DE OLIVEIRA LUPATINI

PESQUISA TRANSLACIONAL E MEDICAMENTOS: TEMPO DECORRIDO ENTRE  
O DESENVOLVIMENTO CLÍNICO E A DISPENSAÇÃO NO SUS, E SEUS  
FATORES ASSOCIADOS

BRASÍLIA – DF

2022

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

EVANDRO DE OLIVEIRA LUPATINI

PESQUISA TRANSLACIONAL E MEDICAMENTOS: TEMPO DECORRIDO ENTRE  
O DESENVOLVIMENTO CLÍNICO E A DISPENSAÇÃO NO SUS, E SEUS  
FATORES ASSOCIADOS

Tese apresentada como requisito parcial para  
obtenção do Título de Doutor em Saúde Coletiva pelo  
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da  
Universidade de Brasília.

Linha de Pesquisa: Pesquisa translacional em Saúde  
Coletiva

Orientador: Prof. Dr. Everton Nunes da Silva  
Coorientador: Prof. Dr. Ivan Ricardo Zimmermann

BRASÍLIA – DF

2022

EVANDRO DE OLIVEIRA LUPATINI

PESQUISA TRANSLACIONAL E MEDICAMENTOS: TEMPO DECORRIDO ENTRE  
O DESENVOLVIMENTO CLÍNICO E A DISPENSAÇÃO NO SUS, E SEUS  
FATORES ASSOCIADOS

Tese apresentada como requisito parcial para  
obtenção do Título de Doutor em Saúde Coletiva pelo  
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da  
Universidade de Brasília.

Aprovado em 11 de abril de 2022

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Everton Nunes da Silva (presidente)  
Universidade de Brasília

Prof.<sup>a</sup> Dra. Rosângela Caetano  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Prof.<sup>a</sup> Dra. Leonor Maria Pacheco Santos  
Universidade de Brasília

Prof.<sup>a</sup> Dra. Flávia Tavares Silva Elias  
Fundação Oswaldo Cruz / Brasília

Prof.<sup>a</sup> Dra. Noemia Urruth Leão Tavares (suplente)  
Universidade de Brasília

*Dedico este trabalho*

*Ao meu pai e à minha mãe, pelo amor  
e apoio incondicionais.*

*A todos que trabalham em prol do acesso e  
do uso racional de medicamentos.*

## AGRADECIMENTOS

Ao professor Everton, pelos conhecimentos transmitidos, pela competente condução na jornada do doutoramento, sempre com muita tranquilidade e assertividade. Meu muito obrigado pela confiança, pela disponibilidade constante e pelo generoso apoio nessa jornada.

Ao professor Ivan, pela coorientação indispensável à realização deste trabalho. Grato também pela caminhada amigável e de aprendizado no Ministério da Saúde.

Ao professor Jorge Barreto, pelo trabalho colaborativo, pelo compartilhamento de ideias e contribuições precisas a esta pesquisa.

Aos membros das bancas de qualificação e defesa, pelo aceite do convite e pelo exame minucioso do trabalho.

Aos professores e trabalhadores da Universidade de Brasília, pelo espaço de troca, aprendizado e construção social do conhecimento.

Aos colegas e amigos do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos e do Departamento de Ciência e Tecnologia, pelas trocas significativas e ensinamentos tão necessários ao meu crescimento pessoal e desenvolvimento profissional. Na figura de vocês, cumprimento a todos os colegas do Ministério da Saúde.

Aos gestores Priscilla Souza, Max Nóbrega e Alessandra Siqueira, que viabilizaram o período de licença laboral do Ministério da Saúde. Em especial, agradeço o incentivo e a sensibilidade de vocês com os assuntos de formação profissional. Citando vocês, agradeço aos demais gestores que apoiaram o meu doutoramento.

Aos colegas de pós-graduação, pelos diálogos instigantes, pelas partilhas respeitadas e mensagens de apoio mútuo.

Na pessoa da Juliana Vaz, pelo auxílio na coleta de dados, agradeço a todos que contribuíram de alguma forma, direta ou indiretamente, neste processo de doutoramento. Meu muito obrigado.

À minha família, pelo amor e apoio incondicionais.

Ao meu amor, Natália, pela vida harmoniosa. Pelo afeto, carinho e apoio que me confortam e me dão forças.

Às professoras Rita Padula e Maria Helena Braga, pelo incentivo à trajetória acadêmica, pelas oportunidades que me confiaram e pelos exemplos na defesa da assistência farmacêutica e do SUS.

À Organização Internacional Nova Acrópole, pela formação humana e filosófica.

*“A ciência mais útil é aquela cujo fruto é o mais comunicável.”*

*(Leonardo da Vinci)*

*“Há sempre lugar para um planejamento prudente que nos leve a tomar providências ante as situações que virão. A melhor preparação para o futuro consiste em formar bons hábitos pessoais. Isso você faz buscando ativamente o bem em todos os aspectos de sua vida diária e analisando sempre suas motivações para ter certeza de que estão livres dos obstáculos causados pelo medo, pela ganância e pela preguiça. Agindo assim, você não fica à mercê dos acontecimentos externos.”*

*(Epicteto – A arte de viver)*

## RESUMO

**Introdução:** A demora em disponibilizar medicamentos comprovadamente seguros, eficazes e custo-efetivos tende a reduzir os ganhos de saúde da população. Assim, identificar os decursos de tempo em cada etapa da pesquisa translacional e seus respectivos atores-chave pode fornecer subsídios à proposição de intervenções para encurtar o tempo entre o desenvolvimento clínico do medicamento e o seu uso pela população. **Objetivo:** Investigar, à luz da pesquisa translacional, o tempo decorrido entre o desenvolvimento clínico e a dispensação de medicamentos incorporados no SUS, e seus fatores associados. **Método:** Foi realizada uma revisão da literatura com busca sistemática, a fim de elaborar um modelo com etapas e marcadores da pesquisa translacional para o cenário brasileiro. Estimou-se o tempo decorrido entre a publicação dos resultados da fase I da pesquisa clínica de medicamentos e a primeira dispensação aos usuários no SUS. Utilizou-se regressão linear múltipla para explicar a associação de fatores com o referido tempo. **Resultados:** Foram sumarizadas quatro etapas da pesquisa translacional. A etapa 1 (T1) possui como marcadores inicial e final a publicação do primeiro ensaio clínico de fase 1 e o registro na Anvisa, respectivamente. A etapa 2 (T2) parte da primeira revisão sistemática até a publicação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica; a etapa 3 (T3), da aquisição do medicamento à sua dispensação no SUS; e a etapa 4 (T4), do monitoramento da incorporação à avaliação de impacto na população. Diversos atores públicos e privados são transversais na pesquisa translacional, como indústria farmacêutica, instituições de ensino e pesquisa, Anvisa, Ministério da Saúde e pacientes. Partindo do modelo ora elaborado, identificou-se o decurso de tempo da pesquisa translacional de cinco medicamentos biológicos para tratamento da artrite reumatoide. O tempo médio do desenvolvimento clínico até a dispensação foi de 11,13 anos, variando de 8,57 a 12,90 anos. Nas etapas, os tempos médios (anos) foram 5,30 (T1), 5,08 (T2) e 0,75 (T3). Quando foi possível a comparação, observou-se menor decurso de tempo no caso brasileiro. Por fim, foram estimados os decursos de tempo de 49 medicamentos, tendo sido identificada uma média de 17,71 anos (IC 95% 14,95 – 20,46; DP 9,59). Os tempos médios (anos) nas três etapas foram 8,30 (T1), 7,80 (T2) e 1,61 (T3). O modelo de regressão explicou 60% da variação do tempo total. Quatro fatores apresentaram associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ):

agravos infecciosos, número de competidores terapêuticos maior ou igual 3 medicamentos e custo anual do tratamento medicamentoso superior a R\$ 17.202,92 (mediana do custo da amostra) estiveram associados a um menor decurso de tempo, enquanto moléculas sintéticas a um maior tempo. **Considerações finais:** A sumarização das etapas de pesquisa translacional para o contexto brasileiro permitiu maior viabilidade na coleta dos dados, sem perder o lastro com as evidências globais. O decurso médio entre T1 e T3 foi de 17,71 anos, sendo 46,8% e 44,0% decorridos em T1 e T2, respectivamente. Os principais atores envolvidos nessas etapas são os produtores de evidências (universidades, indústria farmacêutica, Rebrats, EVIPNet), órgãos reguladores (Conep, Anvisa, Conitec) e meios de divulgação científica (periódicos indexados). Esforços têm sido feitos na padronização e definição de prazos para os órgãos reguladores, no intuito de dar maior celeridade ao processo de análise. Aprimoramentos ainda são necessários aos produtores de evidências, como adoção de práticas de ciência aberta, maior esforço colaborativo e expertise nos trâmites burocrático-administrativos da comprovação das evidências nos órgãos reguladores.

**Palavras-chave:** Pesquisa médica translacional; Acesso a Medicamentos Essenciais e Tecnologias em Saúde; Assistência Farmacêutica; Política de Saúde; Sistema Único de Saúde.

## RESUMO NA LÍNGUA INGLESA

**Introduction:** The delay in providing proven safe, effective, and cost-effective drugs tends to reduce the population's health gains. Thus, identifying the time lags in each stage of translational research and their respective main actors can provide subsidies for proposing interventions to shorten the time between drug development and its use by the population. **Objective:** To investigate, in the light of translational research, the time elapsed between clinical development and dispensing of drugs incorporated into the Brazilian Unified Health System (SUS), and their associated factors. **Method:** A literature review was conducted, with a systematic search in PubMed, Embase, and Lilacs, to develop a model with stages and markers of translational research for the Brazilian scenario. The time lag between the publication of the results of phase I of the clinical research and the dispensing to users in the SUS was estimated. Multiple linear regression was used to explain the association of factors with that time. **Results:** Four stages of translational research were summarized. Stage 1 (T1) has as initial and final markers the publication of the first clinical trial of phase 1 and the registration by Anvisa, respectively. Stage 2 (T2) starts from the first systematic review until the publication of the practice guideline; stage 3 (T3), from the medicines acquisition to its dispensation in the SUS; and stage 4 (T4), from monitoring the incorporation to the assessment of the impact on the population. Several public and private actors are transversal in translational research, such as the pharmaceutical industry, teaching and research institutions, Anvisa, and the Ministry of Health. Based on the model developed, the time lag of the translational research of five biological drugs for the treatment of rheumatoid arthritis was identified. The mean time from clinical development to dispensing was 11.13 years, ranging from 8.57 to 12.90 years. In the stages, the average times (years) were 5.30 (T1), 5.08 (T2), and 0.75 (T3). When a comparison was possible, a shorter period was observed in the Brazilian case. Finally, the time spans of 49 medications were estimated, and an average of 17.71 years was identified (95% CI 14.95 – 20.46; SD 9.59). The average times (years) in the three stages were 8.30 (T1), 7.80 (T2), and 1.61 (T3). The regression model explained 60% of the total time variation. Four factors showed a statistically significant association ( $p < 0.05$ ): infectious diseases, number of therapeutic competitors greater than or equal to 3 drugs, and an annual cost of drug treatment greater than R\$ 17,202.92 (median

cost) were associated with a shorter time lag, while synthetic molecules with a longer time. **Conclusions:** The summarization of translational research stages for the Brazilian context allowed for greater feasibility in data collection, without losing weight with global evidence. The average period between T1 and T3 was 17.71 years, with 46.8% and 44.0% elapsed in T1 and T2, respectively. The main actors involved in these stages are the producers of evidence (universities, pharmaceutical industry, Rebrats, EVIPNet), regulatory bodies (Conep, Anvisa, Conitec), and scientific dissemination media (indexed periodicals). Efforts have been made to standardize and define deadlines for regulatory bodies, to speed up the analysis process. Improvements are still needed by the producers of evidence, such as greater collaborative effort and expertise in the bureaucratic-administrative procedures of proving evidence in regulatory bodies.

**Keywords:** Translational medical research; Access to Essential Medicines and Health Technologies; Pharmaceutical Services; Health Policy; Unified Health System.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Evolução temporal das indexações no PubMed relacionadas ao termo MeSH "Translational Research, Biomedical" entre os anos de 1958 a 2022. ....	26
Figura 2 – Interação entre grupos de interesse na pesquisa translacional. ....	29
Figura 3 – Fases das pesquisas pré-clínica e clínica para o desenvolvimento de medicamentos. ....	42
Figura 4 – Mapa com distribuição quantitativa de todos os estudos registrados no ClinicalTrials.gov. ....	49
Figura 5 – Representação esquemática comparativa das etapas do desenvolvimento de vacina contra Covid (A) e demais vacinas (B). ....	66
Figura 1 (artigo 1) – Fluxograma de seleção dos estudos ....	97
Figura 2 (artigo 1) – Etapas, marcadores e atores da pesquisa translacional na perspectiva brasileira e no contexto do SUS. ....	101
Figura 3 (artigo 1) – Relação entre as etapas da pesquisa translacional e as políticas de saúde instituídas no SUS sobre assistência. ....	107
Figura 1 (artigo 2) – Decurso de tempo dos 5 MMCD biológicos, de acordo com as etapas da pesquisa translacional ....	129
Figura 1 (artigo 3) - Fluxograma de seleção da amostra de medicamentos/indicações.. ....	154
Figura 2 (artigo 3) - Decurso de tempo da pesquisa translacional de 49 medicamentos, conforme tipo de medicamento, classificação da doença e categoria do demandante. ....	157
Figura 3 (artigo 3) - Forest plot com os efeitos de cada variável na regressão linear com respectivos intervalos de confiança de 95%. ....	158
Figura S1 (artigo 3) – Histograma da frequência dos resíduos padronizados da variável dependente (tempo total). ....	280
Figura S2 (artigo 3) – Curva normal P-P para os resíduos padronizados de regressão ....	281
Figura S3 (artigo 3) – Diagrama dos valores previstos padronizados (eixo x) pelos valores dos resíduos padronizados. ....	281

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Definições sobre medicina translacional, pesquisa translacional e ciência translacional, adotadas por algumas instituições. ....	27
Quadro 2 – Características de estudos que avaliaram o percentual de ensaios clínicos publicados, conforme contextos e épocas. ....	56
Quadro 3 – Potenciais barreiras para a aceitação de evidências por profissionais de saúde. ....	71
Quadro 4 – Diferenças entre pesquisadores e gestores. ....	75
Quadro 5 – Bases de dados e respectiva estratégia de busca.....	79
Quadro 6 – Etapas da pesquisa translacional e respectivos marcadores no contexto brasileiro.....	81
Quadro 7 – Características do medicamento, da doença, da sociedade e de aspectos econômicos. ....	87
Quadro 1 (artigo 1) – Características principais dos estudos incluídos na revisão ...	98
Quadro S1 (artigo 2) - Estratégias de buscas e resultados para os 5 medicamentos biológicos para tratamento da artrite reumatoide .....	197
Quadro S1 (artigo 3) – Estratégias de busca e respectivos resultados para os 49 medicamentos .....	208
Quadro S2 (artigo 3) – Medicamentos excluídos e motivos da exclusão .....	282
Quadro S3 (artigo 3) – Amostra selecionada e respectiva coleta de dados.....	288

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 (artigo 1) – Etapas da pesquisa translacional, marcadores, definições e fontes de dados.....	124
Tabela 2 (artigo 2) – Informações sobre os 5 MMCD biológicos incorporados no SUS no período de 2012-2019 .....	127
Tabela 3 (artigo 2)– Decurso de tempo entre os marcadores da pesquisa translacional para os cinco medicamentos biológicos.....	131
Tabela 1 (artigo 3) - Etapas da pesquisa translacional, marcadores, definições e fontes de dados.....	149
Tabela 2 (artigo 3) - Sumário de dimensões e respectivas características avaliadas no modelo. ....	150
Tabela 3 (artigo 3) - Características da amostra incluída (n = 49 medicamentos/indicações).....	156
Tabela S1 (artigo 2) - Consolidado de datas dos marcadores de cada medicamento biológico incorporado no SUS (2012-2019) para tratamento da artrite reumatoide	207
Tabela S1 (artigo 3) – Correlação entre variáveis. ....	278
Tabela S2 (artigo 3) – Coeficientes de efeito, significâncias estatísticas, intervalos de confiança e estatísticas de colinearidade.....	279
Tabela S3 (artigo 3) – Estatística dos resíduos.....	280
Tabela S4 (artigo 3) – Ordem de entrada das variáveis independentes no modelo <sup>a</sup> . ....	291
Tabela S5 (artigo 3) – Resumo dos modelos <sup>g</sup> .....	292
Tabela S6 (artigo 3) – Resultados do teste de ANOVA.....	292

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Assistência Farmacêutica
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CBAF	Componente Básico da Assistência Farmacêutica
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CESAF	Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
Conep	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DAF	Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
DDCM	Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento
Decit	Departamento de Ciência e Tecnologia
ECR	Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EvipNet	Rede para Políticas Informadas por Evidências
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IC	Intervalo de confiança
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
ICMJE	<i>International Committee of Medical Journal Editors</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
MBE	Medicina Baseada em Evidências
MMCD	Medicamentos modificadores do curso da doença
MS	Ministério da Saúde
NCATS	<i>National Center for Advancing Translational Sciences</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NEM	Nova entidade molecular
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde

ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
Rebrats	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
RS	Revisão sistemática
SBE	Saúde Baseada em Evidências
SUS	Sistema Único de Saúde

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	19
2	OBJETIVOS .....	22
2.1.	GERAL .....	22
2.2.	ESPECÍFICOS .....	22
2.2.1.	Objetivo Específico 1 .....	22
2.2.2.	Objetivo Específico 2 .....	22
2.2.3.	Objetivo Específico 3 .....	22
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	23
3.1.	PESQUISA TRANSLACIONAL .....	23
3.1.1.	Contexto da Pesquisa Translacional .....	23
3.1.2.	Definições da Pesquisa Translacional .....	24
3.1.3.	Fases da Pesquisa Translacional .....	31
3.1.4.	Fatores Relacionados à Pesquisa Translacional sobre Medicamentos .....	36
3.2.	FATORES ASSOCIADOS AO DECURSO DE TEMPO .....	40
3.2.1.	Do Desenvolvimento à Aprovação Sanitária de Medicamentos .....	40
3.2.2.	Da Divulgação ou Publicação dos Resultados de Ensaios Clínicos .....	52
3.2.3.	Do Uso da Evidência de Pesquisa na Gestão e na Clínica .....	67
4	MÉTODOS .....	78
4.1.	CARACTERIZAÇÃO GERAL .....	78
4.2.	MÉTODO DO OBJETIVO ESPECÍFICO 1 .....	78
4.3.	MÉTODO DO OBJETIVO ESPECÍFICO 2 .....	80
4.3.1.	Amostra .....	80
4.3.2.	Variáveis .....	81
4.3.3.	Coleta de Dados .....	81
4.3.4.	Análise dos Dados .....	85
4.4.	MÉTODO DO OBJETIVO ESPECÍFICO 3 .....	85
4.4.1.	Amostra .....	86
4.4.2.	Variáveis .....	86
4.4.3.	Coleta dos Dados .....	87
4.4.4.	Análise dos Dados .....	90
5	RESULTADOS .....	91

5.1. RESULTADOS RELACIONADOS AO OBJETIVO ESPECÍFICO 1 .....	91
5.2. RESULTADOS RELACIONADOS AO OBJETIVO ESPECÍFICO 2 .....	119
5.3. RESULTADOS RELACIONADOS AO OBJETIVO ESPECÍFICO 3 .....	144
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	174
REFERÊNCIAS.....	178
APÊNDICE A.....	197
APÊNDICE B.....	207
APÊNDICE C .....	208

## 1 INTRODUÇÃO

Sabe-se que os medicamentos são tecnologias valiosas para a promoção, proteção e recuperação da saúde. Seu emprego correto e em tempo oportuno gera impactos sociais e econômicos positivos, repercutindo, do ponto de vista individual, em melhores condições de saúde e de vida e, do ponto de vista coletivo, em maiores níveis de desenvolvimento e prosperidade de uma sociedade (1). Por outro lado, a literatura indica que a descoberta científica e o desenvolvimento clínico clássico de medicamentos envolvem uma série de etapas e atores. Podem ser citadas as instituições de pesquisa, a indústria farmacêutica, os centros de pesquisa clínica, as autoridades regulatórias, a sociedade civil, entre outros. Todo o processo requer investimentos da ordem de centenas de milhões a bilhões de dólares e, geralmente, são necessários entre 10 e 20 anos até que o medicamento chegue ao mercado (2–4).

Como motor das inovações para melhorar a saúde e a vida das pessoas, a ciência envolvida na descoberta e no desenvolvimento de medicamentos engloba, necessariamente, as pesquisas básicas e as pesquisas aplicadas (clínicas). Sobre as pesquisas básicas, seu objeto de conhecimento reside na descoberta de informações fundamentais e geração de conhecimento sobre biologia celular e molecular, fisiologia, patologia, entre outras. Por sua vez, as pesquisas aplicadas objetivam desenvolver tecnologias e aplicações práticas do conhecimento, traduzindo-se em inovação para prevenir ou alterar o curso de doenças (5–7). Apesar dos avanços sem precedentes presenciados na ciência nas últimas décadas, a literatura indica necessidade de otimização e aplicação do conhecimento gerado a fim de resultar em mais benefícios e tecnologias que atendam melhor as necessidades de saúde da sociedade (8–10). Resta, pois, o desafio de aplicar, da melhor forma possível, o conhecimento da pesquisa básica para gerar inovações e benefícios em menores prazos.

Com o propósito de reduzir o tempo entre o conhecimento gerado por meio da pesquisa básica e a sua aplicação clínica no contexto da saúde, surge a pesquisa translacional. Conhecida inicialmente pela expressão “Da bancada para a beira do leito”, a pesquisa translacional busca integrar diversas etapas de pesquisas e conhecimentos, visando à disponibilização de aplicações práticas que resultem em

benefícios para a sociedade (11–13). Também é referida por termos como “Medicina translacional” e “Ciência translacional”, embora existam particularidades em cada definição. Os primeiros modelos de pesquisa translacional faziam referência a duas etapas (pesquisa básica e pesquisa aplicada), em um sentido unidirecional. Posteriormente, novas etapas foram sendo incorporadas ao modelo, conferindo-lhe sentido bi e multidimensional ao abarcar, por exemplo, síntese de evidências, tradução do conhecimento, disseminação, implementação e avaliação da tecnologia, assim como a avaliação de impacto do seu emprego nos sistemas de saúde (12).

Até que um medicamento esteja disponível no sistema de saúde para ser dispensado a um cidadão, há o acúmulo de inúmeras etapas, processos e atividades de distintos atores. Devem ser atendidos requisitos éticos, normativos, técnicos, científicos e de impacto orçamentário, configurando, pois, uma trama complexa de processos que somam expressivos decursos de tempo até que haja o efetivo acesso a um medicamento. Com maior ou menor grau de integração e ordenamento, o “caminho percorrido” é longo, repleto de desafios, marcado por baixo percentual de sucesso e que utiliza expressivos recursos de várias ordens (humanos, financeiros) e tipos (públicos e privados) (14,15). Nas etapas iniciais da pesquisa básica, é necessário que a molécula investigada passe por muitas provas até que possa entrar nas fases da pesquisa clínica. Nesse contexto, presenciam-se a descontinuidade de ensaios clínicos até ajustes para cumprir com os requisitos do registro sanitário. Estima-se que a taxa de sucesso de uma nova molécula esteja entre 8 e 12%, desde as fases iniciais da pesquisa até a aprovação sanitária (16–18). Como obrigação ética e conduta moral, os resultados dos ensaios clínicos precisam ser publicados junto à comunidade científica. Mesmo assim, com um ano após a conclusão dos estudos, trabalhos indicam que menos da metade dos resultados são publicados (19,20). Com a publicação, gera-se evidência científica que pode ser usada nos processos de decisão clínica e de gestão. Muito aquém do que poderiam ser utilizadas, registram-se barreiras importantes quanto ao acesso, interpretação e aplicação das evidências de pesquisa nos processos decisórios (21–23).

No caso do SUS, para a incorporação do medicamento no sistema de saúde, deve haver o processo de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) e a criação de diretrizes clínicas que norteiam o seu uso. De acordo com os atos normativos vigentes, o processo de ATS deve ser efetuado em até 180 dias, prorrogável por 90 dias. Tendo sido incorporado, o medicamento deve ser ofertado no SUS em até 180 dias (24,25).

Posteriormente, por meio da assistência farmacêutica, prosseguem-se com atividades de planejamento, aquisição, distribuição, prescrição, dispensação e clínico-assistenciais, observadas as políticas, programas de saúde e diretrizes clínicas. Apesar do fortalecimento das capacidades e estruturas do Estado para prover acesso gratuito aos medicamentos no SUS (26,27), registram-se atrasos na oferta de medicamentos incorporados que podem chegar a 2 anos (28).

Com tantas etapas em um processo longo, arriscado e custoso, revela-se de fundamental importância a integração e a otimização de processos, a fim de que os benefícios proporcionados pelos medicamentos possam estar disponíveis e acessíveis para a sociedade no menor prazo possível. Justifica-se, assim, a identificação dessas etapas, atores e prazos no contexto brasileiro, uma vez que a geração de informações originais pode identificar lacunas e oportunidades de aprimoramento de processos, bem como subsidiar tomadas de decisão, especialmente no SUS. Os resultados de pesquisa poderão contribuir com o avanço do conhecimento no campo da pesquisa translacional e áreas afins, como a ciência, tecnologia e inovação, a assistência farmacêutica bem como a avaliação de tecnologias em saúde. Com a aplicação desses conhecimentos no contexto brasileiro, vislumbra-se a contribuição do presente trabalho no coletivo de ações que ampliem o acesso a medicamentos pela população, de forma racional, custo-efetiva e em tempo oportuno.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1. GERAL**

Investigar, à luz da pesquisa translacional, o tempo decorrido entre o desenvolvimento clínico e a dispensação de medicamentos incorporados no SUS, e seus fatores associados.

### **2.2. ESPECÍFICOS**

#### **2.2.1. Objetivo Específico 1**

Caracterizar as etapas, os marcadores, os atores e as políticas da pesquisa translacional relacionada com medicamentos no Brasil.

#### **2.2.2. Objetivo Específico 2**

Estimar o tempo decorrido entre o desenvolvimento clínico e a dispensação de medicamentos biológicos para tratamento da artrite reumatoide incorporados no SUS no período de 2012 a 2019.

#### **2.2.3. Objetivo Específico 3**

Identificar fatores associados ao tempo decorrido entre o desenvolvimento clínico e a dispensação de 49 medicamentos incorporados no SUS no período de 2012 a 2019.

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1. PESQUISA TRANSLACIONAL

##### 3.1.1. Contexto da Pesquisa Translacional

Estudos de dados bibliométricos demonstram que se avolumam as publicações científicas, em ritmo de crescimento constante (29,30). Esse crescimento da produção científica também está acompanhado de uma tendência à especialização dos assuntos das publicações, à capacitação de pesquisadores e ao desenvolvimento do ecossistema de pesquisa. Isso proporciona a criação de novos campos do conhecimento e o avanço da ciência. Adicionalmente, há evidências de que as informações têm sido difundidas mais facilmente ao longo do tempo e que os campos do conhecimento estão ficando cada vez mais integrados (31).

Nas últimas décadas, impulsionado por essa produção de publicações em ritmo acelerado, foi possível acompanhar a evolução sem precedentes de magnitude, escopo, sofisticação e suporte financeiro às pesquisas básicas, o que possibilitou descobertas e geração de conhecimentos. O sequenciamento do genoma humano e a exploração cada vez mais minuciosa da biologia celular e molecular, por exemplo, possibilitaram ganhos exponenciais na investigação de doenças (32).

A partir desse conhecimento acumulado nas pesquisas básicas sobre técnicas, mecanismos e formas de explicação da natureza da vida, é papel das ciências aplicadas gerar invenções, tecnologias e outros recursos para prevenir, controlar ou mudar o curso de doenças e situações que alteram a normalidade da vida (13,33). Esse avanço das ciências básicas e aplicadas possibilita à sociedade melhores condições de saúde e de vida, uma vez que o momento contemporâneo oferece uma grande variedade de recursos para promoção, proteção e recuperação da saúde. Dentre esses recursos, destacam-se as tecnologias em saúde, cujos representantes mais notáveis são os medicamentos.

Apesar desse avanço quantitativo da ciência, há grandes desafios em transformar o conhecimento oriundo de pesquisas básicas em melhores diagnósticos, tratamentos, procedimentos ou comportamentos que se traduzam em ganhos de saúde para a população. Como aponta o editorial da revista *Science Translational*

*Medicine*, tal transformação tem apresentado pouca eficiência para promover mais benefícios que sirvam melhor às necessidades da sociedade. Exemplo disso são as abordagens promissoras para o tratamento de doenças provenientes de estudos *in vitro* ou em modelos animais e que se mostraram ineficazes em pacientes (34). Segundo Ioannidis et al. (2003) (7), das 101 novas descobertas promissoras com potencial clínico que foram feitas nas principais revistas científicas básicas entre 1979 e 1983, apenas cinco resultaram em intervenções licenciadas para uso clínico até 2003 e apenas uma teve amplo uso na clínica. Nesse último caso específico, utiliza-se a situação observada por Lenfant (2003) (13) sobre a baixa adesão de clínicos em prescrever beta-bloqueadores para pacientes que haviam infartado. Desde 1981, já existia sólida evidência do benefício do uso de beta-bloqueadores naquela situação clínica. Diversos outros trabalhos foram publicados ao longo dos anos e corroboraram tal benefício. Mesmo assim, de acordo com diagnóstico realizado em 1996, apenas 62,5% dos pacientes que haviam infartado estavam recebendo beta-bloqueadores. E, mais recentemente, em 2012, um inquérito nacional realizado nos Estados Unidos constatou que 64% dos homens e 46% das mulheres com histórico de infarto usavam tais medicamentos (35).

Para que mais e melhores avanços cheguem até a sociedade, a literatura aponta a necessidade de abordagens experimentais criativas, formas inovadoras de conduzir pesquisas e estreita colaboração entre pesquisadores de áreas “aparentemente” diferentes. Nesse sentido, o trabalho interdisciplinar e a redução de barreiras institucionais devem ser objetivo comum para se obter sucesso no processo de translação do conhecimento (34), isto é, a transformação do conhecimento em intervenções que melhoram a saúde dos indivíduos e da sociedade (36). Como aponta Lenfant (2003) (13), novos conhecimentos como também sólidas evidências há bastante tempo conhecidas têm sido parcialmente implementadas na prática clínica. O desafio reside em tornar os conhecimentos relevantes e acessíveis a profissionais, pacientes, gestores e sociedade como um todo, a fim de que possam informar suas práticas, atitudes e comportamentos.

### **3.1.2. Definições da Pesquisa Translacional**

Sabe-se que o termo “pesquisa translacional” não é novo no campo da saúde. De acordo com a literatura, em meados de 1990 o termo passou a ser utilizado com

mais frequência para fazer referência ao processo de transformação de descobertas provenientes de pesquisas básicas em aplicações clínicas (14). Entretanto, nos últimos anos, o assunto vem ganhando destaque global em diversas agendas (pesquisa, governo, sociedade, outras) (6,37). Uma das justificativas para esse ganho de expressão nos cenários das políticas de saúde e no aumento de captação de financiamento de suas iniciativas consiste na premissa de que muitas pesquisas em ciências da vida têm falhado em proporcionar avanços na saúde humana (9,13).

A palavra “translação” deriva de duas palavras do latim, *trans* e *latus*, e significa carregar/transmitir/transportar (6). Em biologia, o termo em inglês *translation* é historicamente usado na genética para se referir ao processo de síntese de aminoácidos ou mesmo proteínas, a partir de uma sequência de um RNA mensageiro. O termo também assume outros significados em contextos que não o da saúde, como o processo de renderização para obtenção de um produto, a partir do processamento digital (na computação gráfica), ou mesmo o movimento que a Terra realiza ao redor do Sol (em astrologia).

Em 2021, o termo padronizado no vocabulário controlado Mesh era *Translational Medical Research* possuía a seguinte definição:

“A aplicação de descobertas geradas por pesquisas de laboratório e estudos pré-clínicos para o desenvolvimento de ensaios clínicos e estudos em humanos. Uma segunda área da pesquisa translacional diz respeito ao aprimoramento da adoção das melhores práticas(38) [Tradução livre]”.

Em 2022, o termo foi atualizado para *Translational Research, Biomedical* e passou a contar com a definição:

“O esforço para percorrer uma etapa específica do processo de tradução de transformar uma observação no laboratório, clínica ou comunidade em uma intervenção que melhorará a saúde dos indivíduos e do público [Tradução livre](39)”.

Uma busca no PubMed com o termo padronizado, na data de 06/03/2022, recuperava um total de 12.534 resultados e demonstra um crescimento das publicações entre os anos de 2008 e 2015, discreta queda em 2016, manutenção desse patamar até 2019 e quedas em 2020 e 2021 (Figura 1). Digno de nota, há periódicos inteiros dedicados a difundir pesquisas relacionadas ao tema, como o *Science Translational Medicine*, *Journal of Translational Medicine*, *Journal of Clinical*

and *Translational Science* entre quase uma centena de outros que estão acessíveis via Portal Periódicos Capes.

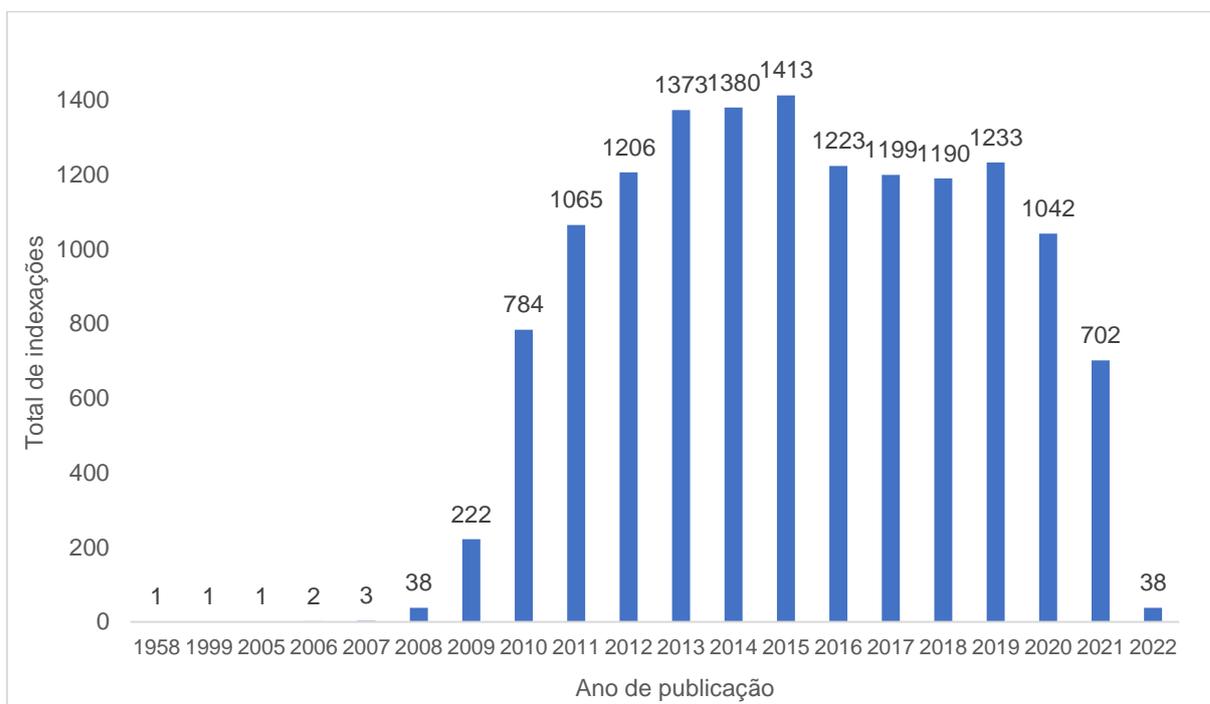


Figura 1 – Evolução temporal das indexações no PubMed relacionadas ao termo MeSH "Translational Research, Biomedical" entre 01/01/1958 e 06/03/2022.

Outros termos sinônimos têm sido comumente utilizados pela comunidade acadêmica, como "Medicina translacional", "Ciência translacional" e "Bancada para o leito", apesar de terem nuances diferentes. Na data de 06/03/2022, buscas no PubMed com os termos em inglês [Text Word] recuperavam as seguintes quantidades de resultados: "Translational Medicine" – 2.701; "Translational Science" – 1.579; "bench to bedside" – 3.705. Diversas instituições e autores têm empregado definições e classificações para o que vem a ser a pesquisa translacional, o que gera dissensos e problemas de comunicação entre os atores nos seus mais variados contextos. No quadro 1, encontram-se algumas das definições utilizadas por instituições, entidades ou associações afetas ao tema.

Quadro 1 – Definições sobre medicina translacional, pesquisa translacional e ciência translacional, adotadas por algumas instituições.

Instituição/organização	Termo adotado	Definição (tradução livre)
World Health Organization	Pesquisa translacional	O processo de aplicação de ideias, percepções e descobertas geradas por meio de investigação científica básica ao tratamento ou prevenção de doenças humanas (p.140) (8).
European Society for Translational Medicine	Medicina translacional	Um ramo interdisciplinar do campo biomédico, apoiado em três pilares principais: bancada, leito e comunidade. O objetivo da Medicina translacional é combinar disciplinas, recursos, conhecimento e técnicas dentro desses pilares para promover aprimoramentos em prevenção, diagnósticos e terapias (p. 88) (40).
The National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) / National Institutes of Health (NIH)	Translação	O processo de transformar observações em laboratório, clínica e comunidade em intervenções que melhoram a saúde dos indivíduos e do público - desde diagnósticos e terapêuticas até procedimentos médicos e mudanças comportamentais (36).
The National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) / National Institutes of Health (NIH)	Ciência translacional	O campo de investigação focado na compreensão dos princípios científicos e operacionais subjacentes a cada etapa do processo de translação. O espectro da ciência translacional representa cada estágio da pesquisa, desde a base biológica da saúde e da doença até intervenções que melhoram a saúde dos indivíduos e do público. O espectro não é linear ou unidirecional; cada estágio se baseia e informa os outros (36).
European Patients' Academy	Medicina translacional (ciência translacional)	Uma disciplina na pesquisa biomédica em rápido crescimento que visa acelerar a descoberta de novas ferramentas diagnósticas e tratamentos usando uma abordagem multidisciplinar e altamente colaborativa (41).
American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics	Medicina translacional (ciência translacional e pesquisa translacional)	Disciplina multifacetada com foco em terapêutica translacional. Em um sentido amplo, a medicina translacional atravessa o espectro de descoberta, desenvolvimento, regulação e utilização. Pode incluir a aplicação de resultados de pesquisas de genes, proteínas, células, tecidos, órgãos e animais, à pesquisa clínica em populações de pacientes, todos com o objetivo de otimizar e prever resultados em pacientes específicos. Para a farmacologia clínica, o foco da pesquisa translacional está na descoberta, desenvolvimento, regulação e uso de agentes farmacológicos para melhorar o resultado clínico e informar o uso ideal da terapêutica em pacientes. Além disso, a pesquisa translacional em farmacologia clínica pode incluir a avaliação de vários biomarcadores da resposta farmacológica e a avaliação da ligação entre a resposta do biomarcador e os desfechos clínicos em pacientes. (...) também inclui como a resposta a uma intervenção terapêutica em uma determinada doença pode se traduzir em uma resposta em outra doença, bem como a tradução de sinais de segurança entre espécies e/ou populações de pacientes. A pesquisa translacional é reforçada pelo entendimento quantitativo, baseado em modelos e mecanicista da biologia e farmacologia de doenças. Consequentemente, disciplinas essenciais, incluindo farmacologia clínica, farmacogenômica, farmacologia de sistemas, medicina de precisão, entre outras, desempenham um papel integral na habilitação da pesquisa translacional e da medicina translacional (42).

Fonte: elaboração própria.

Especialmente pautado no objetivo de melhorar a saúde da população, o *National Institute of Health* (NIH) lançou duas iniciativas, o *Roadmap for Medical Research* e o programa de fomento *Clinical and Translational Science Awards*, em 2003 e 2005, respectivamente. O desenvolvimento do *Roadmap* considerou 3 temas fundamentais: (i) estimular o desenvolvimento de novas abordagens para desvendar a complexidade dos sistemas biológicos; (ii) explorar maneiras de reduzir as barreiras culturais e administrativas que muitas vezes impedem as pesquisas; e (iii) Reorganização do Sistema de Pesquisa Clínica (5).

Tamanha é a relevância sobre a pesquisa translacional que os Estados Unidos criaram em 2011 o *National Center for Advancing Translational Sciences* (NCATS), órgão público vinculado ao NIH. O órgão busca inovações para reduzir, remover ou contornar gargalos no processo de pesquisa translacional, em um esforço para acelerar a entrega de novos medicamentos, diagnósticos e dispositivos médicos aos pacientes.

De acordo com Austin (2018) (6), a definição de translação proposta pelo NCATS tem um sentido holístico em relação à direcionalidade, estágio de desenvolvimento da intervenção e modalidade. São múltiplas etapas e atores que se engendram em um “processo”, que não necessariamente precisa começar no laboratório, mas que pode ter a sua origem nos problemas da comunidade, da prática clínica ou mesmo da saúde pública. O emprego do termo “intervenções” na definição possui conotação propositalmente generalista, uma vez que compreende desde tecnologias em saúde, como medicamentos, equipamentos, diagnósticos, órteses e próteses, entre outras diversas, até mudanças culturais e de comportamento (6).

Já a expressão “pesquisa translacional” refere-se ao esforço para percorrer uma etapa específica do processo de translação para um alvo ou doença em particular. Sobre o objeto medicamento no âmbito da pesquisa translacional, Austin (2018) (6) também refere que a expressão “*drug development pipeline*” contribui para a interpretação equivocada do desenvolvimento de medicamentos ser um processo linear. O autor chama atenção do ganho de complexidade à medida que se avançam as fases da pesquisa translacional.

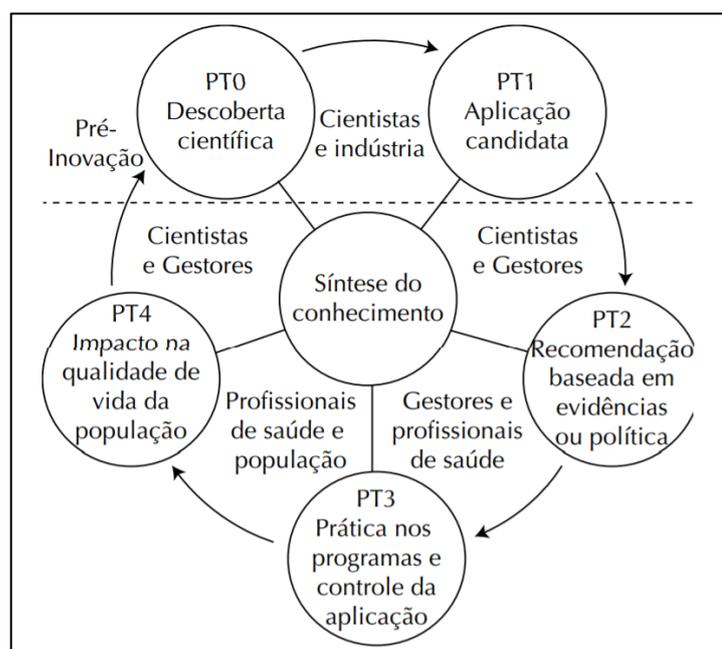
Por fim, sobre a ciência translacional, Austin (2018) (6) esclarece que sua dimensão é mais geral, que se aplica a qualquer alvo ou doença, e que busca elucidar princípios operacionais para transformar a translação em processo preditivo. Trata-se,

portanto, de um campo em construção em que a pesquisa básica e a pesquisa translacional são complementares, interdependentes e mutuamente informativas.

No Brasil, ainda que a presente pesquisa não tenha identificado uma definição oficial, frisam-se que diversos objetivos, oportunidades e perspectivas da pesquisa translacional aparecem nas mais variadas políticas nacionais de saúde, dentre elas a de assistência farmacêutica (43), a de medicamentos (44), a de ciência, tecnologia e inovação em saúde (45) e a de gestão de tecnologias em saúde (46).

Um objetivo da pesquisa translacional muito citado por diversos autores consiste em melhorar a saúde das pessoas (5,47). Fatores ou barreiras para o processo de translação repetidamente mencionados em praticamente todos os trabalhos são os custos e as complexidades crescentes das pesquisas (especialmente as clínicas), a alta carga regulatória, a incerteza do sucesso e o longo período para a efetiva disponibilização de tecnologias à sociedade ou mesmo geração de mudança comportamental em grande medida (5).

Outro ponto importante destacado em diversos trabalhos é a necessidade de aperfeiçoar a interação entre os diversos atores do ecossistema da pesquisa translacional (Figura 2). Podem ser identificados a academia e instituições de pesquisa, pacientes, profissionais, governo, setor produtivo, setor regulatório e demais partícipes da sociedade como um todo (9,34,47).



Fonte: Silva et al. (2014, p.350) (48).

Figura 2 – Interação entre grupos de interesse na pesquisa translacional.

Tomando por base que ainda não há consenso sobre uma definição de pesquisa translacional, Krueger et al. (2019) (37) realizaram revisão que buscou conhecer os múltiplos significados da pesquisa translacional na pesquisa biomédica. As 3 questões motivadoras foram: i) Quais atores estão envolvidos no debate sobre pesquisa translacional? ii) Que tipo de significados diferentes de pesquisa translacional existem? e iii) Quais atores se referem a qual significado da pesquisa translacional ao usar o termo? De acordo com os autores (37), o debate sobre pesquisa translacional ganhou força na arena política na década de 1990, quando das discussões sobre as dificuldades de se transferir ou aplicar os conhecimentos gerados no laboratório para a prática clínica. Foi também um período de grande discussão em função da “crise de produtividade e inovação” no setor farmacêutico. Nessa vertente, diversos trabalhos destacam a reconfiguração de um caminho unidirecional (da bancada para o leito) para bi e multidimensional (isto é, do leito para a bancada, e do leito para a implementação de intervenções na saúde pública enquanto bem coletivo, respectivamente) (6,12,33,49).

Krueger et al. (2019) enumeraram 6 categorias críticas que permeiam os problemas e as soluções na pesquisa translacional: (i) condições para pesquisa translacional, (ii) condições prévias para pesquisa translacional, (iii) organização de pesquisa translacional, (iv) prática de pesquisa translacional, (v) objetivos de pesquisa translacional e (vi) avaliação. Muitos dos artigos incluídos na revisão supracitada discutiram a necessidade de maiores investimentos, infraestrutura, aprimoramento de atos regulatórios e carreiras apropriadas para o desenvolvimento da pesquisa translacional (37). Já Guimarães (2013) (50) aponta que a pesquisa translacional surgiu no Estados Unidos da América, muito motivada por uma crise de produtividade no setor farmacêutico e sem uma base teórica-conceitual sólida. O autor tematiza as possibilidades da pesquisa translacional para o atendimento de demandas por parte de sociedade e cita oportunidades para países como o caso do Brasil.

A pesquisa translacional foi descrita por Krueger et al. (2019) (37) como uma nova maneira de organizar a pesquisa e de praticá-la. Seu potencial fator agregador de diversos atores e saberes propicia um ambiente essencialmente multidisciplinar, o qual culmina na concentração de esforços para o desenvolvimento e a aplicação prática de conhecimentos. Pela diversidade de significados e propósitos, a pesquisa translacional foi comparada a um caleidoscópio que reflete os diferentes

entendimentos e aplicações da terminologia. Mais ainda, o termo parece carecer de delimitações precisas, muitas vezes sendo empregado como um modelo abstrato por meio do qual se pretende resolver problemas ou deficiências na difusão e aplicação de novos conhecimentos (37). Atualmente, os entendimentos dominantes dos propósitos da pesquisa translacional foram a aplicação de novos conhecimentos em ensaios clínicos e a aplicação dos conhecimentos na prática rotineira, em termos de tratamentos e cuidados disponíveis na atenção primária e nos hospitais. Outros propósitos também incluíram as intervenções no campo da prevenção e estratégias para incorporação de benefícios da pesquisa translacional nas políticas de saúde (12,15,33,37).

### **3.1.3. Fases da Pesquisa Translacional**

De acordo com revisão sistemática (12) que mapeou e analisou as definições e etapas de pesquisa translacional, um dos primeiros trabalhos a descrever os “*translational blocks*” ou mesmo “*gaps*” (lacunas) entre a pesquisa básica e a sua aplicação na prática clínica foi o de Sung e colaboradores (2003) (9).

A partir da realização de inúmeras rodadas de mesas redondas promovidas no âmbito do *Institute of Medicine* e que contaram com os mais diversos atores, o trabalho seminal de Sung et al. (2003) (9) identificou os desafios centrais no ambiente de pesquisa dos Estados Unidos, bem como apresentou recomendações e propostas para a superação deles.

Por meio da proposição de um modelo, Sung et al. (2003) (9) representaram 2 fases integrantes daquilo que viria a ser chamado de pesquisa translacional: T1, que representa o avanço da pesquisa biomédica básica para a pesquisa em seres humanos (pesquisa clínica); T2, aplicação dos resultados de pesquisa clínica na prática clínica e nas decisões em saúde, com melhoria da saúde.

As recomendações e propostas apresentadas por Sung e colaboradores (2003) (9) versavam sobre desafios centrais e outros fatores que impediam ou retardavam o avanço da transformação de ideias em produtos na saúde concretos para melhorar a saúde das pessoas. Resumidamente, foram identificados os seguintes desafios: necessidade de aumentar o recrutamento, participação e adesão dos voluntários de pesquisa; carga regulatória excessiva; infraestrutura fragmentada, especialmente a tecnológica, com sistemas e informações não compatíveis entre si; necessidade de

aumentar e capacitar a força de trabalho especializada em ensaios clínicos, criar planos de carreiras para fixação dos profissionais e fomentar o trabalho colaborativo em rede; necessidade de aumentar o financiamento das pesquisas, especialmente para aquelas que buscassem soluções para os principais problemas de saúde da população.

Posteriormente ao trabalho de Sung et al. (2003) (9), outros autores começaram a acrescentar etapas adicionais ao modelo da pesquisa translacional. Por exemplo, Westfall et al. (2007) (10) introduziram o T3, onde estão compreendidas as atividades da pesquisa baseada na prática, cujo objetivo é reduzir as lacunas entre o mundo ideal dos ensaios clínicos (eficácia) e o mundo real (efetividade). Khoury et al. (2007) (51) acrescentam a fase T4, que consiste nas aferições dos benefícios no mundo real, como as avaliações de impacto e as mudanças em índices de saúde da população.

Westfall et al. (2007) (10) ampliam a análise especificamente sobre as dificuldades na translação dos resultados da pesquisa para a prática clínica. Estão incluídas as pesquisas sobre a disseminação e a implementação das pesquisas no mundo real, sejam elas por meio de estudos observacionais, fase IV de ensaios clínicos, entre outras. Em síntese, Westfall et al. (2007) (10) abordaram: a validade externa limitada de ensaios clínicos randomizados; as diferenças entre eficácia e efetividade; a diversidade da prática ambulatorial de cuidados primários; a escassez de esforços colaborativos bem-sucedidos entre academia, profissionais de saúde e pacientes da comunidade; as dificuldades da pesquisa acadêmica em abordar as necessidades identificadas pela comunidade.

Nesse sentido, àquela época já se pontuavam dificuldades da implementação e priorização das recomendações e das tecnologias por pesquisadores e profissionais. É sabido que os resultados obtidos nos ensaios clínicos podem não ser reproduzíveis no mundo real. Havia, então, um descompasso entre a evidência obtida no cenário ideal e a sua aplicação no mundo real, com todas as suas incertezas, limitações e elementos complexos que permeiam a prática do cotidiano (52).

Contemporaneamente, a investigação desses fatores é campo de estudo da ciência da implementação e da tradução do conhecimento (53), intimamente ligados à pesquisa translacional, situada por alguns atores em T3 ou T4 (12). Na perspectiva identificada por Westfall et al. (2007) (10), deve haver uma via de mão dupla entre academia e as questões do dia-a-dia da prática clínica, com o objetivo de

retroalimentar a processo translacional e atender às necessidades dos pacientes e da sociedade como um todo. Assim, apontam como uma solução a pesquisa baseada na prática e a justificam como uma forma de trazer mais benefícios aos pacientes, uma vez que ela permite:

(i) identificar os problemas que surgem na prática diária e que criam a lacuna entre os cuidados recomendados e os cuidados reais; (2) demonstrar se tratamentos com eficácia comprovada são realmente efetivos e sustentáveis quando fornecidos no mundo real; e (3) fornecer o “laboratório” para testar as melhorias do sistema na atenção primária para maximizar o número de pacientes que se beneficiarão da descoberta médica. (p.404) [Tradução livre] (10).

Em perspectiva semelhante à de Westfall et al. (2007) (10), Dougherty et al. (2008) (54) propõem uma terceira etapa no processo de translação, justificando-a como uma etapa do “como” implementar e acelerar a adoção das tecnologias no contexto da prática clínica e da prestação de serviços. A adição de T4 proposta por Khoury et al. (2007) (51) avalia a forma como a adoção das práticas e diretrizes baseadas em evidências podem gerar impactos e benefícios no mundo real. Como o contexto utilizado pelos autores foi o da genômica, são citados exemplos bem-sucedidos de políticas públicas que incluíram testes genéticos nos programas de rastreamento de doenças em recém-nascidos. Segundo Khoury et al. (2007) (51), tal mensuração, no âmbito de T4, foi descrita em revisões sistemáticas que avaliaram o impacto positivo nos indicadores de saúde da população.

Da perspectiva do “*bench-to-bedside*”, Woolf (2008) (11) argumenta que o objetivo final da translação é trazer ao mercado alguma tecnologia, como novos medicamentos, equipamentos ou diagnósticos. De acordo com o autor, haveria uma outra perspectiva, a de pesquisadores e profissionais da saúde pública, cujo significado da translação refere-se ao emprego dessas tecnologias na prática clínica diária, a fim de atender às necessidades individuais e coletivas.

Sobre as habilidades e competências dos atores que estão envolvidos nos processos de T1 e T2, Woolf (2008) (11) discute que os profissionais que atuam em T1 (pesquisa básica para a pesquisa clínica), devem ter domínio em ciências básicas (biologia molecular, genética, farmacologia, outras) e nas dimensões que envolvem as práticas de pesquisa clínica. Sobre T2, os atores deveriam dominar a clínica, a atuação junto ao indivíduo e à comunidade, saúde baseada em evidências, sistema de saúde e políticas públicas.

Na ocasião e no contexto dos Estados Unidos, Woolf (2008) (11) cita que as pesquisas em T1 recebiam maior importância e atenção dos ambientes político e acadêmico, o que direcionaria e priorizaria recursos financeiros para a sua execução, em detrimento às pesquisas em T2. Com definições ainda não precisas, porém com importância crucial no contexto da saúde, Woolf (2008) (11) cita um conjunto de termos e atividades que estariam compreendidos em T2, tais como disseminação, implementação, avaliação de serviços de saúde, tradução do conhecimento. A partir dessa explanação, o autor reforça que T2 precisaria de mais atenção da academia e dos formuladores de políticas para a definição de contornos do campo.

Para além da publicação de artigos científicos que demonstram a eficácia de intervenções, Khoury et al. (2010) (33) ponderam que tais evidências devem estar acessíveis aos seus “consumidores”. Daí a importância dos processos de tradução do conhecimento e da consideração de outros elementos que impactam a adoção ou não dessas evidências na prática, quer sejam de cunho político, cultural, econômico, social ou legal. Fort et al. (2017) (12) argumentam que é necessário que os pesquisadores se comuniquem melhor, especialmente aqueles que teorizam sobre a pesquisa translacional, uma vez que a diversidade de conceitos e significados pode não ajudar com a definição do campo. Na sua revisão sistemática, os autores analisaram 33 artigos que apresentam conceitos, fases e processos da pesquisa translacional. Ao todo, foram identificadas 25 atividades de pesquisa distintas (por exemplo, pesquisa básica, descoberta do biomarcador, estudos pré-clínicos, fase III, elaboração de diretriz clínica, estudo de custo-efetividade, pesquisa população, entre outras).

A partir disso, Fort et al. (2017) (12) identificaram a descrição de até 5 fases que envolvem pesquisa translacional (T0 a T4), embora T0 fosse mais raramente citado. T0 compreenderia o fechamento do ciclo da pesquisa translacional, retornando à T1, e um exemplo de atividade seriam os estudos de associação em todo o genoma. Apesar de não haver consenso nas definições e etapas, a análise revelou que houve maior concordância entre os trabalhos na definição do conjunto de atividades que fariam parte do escopo de T1. São elas: pesquisa básica, descoberta de biomarcadores, desenvolvimento do alvo terapêutico e desenvolvimento pré-clínico. Para as demais etapas, quando citadas nos trabalhos, a concordância de atividades entre os autores é baixa (cerca de 50% para T2 e T3, 30% para T4 e 20% para T0). Nenhum dos artigos listou todas as 25 atividades e havia uma atividade – modificação comportamental – elencada em apenas um trabalho (12).

Na análise de métricas de citação dos trabalhos, Fort et al. (2017) (12) observaram que o artigo de Sung et al. (2003) (9) foi um dos mais citados dentre os trabalhos que discorriam sobre a pesquisa translacional. Os autores ainda discutem que esse maior número de citações pode ter exercido influência nos demais trabalhos de autores que os sucederam, e que versaram sobre a representação de modelos e fases da pesquisa translacional, como também sobre os fatores que dificultam a aplicação prática das pesquisas básicas (12). Outros trabalhos que acompanham o trabalho de Sung et al. (2003) (9) no tocante ao grande número de citações foram Westfall et al. (2007) (10), Dougherty et al. (2008) (54), Woolf (2008) (11) e Khoury et al. (2007) (51).

A análise realizada por Fort et al. (2017) (12) também possibilitou agrupar os citados estudos de acordo com um conjunto de 3 “famílias de conceitos”. Vale mencionar que o trabalho original de cada família teve cerca de 10 vezes mais citações do que qualquer outro trabalho dessa mesma família. Sung et al. (2003) (9) inaugurou a família intitulada “*gap definitions*”, Woolf (2008) (11), a família “*mixed definitions*” e Khoury et al. (2007) (51) a de “*continuum definitions*”, sendo essa última a mais recente e a mais citada família entre os trabalhos analisados.

A evolução do conceito de “*gap*” para “*continuum*” pode ser resultante de ganho de complexidade dos modelos de pesquisa translacional, quer seja com a introdução de novas atividades, atores e fases. A constatação pode ser no sentido de que o desenvolvimento de um medicamento não é um fim em si mesmo. Para obter efeitos positivos concretos na saúde das pessoas, é necessário que ele seja corretamente indicado nas diretrizes clínicas, amplamente difundido e implementado na cultura da prática clínica e aceito socialmente para ser usado pelos pacientes (47,52).

Outro trabalho que buscou analisar os padrões nos modelos de pesquisa translacional foi o de Trochim e colaboradores (2011) (49). Os autores compararam os modelos mais proeminentes à época, justamente o que compreendeu os trabalhos de Sung et al. (2003) (9), Westfall et al. (2007) (10), Dougherty et al. (2008) (54) e Khoury et al. (2007) (51). Cinco grandes conjuntos de atividades foram identificados: pesquisa básica, pesquisa clínica, síntese de evidências, prática baseada na pesquisa e avaliação de impacto.

Por fim, apoiado na apropriação do conhecimento sobre o tema da pesquisa translacional e tomando a construção da presente revisão bibliográfica, publicou-se um primeiro artigo (55) oriundo da presente tese. Trata-se de artigo de revisão que

revisou a literatura para identificar as etapas da pesquisa translacional, bem como os atos normativos, as políticas públicas de saúde e os principais atores no contexto brasileiro. O referido trabalho encontra-se descrito nos resultados relacionados ao objetivo 1.

#### **3.1.4. Fatores Relacionados à Pesquisa Translacional sobre Medicamentos**

Apesar da grande proeminência e expressão internacional da pesquisa translacional, a aplicação dos achados de pesquisa básica no contexto da prática clínica não é algo trivial. Nessa perspectiva, a revisão sistemática com síntese narrativa de Fudge e colaboradores (2016) (14) buscou conhecer os fatores que possibilitam ou dificultam a pesquisa translacional, na perspectiva de dois tipos de pesquisadores, os das ciências básicas e os das ciências aplicadas (nesse contexto, a prática clínica).

A perspectiva de pesquisa translacional adotada por Fudge e colaboradores (2016) (14) foi a dimensão do T1 (da bancada para o leito), conforme definido por Woolf (2008) (11). Os autores elencaram 5 temas: (i) conceitos de pesquisa translacional; (ii) processos de pesquisa; (iii) pesquisa básica *versus* prática clínica; (iv) colaboração interdisciplinar e (v) ciência empreendedora. A maioria dos trabalhos (n=17) relatava a pesquisa translacional realizada em ambientes universitários, hospitalares, organizações de pesquisa translacional ou em redes de pesquisa. No tema sobre conceitos de pesquisa translacional, os trabalhos convergiam na discussão que o modelo linear e unidirecional de pesquisa translacional é um fator dificultador, uma vez que inibe cientistas na condução de pesquisas e na conjunção de esforços e atributos para o sucesso da pesquisa translacional (14).

Sobre o tema dos processos de pesquisa, os trabalhos discutiram a influência dos níveis organizacional na capacidade dos cientistas de realizar pesquisas translacionais. Alguns fatores dificultadores relatados foram a governança regulatória e ética excessivas, dificuldades com o recrutamento de pacientes e competências, habilidades e acesso à sistemas e tecnologia da informação. Para potencializar, portanto, a pesquisa translacional, foi destacada a necessidade de colaboração entre hospitais e universidades nas parcerias com a indústria, permitindo, assim, mais efetividade no recrutamento de pacientes e acesso compartilhado a recursos e

sistemas em bioinformática (14). Muitos desses achados estão condizentes com as recomendações expressas no trabalho seminal de Sung e colaboradores (2003) (9).

Um fator bem expressivo que dificulta o sucesso da pesquisa translacional foi a percepção de uma “cultura de dois mundos: o da pesquisa básica e o da pesquisa ou prática clínica”. Tal tema foi objeto de trabalhos que investigaram as causas para essa separação: processo de educação e formação dos pesquisadores, sistemas hierarquizados e segregados que impedem o estabelecimento fluido de parcerias, além das recompensas, status, progressão de carreira e valores atribuídos a uma ou outra corrente de pensamento que fornece mais valor e importância a determinado tipo de pesquisa (14). Por exemplo, aqueles que realizam pesquisas básicas acabam por sobrevalorizar a descoberta científica, ao passo que pesquisadores clínicos o fazem para os desfechos clínicos e demais resultados relacionados ao paciente. Assim, os cientistas que conseguem fazer uma “ponte” entre esses dois mundos são vistos pela comunidade acadêmica como profissionais com habilidades para a execução da pesquisa translacional (5,6,37).

No tema da colaboração interdisciplinar, Fudge et al. (2016) (14) destacam que tal colaboração é percebida por ambos pesquisadores (básicos e clínicos) como uma forma para potencializar o processo de pesquisa translacional. A troca de conhecimentos pode criar um ambiente produtivo e enriquecedor que encoraja os pesquisadores a estabelecer parcerias. Tal como também aponta Lenfant (2003) (13), fatores como a organização do trabalho compartimentalizado, o distanciamento físico entre os diversos pesquisadores, bem como as habilidades incipientes de liderança e trabalho em equipe são fatores que dificultam a percepção de êxito na pesquisa translacional.

Por fim, no quinto tema, ciência empreendedora, apresenta-se a potencialidade da pesquisa translacional enquanto geradora de melhores condições de saúde e maiores níveis de desenvolvimento da nação (14,33). Nesse quesito, trabalhos destacam a abordagem sistêmica do Complexo Econômico Industrial da Saúde (CEIS) que, ao abarcar o desenvolvimento clínico e produção de medicamentos, possui grande potencial para impulsionar e conciliar a geração de trabalho e de renda, o desenvolvimento econômico e a redução da vulnerabilidade do sistema de saúde (56–58).

Conforme trabalhos citados na presente tese, o crescente volume de artigos científicos publicados nos últimos anos pode sugerir que as práticas de pesquisa estão

sendo induzidas por essas mudanças na agenda política, com conseqüente direcionamento e mais oportunidades de financiamento para as pesquisas translacionais. Outros fatores também induzem a pesquisa translacional, tal como capacitar pesquisadores no desenvolvimento de habilidade empreendedoras e aumentar a conscientização desse público sobre o impacto de suas descobertas no desenvolvimento econômico e social.

Mesmo com a grande produção acadêmica, trabalhos têm demonstrado que o número de novas entidades moleculares (NEM) tem se mantido estático, ao passo que os custos com o desenvolvimento desses medicamentos estão cada vez maiores (59,60). McNamee et al. (2017) (60) comentam que algumas teorias sobre inovação postulam que a habilidade para delinear e desenvolver produtos que tenham êxito depende de muita maturidade tecnológica. Nesse aspecto, a ineficiência da translação das pesquisas básicas pode ser um dos passos limitantes para a pesquisa translacional. Muitos fatores influenciam os custos de desenvolvimento de novos medicamentos, sendo tempo e risco os dois principais elementos. É sabido que os ensaios clínicos têm se tornado cada vez mais complexos e extensos ao longo do tempo. Essa situação acrescenta risco ao desenvolvimento de medicamentos, uma vez que durante o processo a NEM pode falhar em demonstrar segurança e eficácia. Isso reflete, sobretudo, no aumento dos custos de pesquisa e desenvolvimento (59,61).

Em trabalho que analisou os custos da pesquisa e desenvolvimento de medicamentos na indústria farmacêutica, DiMasi et al. (2016) (16) revelam que, ao longo do tempo, a taxa de sucesso clínico vem diminuindo ao passo que o custo estimado vem aumentando. Esses resultados estão apoiados na análise de 8 trabalhos realizados entre 2003 e 2012, a partir de diferentes séries históricas de medicamentos aprovados por autoridade sanitária.

O trabalho de DiMasi et al. (2010) (59) analisou as taxas de sucesso na aprovação clínica e probabilidade de transição de fase clínica para os compostos em estudo que entraram em testes clínicos entre meados da década de 1990 e início dos anos 2000, nos Estados Unidos. A análise abrangeu as 50 maiores empresas farmacêuticas (de acordo com os parâmetros de venda) e foi estratificada pela classe terapêutica e pelo tipo de molécula (pequena ou grande). No período de 1993 a 2004, aproximadamente 1 em cada 6 medicamentos que entram em ensaios clínicos obteve aprovação da autoridade sanitária (59).

A estratificação por classe terapêutica revelou que anti-infecciosos sistêmicos e medicamentos que atuam no sistema musculoesquelético obtiveram maior taxa de sucesso (probabilidade de passar da fase I até a aprovação sanitária), 23,9% e 20,4%, respectivamente, ao passo que medicamentos que atuam no sistema nervoso central e no sistema cardiovascular obtiveram menor taxa de sucesso, 8,2% e 8,7%, respectivamente. Na estratificação pelo tamanho da molécula, as maiores (biológicos, como anticorpos monoclonais e proteínas recombinantes) obtiveram taxa de sucesso de 32%, ao passo que as menores, 13%. Do total de medicamentos analisados no período, vale destacar que apenas 15% correspondiam a moléculas maiores (59).

McNamee et al. (2017) (60) examinaram a linha do tempo da ciência translacional para o desenvolvimento de 138 novos medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) entre 2010 e 2014. A partir de uma abordagem metodológica própria, os autores mensuraram o tempo transcorrido desde a pesquisa básica até a aprovação pela autoridade sanitária. Considerando as fases da pesquisa translacional, a mensuração do tempo compreendeu as atividades situadas por muitos modelos em T1, isto é, da pesquisa básica, passando por testes clínicos até a aprovação do registro do medicamento.

Como parte da estimativa dos prazos transcorridos, os autores definiram dois marcos temporais: o ponto de iniciação tecnológica e o ponto de estabelecimento da tecnologia. O ponto de iniciação foi calculado como a data da aceleração máxima da atividade de publicações científicas sobre determinado assunto, correspondente ao início de um período de crescimento exponencial. Já o ponto de estabelecimento foi calculado como o ponto onde o crescimento exponencial termina e há uma desaceleração máxima da atividade de publicação científica sobre determinado assunto. A partir disso, e com base em pesquisas sobre o processo de inovação e maturação tecnológica, os autores modelaram a curva de crescimento a partir de uma regressão logística, obtendo um padrão de “curva S” (60).

Sobre o ponto de iniciação para os medicamentos aprovados pela FDA entre 2010 e 2014, os autores encontraram a mediana no ano de 1974. Como exemplo de algumas NEM, o ponto de início correspondeu à data de publicação dos trabalhos que descreveram um alvo/receptor ou biomarcador específico pela primeira vez e que, mais tarde, foram utilizados para a modelagem ou desenvolvimento de fármacos. Como exemplo, para o medicamento sofosbuvir, tem-se os trabalhos que estudaram a poliproteína do vírus da hepatite C, com ponto de início definido estatisticamente em

1986 (ano de publicação do primeiro artigo científico que descreveu tal proteína). Com esse modelo estatístico, os autores conseguiram definir ambos os pontos para 102 dos 138 medicamentos registrados pela FDA no período informado. O intervalo mediano entre o ponto de iniciação e o ponto de estabelecimento foi de 25 anos; entre o ponto de iniciação até o início dos ensaios clínicos, mediana de 29 anos; e do ponto de iniciação até a primeira aprovação pela FDA, mediana de 36 anos. Não foram encontradas diferenças significativas entre os prazos de moléculas pequenas em comparação com os biológicos (moléculas maiores). A mediana entre o início dos ensaios clínicos e a primeira aprovação na FDA foi de 8 anos (intervalo de 4 a 20, média de 9,4 anos) (60).

Eder et al. (2014) (62) encontraram um tempo mediano de 22 anos entre a primeira publicação de um alvo terapêutico e/ou receptor molecular até a aprovação do respectivo medicamento na FDA. A análise compreendeu um conjunto de 113 medicamentos inovadores (os primeiros de uma determinada classe terapêutica) aprovados pela FDA de 1999 a 2008.

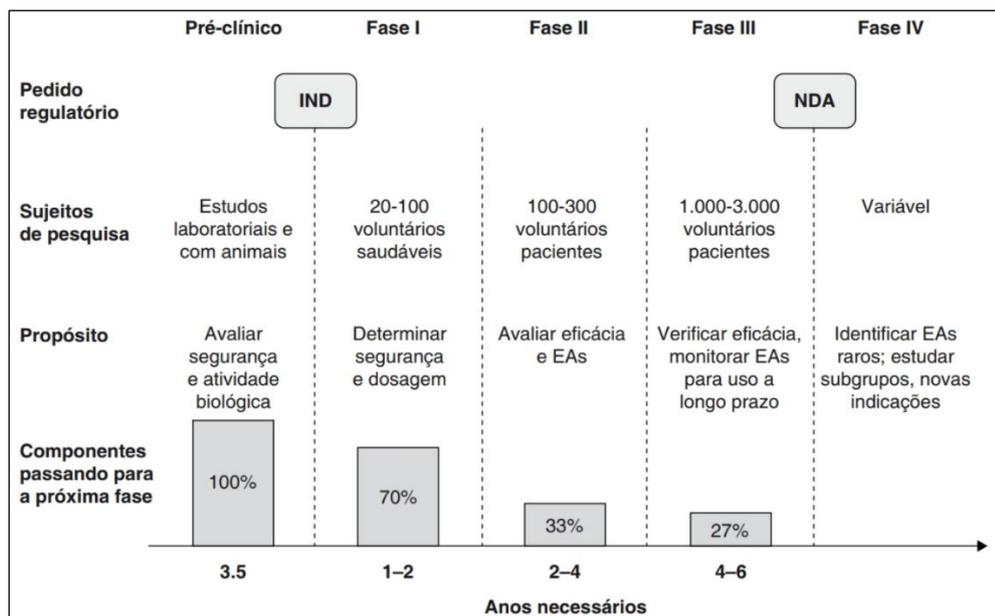
Sabe-se que o processo de desenvolvimento, disponibilização, implementação e ampla adoção de tecnologias, procedimentos ou mudanças de comportamento na prática clínica pode ser moroso e desafiador. Diante desse contexto, a pesquisa translacional surge com a promessa de encurtar o tempo entre a translação das pesquisas básicas em aplicações na prática clínica, a fim de otimizar a transformação de ideias em produtos para melhorar a saúde (49,63). Como elemento crucial no processo da pesquisa translacional, idealmente o tempo para a translação deveria ser o menor o possível. A investigação do tempo necessário e do tempo excedente (*time lag*) portanto, importa ao processo de translação. Mensurar os tempos razoáveis e necessários em cada uma das etapas da pesquisa translacional constitui em boa medida diagnóstica do tempo gasto em cada etapa, a fim de avaliar gargalos e buscar a sua otimização (63,64). No capítulo a seguir, são descritos alguns decursos de tempo intimamente relacionados aos processos da pesquisa translacional.

## 3.2. FATORES ASSOCIADOS AO DECURSO DE TEMPO

### 3.2.1. Do Desenvolvimento à Aprovação Sanitária de Medicamentos

Classicamente, a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos é marcada por distintas etapas que acumulam conhecimento sobre determinada molécula de interesse no âmbito clínico. Essas etapas normalmente são denominadas de pré-clínicas (ou não-clínicas) e clínicas, e visam demonstrar que a NEM é segura, eficaz e possui qualidade. Atendendo aos preceitos regulatórios internacionais e nacionais, incluindo boas práticas, as pesquisas são conduzidas desde as fases mais iniciais, como a descoberta e o desenvolvimento da molécula em laboratório, passando por testes pré-clínicos (*in vitro* e *in vivo*) até chegar às pesquisas com seres humanos (ensaios clínicos de fase I a III). Obtendo-se sucesso, os resultados das pesquisas são submetidos à avaliação de órgãos reguladores sanitários, responsáveis pela análise e aprovação do medicamento. Com a autorização para a comercialização do produto, novos estudos, denominados de fase IV ou pós-comercialização, são realizados para monitorar dados adicionais de segurança e efetividade em termos populacionais, a médio e longo prazo (65,66). A figura 2 apresenta de forma esquemática as etapas para o desenvolvimento de medicamentos.

A literatura registra diversos trabalhos que estimaram os prazos e custos para o desenvolvimento de medicamentos, com distintas abordagens metodológicas (16–18,67–70). Em linhas gerais, o tempo médio envolvido desde a pesquisa básica até a aprovação sanitária de medicamentos varia entre 10 e 20 anos, com custos da ordem de centenas de milhões a bilhões de dólares. De forma sintética, estão descritas a seguir as etapas pré-clínica e clínica inerentes à investigação de medicamentos, bem com os prazos encontrados na literatura, nacional e internacional, desde a pesquisa básica até o registro sanitário de medicamentos.



Siglas: IND, pedido de novo medicamento investigacional (do inglês *Investigational New Drug*); NDA, pedido de novo medicamento (do inglês *New Drug Application*); EAs: eventos adversos. Fonte: Watt et al. (2015, p.96) (71).

Figura 3 – Fases das pesquisas pré-clínica e clínica para o desenvolvimento de medicamentos.

Na etapa pré-clínica são realizadas pesquisas em modelos celulares e em animais de laboratório, nos quais são realizados testes com a NEM a fim de avaliar o perfil de segurança preliminar e a dose inicial para as primeiras pesquisas envolvendo seres humanos. Os estudos pré-clínicos podem incluir informações sobre toxicologia, carcinogenicidade, farmacologia e farmacocinética, visando subsidiar os ensaios clínicos (72). Ao final desses estudos, o desenvolvedor do medicamento submete a uma autoridade sanitária um relatório completo com os resultados dos testes e solicita a permissão para iniciar as pesquisas com seres humanos. Nos EUA, esse pedido é chamado de Novo Medicamento Investigacional (IND, do inglês *Investigational New Drug*) e é submetido à FDA (73). No Brasil, o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) é o compilado de documentos a ser submetido à Anvisa para avaliação das etapas de desenvolvimento clínico do medicamento (74).

Por definição, estudos clínicos abarcam os estudos observacionais e os estudos intervencionais (ensaios clínicos) (75). Nessa mesma linha, de acordo com o Plano de Ação de Pesquisa Clínica no Brasil, pode-se dizer que o termo “pesquisa clínica” adotado no referido Plano assume definição semelhante ao estudo clínico,

uma vez que compreende uma série de pesquisas realizadas com seres humanos, direta ou indiretamente, entre as quais o ensaio clínico é um tipo particular de estudo em que há intervenção direta dos pesquisadores (76).

Ensaio clínico é o padrão-ouro para avaliar a eficácia de uma ou mais intervenções em saúde, sejam elas medicamentos com a finalidade diagnóstica, preventiva ou terapêutica, dispositivos, procedimentos, mudanças comportamentais, entre outras intervenções. Uma definição sintética de ensaio clínico refere-se ao “estudo prospectivo comparando o efeito e o valor da(s) intervenção(ões) contra um controle em seres humanos” (77).

O Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (*International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE*) define ensaio clínico como qualquer projeto de pesquisa que designa prospectivamente pessoas ou um grupo de pessoas a uma intervenção, com ou sem comparação simultânea ou grupos de controle, para estudar a relação de causa e efeito entre uma intervenção relacionada à saúde e um resultado em saúde (78). Essa definição é muito semelhante ao conceito adotado pela OMS, também se referindo aos ensaios clínicos como ensaios de intervenção, que incluem como objeto de estudo medicamentos, procedimentos cirúrgicos, dispositivos, tratamentos comportamentais, cuidados preventivos, entre outros. Classicamente, a definição contempla os ensaios clínicos de fase I a IV (79), descritos a seguir.

O principal regulamento internacional sobre ensaios clínicos é emitido pelo *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH). Na diretriz denominada “E8(R1)” estão descritos os princípios e as práticas internacionalmente aceitos para o projeto e a realização de estudos clínicos realizados durante o ciclo de vida do produto, as orientações sobre qualidade, planejamento e gerenciamento do estudo (72). Entretanto, para fins do presente capítulo, importa mencionar a existência do documento e extrair dele as características principais de cada fase das pesquisas pré-clínica e clínica.

O principal objetivo dos ensaios de fase I consiste em avaliar o perfil de segurança do medicamento em seres humanos saudáveis, geralmente em homens adultos. Nessa fase são coletados dados sobre a farmacocinética do medicamento, com vistas a especificar a dose e o seu regime de administração. A partir de dados obtidos na fase pré-clínica, estimam-se parâmetros da dose inicial para a primeira fase da pesquisa clínica. São investigados, por exemplo, diferenças entre as vias de

administração, formulações da NEM, influência da alimentação na absorção oral e possíveis interações medicamentosas. Em certos casos, a depender dos estudos preliminares pré-clínicos, a exemplo de preocupações quanto à toxicidade, estes medicamentos podem ser testados em indivíduos com a doença para a qual se investiga um tratamento (câncer, por exemplo) (71,80).

O delineamento dos ensaios de fase I depende do objetivo do estudo e do tipo de medicamento. Podem ser ou não randomizados e cegos. A coleta de dados farmacocinéticos deve ser suficiente para subsidiar o desenvolvimento do ensaio de fase II. Ao avaliar a tolerância e a toxicidade da NEM, obtêm-se a dose máxima tolerável, a partir do desenho de escalonamento de dose. É possível, de forma secundária, que sejam investigados dados sobre farmacodinâmica (71,77).

Nos ensaios de fase I, o número de voluntários é limitado (entre 20 a 100 indivíduos), especialmente em decorrência das preocupações relativas à segurança, da baixa variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos entre indivíduos adultos saudáveis e da falta de benefício terapêutico nesses voluntários saudáveis. A partir dessas pesquisas com pacientes, também é levada em consideração a possibilidade de um benefício clínico para aqueles que se encontram em estágios avançados da doença e com limitadas alternativas terapêuticas, como o caso da oncologia, por exemplo (66,71).

A fase II também é chamada de fase de desenvolvimento exploratório terapêutico e os voluntários de pesquisa são pacientes que possuem determinada condição clínica. Nessa fase, busca-se demonstrar as evidências de eficácia que irão subsidiar os ensaios confirmatórios de eficácia (fase III). Também são elucidados aspectos da relação farmacocinética e farmacodinâmica, estudados e definidos os regimes de dose e a população-alvo, bem como avaliada a segurança a curto prazo (66,77,81).

Em termos de duração, são relativamente curtos e envolvem menos pacientes (entre 100 a 300 voluntários). Pode ser dividido em fase IIa (inicial) e fase IIb (posterior), com o intuito de alterar os objetivos em cada uma das subfases. Com o aprofundamento da investigação da NEM, são definidas a dose inicial, a dose de manutenção, a dose máxima tolerada, o intervalo entre as doses, a duração do tratamento e o padrão da dose-resposta (regime de dose e seu efeito). A fim de aumentar as taxas de sucesso dos ensaios de fase III, busca-se definir na fase II, com

o maior grau de certeza possível, o melhor regime de dose seguro e eficaz para a população de pacientes (81).

Frequentemente são utilizados marcadores de eficácia substitutos (ou desfechos substitutos), empregando-se racional e correlação com desfechos clínicos bem demonstrados na literatura científica. Os desfechos clínicos representam mudanças diretas na saúde, induzidas exclusivamente pela ação do medicamento em estudo e fornecem as melhores evidências para embasar e orientar a sua adoção para fins de intervenção em saúde. Já os desfechos substitutos geralmente são definidos por medidas laboratoriais e fisiológicas e que predizem de forma consistente o desfecho clínico. Em função de serem mais práticos e de menor custo, os desfechos substitutos são muito empregados nos ensaios de fase I e II. A medida da pressão arterial, por exemplo, é um exemplo de marcador substituto bem conhecido para desfechos clínicos nas doenças cardiovasculares (71,77,82).

Denominados pelo ICH de ensaios confirmatórios, os ensaios de fase III buscam confirmar a eficácia e a segurança do medicamento. Também são denominados de estudos pivotais. São realizados com centenas a milhares de pacientes, geralmente em diversos centros de pesquisa (multicêntrico). A partir de uma amostra de voluntários maior que o ensaio de fase II, são coletadas evidências sobre os parâmetros do medicamento em subpopulações de pacientes (populações em faixas etárias variadas, com comorbidades e com perfis genéticos diversos, por exemplo), o que possibilita descrever a razão de risco-benefício entre os diferentes tipos de pacientes. O delineamento mais utilizado é o de superioridade e que busca demonstrar que o medicamento é superior ao controle (placebo ou terapia padrão) (66,83).

Tendo sido demonstrada a segurança e a eficácia da molécula nos ensaios e, juntamente com os dados sobre a qualidade dos processos de desenvolvimento farmacêutico, em acordo com as boas práticas, o consolidado de documentos é submetido para avaliação das autoridades sanitárias. No Brasil, o registro de medicamentos está regulamentado pela Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e pelo Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013, que regulamenta a referida lei. Com a criação da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, compete à Anvisa conceder o registro, de acordo com requisitos definidos em RDC para cada tipo de medicamento. Podem ser citadas a RDC nº 200/2017, para os medicamentos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares; a RDC nº 55/2010,

para produtos biológicos; a RDC nº 26/2014, para medicamentos fitoterápicos; entre outras.

Concedida a aprovação sanitária, prosseguem-se com os estudos de fase IV para monitorar, no médio e longo prazo, os efeitos do novo medicamento na população. Denominados de estudos de pós-comercialização, por meio deles são gerados mais dados de segurança e efetividade em cenários de mundo real. Nesse âmbito, a farmacovigilância faz parte dos estudos de monitoramento. Também podem ser desenhados estudos de efetividade comparativa entre opções terapêuticas, a fim de responder a perguntas de pesquisa ou mesmo lacunas na prática clínica. Esses estudos podem contribuir com as avaliações de tecnologias em saúde, como também para motivar a pesquisa e o desenvolvimento de novos medicamentos (84).

De acordo com Kimmitt *et al.* (2020) (69), são mais comuns de se encontrar na literatura os trabalhos que avaliaram as taxas de sucesso nas respectivas fases da pesquisa pré-clínica e clínica, quando em comparação aos estudos que mensuraram o tempo gasto em tais fases. É mais frequente entre os trabalhos taxas de sucesso de uma NEM entre 8 a 12%, desde as fases iniciais da pesquisa até a aprovação sanitária (16–18). A seguir, estão detalhadas as taxas de sucesso em cada fase, quando detalhadas pelos autores.

Em artigo publicado recentemente, Pammolli *et al.* (2020) (67) investigaram cerca de 50.000 projetos de desenvolvimento de fármacos nos Estados Unidos, Europa e Japão, a partir do acesso à base de dados proprietária *R&D Focus*®. Os percentuais de sucesso encontrados para o período de 2010 a 2013 foram: Pré-clínica: 10,5%; fase I: 44,5%; fase II: 19,6%; fase III: 31,2%, registro sanitário: 71,3%. Já Wong *et al.* (2019) (17) utilizaram a abordagem de *big data* a partir de 406.038 pontos de dados oriundos da base de dados prioritária *Citeline*®, no período de 2000 a 2015. Os autores chegaram aos seguintes percentuais de sucesso: 66,4% para fase I; 48,6% para fase II e 59% para fase III.

DiMasi *et al.* (2016) (16) partiram de análise de base de dados proprietária do *Tufts Center for the Study of Drug Development*, com dados de 1.442 moléculas de 50 grandes empresas farmacêuticas. Os percentuais de sucesso encontrados foram: 59,5% para fase I, 35,5% para fase II, 61,9% para fase III e 90,5% para o registro sanitário. Da fase I até o registro sanitário, a probabilidade de sucesso estimada foi 11,83%. Outros dois trabalhos, realizados na década de 2000, encontraram percentuais relativamente maiores. Paul *et al.* (2010) (18), utilizando dados de 13

companhias farmacêuticas, encontrou as taxas de sucesso de 69%, 54%, 34% e 70%, respectivamente para as fase pré-clínica, I, II e III. No trabalho de Abrantes-Metz e colaboradores (2004) (68), em que se investigou dados de 27.987 moléculas entre 1980 e 2004, os percentuais de sucesso foram 80,7%, 57,7% e 56,7% para as fase I, II e III, respectivamente.

Quanto aos tempos mensurados para cada etapa, sabe-se que a maior duração ocorre nos ensaios de fase III, superior a 30 meses. Entre os trabalhos que investigaram o tempo gasto por fase, podem ser elencados os seguintes prazos (em meses) identificados para a execução das fases I, II e III, respectivamente: 22,1, 34,0 e 44,9 (68); 18, 30 e 30 (18); 33,1, 37,9 e 45,1 (16); 19,2, 34,8 e 45,6 (17) e 5, 23 e 34 (67).

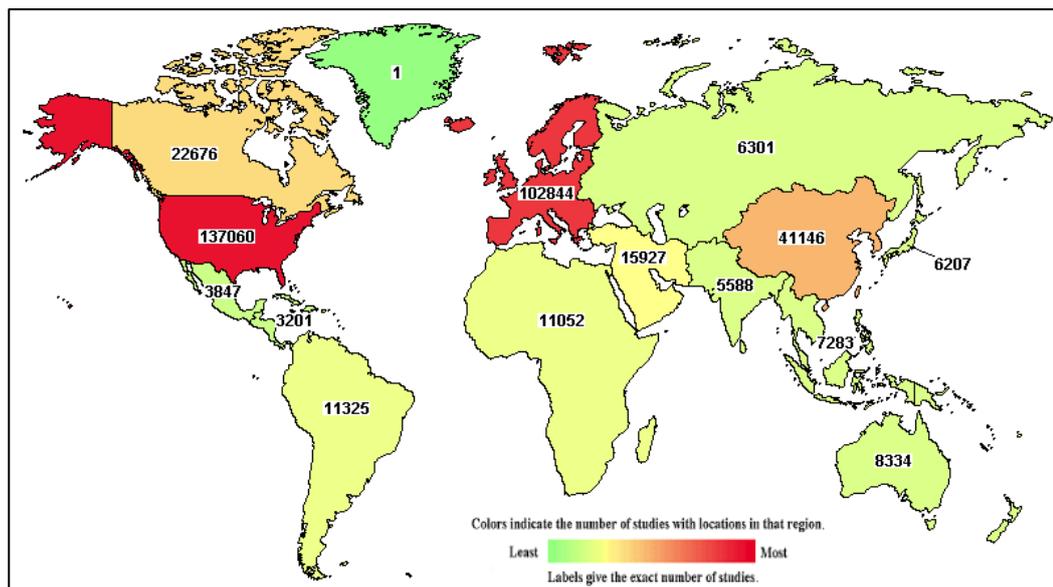
Conforme discussão na literatura sobre os tempos gastos nas fases dos ensaios clínicos, há lacuna importante de informações sobre a realização ou não da investigação da molécula na fase clínica. Se não é possível procurar, de forma inequívoca, atualizada e aberta, os ensaios planejados ou em execução, fica complexa a estimativa de prazos gasto nessas etapas. De acordo com a OMS, “o registro de todos os ensaios clínicos de intervenção é uma responsabilidade científica, ética e moral” (85). Essa responsabilidade também está endossada na Declaração de Helsinki que, em 2008, foi atualizada na 59ª Assembleia Geral da *World Medical Association* (WMA) para incorporar conteúdo específico sobre o dever de registrar o ensaio clínico em uma base de dados acessível publicamente. Feito o registro, só então é permitido iniciar o recrutamento de participantes de pesquisa (86). A OMS também reafirma a necessidade de atualização constante do registro do ensaio clínico, sempre que houver alterações no estudo, incluindo as atualizações sobre a conclusão do recrutamento (85).

Decorrente da Assembleia Mundial da Saúde em 2005, a OMS emitiu uma resolução (87) para mobilizar a comunidade científica, sociedade civil, governos e iniciativas privadas para que todos os ensaios clínicos de intervenção passassem a ser registrados de forma inequívoca e que houvesse um ponto único de acesso para os ensaios registrados nas diversas plataformas. Para tanto, a Organização estabeleceu a *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP), plataforma que reúne as informações dos registros de ensaios clínicos inseridos nas plataformas que compõem a rede das plataformas em que são registrados os estudos. Além disso,

também ficou estabelecida, a partir da ICTRP, uma série de padronizações das informações que devem constar no registro.

Atualmente, no âmbito das plataformas *online* de registro de ensaios clínicos, são disponibilizados campos específicos para o desenvolvedor cadastrar uma série de informações sobre o estudo que será desenvolvido, como, por exemplo, fase da pesquisa clínica, população do estudo, molécula a ser testada (e suas informações completas sobre posologia, comparador ou placebo, entre outras), desfechos primário e secundários a serem mensurados, número de voluntários de pesquisa que o estudo pretende recrutar, prazos para início e término do estudo, centro(s) de pesquisa participante(s), entre outras.

A plataforma mais conhecida e com maior número de registros do mundo é a *ClinicalTrials.gov* (CT.gov) (88). Lançada em 2000, a CT.gov foi desenvolvida pela *National Library of Medicine* (NLM), vinculada ao *National Institutes of Health* (NIH) dos EUA (89). Na data de 27/11/2020, o CT.gov indicava a existência de mais de 359 mil registros de estudos em 219 países. Desse número, em 7.846 registros constava o Brasil como país da localização do estudo (90). Na figura 3, é possível verificar uma distribuição geográfica desses registros, notadamente concentrados nos Estados Unidos e no continente Europeu. Outras plataformas que reúnem grande número de registros são a *Chinese Clinical Trial Register* (ChiCTR) (91) e a *European Union Clinical Trials Register* (92). O Brasil também possui uma plataforma, denominada Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC).



Fonte: ClinicalTrials.gov (88). Acesso em 27/11/2020.

Figura 4 – Mapa com distribuição quantitativa de todos os estudos registrados no ClinicalTrials.gov.

Apesar das normas éticas definirem que o recrutamento de voluntários só pode ser realizado após o registro do ensaio, trabalhos têm revelado expressivos percentuais de ensaios que iniciaram o recrutamento antes de o devido registro: no estudo de Huisken et al. (2020) (93), 40% (68/168) dos ensaios holandeses tiveram data de registro após a data de inclusão do primeiro voluntário; no estudo de Strzebonska et al. (2020) (76), com ensaios na Polônia, esse percentual foi 45,4% (138/305 ensaios); e no de Wieschowski et al. (2019) (94), na Alemanha, 72% (1.528 /2.132 ensaios).

No Brasil, para que um ensaio clínico com a finalidade de subsidiar o registro sanitário de medicamentos possa começar, é necessário ter as aprovações ética e sanitária, respectivamente pelo Sistema CEP/CONEP (Comitê de Ética em Pesquisa/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) e pela Anvisa. Tais aprovações estão previstas na Resolução CNS/MS nº 466/2012, que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos, e na RDC Anvisa nº 9/2015, que trata da realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Também podem ser citadas a RDC nº 204/2017, que estabelece os requisitos para o enquadramento prioritário de análise, e a nº 205/2017, que versa sobre o procedimento especial para ensaios, Boas Práticas de Fabricação (BPF) e registro de medicamentos para doenças raras.

Conforme a RDC nº 9/2015, a Anvisa possui um prazo de 90 dias corridos para avaliar o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM)<sup>1</sup> (situação designada no relatório de “Não exceção”). Caso não haja manifestação a Anvisa nesse prazo, o ensaio clínico pode ser iniciado, desde que tenha recebido a aprovação ética. Excetuam-se a esse prazo geral os ensaios clínicos com desenvolvimento nacional, os ensaios com produtos biológicos e os ensaios de fase I e II (o relatório rotula essas situações como “Exceção”). Nessas situações, o prazo para avaliação é até 180 dias e o ensaio somente poderá ser iniciado após aprovação da Anvisa (74). Há, ainda, situações enquadradas como prioritárias pelas RDC nº 204/2017 e RDC nº 205/2017, nas quais o prazo para primeira manifestação da Anvisa é de 45 dias para medicamento novo com todas as etapas de produção realizadas no Brasil, medicamento integrante do Programa Nacional de Imunizações e medicamento integrante da lista de produtos estratégicos, no âmbito do programa de parceria para o desenvolvimento produtivo (PDP), do Ministério da Saúde (95); e prazo de 30 dias para conclusão da análise de medicamento para doença rara (96).

O relatório de atividades do ano de 2019 da Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (Copec) (97), da Anvisa, informa que 57 novas petições de DDCM foram submetidas à Agência naquele ano, ao passo que foram concluídas 92 petições. A categoria do medicamento (biológico, sintético ou semissintético, fitoterápico ou radiofármaco) e o status regulatório são fatores que impactam no nível de complexidade e tempo necessário para a análise do DDCM. Das 92 petições concluídas, 54 (59%) corresponderam a medicamentos sintéticos, 37 (40%) a biológicos e 1 (1%) a fitoterápicos. Sobre o status regulatório, 66 (72%) referiram-se a moléculas novas e sem registro. As demais possuíam registro no Brasil e no exterior (11; 12%), registro no exterior (12; 13%) e registro apenas no Brasil (3; 3%). Das 73 petições deferidas, 21 (29%) atenderam a critérios de priorização.

Ainda sobre os dados do relatório da Copec/Anvisa, é apresentado o tempo total de análise<sup>2</sup> em cada situação, a saber: Exceção: 288 dias (9,6 meses); Não

---

<sup>1</sup> Na definição da RDC nº 9/2015, DDCM é o “compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de um medicamento experimental visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pós-registro do referido produto” (74).

<sup>2</sup> De acordo com o Relatório da Copec de 2019, “corresponde à soma do tempo gasto pela Anvisa, que compreende ao tempo de fila (data de entrada na agência até a data de início de análise), somado ao tempo de análise efetiva e o tempo gasto pela empresa para cumprimento de exigências, quando for o caso” (97).

exceção: 208 dias (6,9 meses); medicamentos com priorização pela RDC nº 204/2017: 176 dias (5,9 meses); e medicamentos com priorização pela RDC nº 205/2017 (doenças raras): 117 dias (3,9 meses). Um fator que é trazido pela RDC nº 205/2017 é a não obrigação da submissão do parecer com a aprovação ética como requisito dos documentos para a petição. Com isso, podem ocorrer em paralelo as etapas de submissão e análise ética e sanitária, com o objetivo de otimizar tempo e possibilitar o início do ensaio clínico de forma mais célere.

A literatura aponta que o Brasil possui arcabouço ético e regulatório bem definidos, alinhados a padrões internacionais e em constante aperfeiçoamento. Apesar disso, há queixas quanto à morosidade para as aprovações, o que pode inviabilizar novos estudos, diminuir o interesse pelo Brasil para inclusão em estudos multicêntricos e atrasar o início dos estudos planejados (98–100). A Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma), entidade do setor farmacêutico, aponta algumas barreiras para o avanço da pesquisa clínica no Brasil. Em seu relatório (99) sobre a importância da Pesquisa Clínica para o país, a entidade argumenta que, no Brasil, os tempos necessários para a aprovação sanitária e ética de um protocolo de pesquisa ainda são longos, quando comparados a países como os Estados Unidos, Argentina e Polônia. A Associação alega que, em 2018, a mediana dos tempos reais para aprovação de estudos clínicos no Brasil foi de 215 dias, considerando todas etapas e instâncias envolvidas. Em 2017 e 2016, esses números foram 139 e 170, respectivamente. Considerando a mesma série temporal (2018, 2017 e 2016), a mediana nos Estados Unidos foi de 32, 28 e 29 dias; na Argentina, 113, 164 e 228 dias; e na Polônia, 62, 63 e 62 dias, respectivamente. Destaca-se que grande parcela das análises da referida publicação teve como fonte dados não publicados e fornecidos pela empresa internacional de consultoria em saúde IQVIA.

Outras barreiras apontadas pela Interfarma (99) incluem a necessidade de dupla análise ética nas áreas temáticas especiais (por exemplo, as pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil), realizada pelos Comitês de Ética em Pesquisa e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa; o déficit de recursos humanos no regulador sanitário (Anvisa); a concentração dos estudos clínicos nas regiões Sul e Sudeste e a exigência do fornecimento do medicamento investigacional após o estudo clínico, hoje regulamentado pela Resolução CNS/MS nº 466/2012. Sobre o fornecimento de medicamento pós-estudo, a Associação alega que tal responsabilidade deveria ser compartilhada entre o patrocinador e o governo, e

não unilateralmente pela indústria. Além disso, a Interfarma utiliza como exemplo o caso das doenças raras, justificando que a população-alvo é extremamente restrita e que tal fornecimento “abrangente” poderia inviabilizar comercialmente o lançamento do produto no mercado brasileiro.

O fator “tempo para aprovação” do ensaio clínico também é apontado como crítico por Bataglia e colaboradores (2020) (100). Ao compararem a regulamentação de ensaios clínicos no Brasil, Canadá, Índia e União Europeia, os autores verificaram que o tempo mínimo para aprovação sanitária no Brasil (180 dias) é muito superior ao da União Europeia e Canadá (ambos de 30 dias). Um longo prazo para aprovação de ensaios clínicos é considerado um entrave, já que pode aumentar o risco geral associado ao processo de pesquisa e desenvolvimento, além de desestimular o investimento e a realização da pesquisa clínica no Brasil (99,100).

Em um estudo observacional que identificou as tendências nas aprovações de medicamentos pela FDA por quase duas décadas (2000 a 2017), constatou-se que o uso de programas *fast track*, de aprovação acelerada e de revisão prioritária aumentou constantemente desde 2000. Dentre todas as classes terapêuticas, a da terapêutica do câncer foi a que mais se beneficiou com esses mecanismos (101).

Ao tomar o exemplo no desenvolvimento de medicamentos em T1, ele deveria ter a medida suficiente para cumprir plenamente as etapas e os aspectos necessários à demonstração de sua eficácia e segurança, observando a legislação vigente. Assim, tempos excedentes não seriam desejáveis, uma vez que haveria a demora na disponibilização de tal tecnologia à sociedade. Acompanhando o dinamismo da ciência e tecnologia, novos campos do conhecimento têm criado perspectivas para o aprimoramento do processo de pesquisa e desenvolvimento, a fim de encurtar os prazos e aumentar as probabilidades de sucesso. Podem ser citados a medicina de precisão, o *big data*, o *machine learning*, as evidências de mundo real, a genômica e os avanços nas ciências “ômicas” (transcriptômica, proteômica, metabolômica, etc.), entre outros (79).

### **3.2.2. Da Divulgação ou Publicação dos Resultados de Ensaio Clínicos**

Publicar os resultados de pesquisas científicas pode ser uma atividade árdua e morosa, mesmo para pesquisadores experientes. No caso particular dos resultados de ensaios clínicos, a publicação é considerada uma conduta moral e científica

(102,103). Em 2015, por meio de seu posicionamento sobre a divulgação pública de resultados de ensaios clínicos, a OMS preconizou que tais resultados fossem submetidos a periódicos revisados por pares em até 12 meses após a conclusão do estudo, com vistas a serem publicados em até 24 meses da conclusão do estudo<sup>3</sup> (85). Esse posicionamento da OMS atualiza a sua recomendação publicada em 2005, a qual preconizava a necessidade de realizar o registro de todos os ensaios de intervenção. Além disso, expande o chamamento para requerer a atenção dos pesquisadores quanto aos imperativos éticos da disponibilização de resultados, convocando-os a reportar, inclusive, os resultados de estudos antigos (104). O dever de publicar os resultados dos ensaios clínicos também está expresso na última atualização da Declaração de Helsinki, ocorrida em 2013 (105).

Desde o ECR realizado em 1948 com a estreptomicina para tratamento de tuberculose pulmonar, estima-se que ao menos 1 milhão de ensaios controlados deveriam ter sido conduzidos até 2003. Também estimou-se que apenas metade teriam reportado seus resultados (106). Comunicar o que foi encontrado, independentemente de o resultado ser favorável à intervenção ou ao controle, é importante e necessário por diversas perspectivas. Entre elas, podem ser mencionadas a exposição desnecessária de participantes a intervenções que já se revelaram eficazes em estudos anteriores (85,103,107); a redução ou minimização do viés de relato seletivo da publicação de resultados apenas positivos ou estatisticamente significativos em favor da intervenção (108–111); o potencial para contribuir com a otimização de recursos destinados ao fomento de pesquisas, ao evitar o financiamento de pesquisas para as quais há evidências de que determinado produto investigacional não possui eficácia (103); subsidia especialmente o campo da Avaliação de Tecnologias em Saúde, seja na adoção ou não de tecnologias e na elaboração de diretrizes clínicas (ATS) (112,113); de forma geral, a geração de dados e informações que podem ser usados nos processos que informam a tomada de decisão na clínica e na gestão (19,103,113).

A publicação de resultados pode subsidiar a realização de novos ensaios clínicos, sejam com a mesma molécula ou com outras da classe farmacológica ou classe terapêuticas (94). Mesmo que no contexto individual a intervenção estudada

---

<sup>3</sup> De acordo com a OMS (79), a conclusão do estudo é a “data em que os dados finais de um estudo clínico foram coletados (comumente referida como “último sujeito, última visita” (p.28) (tradução livre). Ainda, refere-se à data final da coleta de dados a medida do desfecho primário.

revele-se ineficaz ou insegura, a publicação dos resultados vai ao encontro dos princípios bioéticos da autonomia, não-maleficência, beneficência, justiça e equidade, uma vez que as informações geradas na pesquisa podem avançar em determinado campo do conhecimento ou responder a lacunas assistenciais importantes (86).

O atraso ou a falta da publicação dos resultados pode impactar na assistência em saúde, situação na qual novos conhecimentos deixam de vir a público para subsidiar as decisões clínicas e de gestão. Limita-se, pois, a realização de avaliações de tecnologias e revisões sistemáticas com a totalidade das evidências (114). Na clínica, por exemplo, citam-se o uso de medicamentos sem benefício ou a falta do seu uso quando há evidências de benefício; na gestão, a alocação de recursos para intervenções ineficazes. Assim, impacta sobremaneira e diretamente a vida de participantes de pesquisa pois, em certos casos, podem ser expostos desnecessariamente aos riscos inerentes dos ensaios de intervenção (115).

Mesmo antes da existência de normativas que exigem o registro dos ensaios, como também daquelas que endossam a conduta moral e ética da publicação dos resultados dos ensaios, a literatura (106,116,117) já registrava casos nos quais a demora na publicização de resultados tenha resultado em danos graves à saúde das pessoas. Por exemplo, Dickersin et al. (2003) (106) cita a estimativa de que entre 20.000 e 75.000 pessoas teriam morrido na década de 1980, nos Estados Unidos, por conta do uso inapropriado de antiarrítmicos para prevenção secundária de infarto do miocárdio. Esse mesmo exemplo foi usado por Berlin et al. (2005) (111) em artigo de revisão que trata de relatos seletivos, viés de publicação e ensaios clínicos. Naquela ocasião, em 1983, revisão sistemática com meta-análise de resultados de 13 ensaios clínicos já revelava maior número de mortes no grupo tratado com determinados antiarrítmicos. Ainda assim, a conduta clínica continuava na direção contrária das evidências e, além disso, mais de 50 ensaios teriam sido conduzidos com a finalidade de avaliar algo cujo conjunto de evidências revelava que a intervenção não era eficaz. De acordo com os autores, os efeitos observados não teriam sido grandes o suficiente para a mudança da prática clínica e até mesmo a realização de mais ensaios. O livro *Deadly Medicine: Why Tens of Thousands of Heart Patients Died in America's Worst Drug Disaster* narra e analisa esse caso de muita repercussão nos Estados Unidos (106,111).

Outro exemplo cuja não publicação dos resultados teve efeito na conduta clínica refere-se ao emprego do piracetam na terapêutica do AVC isquêmico agudo.

De acordo com o relato de Prasad (2008) (118), piracetam foi aprovado em alguns países<sup>4</sup> para a referida indicação, tomando por base uma análise *post hoc* de subgrupo do estudo *Piracetam Acute Stroke Study* (PASS) (119), publicado em 1997. A partir das conclusões desse estudo, um novo estudo foi planejado, o PASS II – randomizado, controlado por placebo e multicêntrico, a fim de confirmar a hipótese levantada com os resultados da análise de subgrupo. Esse estudo, porém, não teve seus resultados divulgados, fato esse que Prasad (2008) sugere que os resultados não teriam confirmado a eficácia de piracetam para aquela indicação. Em 2006, foi publicada uma revisão sistemática Cochrane (120) que avaliou os efeitos do piracetam na indicação em questão. A conclusão da revisão foi no sentido que haveria alguma sugestão do efeito desfavorável do piracetam na morte prematura, mas que esse resultado poderia ser causado pelas diferenças basais da classificação de gravidade do AVC nos ensaios. Além disso, os autores também informam que faltariam evidências suficientes para avaliar tais efeitos. Vale frisar que a revisão sistemática não conseguiu incluir os resultados do estudo PASS II, uma vez que não estavam disponíveis. Os autores entraram em contato com a companhia farmacêutica que possuía os resultados interinos, porém o pedido foi negado.

Quanto à publicação de resultados na área de AVC, Sanossian et al. (2006) (121) monitoraram os trabalhos que foram apresentados em pôster ou na modalidade oral na conferência mais importante dos EUA sobre o assunto, a *International Stroke Conference*, edição realizada em 2000. Após 5 anos do evento, os autores encontraram que 1 em cada 3 trabalhos permanece sem publicação em revistas científicas revisadas por pares.

Baixos percentuais de publicação de resultados de ensaios clínicos são frequentemente relatados na literatura. Nos ensaios pediátricos, por exemplo, trabalho de Pica et al. (2016) (122) realizou levantamento de todos os ECR registrados no CT.gov entre 2008 e 2010. Foi constatado que 136 dos 455 ensaios concluídos (29,8%) não foram publicados, considerando um prazo médio de 58 meses após a data de conclusão do ensaio. Dos trabalhos não publicados, 42 (31%) postaram resultados no CT.gov. Nos ensaios clínicos com Alzheimer registrados no CT.gov em 1995, verificou-se que 17% (127/744) dos ensaios foram encerrados precocemente, ao passo que 73% (450/617) dos estudos concluídos não foram publicados (123).

---

<sup>4</sup> Segundo o autor, “principalmente países em desenvolvimento, como a Índia” (tradução livre). No Brasil, na bula do medicamento referência Nootropil não consta a indicação para AVC.

Como exemplos adicionais, estão dispostos no quadro a seguir alguns estudos que avaliaram o percentual de publicação de ensaios clínicos, realizados em diferentes contextos e épocas. Quando informado nos trabalhos, apresentou-se no quadro o percentual dos estudos que foram publicados no prazo de 24 meses após a sua conclusão, conforme preconizado pela OMS.

Quadro 2 – Características de estudos que avaliaram o percentual de ensaios clínicos publicados, conforme contextos e épocas.

<b>Autores</b>	<b>Ano da publicação</b>	<b>País</b>	<b>Contexto</b>	<b>% publicado com 24 meses</b>	<b>Outros % informados nos estudos</b>
von Elm et al. (124)	2008	Suíça	Todos os protocolos de ensaios clínicos randomizados com medicamentos (n=451) submetidos ao comitê de ética em pesquisa de um Hospital Universitário, de 1988 a 1998	N/I	52% dos ensaios tiveram um ou mais artigos publicados em periódicos, com buscas por artigos ocorrida até 2006
Jones et al. (125)	2013	Diversos	585 ensaios clínicos com pelo menos 500 participantes registrados prospectivamente em ClinicalTrials.gov e concluídos antes de janeiro de 2009	N/I	71% dos ensaios tiveram resultados publicados em periódicos, com tempo de observação de, no mínimo, 46 meses decorridos desde a conclusão do ensaio
Berendt et al. (126)	2016	Dinamarca	Todos os pedidos de ensaios clínicos acadêmicos de medicamentos (n=282) aprovados submetidos à Autoridade Dinamarquesa de Saúde e Medicamentos em 1999, 2001 e 2003	N/I	40% publicados, mínimo de 5 anos de acompanhamento
Brænd et al. (127)	2016	Noruega	Coorte de 10 anos de protocolos de submissões à Agência de Medicamentos Norueguesa, entre 1998–2007, totalizando 196 ensaios de medicamentos na prática da medicina geral	N/I	71% dos ensaios tiveram resultados publicados no período de observação entre 7 e 17 anos, contados a partir da aprovação do registro do medicamento.
Chen et al. (128)	2016	Estados Unidos	Todos os ensaios de intervenção concluídos entre 2007-2010 registrados no CT (n=4.347), provenientes de centros médicos acadêmicos	28,6%	56,5% dos ensaios tiveram resultados publicados em artigos, com tempo de observação até julho/2014

Continuação

<b>Autores</b>	<b>Ano da publicação</b>	<b>País</b>	<b>Contexto</b>	<b>% publicado com 24 meses</b>	<b>Outros % informados nos estudos</b>
			estadunidenses com 40 ou mais ensaios de intervenção registrados no CT		
Wieschowski et al. (94)	2019	Alemanha	Todos os ensaios clínicos de todos os centros médicos universitários alemães, concluídos entre 2009 e 2013 (n=1.457, 35% medicamentos)	39%	74% dos ensaios disseminaram resultados (publicação em periódico ou disponibilização de sumários no CT), com observação de mais de 6 anos após a conclusão do estudo
Strzebonska et al. (112)	2020	Polônia	Ensaio clínico em centros médicos acadêmicos poloneses concluídos entre 2009 e 2013 (n=305, 68,5% medicamentos)	40,3%	79,7% dos ensaios tiveram artigos publicados em periódicos; ao contabilizar a disponibilização de resultados resumidos no ClinicalTrials.gov chegou-se a 79,7%
Huiskens et al. (93)	2020	Países Baixos	Todos os ECR controlados, iniciados por investigadores holandeses, registrados na plataforma <i>Trial Register of The Netherlands</i> e que estavam com o status concluído em 2011 (n=168)	39%	77% dos ensaios tiveram resultados publicados em artigos, com tempo de observação até setembro/2016

Legendas: CT: ClinicalTrials.gov; N/I: Não informado. Fonte: Elaboração própria.

Especialmente em condições clínicas graves, nas quais o fator tempo é preponderante para a situação de saúde, o atraso na disponibilização de resultados de pesquisas clínicas pode impactar na qualidade de vida ou mesmo na sobrevivência dos pacientes. É o que Qunaj e colaboradores (2018) (115) evidenciaram em seu estudo, no qual foi mensurado o período de tempo entre os *press releases* de indústrias farmacêuticas que reportavam resultados de ensaios clínicos de fase III na área de oncologia, e a disponibilização de tais resultados na base do ClinicalTrials.gov ou em periódicos revisados por pares. Entre 2011 e 2016, foram coletados 100 *press releases* de 8 grandes companhias farmacêuticas que investigavam medicamentos

em oncologia. Cerca de 70% desses comunicados continham resultados positivos. Encontrou-se uma mediana de 300 dias para que os resultados estivessem disponíveis no ClinicalTrials.gov ou mesmo publicados em periódicos. Ao estratificarem por tipo de resultados, os autores constataram que resultados positivos foram reportados mais rapidamente que negativos (mediana de 272 dias [211-318] vs 407 dias [298-705], log-rank  $p < 0,001$  e IC 95%).

Mesmo a disponibilização dos resultados na seção específica das plataformas de registro de ensaios clínicos, pode ser muito aquém quando comparada à divulgação por meio de um artigo publicado em revista científica. Isso porque não há uma comparação com os demais trabalhos encontrados na literatura. Além disso, o formato das seções de resultados das plataformas pode ser de difícil manuseio e compreensão por diversos atores (sociedade civil, tomadores de decisão, pacientes e até mesmo profissionais de saúde e pesquisadores) (94). Outro fator a ser destacado é existência de discrepância entre os resultados disponibilizados nos artigos revisados por pares e aqueles que constam no CT.gov (115).

Considerando o cenário dos baixos percentuais de publicação, iniciativas *online* foram desenvolvidas a fim de divulgarem os percentuais de conformidade e publicação dos resultados de ensaios clínicos. A iniciativa *FDA Amendments Act (FDAAA) Trials Tracker* (129), desenvolvida pelo *Evidence Based Medicine DataLab* na Universidade de Oxford, monitora regularmente a conformidade dos relatos de resultados de ensaios clínicos disponíveis no CT.gov com os requisitos da FDA. Na data de 31/01/2021, a plataforma relatava a existência de 8.952 ensaios clínicos em seu banco de dados, dos quais 6.464 (72,2%) tinham reportado resultados. Outra iniciativa semelhante, a *European Union (EU) Trials Tracker* (130), desenvolvida pelo mesmo laboratório na Unidade de Oxford, utiliza o mesmo racional para exibir o percentual de ensaios clínicos registrados na *EU Clinical Trials* que reportaram resultados. Em 31/01/2021, a plataforma registrava 13.412 ensaios, para os quais 9.227 (68,8%) existiam resultados divulgados. Essas iniciativas somam-se à iniciativa global *All Trials Registered (AllTrials)* (131), a qual promove campanha para que todos os ensaios clínicos sejam registrados e tenham resultados reportados.

As iniciativas citadas anteriormente, inclusive, estão descritas em trabalhos publicados em revistas de alto impacto, como *The Lancet* e *The BMJ*. Podem ser citados os trabalhos de DeVito et al. (2020) (19) e Goldacre et al. (2018) (20), que analisaram tais dados com o recorte temporal à época da publicação. Os autores

encontram baixos percentuais de ensaios clínicos que reportaram resultados dentro de 1 ano após a conclusão do estudo, sendo 40,9% (1.722/4.209) na plataforma CT.gov e 49,5% (3.601/7.274) na EU *Clinical Trials Register*. Os autores discutem a necessidade de ação mais presente dos órgãos reguladores, com a finalidade de maior cumprimento e adesão às leis que determinam a disponibilização de resultados. Nesse caso específico, a lei norte-americana de 2007, que introduziu a *Food and Drug Administration Amendments Act* (FDAAA) (132,133), e o regulamento de 2012 da União Europeia (134) determinam que os patrocinadores postem nas respectivas plataformas, em até um ano, os resultados dos ensaios clínicos concluídos. A FDAAA, por exemplo, prevê sanções financeiras de US\$ 10.000 por dia, em caso de descumprimento.

Além da preocupação concernente à incompleta ou baixa publicização dos resultados de pesquisa, a literatura também menciona a presença de viés na publicação e relato seletivo. Estudos realizados nas décadas de 80 e 90 evidenciaram importantes vieses relacionados ao efeito dos resultados das pesquisas, ao verificarem que resultados com efeito positivo<sup>5</sup> em favor da intervenção eram publicados mais rapidamente que resultados nulos ou negativos (116,135–137). Revisão sistemática da Cochrane que incluiu 2 estudos com um total de 196 ensaios clínicos revelou que pouco mais da metade desse número teve resultados publicados na íntegra. Ademais, ensaios com resultados positivos foram publicados dentro de 4 a 5 anos, enquanto resultados negativos ou nulos foram publicados com 6 a 8 anos (138).

O viés de publicação já rendeu, e rende até hoje, editoriais de revistas científicas de alto impacto, tamanha a relevância e as influências desse fenômeno na produção do conhecimento. Exemplificando o caso da oncologia, na década de 1980, grandes revistas já publicaram trabalhos que descreviam o fenômeno, como é o caso de Simes (1986) (139). Passados mais de 30 anos, o assunto ainda estampa editoriais de revistas de alto impacto, como a *The Lancet Oncology* (140).

Como consequência do viés de publicação, a publicação seletiva de estudos com resultados positivos pode gerar influência na eficácia aparente de medicamentos. Esse é o caso apontado no estudo que analisou os dados de 74 dossiês de ensaios clínicos submetidos à FDA, referentes a 12 medicamentos antidepressivos registrados

---

<sup>5</sup> Resultado estatisticamente significativo em favor da intervenção/braço experimental.

pelo órgão entre 1987 e 2004. O trabalho comparou os relatos dos desfechos dos estudos publicados com as análises e decisões da FDA (se a direção dos resultados publicados estava em consonância ou não com a decisão da FDA, seja ela positiva, negativa ou questionável em relação ao benefício clínico do medicamento). Do total de dossiês, 23 (31%) não tiveram resultados publicados. Desse número, 16 (70%) estudos foram classificados pela FDA como resultados negativos, 6 (26%) como resultados questionáveis e apenas 1 (4%) tinha resultado positivo. Quando se analisa os resultados dos 51 estudos publicados, a situação se inverte, demonstrando a tendência da publicação de resultados positivos. Esses números e respectivos percentuais foram 37 (72%) estudos com resultados positivos, 6 (12%) questionáveis e 8 (16%) negativos (141).

Em uma coorte com 10 anos de análise dos protocolos de submissões de medicamentos à Agência de Medicamentos Norueguesa, entre 1998–2007, Brænd et al. (2016) (127) evidenciaram resultados estaticamente significativos em favor do medicamento investigado em 60% dos 134 artigos que apresentavam resultados dos ensaios clínicos. Apenas 0,7% dos trabalhos revelaram resultado estatisticamente significativo em favor do comparador. As conclusões dos artigos analisados na coorte foram favoráveis ao medicamento investigacional em 78% dos trabalhos, neutras em 16%, desfavoráveis em 3,7% e não declaradas claramente em 2,2% (SIC)<sup>6</sup>.

Conforme apontado anteriormente, se a maioria dos artigos que são publicados tende a apresentar resultados positivos, o viés de publicação pode distorcer o conjunto de evidências. Soma-se a essa preocupação o fato de não ser possível localizar alguns ensaios clínicos, uma vez que é relativamente recente a obrigatoriedade do registro. Nesses quesitos, a ciência e os pesquisadores podem ser colocados à prova e terem a sua confiança abalada, justamente pela promoção deliberada da não publicação de resultados negativos (103,110), pela sobrevalorização do efeito de intervenções ou mesmo pela geração de resultados falso-positivos ou falso-negativos (142). Assim, a integridade dos dados publicados pode ser questionada, situação que pode contribuir com a chamada crise da reprodutibilidade (143). Isso desencadeou o engajamento de diversos atores (profissionais, pesquisadores, tomadores de decisão, pacientes, entre outros) em prol do registro dos ensaios clínicos e da divulgação de seus resultados como forma de transparência da ciência (106).

---

<sup>6</sup> A soma dos percentuais equivale a 99,9%, conforme dados do artigo original.

Trabalho publicado em 1980 avaliou os resultados de ensaios clínicos que foram submetidos às autoridades sanitárias da Finlândia e Suécia nos anos de 1965, 1970, 1974 e 1975, como parte do pedido de registro de medicamentos. De acordo com a autora, a maioria dos estudos era de baixa qualidade e sem grupo controle. Muitos resultados não estavam publicados e, considerando as regras vigentes à época, tais dados eram classificados como documentos confidenciais e, portanto, estavam indisponíveis para a sociedade de uma forma geral, especialmente para os clínicos. A autora discorreu sobre os dados não divulgados de eventos adversos relacionados aos produtos investigacionais e apontou a necessidade de tornar público os resultados de ensaios clínicos (137). É digno de nota o fato de o trabalho ter sido publicado na seção “Temas Contemporâneos”, do periódico BMJ. Passados mais de 40 anos, os temas da falta de transparência e consistência dos trabalhos, bem como a necessidade de registro de ensaios e a publicação de resultados ainda estão atuais e muito discutidos na literatura (19,140,143–146).

Tema de editorial no *The Lancet Oncology* em 2019, a exigência do registro de ensaios clínicos e a transparência dos dados foram apontados, entre outras razões, como elementos imprescindíveis para “proteger os pacientes, proteger o financiamento da pesquisa e garantir um empreendimento científico aberto” (tradução livre) (140). No documento *Clinical Trial Transparency: A guide for policy makers* (147), elaborado pela TranspariMed<sup>7</sup> com o apoio de outras instituições, entre elas a Cochrane, são elencados os 5 pilares para a transparência dos ensaios clínicos, a saber: 1) Registro do ensaio clínico; 2) Disponibilização de resultados resumidos; 3) Disponibilização de resultados completos; 4) Publicação acadêmica e 5) Compartilhamento de dados individualizados de participantes.

A disponibilização dos resultados dos ensaios, com responsabilidade e transparência, tem sido cada vez mais apontadas nas agendas de órgãos governamentais (103,148), entidades do setor farmacêutico (149) – essa última, ainda que sob algumas críticas e ressalvas (150) – e instituições de pesquisa (113,151). A EMA, por exemplo, disponibiliza acesso a portal específico que reúne informações sobre ensaios clínicos e outras informações utilizadas no pleito do registro sanitário de medicamentos (152).

---

<sup>7</sup> De acordo a definição da instituição, trata-se de “uma iniciativa que trabalha para acabar com a distorção de evidências na medicina, desenvolvendo e promovendo soluções de políticas para melhorar a transparência dos ensaios clínicos” (tradução livre) (147).

No que tange à transparência de informações utilizadas pelas companhias farmacêuticas, particularmente aquelas envolvendo os ensaios clínicos que subsidiam o pleito de registro de medicamentos por autoridades sanitárias, estudos revelam que ainda há o que aperfeiçoar. Miller et al (2017) avaliaram a transparência das informações relativas aos novos medicamentos aprovados pela FDA em 2014, patrocinados por grandes indústrias farmacêuticas. Os autores observaram alto percentual de ensaios registrados (100%, variação interquartil 86% - 100%), com cerca de 80% (variação interquartil 70% - 100%) dos estudos publicados em 13 meses após a aprovação da FDA. Constatou-se maior transparência das informações relativas aos ensaios realizados com pacientes do que nos demais ensaios (146). Nessa mesma linha e com abordagem metodológica muito semelhante, neste caso avaliando os medicamentos de grandes indústria farmacêuticas que foram aprovados em 2015 pela FDA, também se verificou alto percentual de ensaios registrados (100%, variação interquartil 91 - 100%), ao passo que 45% (30-84%) foram publicados (145). Cabe pontuar que grandes patrocinadores são mais propensos a estarem em conformidade com os requisitos de registro e publicização de resultados em relação a outros grupos (empresas menores, instituições sem fins lucrativos, outros) (19,20).

Um estudo que determinou o intervalo de tempo entre o registro sanitário de novos medicamentos na União Europeia e as publicações dos resultados dos ensaios clínicos com controle ativo<sup>8</sup>, usados no processo de autorização, foi encontrado que 28% dos ensaios tiveram resultados publicados no momento da autorização sanitária. Ao todo, 116 ensaios para 42 novos medicamentos foram identificados entre 1999 e 2003. Transcorrido um ano da autorização sanitária, esse número foi para 59%, com dois anos, chegou-se a 78% e, após três anos, 83% (114).

Alguns trabalhos investigaram os fatores relacionados à descontinuação de ensaios clínicos e à publicação de resultados. Ensaios clínicos patrocinados pela indústria farmacêutica tiveram menor probabilidade de resultar em descontinuação quando comparados com os financiados pela academia (122,123). No quesito intervalo de tempo para publicação, trabalhos patrocinados pela indústria tiveram um tempo médio mais longo em comparação aos ensaios patrocinados pela academia (122). Comparador ativo, amostra grande, estudos multicêntricos e longo período de acompanhamento estiveram associados à maior chance de o trabalho ser publicado

---

<sup>8</sup> Isto é, desenho de estudo que utiliza um outro medicamento como controle em vez de placebo.

(20,127). A não-publicação foi mais comum nos ensaios financiados pela indústria farmacêutica (20,122,123,125) e, nos Estados Unidos, a não-publicação foi menos comum nos ensaios que receberam financiamento do NIH ou de outra fonte federal (125).

A respeito das razões pelas quais os resultados não são publicados em periódicos revisados por pares, revisão sistemática de Song e colaboradores (2014) (153), que incluiu inquéritos realizados junto a pesquisadores, identificou uma proporção mediana de 85% (55% a 100%) de não-submissão entre os trabalhos não publicados. As razões mais citadas pelos investigadores para não publicação, apresentadas em medianas, foram: falta de tempo ou baixa prioridade (33%), estudos incompletos (15%), estudo não conduzido para publicação (14%), manuscrito em preparação ou em revisão (12%), resultado sem importância ou negativo (12%), má qualidade do desenho do estudo (11%), medo de rejeição (12%), rejeição de periódicos (6%), problemas com autores (10%) e problemas com patrocinador/financiador (9%). Em geral, as frequências observadas não estiveram associadas à fonte dos estudos não publicados, desenho do estudo ou época em que a pesquisa foi realizada.

Com objetivos semelhantes ao trabalho de Song e colaboradores (2014) (153), revisão sistemática de 24 estudos encontrou os seguintes os motivos mais frequentes pelos quais os trabalhos apresentados em conferências biomédicas não haviam sido publicados como artigo completo: falta de tempo, falta de tempo e recursos, baixa prioridade, problemas com coautores, estudo não concluído, publicação completa como não sendo um objetivo, publicação não permitida pelo patrocinador, entre diversas outras. O percentual médio de publicação do trabalho completo foi de 55,9% (IC 95%: 54,8% - 56,9%), sendo 73,0% (IC 95%: 71,2% - 74,7%) quando o tipo da pesquisa referia-se a ensaios clínicos (154). Tais percentuais e motivos relatos pelos autores estão condizentes com os resultados encontrados na revisão sistemática de Song et al. (2014) (153).

Outras razões evidenciadas na literatura quanto à demora ou mesmo a falta de publicação dos resultados de ensaios clínicos são: o ensaio clínico ter começado antes do seu registro, descontinuação precoce ou adiamento da pesquisa (relacionada ou não à demora no recrutamento de participantes de pesquisa) ou rejeição dos manuscritos pelos periódicos (93). Existem, também, os atrasos deliberados da publicação, seja para resolver questões relacionadas ao pedido de

patente, para retardar a disseminação de resultados indesejados ou mesmo para resolver disputas sobre a propriedade intelectual (155).

Além da publicação e da transparência dos resultados, é de suma importância a consistência das publicações com o protocolo do estudo (126,146). Para tanto, as boas práticas devem ser aplicadas no planejamento, condução e divulgação dos resultados dos ensaios (102,156). Há guias que apresentam diretrizes para a boa redação e comunicação científica da pesquisa em saúde, que auxiliam tanto os autores a reportar as informações imprescindíveis da pesquisa quanto os editores no processo de revisão. O uso de guias de redação científica está associado a melhores relatos das pesquisas, pois contribuem com a qualidade e transparência da comunicação científica (157). No guia do ICMJE (78) é possível encontrar diretrizes e recomendações para elaborar, redigir, editar e publicar os trabalhos acadêmicos. Está disponível, inclusive, uma versão traduzida para o português (158). Destaca-se, ainda, a rede EQUATOR (*Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*), iniciativa internacional que reúne uma diversidade de diretrizes que orientam as boas práticas da investigação científica (159).

A diretriz que orienta o relato dos resultados dos ensaios clínicos é a CONSORT (*CONsolidated Standards of Reporting Trials*). Trata-se de um conjunto mínimo de recomendações baseadas em evidências científicas, onde estão apresentadas uma lista de verificação de 25 itens e um diagrama de fluxo. A diretriz apresenta um formato padronizado para auxiliar os autores a relatarem os achados. O objetivo é facilitar o relato completo e transparente, como também auxiliar interpretação dos resultados. A primeira versão da diretriz foi lançada em 1996, tendo sido atualizada em 2001 e 2010 (versão vigente). O sítio eletrônico também disponibiliza outras extensões da diretriz original para atender especificamente às particularidades metodológicas de alguns tipos de ensaios clínicos (160).

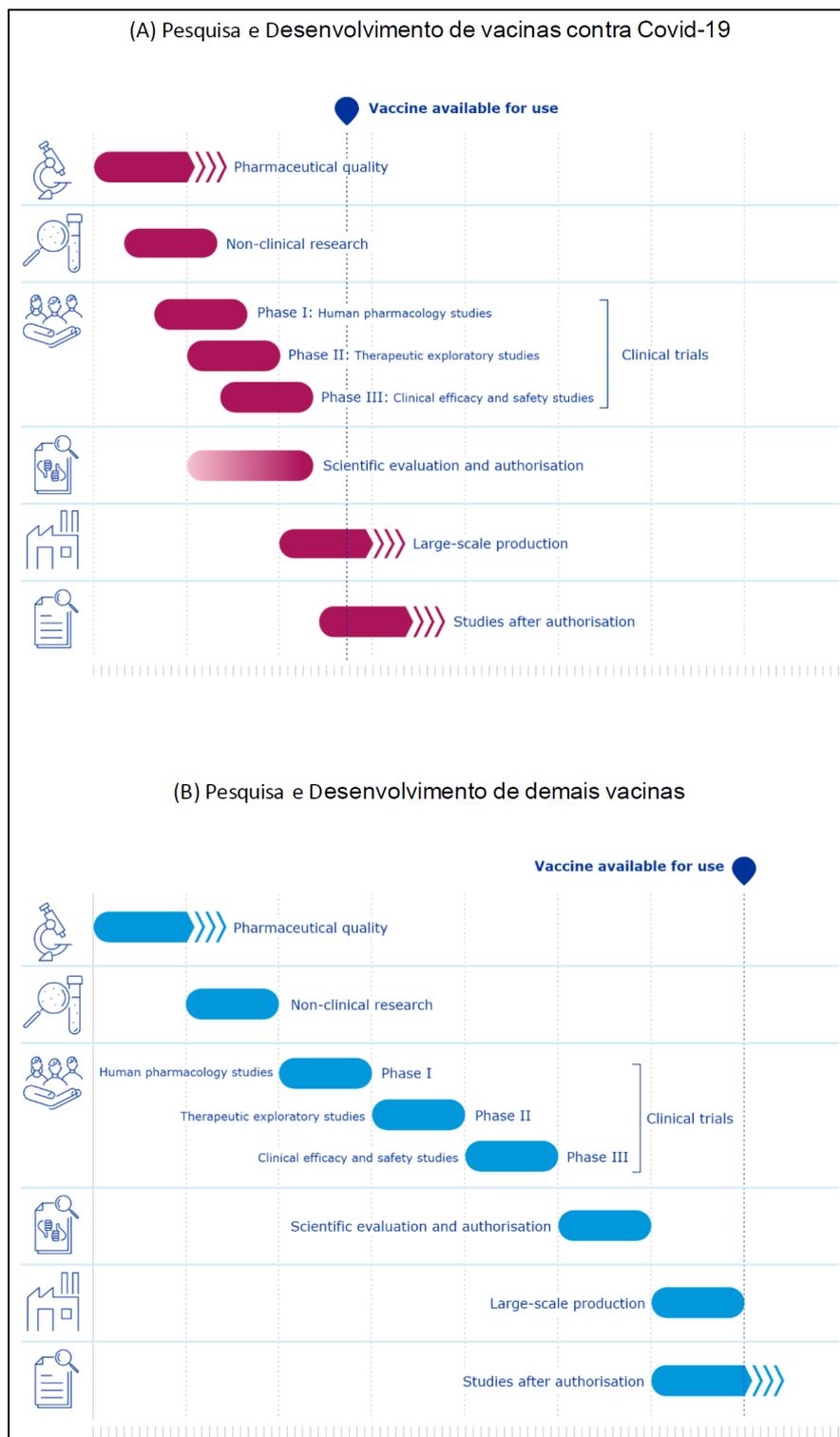
A ferramenta COBWEB, por exemplo, auxilia os pesquisadores ao fornecer *templates* padronizados, *checklists* e exemplos de textos que contemplam as informações necessárias e relevantes que devem estar presentes no relato dos achados de pesquisa (161). Há evidência proveniente de ECR que demonstrou que o uso da ferramenta pode melhorar a completude de informações em diversos domínios de um relato de ensaio clínico (162). Outros recursos que também podem auxiliar o processo de elaboração de manuscritos são cursos (163–165) e obras de referência (166) sobre a redação científica. O domínio desses conhecimentos, associado à

experiência dos pesquisadores com a arte da escrita científica, é elemento-chave para a produção de bons manuscritos, em tempo oportuno, e que atendam às boas práticas anteriormente citadas.

Diante dos longos prazos para que os resultados de ensaios clínicos possam vir a público, podem ser citados alguns meios para agilizar a sua divulgação, quer seja pelo uso de *preprints*, disponibilização dos principais achados na seção de resultados das plataformas de registro de ensaios clínicos e comunicação por meio de *press releases* (115). Destaca-se, também, o papel do processo editorial em revistas científicas, ao promover integridade e ética do conteúdo, justiça, utilidade e oportunidade da divulgação da ciência (167).

Durante a vigência da pandemia pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, presenciou-se a integração de diversos atores a fim de acelerar o desenvolvimento científico em busca de tratamentos, vacinas e outras medidas eficazes no combate à pandemia. Por exemplo, a EMA elaborou diversas diretrizes e guias com orientações que visam auxiliar o setor regulado e os pesquisadores na condução, elaboração e submissão de dados para análise da agência (168). O desenvolvimento de vacinas contra Covid-19 ocorreu com impressionante velocidade, mobilizando a sociedade como um todo. Na figura 4 é possível observar a representação esquemática da linha do tempo comparativa do desenvolvimento de vacinas contra Covid-19 (A) e demais vacinas (B). Espera-se que a experiência de se fazer pesquisa em tempos de pandemia seja promotora de mudanças positivas na ciência, a fim de aumentar o percentual de publicações que relatem resultados de ensaios clínicos, independente de seus resultados, disponibilizando-os de forma célere e oportuna.

Para fins da presente tese, a etapa T2 compreendeu as atividades da primeira publicação da primeira revisão com busca sistemática; marcos do processo de avaliação dos medicamentos demandados à Conitec; decisão do Ministério da Saúde quanto à incorporação do medicamento no SUS e publicação da diretriz clínica que orienta os processos de gestão e uso do medicamento no SUS.



Fonte: *European Medicines Agency* (169).

Figura 5 – Representação esquemática comparativa das etapas do desenvolvimento de vacina contra Covid (A) e demais vacinas (B).

### 3.2.3. Do Uso da Evidência de Pesquisa na Gestão e na Clínica

Espera-se que as evidências de pesquisa sejam utilizadas no âmbito das decisões clínicas individuais e coletivas. Exemplos das decisões clínicas individuais podem ser as intervenções propostas por profissionais de saúde junto aos pacientes. Já as decisões clínicas coletivas envolvem aplicação dos achados de pesquisa na elaboração de diretrizes clínicas (protocolos clínicos ou guias de prática clínica, adotados como sinônimos para os fins do presente capítulo) ou na formulação de políticas de saúde.

A OMS, em seu Regulamento Internacional de Saúde, define evidência científica como a “informação que fornece um nível de prova com base em métodos científicos estabelecidos e aceitos” (tradução livre, p.9) (170). A evidência científica é composta por resultados empíricos baseados na observação. É uma informação gerada a partir de um experimento científico, passível de verificação durante a sua produção. Como elemento que pode subsidiar a tomada de decisão, a evidência em si não é uma decisão e deve somar à experiência e ao conhecimento tácito de quem a utiliza (171,172). Além disso, existem outros tipos de evidências além daquela produzida por meio da pesquisa científica, como a opinião de especialistas, consensos profissionais e a experiência profissional (conhecimento tácito e *know-how*) (173).

Sabe-se que o uso de evidências de pesquisas tem grande potencial para melhorar a qualidade do processo de tomada de decisão, nos níveis individual e coletivo (8). Entretanto, existe um descompasso entre a geração e a aplicação dessas evidências, como também uma subutilização delas, por diversos motivos. Esse descompasso é causa de preocupação apontada em estudos seminais relacionados à medicina baseada em evidências (MBE)<sup>9</sup> (174–176).

Um exemplo clássico do decurso de tempo entre a descoberta científica e sua aplicação prática foi tempo decorrido de 264 anos, desde a descoberta de James Lancaster, de que o suco de limão evitou o escorbuto, até a decisão da Marinha britânica de garantir um suprimento adequado de frutas cítricas nos seus navios (8). No *World Report on Knowledge for Better Health* (2004), a OMS cita que cerca de 30

---

<sup>9</sup> Posteriormente, tal termo foi ampliado para saúde baseada em evidências (SBE), ganhando grande difusão e franca expansão de publicação em periódicos nacionais e internacionais, a partir da década de 1990. A partir dos fundamentos teórico-metodológicos da SBE, busca-se ensinar o público-alvo a procurar, encontrar, interpretar e utilizar a evidência científica (212).

a 40% dos pacientes no Estados Unidos e na Europa não recebem intervenções custo-efetivas justificadas pelas melhores evidências científicas disponíveis (8). Esse percentual é compatível com dois inquéritos realizados nos Estados Unidos, em meados dos anos 2000, que revelaram que o ácido acetilsalicílico, para ação antiagregante plaquetária na terapia pós-infarto, estava sendo prescrito para apenas um terço dos pacientes elegíveis (177). Em outro exemplo mais recente, Vinter e colaboradores (2020) (178) analisaram dados de prescrições de medicamentos em uma coorte histórica de 20 anos na Dinamarca e encontram que mais da metade dos pacientes não receberam as doses corretas para o tratamento da insuficiência cardíaca. Os autores sugerem uma lacuna substancial entre as recomendações das diretrizes baseada em evidências e a terapia farmacológica no atendimento de rotina na prática.

A literatura registra diversas barreiras para o uso das evidências de pesquisa na prática clínica ou nos processos de gestão (21–23,174,179). A revisão sistemática de Oliver e colaboradores (2014) (21) apontou as seguintes barreiras (em ordem decrescente de frequência mencionada nos estudos primários): disponibilidade e acesso à pesquisa ou aos produtos de sua disseminação; clareza/relevância/confiabilidade dos resultados da pesquisa; tempo/oportunidade; habilidades de pesquisa dos formuladores de políticas; custos. Barreiras semelhantes foram encontradas na revisão de escopo de Tricco et al. (2016), conforme as seguintes características (23): atitudinal, quando há falta de acordo acerca da utilidade da revisão sistemática ou de seus resultados, falta de motivação ou resistência em adotar as revisões; conhecimento, falta de familiaridade ou acesso e grande volume de informação requerido para manter-se informado; competência, como a falta de habilidade para acessar, interpretar e usar revisões; comportamental, a exemplo da resistência em implementar as evidências, a presença de resultados contraditórios na literatura e a dificuldade de identificar as mensagens principais na revisão sistemática. As barreiras supracitadas também foram evidenciadas nas revisões sistemáticas de Orton et al. (2011) (22), Wallace et al. (2012) (180) e Wallace et al. (2014) (181). Tais barreiras são elementos importantes a serem considerados nas desconexões entre política, prática e pesquisa, o que denota relevância e oportunidade para a investigação de estratégias e meios para minimizá-las.

Revisão sistemática publicada em 2011 (182) avaliou intervenções que incentivam o uso de revisões sistemáticas por gestores e formuladores de políticas

em saúde. Dos 4 estudos incluídos, publicados em 1999 e 2001, 3 basearam-se na aplicação de questionários para identificar respostas quanto ao uso de revisões sistemáticas previamente enviadas aos gestores e formuladores de políticas. O acompanhamento em um estudo foi de 3 meses, ao passo que nos outros dois foi de 2 anos. O percentual autorrelatado pelos entrevistadores quanto ao uso das revisões no âmbito das políticas variou de 23% a 63%. O outro estudo incluído foi um ensaio clínico randomizado, controlado, publicado em 2009, e que avaliou três tipos de intervenções (acesso a um registro online de revisões sistemáticas; mensagens personalizadas mais acesso ao registro online de revisões sistemáticas; mensagens personalizadas mais acesso ao registro junto com um consultor que trabalhou individualmente com os tomadores de decisão). Cabe pontuar que, segundo os autores da revisão, os 4 estudos apresentam riscos de vieses suficientes para afetar os resultados. Constatou-se que intervenção com mensagens personalizadas direcionadas aos participantes, combinadas com o acesso online a revisões sistemáticas, pode ser uma estratégia eficaz para a tomada de decisão informada por evidências. A revisão sistemática concluiu que os dados empíricos disponíveis eram limitados e tornaram a força da evidência fraca em relação à eficácia e aos tipos de intervenções que incentivam os formuladores de políticas e gestores de saúde a usar revisões sistemáticas. Cabe mencionar que o simples envio da revisão sistemática pode ser insuficiente como fator promotor de comportamentos, uma vez que outros elementos interagem e influenciam o processo de tomada de decisão, como as particularidades da realidade local, as capacidades e competências dos atores em interpretar a comunicação científica, o tempo escasso para a assimilação do conteúdo, entre outros.

Com abordagem metodológica muito semelhante à de Perrier et al. (2011a) (182), a revisão sistemática de Perrier et al. (2011b) (183) investigou a literatura quanto às intervenções para buscar, avaliar e aplicar evidências de revisões sistemáticas na tomada de decisão por clínicos. Cinco ensaios clínicos randomizados foram incluídos, todos relatando o comportamento do desempenho profissional. Nenhum estudo relatou os resultados de saúde dos pacientes assistidos. As intervenções dos 5 estudos consistiram em múltiplas estratégias, como provisão de materiais, rodadas de treinamentos, apoio de consultores, entre outras e avaliaram diversas medidas (índice de prescrição de medicamentos, repasse de aconselhamentos aos pacientes, realização de procedimentos diagnósticos etc.). De

forma geral, as intervenções foram eficazes na modificação dos padrões de prática médica, variando sobremaneira de estudo para estudo. Os autores relataram vieses (sem informar a ferramenta utilizada) em todos os estudos, especialmente nos domínios de geração da sequência aleatória e relato de desfecho seletivo. Tal como discutido por Perrier et al. (2011a) (182), os dados empíricos limitados tornaram a força da evidência fraca para a eficácia e os tipos de intervenções que incentivam os clínicos a usar revisões sistemáticas na tomada de decisão. Nas conclusões, os autores destacam indagações para futuros estudos, a fim de avaliar como as revisões sistemáticas são acessadas em seus formatos normais, em que contexto são usadas (ambulatorial ou hospitalar), quando são usadas (antes, durante ou após uma consulta) e as características específicas que tornam as revisões sistemáticas fáceis de serem assimiladas em termos de apresentação e formato da informação.

Por sua vez, outra revisão sistemática (184), dessa vez publicada na Cochrane Library em 2012 e com escopo mais abrangente que o das revisões de Perrier et al. (2011a) (182) e Perrier et al. (2011b) (183), investigou as intervenções para melhorar o uso de revisões sistemáticas na tomada de decisão por gestores, formuladores de políticas e profissionais de saúde. A qualidade geral das evidências foi muito baixa a moderada e as conclusões foram concordantes com os resultados encontrados nas duas revisões sistemáticas de Perrier e colaboradores (182,183): a disseminação de boletins com sínteses de evidências de revisões sistemáticas pode melhorar a prática baseada em evidência, na situação em que é transmitida apenas uma mensagem clara a usuários de evidências conscientes da necessidade de mudança na prática clínica. Nas situações em que os objetivos são desenvolver consciência sobre o papel das evidências e promover habilidades para acessar e implementar as evidências de revisão sistemática, pode ser necessária uma intervenção multifacetada para abordar cada um desses objetivos. Entretanto, a revisão sistemática apontou que há evidências insuficientes para apoiar esse tipo de abordagem.

No quadro 2 estão elencadas diversas barreiras para a adoção de evidências de pesquisa por profissionais de saúde. Sabedora desses e de outros desafios para aumentar o uso das evidências nos sistemas de saúde, a OMS adotou como tema do Relatório Mundial do ano de 2004 o conhecimento para melhorar a saúde e fortalecer os sistemas de saúde. Entre outros macrotemas, o relatório discute as lacunas de conhecimento nos sistemas de saúde, apresenta estratégias para aumentar a conexão da pesquisa com a ação, detalha elementos para superar desafios e

barreiras ao uso da pesquisa, bem como relaciona formas de aproximar produtores da informação e seus usuários/consumidores. Além estabelecer recomendações e plano de ação para aumentar o uso da evidência de pesquisa nos sistemas de saúde, o relatório apresenta 3 conclusões principais: i) necessidade de mais investimento para nova e inovadora abordagem da pesquisa em sistemas de saúde; ii) a pesquisa em saúde deve ser gerenciada de forma mais eficaz para ajudar a fortalecer os sistemas de saúde e aumentar a confiança do público na ciência; e iii) deve-se dar maior ênfase à tradução do conhecimento em ação para melhorar a pesquisa pública, a fim de preencher a lacuna entre o que é conhecido e o que realmente está sendo feito (8).

Quadro 3 – Potenciais barreiras para a aceitação de evidências por profissionais de saúde.

Dimensão	Elementos
Sistema de saúde	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Falta de recursos financeiros</li> <li>▪ Incentivos financeiros inadequados</li> <li>▪ Recursos humanos inadequados (quantidade e qualidade)</li> <li>▪ Falta de acesso a cuidados</li> <li>▪ Políticas de saúde que não promovem intervenções com boa relação custo-benefício ou defendem atividades não comprovadas</li> <li>▪ Falha em fornecer aos profissionais acesso às informações apropriadas</li> </ul>
Ambiente de prática	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Limitações de tempo</li> <li>▪ Organização de prática deficiente (por exemplo, pode haver uma falta de registros de doenças ou mecanismos para monitorar prescrições repetidas)</li> </ul>
Ambiente educacional	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Falha na formação em não refletir as evidências de pesquisa</li> <li>▪ Educação continuada inadequada e falha em se vincular a programas para promover a qualidade dos cuidados em saúde</li> <li>▪ Falta de incentivos para participar de atividades educacionais eficazes</li> <li>▪ A influência de interesses comerciais pode enviesar as atividades educacionais</li> </ul>
Ambiente social	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A influência da mídia pode criar demandas / crenças inadequadas</li> <li>▪ Influência de modismos e tendências sociais</li> <li>▪ Impacto da desvantagem no acesso dos pacientes quanto ao letramento, comportamento e cuidados em saúde</li> </ul>
Ambiente político	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ As crenças ideológicas podem ser inconsistentes com as evidências da pesquisa</li> <li>▪ Corrupção</li> <li>▪ O pensamento de curto prazo pode dominar (por exemplo, quando intervenções informadas por evidências demandam ações de longo prazo ou quando impactos serão observados no longo prazo)</li> </ul>

Dimensão	Elementos
Profissional	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Conhecimento obsoleto</li> <li>▪ A influência dos líderes de opinião pode ir contra as evidências de pesquisa</li> <li>▪ Crenças e atitudes (por exemplo, podem estar relacionadas às experiências anteriores negativas)</li> </ul>
Paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Demandas por cuidados ineficazes</li> <li>▪ Percepções ou crenças culturais sobre cuidados adequados</li> </ul>

Fonte: Adaptado de World Health Organization (2004) (8). Tradução livre, p.104.

Assim, em nível global, o referido relatório da OMS foi um marco no compromisso em estabelecer novos mecanismos ou mesmo fortalecer aqueles mecanismos existentes para aprimorar as ligações entre as melhores evidências de pesquisa disponíveis e as políticas adotadas para fortalecer os sistemas de saúde e melhorar a saúde da população. Além disso, induziu e fomentou mudanças para que os Estados-membro e demais instituições/organizações passassem a incluir nas suas políticas e atividades o compromisso de usar as melhores evidências científicas disponíveis. No cenário das Américas, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) acrescentou na sua “Agenda de Saúde Sustentável 2018-2030” um objetivo específico para estimular a pesquisa relevante para a saúde pública. Trata-se do objetivo 7 “Desenvolver capacidade de geração, transferência e uso da evidência e do conhecimento em matéria de saúde, promovendo a pesquisa, a inovação e o uso da tecnologia”. Destaca-se um dos componentes desse objetivo relativo à promoção da difusão e tradução do conhecimento (185).

Sobre o aperfeiçoamento do uso de evidências de pesquisa nas políticas de saúde e nas decisões clínicas, a referida agenda da OPAS ampara-se especialmente em dois marcos: na Resolução nº WHA60.15 da Assembleia Mundial de Saúde realizada em 2007, que reafirma a importância das evidências no âmbito da política e traz o papel e as responsabilidades daquela Organização no tema; e no documento nº CD49/10, instituído em 2009 pela OPAS com a Política de Pesquisa em Saúde (186), onde está afirmado o imprescindível lugar da ciência e da pesquisa para a promoção da equidade, da saúde e do desenvolvimento socioeconômico. Estes documentos político-institucionais afirmam a importância e relevância da promoção de mais e novas conexões entre as evidências de pesquisa disponíveis e as políticas adotadas, com vistas ao fortalecimento dos sistemas de saúde e a melhores níveis de

saúde da população. Destacam-se os objetivos estabelecidos na Política de Pesquisa em Saúde da OPAS que, em linhas gerais, buscam promover a geração de pesquisas, fortalecer a governança da pesquisa, melhorar a competência dos recursos humanos, promover maior eficiência e intensificar as repercussões da pesquisa, fomentar práticas e padrões ótimos para a pesquisa, além de promover a difusão e a utilização de seus resultados (186).

No âmbito do executivo federal, há na estrutura do Ministério da Saúde o Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit), responsável por coordenar, fomentar e executar ações no campo de pesquisa, desenvolvimento, ciência e tecnologia. Entre as suas atribuições regimentais, estão incluídas a coordenação da gestão do conhecimento e a promoção de pesquisas estratégicas em saúde para a aplicação em todas as esferas de gestão do SUS (187). Em uma de suas publicações sobre síntese de evidências (188), são apontadas quatro opções para elevar o uso de evidências por tomadores de decisão: 1) produzir e disseminar sínteses de evidência com linguagem adaptada a diferentes públicos; 2) utilizar plataforma virtual online para disseminação do conhecimento científico; 3) estimular o uso do jornalismo e outras formas de comunicação para ampliar a disseminação do conhecimento científico; e 4) promover a interação entre pesquisadores e tomadores de decisão.

Há diversos fatores facilitadores que podem aumentar a adoção das evidências de pesquisa na gestão e na clínica (179). Podem ser citadas a promoção de encontros e diálogos entre os atores (especialmente pesquisadores, formuladores de políticas e profissionais de saúde) (21,179); a criação de redes de pesquisa e prática informadas por evidências (23,179); a realização de pesquisas direcionadas às necessidades dos tomadores de decisão (22,181); o formato da informação, em que são adaptadas e destacadas claramente as mensagens principais (21–23); a capacitação direcionada aos gestores e profissionais para acessar, interpretar e aplicar as evidências de pesquisa (21,23,181,189), entre outras.

Especificamente quanto aos recursos de formato para melhorar a aceitação e uso de revisões sistemáticas por formuladores de políticas e gestores, Tricco et al. (2016) (23) citam várias recomendações dos referidos atores. São elas: apresentação de um resumo da revisão em uma página, com destaque para as mensagens principais em linguagem simples (*take home messages*), incluindo seções específicas sobre relevância, impacto e aplicabilidade para os tomadores de decisão, data de publicação da revisão, contatos do pesquisador principal, logotipos de patrocinadores

e instituições; a revisão completa deve ter uma quantidade suficiente de espaço entre os textos, evitando parágrafos longos e apresentando-os com marcadores para facilitar a visualização; as tabelas devem ser simples e restritas a uma por página; pode-se transformar o título da revisão sistemática em uma pergunta; disponibilização de sumários de achados em repositórios eletrônicos. Quanto aos recursos de conteúdo, os autores sugerem relacionar as evidências e sua aplicação nas políticas, mencionando implicações de implementação e resultados potenciais; criar seção destacada com a grande área do conhecimento e do que se trata a revisão sistemática; mencionar apenas o essencial na seção de método e focar nos resultados e na ordem de grandeza da medida de efeito; sempre que possível, resumir o conteúdo em um infográfico ou outro recurso visual.

Esses achados são coerentes com as conclusões de uma revisão sistemática que observou que formuladores de políticas provavelmente entendem mais facilmente resumos de evidências do que revisões sistemáticas completas. Vale frisar a ressalva dos autores quanto à heterogeneidade dos contextos e das diferenças metodológicas dos estudos primários incluídos na revisão, o que pode justificar o fato de serem necessários mais estudos para determinar o quanto os sumários de evidências são capazes de aumentar o uso de evidências pelos formuladores de políticas (190).

Entre as estratégias para aumentar o uso da evidência científica nos contextos de decisões em saúde, é preciso que ela esteja minimamente disponível em formatos acessíveis e compreensíveis, possa ser encontrada, usada e implementada em tempo e a um custo oportuno, em um contexto de colaboração de diversas instituições e atores (173). Nessa perspectiva, o movimento da Medicina Baseada em Evidências (MBE) contribuiu com reflexões sobre questões relacionadas a como (e se) o conhecimento gerado estava sendo transmitido e aplicado no contexto das decisões em saúde (179). Como exemplo, cita-se o trabalho de Lavis et al. (2003) (191), por meio do qual se apresenta uma abordagem para a transferência do conhecimento, organizada em 5 passos: 1) O que deve ser transferido para os tomados de decisão (a mensagem); 2) Para quem o conhecimento da pesquisa deve ser transferido (o público-alvo); 3) Por quem o conhecimento da pesquisa deve ser transferido (o mensageiro); 4) Como o conhecimento deve ser transferido (o processo de transferência e a infraestrutura de comunicação a ser usada); e 5) Com qual efeito o conhecimento da pesquisa deve ser transferido (avaliação do impacto a ser promovido).

É nessa mesma linha que o relatório mundial de 2004 da OMS aponta. São citadas estratégias para promover o uso dos resultados de pesquisa junto aos tomadores de decisão: selecionar a melhor abordagem para a comunicação, de acordo com o público-alvo e o assunto em questão; avaliar previamente a aplicabilidade da evidência de pesquisa no contexto local (política, práticas em saúde e comportamentos, especialmente); considerar o papel da mídia para ajudar a promover mudanças de comportamento de atores diversos; investir em programas educacionais, dirigidos tanto a profissionais quanto ao público em geral (8). Criada em 2005, pela OMS, a Rede para Políticas Informadas por Evidências – EVIPNet (*Evidence-informed Policy Network*) é fruto da combinação dessas estratégias (192).

Observa-se a necessidade de criar e aperfeiçoar os mecanismos de comunicação da evidência produzida, visando torná-la mais compreensível aos usuários da informação (pacientes, gestores, profissionais, entre outros) (179). Considerando as diferenças de perspectivas entre gestores e pesquisadores apontadas no quadro 4, a literatura aponta algumas ações que visam aperfeiçoar a interação entre academia (pesquisadores) e gestão (tomadores de decisão). Entre elas, destaca-se a Tradução do Conhecimento (*knowledge translation*), como potencial recurso para minimizar as distâncias entre o bordão dicotômico “teoria e prática” (*know-do gap*) (188,193). A OMS define Tradução do Conhecimento como:

O intercâmbio, síntese e comunicação efetiva de resultados de pesquisa confiáveis e relevantes. O foco é promover a interação entre os produtores e usuários da pesquisa, remover as barreiras ao uso da pesquisa e adequar as informações a diferentes públicos-alvo, para que intervenções eficazes sejam usadas de forma mais ampla (8). Tradução livre.

Quadro 4 – Diferenças entre pesquisadores e gestores.

<b>Dimensão</b>	<b>Pesquisadores</b>	<b>Gestores</b>
Trabalho	Projetos de pesquisa distintos e planejados usando métodos científicos explícitos, projetados para produzir resultados inequívocos e generalizáveis	Fluxo contínuo de muitas tarefas diferentes envolvendo compromisso entre interesses e objetivos
Atitudes quanto à pesquisa	Pesquisa é justificada por sua contribuição para a base de conhecimento	Pesquisa é apenas uma de muitos elementos; justificada por sua relevância
Prestação de contas	Para pares científicos principalmente, mas também para patrocinadores de pesquisa	Principalmente aos políticos, como também ao público, indiretamente

Continuação

<b>Dimensão</b>	<b>Pesquisadores</b>	<b>Gestores</b>
Prioridades	Expansão das oportunidades de pesquisa e influência de especialistas no mundo	Manter um sistema de "boa governança"
Recompensas	Baseada principalmente na publicação em periódicos revisados por pares	Baseado na gestão bem-sucedida de processos políticos complexos
Treinamento e base de conhecimento	Alto nível de treinamento, geralmente especializado em uma única disciplina	Frequentemente, embora nem sempre, generalistas; Espera-se que seja flexível
Restrições organizacionais	Relativamente poucos (exceto recursos); alto nível de discricionariedade (por exemplo, na escolha do foco de pesquisa)	Incorporado em grandes burocracias interdependentes e trabalhando dentro de limites políticos
Valores	Independência de pensamento e ação altamente valorizadas; crença na busca imparcial de conhecimento generalizável	Orientado para fornecer recomendações de alta qualidade, mas em sintonia com um contexto particular

Fonte: Adaptado de World Health Organization (2007, p. 26) (173). Tradução livre.

Nesse sentido, a tradução do conhecimento é um processo que objetiva aumentar o uso sistemático e transparente de evidências de pesquisa em políticas e tomadas de decisão para melhorar os resultados de saúde (8,194). Existem inúmeras abordagens e métodos aplicáveis à tradução do conhecimento, com variações e adaptações ao destinatário da informação. Por exemplo, a revisão de escopo de Strifler et al. (2018) identificou 159 teorias, modelos e recursos sobre tradução do conhecimento (195). Entre os recursos, as sínteses de evidências constituem-se em análises abrangentes e reproduzíveis que resumem os estudos relevantes sobre uma determinada questão. Revisões sistemáticas (com ou sem metanálises), revisões de escopo e sínteses narrativas são exemplos de sínteses de evidências e cumprem o papel de discutir e interpretar os estudos individuais dentro do contexto da totalidade das evidências. São, portanto, menos suscetíveis a vieses do que estudos isolados (190) e cumprem importante papel no processo de tradução do conhecimento. Existem diversas plataformas e repositórios *online* que disponibilizam sínteses de evidências e outros recursos em tradução do conhecimento, como "healthevidence.org", "healthsystemsevidence.org", "gapminder.org", "3ieimpact.org", os sítios eletrônicos da EvipNet, entre outros.

No que tange às estratégias de tradução de conhecimento para disseminação com foco no público em geral, pacientes e seus cuidadores, Chapman et al. (2020) (196) realizaram uma *overview* de revisões sistemáticas e constataram uma gama de intervenções direcionadas tanto a pacientes quanto a grupos compostos por eles, nos mais diversos formatos e vias, combinados ou não, sejam eles impressos, verbais, contato face a face ou mesmo remotamente. A maioria das estratégias com evidências suficientes de eficácia, e que tiveram maior potencial para alcançar mudanças comportamentais, foram aquelas combinadas, frequentes e/ou intensas ao longo do tempo. As barreiras mais frequentes para a disseminação foram o acesso às tecnologias, incluindo a disponibilidade de internet, a falta de habilidade para o gerenciamento de novas tecnologias, problemas com privacidade, falta de tempo, falta de compreensão, grande volume e complexidade da informação. Os autores destacaram o potencial das tecnologias da comunicação e informação para aumentar o acesso à informação e promover maior equidade em saúde, especialmente em minorias étnicas e em países em desenvolvimento (196).

Para fins da tese, a etapa T3 compreendeu as atividades da primeira aquisição do medicamento pelo Ministério da Saúde e a primeira dispensação registrada no território nacional.

## 4 MÉTODOS

### 4.1. CARACTERIZAÇÃO GERAL

O percurso metodológico da presente tese está estruturado para responder aos 3 objetivos específicos descritos anteriormente. Em linhas gerais, a abordagem é composta por duas grandes estratégias: i) para responder ao objetivo específico 1, realizou-se pesquisa bibliográfica e análise documental que embasaram a elaboração do artigo de revisão conceitual sobre as etapas, fases e atores da pesquisa translacional, com foco nos medicamentos; ii) para responder aos objetivos específicos 2 e 3, dezenas de bases de dados e sítios eletrônicos foram consultados a fim de coletar informações para a elaboração do banco de dados do presente trabalho. Quanto ao objetivo específico 2, foram avaliados decursos de tempo entre o desenvolvimento clínico e a dispensação de medicamentos biológicos para tratamento da artrite reumatoide incorporados no SUS. No objetivo específico 3, a coleta de dados foi ampliada para outros medicamentos diversos, a fim de analisar fatores associados ao maior ou menor decurso de tempo entre o desenvolvimento clínico e a dispensação no SUS.

Quanto aos aspectos éticos, por se tratar de pesquisa com dados secundários de domínio público, não se aplica a aprovação por comitê de ética.

### 4.2. MÉTODO DO OBJETIVO ESPECÍFICO 1

Esta seção descreve o caminho metodológico utilizado para a elaboração de artigo de revisão conceitual sobre as etapas, fases e atores da pesquisa translacional, com foco nos medicamentos e no contexto brasileiro.

Inicialmente, foram realizadas buscas exploratórias na literatura a fim de identificar artigos científicos que explanassem sobre os marcos teóricos da pesquisa translacional. Assim, tomando por base as orientações e sugestões contidas na obra de Pereira (2012) (166), buscou-se realizar aproximação e familiarização com o campo do conhecimento, a fim de reconhecer as principais teorias sobre o assunto.

A partir da apropriação do conhecimento realizado na etapa anterior, foi possível selecionar os descritores e palavras-chave mais adequados para uma busca estruturada na literatura científica. Optou-se por uma busca sensível, a fim de recuperar maior número de estudos primários ou artigos de revisão. Para tanto, os descritores relativos à pesquisa translacional foram buscados nas bases do vocabulário controlado do *Medical Subject Headings* (MeSH) (197) e do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) (198).

Em 27 de fevereiro de 2019, realizou-se consulta nas bases de dados da Medline (via PubMed) (199), do Embase (via Portal Periódicos Capes) (200,201) e da Lilacs (202), conforme estratégia de busca apresentada no Quadro 5.

Quadro 5 – Bases de dados e respectiva estratégia de busca.

Base	Estratégia de busca
Medline (via PubMed)	((('model'[Title/Abstract]) OR 'framework'[Title/Abstract])) AND (('Translational Medical Research'[MeSH]) OR 'Translational Research'[Title/Abstract]) AND 'drug\$'[Title/Abstract]
Embase	(framework':ab,ti OR model':ab,ti) AND 'Translational Research' AND drug:ab,ti;
Lilacs	('Investigación en Medicina Traslacional' OR 'Pesquisa Translacional')

Fonte: elaboração própria.

Também foi realizada a coleta manual de publicações adicionais identificadas nas referências dos artigos recuperados e na etapa de buscas exploratórias da literatura científica.

Os critérios de inclusão de estudos foram revisões, estudos descritivos ou exploratórios que abordassem os modelos conceituais e as etapas da pesquisa translacional. Foram selecionados trabalhos nos idiomas inglês, português e espanhol. Não houve limite de data de publicação. Quanto aos critérios de exclusão: publicações com o texto completo não disponível, trabalhos que descreviam resultados *in vitro* ou em modelos animais e modelos de pesquisa translacional aplicados a doenças/contextos específicos.

A fim de identificar os principais atores, atos normativos e políticas relacionadas à pesquisa translacional no contexto brasileiro, procedeu-se com busca adicional nos sítios eletrônicos do Sistema Saúde Legis do Ministério da Saúde, portal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Diário Oficial da União e Portal da Legislação Brasileira. Além disso, foi consultado o repositório de atos normativos do Observatório de Análise Política em Saúde – Oaps (203).

Maiores detalhes quanto ao método estão disponíveis na seção correspondente do artigo publicado, apresentado na seção de resultados relacionados ao objetivo 1 (55).

### 4.3. MÉTODO DO OBJETIVO ESPECÍFICO 2

Delineamento descritivo com coleta de dados secundários retrospectivos. As unidades de análise foram todos os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) biológicos, avaliados pela Conitec entre 2012 e 2019 e incorporados no SUS.

A Conitec foi criada pela Lei nº 12.401/2011 e tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, bem como na elaboração e atualização de diretrizes clínicas.

Para cada medicamento, foram coletados dados e informações sobre as variáveis mencionadas a seguir, a fim de estimar o tempo decorrido entre o desenvolvimento clínico e a dispensação desses medicamentos no SUS.

#### **4.3.1. Amostra**

Foram selecionados todos os medicamentos biológicos para tratamento da artrite reumatoide recomendados pela Conitec e incorporados no SUS entre 2012 e 2019. A avaliação de tecnologias em saúde pela Conitec é disponibilizada de forma pública no formato de relatórios de recomendação. Para tanto, foram consultados os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da artrite reumatoide no SUS, bem como os relatórios de recomendação de medicamentos emitidos pela Comissão.

A justificativa para o estudo particular desses medicamentos reside no fato do alto impacto orçamentário ao SUS, na demanda por acesso por via judicial e na disponibilidade de evidências recentes mais robustas sobre eficácia e segurança (204,205).

Assim, o ponto inicial da coleta de dados partiu de marcadores da pesquisa aplicada (pesquisa clínica). Optou-se por não coletar os dados da pesquisa de

bancada (fase pré-clínica) pelas imprecisões das datas dos eventos e pelas dificuldades técnicas e operacionais para a sua obtenção (63).

#### 4.3.2. Variáveis

A partir da investigação das etapas e dos atores da pesquisa translacional no contexto brasileiro, foi possível elencar marcadores correspondentes a cada etapa (Quadro 6). Esses marcadores estão associados às datas em que determinados eventos ocorreram e foram utilizados para estimar o intervalo de tempo decorrido entre o desenvolvimento clínico e a dispensação, considerando as etapas da pesquisa translacional e dos respectivos marcadores identificados.

Quadro 6 – Etapas da pesquisa translacional e respectivos marcadores no contexto brasileiro.

<b>Etapa</b>	<b>Marcadores (datas)</b>
T1 – Pesquisa básica para Pesquisa clínica	Publicação dos resultados do primeiro ensaio clínico de fase 1
	Publicação dos resultados do primeiro ensaio clínico de fase 2
	Publicação dos resultados do primeiro ensaio clínico de fase 3
	Aprovação do primeiro registro sanitário na Anvisa
T2 – Pesquisa clínica para Síntese de pesquisas	Publicação da primeira revisão com busca sistemática
	Demanda de incorporação junto à Conitec
	Primeira recomendação da Conitec
	Deliberação de recomendação da Conitec
	Decisão do Ministério da Saúde
Publicação da diretriz, manual, guia ou protocolo	
T3 – Síntese de pesquisas para Prática baseada em evidências	Primeiro registro da primeira compra após incorporação
	Primeira dispensação registrada

Fonte: Elaboração própria.

#### 4.3.3. Coleta de Dados

Para cada medicamento, foi realizada a coleta de dados a fim de identificar a data em que cada evento ocorreu, estimando, assim, a conclusão de determinado processo dentro das respectivas etapas (T1, T2 e T3) identificadas da pesquisa translacional.

Referente às datas da primeira publicação com os resultados dos ensaios clínicos de fase I a III e da publicação da primeira revisão sistemática, foi adotada a construção de uma estratégia de busca sensível para cada medicamento e condição clínica, a fim de que um maior número de documentos pudesse ser recuperado. Para tanto, as buscas foram adaptadas de acordo com cada plataforma e banco de dados pesquisados. Foram utilizados os descritores MeSH/DeCS e todos os termos correlatos/sinônimos.

Quanto ao medicamento, o repositório Drugbank (206) foi utilizado para identificar outros termos e códigos pelos quais o fármaco é identificado. Com o auxílio do recurso de pesquisa avançada do PubMed, todos os termos (MeSH e sinônimos) do medicamento e da doença foram combinados, separadamente, com o operador booleano “OR” e, posteriormente, foram combinados com o operador “AND”.

A seguir, estão descritas as fontes de informação para a coleta de dados relativo a cada marcador apresentado no Quadro 6.

- Publicação dos resultados do primeiro ensaio clínico de fase 1

Fonte: Acesso à MEDLINE, via PubMed, sem filtros, a fim de identificar o primeiro artigo publicado com resultados de segurança e farmacocinética do medicamento. Plataforma do ClinicalTrials.gov, utilizada especialmente para conferir se houve a disponibilização de resultados registro do ensaio clínico, e para obter a classificação da fase do estudo (quando tal informação não constar no artigo publicado). Estando ambas as informações disponíveis, foi considerada a data mais antiga.

- Publicação dos resultados do primeiro ensaio clínico de fase 2

Fonte: Acesso à MEDLINE, via PubMed, sem filtros, a fim de identificar o primeiro artigo publicado com resultados de eficácia e segurança do medicamento. Plataforma do ClinicalTrials.gov, utilizada especialmente para conferir se houve a disponibilização de resultados registro do ensaio clínico, e para obter a classificação da fase do estudo (quando tal informação não constar no artigo publicado). Estando ambas as informações disponíveis, foi considerada a data mais antiga.

- Publicação dos resultados do primeiro ensaio clínico de fase 3

Fonte: Acesso à MEDLINE, via PubMed, sem filtros, a fim de identificar o primeiro artigo publicado com resultados de eficácia e segurança do medicamento. Plataforma do ClinicalTrials.gov, utilizada especialmente para conferir se houve a disponibilização de resultados registro do ensaio clínico, e para obter a classificação da fase do estudo (quando tal informação não constar no artigo publicado). Estando ambas as informações disponíveis, foi considerada a data mais antiga.

Para os casos em que não foi possível encontrar a primeira publicação de resultados de ensaios clínicos de fase I a III e a primeira revisão sistemática, foram realizadas buscas suplementares nas bases a seguir. Trata-se, também, de estratégia para minimizar o viés na coleta de dados.

- *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* (207), acessada via Cochrane Library. Trata-se de uma base que reúne relatórios de ensaios clínicos randomizados e quasi-randomizados, provenientes do PubMed, do Embase, do CINAHL, do ClinicalTrials.gov e da Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos da OMS.
- *Cortellis™ Drug Discovery Intelligence* (208), de propriedade da *Clarivate Analytics*, acessado via Portal Periódicos Capes. A *Cortellis* reúne um conjunto de informações sobre o desenvolvimento de produtos farmacêuticos e medicamentos, incluindo dados biológicos, químicos e farmacológicos de diversas fontes.
- Aprovação do primeiro registro sanitário na Anvisa

Fonte: Consulta ao sítio eletrônico da Anvisa.  
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>

- Publicação da primeira revisão com busca sistemática

Fonte: Acesso à MEDLINE, via PubMed (<https://PubMed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Estratégia de busca foi combinada com os termos MeSH “Systematic Review” e “Review” no título e no resumo. Filtro para o tipo de estudo “Systematic Review” e “Review” também foi selecionado. Plataforma do ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>).

- Primeira recomendação da Conitec

Fonte: Consulta ao relatório de recomendação da Conitec (<http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacoes>).

- Deliberação de recomendação da Conitec

Fonte: Consulta ao relatório de recomendação da Conitec (<http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacoes>).

- Decisão do Ministério da Saúde

Fonte: Consulta ao relatório de recomendação da Conitec (<http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacoes>).

- Publicação da diretriz, manual, guia ou protocolo que orienta o uso da tecnologia incorporada

Fonte: Consulta às diretrizes disponíveis no sítio eletrônico da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>) e busca manual na página do Ministério da Saúde (<https://antigo.saude.gov.br/> e <https://www.gov.br/saude/pt-br>).

- Primeiro registro de compra após incorporação

Fonte: Consulta ao Banco de Preços em Saúde (<http://bps.saude.gov.br/login.jsf>). Nas situações em que o medicamento já estava

incorporado no SUS e era utilizado para mais de uma condição clínica, utilizou-se a data de aquisição realizada após a incorporação do medicamento para determinada condição clínica.

- Primeira dispensação registrada

Fonte: Para medicamentos pertencentes ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, foi consultado o Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS – SIA/SUS (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sia/cnv/qauf.def>). Para medicamentos pertencentes aos Componentes Básico e Estratégico da Assistência Farmacêutica, foram realizadas consultas administradas diretas ao Ministério da Saúde ou por meio da Lei de Acesso à Informação (Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011). Foi considerada a primeira dispensação registrada em qualquer uma das Unidades da Federação.

#### 4.3.4. Análise dos Dados

O programa Microsoft Office Excel 2019 foi utilizado para elaborar tabelas e figuras com a representação esquemática do tempo total e por etapa da pesquisa translacional, para cada um dos medicamentos.

O primeiro intervalo de tempo foi contabilizado com a data da publicação dos resultados do ensaio clínico de fase I. Procedeu-se com o cálculo do intervalo de tempo subtraindo-se a data do marcador imediatamente posterior da data do marcador anterior, conforme equação:  $\text{Tempo}_{(\text{meses})} = \text{Data}_{(\text{marcador } 2)} - \text{Data}_{(\text{marcador } 1)}$ .

Foram registrados, igualmente, as eventuais diferenças de tempo negativas, uma vez que, paradoxalmente, podem sinalizar que algumas etapas consideradas mais avançadas ocorreram em data anterior às suas etapas precursoras.

#### 4.4. MÉTODO DO OBJETIVO ESPECÍFICO 3

Delineamento analítico, com coleta de dados secundários retrospectivos. Foram estudados 49 medicamentos avaliados pela Conitec entre 2012 e 2019 e incorporados no SUS. Foram incluídos nesse total os medicamentos biológicos analisados no âmbito do objetivo específico 2.

Para todos os 49 medicamentos, foi considerada a coleta de dados identificada no objetivo específico 2, acrescida da coleta de dados adicional para as variáveis elencadas a seguir. A partir desse conjunto de dados, foram analisados os fatores associados ao tempo decorrido entre o desenvolvimento clínico e a dispensação de medicamentos incorporados no SUS.

#### **4.4.1. Amostra**

A amostra foi selecionada a partir de todos relatórios da Conitec que recomendaram a incorporação de medicamentos no SUS entre 2012 e 2019 (n=174) (209). A unidade de análise consistiu no binômio medicamento/indicação clínica apresentado em cada demanda à Conitec. Entre os critérios de seleção, foram incluídos todos os medicamentos cuja responsabilidade pela aquisição é da União. Não foram incluídos medicamentos que integraram procedimentos hospitalares ou oncológicos, uma vez que não se poderiam obter os dados de aquisição ou dispensação pela limitação do formato de registro de dados de faturamento da assistência hospitalar. Foram excluídos os medicamentos incorporados nas seguintes situações: i) sem registro na Anvisa; ii) indicação não aprovada em bula; iii) ampliação da população elegível ao uso de um medicamento já incorporado; iv) inclusão de nova apresentação farmacêutica – concentração ou forma farmacêutica; v) aquisição não encontrada nos registros públicos; vi) resultante da atualização de diretriz clínica em que não foram identificadas as informações usuais do relatório padronizado pela Conitec; e vii) tecnologias disponibilizadas previamente à emissão do relatório da Conitec mediante diretrizes clínicas do Ministério da Saúde.

#### **4.4.2. Variáveis**

Além dos marcadores, também foram coletadas características do medicamento, da doença, da sociedade e de aspectos econômicos (Quadro 7). Essas

informações foram utilizadas para a composição das variáveis independentes ou de exposição no modelo estatístico. A escolha das variáveis considerou a revisão da literatura e a identificação de fatores que podem influenciar uma maior ou menor difusão de tecnologias no âmbito do SUS (210). Por exemplo, algumas variáveis são o preço do medicamento, existência de monopólio e interesse da sociedade.

Para fins de análise, as opções de resposta constaram em 2 ou 3 categorias. Nas situações em que o dado coletado era de natureza contínua, foram realizadas transformações para apresentação categórica.

Quadro 7 – Características do medicamento, da doença, da sociedade e de aspectos econômicos.

Classificação da doença/agravo (Rara / infecciosa / não infecciosa)
Existência de diretriz clínica prévia (Sim / Não)
Designação órfã (Sim / Não)
Existência de genéricos à época (Sim / Não)
Tipo da molécula (Biológico / Sintético)
Uso associado com outros medicamentos (Sim / Não)
Número de competidores terapêuticos na mesma linha de cuidado (Nenhum / 1 ou 2 / $\geq 3$ )
Tipo de demanda na Conitec (Incorporação / ampliação para outras indicações)
Contribuições recebidas via consulta pública ( $\leq$ média / $>$ média)
Categoria do demandante (Mista / SUS / Não SUS)
Custo anual do tratamento medicamentoso por paciente ( $\leq$ mediana / $>$ mediana)

#### 4.4.3. Coleta dos Dados

Referente às variáveis no Quadro 7, apresenta-se o detalhamento das fontes de informação para a coleta de dados.

- Classificação da indicação do medicamento (rara, infecciosa ou não-infecciosa)

Fonte: Consulta ao relatório de recomendação da Conitec (<http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacoes>), ao inventário de doenças raras da OrphaNet (<https://www.orpha.net/>) e à 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (<https://icd.who.int/browse10/2019/en>).

- Existência de diretriz prévia relacionada ao agravo/doença

Fonte: Consulta às diretrizes disponíveis no sítio eletrônico da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>) e busca manual na página do Ministério da Saúde (<https://antigo.saude.gov.br/> e <https://www.gov.br/saude/pt-br>).

- Designação órfã

Fonte: Consulta ao portal Orphanet (<https://www.orpha.net/>)

- Existência de genéricos no mercado à época da avaliação

Fonte: Consulta ao relatório de recomendação da Conitec (<http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacoes>) e ao sítio eletrônico da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed>)

- Tipo da molécula (sintético ou biológico)

Fonte: Consulta à categoria regulatória no registro do medicamento junto à Anvisa. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>

- Uso associado a outros medicamentos

Fonte: Consulta ao relatório de recomendação da Conitec e à diretriz clínica da doença (<http://conitec.gov.br/>; <https://antigo.saude.gov.br/> e <https://www.gov.br/saude/pt-br>)

- Número de competidores terapêuticos na mesma linha de cuidado (Nenhum / 1 ou 2 /  $\geq 3$ )

Fonte: Consulta às diretrizes disponíveis no sítio eletrônico da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>) e busca manual na página do Ministério da Saúde (<https://antigo.saude.gov.br/> e <https://www.gov.br/saude/pt-br>).

- Tipo da demanda na Conitec (incorporação ou ampliação para outras indicações).

Fonte: Consulta ao relatório de recomendação da Conitec (<http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacoes>).

- Número de contribuições recebidas por meio de consulta pública

Fonte: Consulta ao relatório de recomendação da Conitec (<http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacoes>). De acordo com o Painel “Conitec em números”, acessado em 29/03/2021, entre 2012 e 2019 a Conitec realizou 420 consultas públicas e recebeu 201.597 contribuições (mediana = 49 contribuições; média = 481).

- Classificação do demandante da solicitação de avaliação do medicamento (Mista, SUS ou não SUS)

Fonte: Consulta ao relatório de recomendação da Conitec (<http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacoes>).

- Custo anual do tratamento medicamentoso por paciente ( $\leq$  mediana /  $>$  mediana)

Fonte: Consulta ao relatório de recomendação da Conitec (<http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacoes>) e à diretriz clínica da doença (<http://conitec.gov.br/>). Foi considerado o preço unitário da primeira aquisição do medicamento pelo Ministério da Saúde, realizada logo após a incorporação. Foi considerado o número total de unidades farmacêuticas utilizadas para o tratamento anual de um paciente, conforme posologia apresentada no relatório de recomendação da Conitec ou na diretriz clínica da doença. A fim de possibilitar a comparação entre os anos, os custos do tratamento foram corrigidos para janeiro de 2022. Para tanto, utilizou-se a variação correspondente do Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA), índice determinado pela Lei nº 10.742/2003 para fins de ajuste de preço de medicamentos. Por fim, foi considerado o custo mediano dos valores de todos os medicamentos da amostra para categorizá-los em  $\leq$  mediana ou  $>$  mediana.

#### **4.4.4. Análise dos Dados**

O tempo total, apresentado em anos e contabilizado desde a fase inicial do desenvolvimento clínico até a dispensação, foi adotado como variável dependente, isto é, o desfecho da investigação. Foram adotadas como variáveis independentes (variáveis explicativas) características da doença/agravo, medicamento, sociedade e econômica (Quadro 7).

Utilizou-se regressão linear múltipla para avaliar a associação das variáveis independentes com o tempo total da pesquisa translacional. A análise multivariada se aplica ao presente estudo em função do alto número de variáveis listadas (211).

Os resultados foram acompanhados por medidas de precisão, como intervalos de confiança e erro-padrão. Considerou-se o valor p igual ou menor do que 0,05 como sendo estatisticamente significativo.

O programa Microsoft Office e o pacote estatístico SPSS versão 20 foram usados para as análises dos dados. Os dados foram apresentados em figuras para a exibição do tempo (em anos). Quando aplicável, foram apresentadas a média e a mediana dos demais dados coletados para as variáveis (Quadros 6 e 7).

## 5 RESULTADOS

### 5.1. RESULTADOS RELACIONADOS AO OBJETIVO ESPECÍFICO 1

Como resultado relacionado ao objetivo específico 1, publicou-se um artigo de revisão com busca sistemática a fim de identificar as etapas, atores e políticas de saúde quanto à pesquisa translacional e medicamentos no contexto brasileiro. O artigo completo foi publicado na revista Saúde em Debate, volume 43, número especial 2, novembro de 2019, e pode ser acessado por meio do endereço eletrônico: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/g8hMhnmcCkdxhKpb5zpCvCn/?lang=pt>.

#### **Medicamentos e pesquisa translacional: etapas, atores e políticas de saúde no contexto brasileiro**

##### **Resumo**

A pesquisa translacional surgiu com o objetivo de reduzir o tempo entre a pesquisa básica e a sua aplicação clínica. Para os medicamentos, esse tempo pode chegar a décadas, o que denota a necessidade de se avaliarem possíveis barreiras por meio da pesquisa translacional. Objetivou-se revisar a literatura para identificar as etapas da pesquisa translacional, bem como os atos normativos, as políticas públicas de saúde e os principais atores no contexto brasileiro. Para a identificação de modelos da pesquisa translacional, realizou-se revisão com busca sistemática nas bases PubMed, Embase e Lilacs, sendo selecionadas 23 publicações. Sítios eletrônicos oficiais foram consultados para o levantamento das políticas e dos atores. Como resultados, a literatura inicialmente apontava uma etapa (da bancada ao leito), incorporando recentemente a síntese de pesquisas e a avaliação de impacto na saúde pública como etapas adicionais. Diversos atores são transversais na pesquisa translacional, como universidades, instituições de pesquisa e agências de fomento. Observa-se que o Brasil instituiu políticas importantes nas áreas de assistência farmacêutica, pesquisa, ciência, tecnologia e inovação em saúde, o que pode potencialmente integrar recursos, atores e esforços visando à aplicação prática de resultados para melhorar as condições de saúde e de vida da população.

**Palavras-chave:** Pesquisa médica translacional. Sistemas de saúde. Política de saúde. Assistência farmacêutica. Medicamentos.

## Introdução

A busca pela otimização do tempo entre a pesquisa básica e a aplicação clínica de seus resultados tem sido tema de crescente interesse na literatura especializada<sup>1</sup>. Nessa perspectiva, a pesquisa translacional (do inglês, *translational research*) surgiu como nova vertente para integração do conhecimento, visando promover o acesso de produtos, políticas e práticas aos potenciais usuários e possibilitar a aplicação prática do conhecimento gerado por pesquisas<sup>2,3</sup>.

É possível encontrar diferentes padrões de definição para a pesquisa translacional. De acordo com literatura<sup>2,4,5</sup>, o significado mais empregado faz alusão a uma 'ponte' entre as pesquisas básicas (biomédica ou de bancada de laboratório) e as pesquisas aplicadas (classicamente os ensaios clínicos), sendo a expressão *bench to bedside* (da bancada para a beira do leito) referida com bastante frequência na literatura e que ganhou destaque com o artigo 'Crossing the valley of death', publicado em 2008 no periódico Nature<sup>6</sup>. Tal perspectiva envolveria, portanto, a descoberta de uma ideia até a sua materialização em um produto (medicamentos, testes diagnósticos, dispositivos etc.).

Todavia, há também uma interpretação que vai além da disponibilização do produto no mercado, englobando o acesso da população a esses medicamentos, as mudanças nas condutas de saúde com a adoção de guias de prática clínica e a avaliação do verdadeiro impacto gerado na saúde das pessoas<sup>2-4</sup>.

Assim, a pesquisa translacional pode ser entendida genericamente como sendo os processos envolvidos na criação do conhecimento e sua aplicação para produzir benefícios para a sociedade. Especificamente na saúde coletiva, a pesquisa translacional busca reduzir as lacunas entre o conhecimento produzido e a aplicação dele, a fim de maximizar os benefícios das ações e serviços de saúde e melhorar as condições de saúde da população<sup>3,7</sup>.

Embora outras definições possam ser encontradas na literatura<sup>8,9</sup>, elas convergem na necessidade de aplicação dos conhecimentos para produção de benefícios para a sociedade. Apesar dessa convergência, não há consenso no que se

refere à definição das etapas da pesquisa translacional, havendo tanto sobreposições quanto subdivisões entre elas. Ademais, ainda é pouco desenvolvida a literatura sobre a defasagem de tempo entre as etapas, como também o quanto seria 'razoável' ou necessário o tempo empregado em cada uma, assegurando as boas práticas técnicas e éticas<sup>1,10,11</sup>.

Como insumo essencial no campo da saúde, os medicamentos são objeto de estudo de diversas ciências, métodos e abordagens, e não poderia ser diferente no âmbito da pesquisa translacional. Pode-se dizer, inclusive, que tais tecnologias são um ótimo exemplo para a compreensão de modelos da pesquisa translacional, uma vez que existem as fases de pesquisa básica que investigam a atividade de moléculas candidatas a fármacos, com modelos e abordagens metodológicas bastante complexos.

A jornada que antecede a disponibilidade e o acesso aos medicamentos pela sociedade é longa. Em linhas gerais, inicia-se pela necessidade de alterar o curso de uma patologia, passa pela investigação e testes *in vitro* em modelos de laboratórios, avança para as etapas de estudos pré-clínicos e clínicos para demonstrar segurança e eficácia, e ao final, submete o pedido de registro para análise e aprovação por uma autoridade sanitária reguladora<sup>1</sup>.

Recente revisão aponta que são necessários pelo menos 14 anos para a Pesquisa e o Desenvolvimento (P&D) de medicamentos, envolvendo desde a fase pré-clínica até o registro sanitário, a um custo estimado entre US\$ 1,3 bilhão e 1,8 bilhão por medicamento<sup>12</sup>.

Na mesma linha, a *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (grupo comercial que representa as indústrias farmacêuticas nos Estados Unidos) estima que leva, em média, de 10 anos a 15 anos desde a P&D até a aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA), sendo que apenas 12% dos medicamentos experimentais que entram em ensaios clínicos são aprovados pela FDA<sup>13</sup>. Ressalta-se que muitos fatores interferem na estimativa de tais tempos, como, por exemplo, o tipo do medicamento (sintético, biológico, entre outros) e a indicação clínica em questão (oncologia, endocrinologia, infectologia etc.)<sup>12</sup>.

Ao tempo anteriormente descrito, soma-se, ainda, o prazo para que evidências de pesquisa sejam aplicadas, efetivamente, no dia a dia da prática clínica, cuja estimativa da literatura é de 17 anos<sup>10</sup>. Este período depende de um intervalo de

tempo estimado e dos marcadores ou traçadores, isto é, datas em que ocorreram os eventos relevantes.

Para otimizar tais processos, é importante que sejam conhecidos os prazos médios empregados em cada etapa, bem como identificados os chamados *time lags* (defasagens ou atrasos de tempo). Sobre esse assunto, a literatura ainda é pouco desenvolvida e aponta dissensos na aferição do tempo transcorrido, uma vez que os estudos utilizam medidas diferentes, de objetos e tecnologias diferentes (medicamentos, dispositivos médicos, intervenções de promoção da saúde), em momentos ou fases diferentes, o que torna difícil a realização de comparações<sup>1,10,11</sup>.

Na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), uma série de processos e instrumentos estão associados ao efetivo acesso às tecnologias pela população, como o julgamento sobre o custo-efetividade de um tratamento e a elaboração de um guia de prática clínica. Nesse sentido, a pesquisa translacional buscaria a interface e desenvolvimento de um *continuum* entre as pesquisas, práticas e ações de interesse da saúde coletiva, considerando as necessidades da população e os indicadores epidemiológicos.

Assim, remete-se à necessidade de produzir evidências nesse recente campo, a fim de contribuir para a identificação das etapas e dos atores envolvidos em cada um dos macroprocessos, visando gerar conhecimento que possa ser aplicado nos âmbitos da gestão e da clínica, além de subsidiar pesquisas futuras.

Diante desse contexto, o presente artigo tem por objetivo revisar a literatura para identificar as etapas da pesquisa translacional relacionada com medicamentos, bem como os atos normativos, as políticas públicas de saúde e os principais atores no contexto brasileiro.

## **Métodos**

O percurso metodológico adotado nesta revisão consistiu em duas etapas. Na primeira, procedeu-se com busca sistemática da literatura para identificar os modelos e os marcadores de cada etapa da pesquisa translacional. As bases Medline (via PubMed), Embase e Lilacs foram consultadas em 27 de fevereiro de 2019, adotando-se a combinação estruturada dos seguintes descritores: PubMed: (((('model'[Title/Abstract]) OR 'framework'[Title/Abstract])) AND (('Translational Medical Research'[MeSH]) OR "Translational Research"[Title/Abstract])) AND

"drug\$"[Title/Abstract]; Embase: (framework':ab,ti OR model':ab,ti) AND 'Translational Research' AND drug:ab,ti; Lilacs: ('Investigación en Medicina Traslacional' OR 'Pesquisa Translacional'). Publicações adicionais também foram coletadas manualmente, especialmente por meio das referências dos artigos recuperados e das pesquisas anteriores para investigação preliminar do tema.

Os critérios de inclusão foram revisões, estudos descritivos ou exploratórios que abordassem os modelos conceituais e as etapas da pesquisa translacional, nos idiomas português, inglês e espanhol e sem limite de data de publicação. Foram excluídos os estudos com resultados de experimentos *in vitro* ou em modelos animais, modelos de pesquisa translacional aplicados a doenças específicas (relacionados majoritariamente com as fases de pesquisas pré-clínica e clínica, com conteúdo descritivo restrito a modelos *in vivo* ou *in vitro*) ou publicações com o texto completo não disponível.

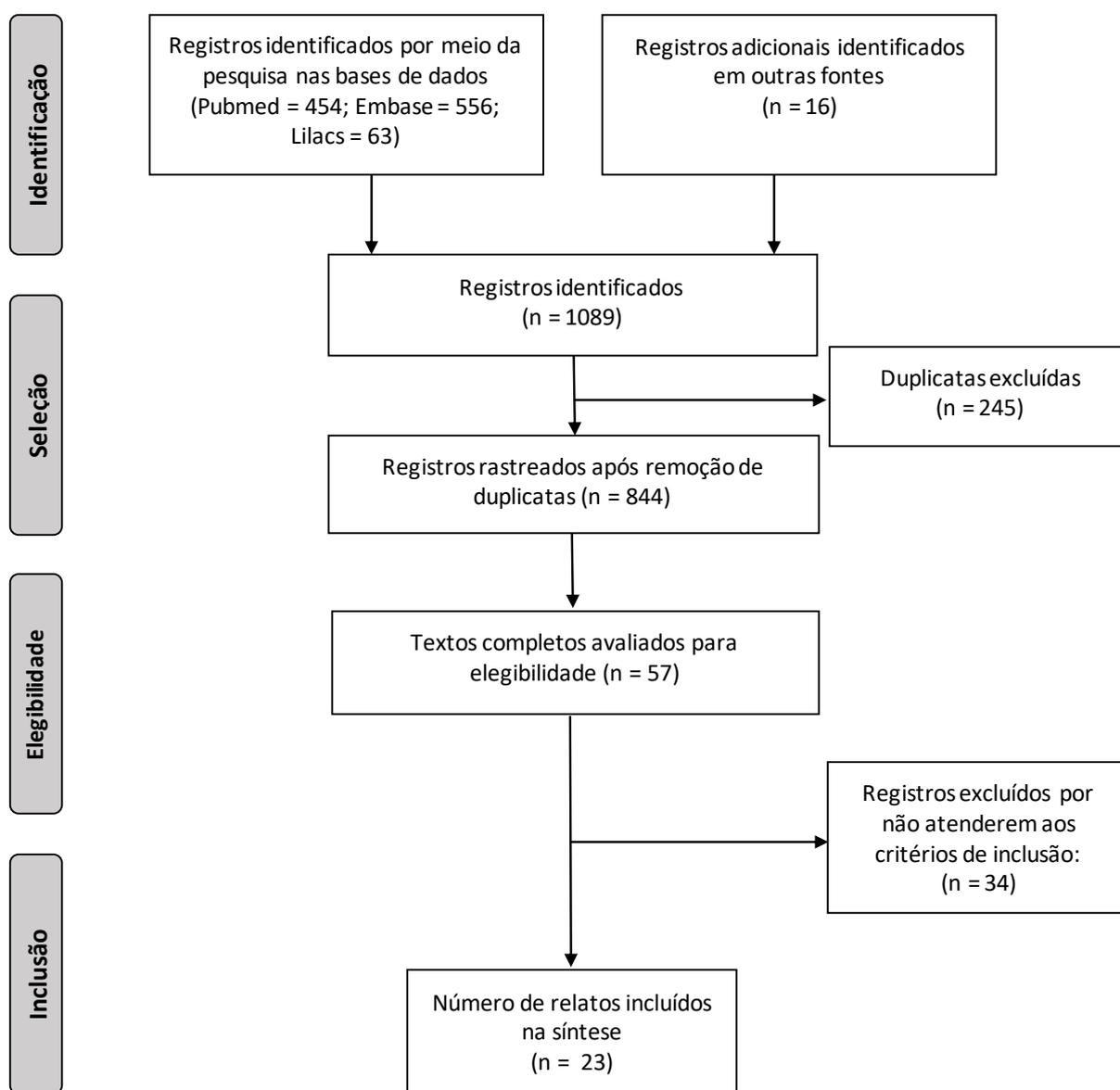
Na segunda etapa, a partir de buscas em fontes não necessariamente indexadas (sítios governamentais e repositórios públicos), foram levantados os principais atores envolvidos no processo da pesquisa translacional no contexto brasileiro, bem como atos normativos e políticas instituídas sobre assistência farmacêutica, pesquisa, ciência, tecnologia e inovação em saúde, no que tange à pesquisa, desenvolvimento, produção e acesso a medicamentos. Para tanto, os sítios eletrônicos oficiais Portal da Legislação Brasileira, Sistema Saúde Legis do Ministério da Saúde (MS), portal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e Diário Oficial da União foram consultados para a localização de atos normativos. Adicionalmente, também foi consultado o repositório do Observatório de Análise Política em Saúde – Oaps (<http://www.analisepoliticaemsaude.org>), visando coletar atos normativos e políticas instituídas. O Oaps consiste em 'uma rede de pesquisadores inseridos em diversas instituições de ensino e pesquisa da área da saúde e afins envolvidas com a produção de conhecimento crítico na área de políticas de saúde'.

Vale frisar que determinados atores são transversais em todo o processo, a exemplo de universidades e instituições de pesquisa, governo (especialmente, MS e Anvisa), entre outros. Porém, para fins de representação esquemática, foram apresentados os atores de maior relevância para cada etapa da pesquisa translacional, cujas atividades e competências estão concentradas em determinada etapas.

Também foram analisados o escopo, os objetivos, as diretrizes e os princípios das políticas de saúde instituídas no SUS visando relacioná-las de forma esquemática com as etapas da pesquisa translacional.

## **Resultados**

Ao todo, 1.089 publicações foram identificadas a partir da pesquisa nas bases de dados e da busca manual. Após remoção de duplicatas, no processo de seleção, foram avaliados título e resumo de 844 publicações. A partir da aplicação dos critérios de elegibilidade, avaliou-se o texto completo de 57 publicações, sendo incluído para essa primeira etapa do estudo um total de 23 estudos. A *figura 1* apresenta o fluxograma de seleção de estudos.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos

Os 23 estudos utilizados para identificar as etapas e os marcadores da pesquisa translacional estão caracterizados de forma sumária no *quadro 1*.

Quadro 1 – Características principais dos estudos incluídos na revisão

Autor	Ano	Tipo de estudo	Origem	Contexto	Principais conclusões
Sung et al. <sup>14</sup>	2003	Revisão narrativa	Estados Unidos	Pesquisa e Inovação	Os desafios centrais que a pesquisa clínica enfrenta podem ser elencados em participação do público, sistemas de informação, treinamento da força de trabalho e financiamento.
Davis D <sup>15</sup>	2003	Revisão narrativa	Canadá	Clínico geral	Mais pesquisas são necessárias para debater e testar os modelos de tradução de conhecimento, determinando quais domínios e contextos clínicos são mais adequados e quais intervenções provocam resultados da assistência médica.
Hörig et al. <sup>16</sup>	2005	Artigo de opinião	Estados Unidos	Clínico geral	Um novo modelo de práticas de cuidados em saúde é primordial e deve buscar a melhor comunicação entre cientistas de base, clínicos, profissionais de saúde e pacientes.
Graham et al. <sup>17</sup>	2006	Revisão narrativa	Canadá	Educação em saúde	As implicações da tradução do conhecimento para a educação continuada nas profissões da saúde incluem a necessidade de basear-se no melhor conhecimento disponível, no uso de estratégias educacionais e com efetividade comprovada e o valor do aprendizado sobre as teorias de planejamento para mudanças nas práticas.
Khoury et al. <sup>18</sup>	2007	Revisão narrativa	Estados Unidos	Genômica	O <i>continuum</i> completo da pesquisa em translacional precisa de apoio adequado na genética, dado que no máximo 3% das pesquisas publicadas neste campo até agora se concentram nas pesquisas T2 em diante e diretrizes baseadas em evidências e pesquisas em T3 e T4 são muito raras.
Westfall et al. <sup>19</sup>	2007	Artigo de opinião	Estados Unidos	Clínico geral	A pesquisa baseada na prática é um passo científico crucial para os grandes avanços médicos dos próximos 25 anos.
Woolf SH <sup>2</sup>	2008	Artigo de opinião	Estados Unidos	Pesquisa e Inovação	O investimento adequado na pesquisa de T2 é vital para recuperar os investimentos na pesquisa em T1, pois trazer um medicamento ao mercado sem saber como trazê-lo aos pacientes prejudica seu objetivo maior.
Contopoulos-Ioannidis et al. <sup>20</sup>	2008	Revisão sistemática	Grécia	Medicamentos	A tradução bem-sucedida exige muito esforço e tempo, mesmo nas melhores circunstâncias. Contudo, fazer promessas irrealistas para descobertas e curas rápidas pode prejudicar a credibilidade da ciência aos olhos do público.
Dougherty et al. <sup>21</sup>	2008	Artigo de opinião	Estados Unidos	Saúde Coletiva	Começar uma discussão nacional envolvendo todos os participantes nas fases da pesquisa translacional é um primeiro passo para melhorar os

Autor	Ano	Tipo de estudo	Origem	Contexto	Principais conclusões
					resultados de saúde e transformar o sistema de saúde dos EUA.
Rubio et al. <sup>8</sup>	2010	Revisão narrativa	Estados Unidos	Educação em saúde	A pesquisa translacional se move de maneira bidirecional de um tipo de pesquisa para outro, da pesquisa básica à pesquisa de base populacional e vice-versa, envolvendo a colaboração entre cientistas de várias disciplinas.
McClain DA <sup>22</sup>	2010	Artigo de opinião	Estados Unidos	Clínico geral	Como mecanismos de promoção da pesquisa translacional, destaca-se, entre outros, o treinamento de indivíduos em todo o espectro traducional, a simplificação do processo de tradução do conhecimento, a aplicação dos avanços em informática, geração de imagens e análise de dados à pesquisa translacional e fomento às carreiras de pesquisadores translacionais.
Morris et al. <sup>10</sup>	2011	Revisão narrativa	Inglaterra	Clínico geral	Apesar de se saber pouco ainda sobre o tempo de atrasos e como eles devem ser gerenciados, traduzir as descobertas científicas em benefício para os pacientes de forma mais rápida é uma prioridade política de muitos sistemas de pesquisa em saúde.
Trochim et al. <sup>11</sup>	2011	Revisão narrativa	Estados Unidos	Clínico geral	Embora ainda não se tenha um consenso sobre os modelos de fase translacional, há pouca dúvida de que a avaliação será essencial para gerenciar a pesquisa translacional de maneira eficaz.
Cabieses et al. <sup>23</sup>	2011	Revisão sistemática	Chile	Saúde Coletiva	A incorporação de uma perspectiva translacional pode se tornar uma prioridade de qualquer país buscando definir o que deve ser investigado, quem deve financiar e quanto recurso deve ser investido em cada fase da pesquisa, em favor da saúde da população.
Guimarães R <sup>4</sup>	2013	Artigo de opinião	Brasil	Pesquisa e Inovação	O sistema universal de saúde como peça fundamental no ecossistema das demandas de inovação por parte da sociedade.
Fishburn CS <sup>5</sup>	2013	Artigo de opinião	Estados Unidos	Medicamentos	A pesquisa translacional representa uma estratégia dominante no campo da descoberta de medicamentos e será primordial na definição das relações entre seus atores nas próximas décadas.
Montoya HAC <sup>24</sup>	2013	Revisão narrativa	Colômbia	Educação em saúde	A integração das ciências básicas com as áreas clínicas proporcionará um contexto educacional de maior aplicabilidade aos futuros profissionais.
Silva et al. <sup>3</sup>	2014	Revisão narrativa	Brasil	Telessaúde	A telessaúde se aproxima da pesquisa translacional ao permitir conectar pessoas que fazem ciência e beneficiar aquelas que estão nos serviços de saúde.
Hanney et al. <sup>1</sup>	2015	Revisão narrativa	Inglaterra	Clínico geral	É necessário distinguir o tempo decorrido e os atrasos indesejáveis, pois certos

Continuação

Autor	Ano	Tipo de estudo	Origem	Contexto	Principais conclusões
					períodos de tempo na tradução de pesquisas são necessários para garantir a segurança, eficácia e a relação de custo-benefício dos tratamentos.
Cohrs et al. <sup>9</sup>	2015	Consenso	Europa	Clínico geral	Define-se a Medicina Translacional como "um ramo interdisciplinar do campo biomédico, apoiado em três pilares principais: bancada, leito e comunidade". Seu objetivo é "combinar disciplinas, recursos, conhecimentos e técnicas dentro desses pilares para promover melhorias na prevenção, diagnóstico e terapias."
NIH <sup>25</sup>	2015	Ficha informativa	Estados Unidos	Clínico geral	O espectro da ciência translacional não é linear ou unidirecional e cada estágio se baseia e informa os outros.
Vivas et al. <sup>26</sup>	2016	Revisão sistemática	Brasil	Pesquisa e Inovação	A abordagem translacional apresenta a interação entre as fases de translação de forma dinâmica e não-linear, com atividades ocorrendo em paralelo e necessitando retroalimentação constante.
Luz PL <sup>27</sup>	2018	Revisão narrativa	Brasil	Clínico geral	Dentre outros pontos, é fundamental a mudança de cultura dentro das universidades buscando a integração das pesquisas básica e clínica e a multidisciplinariedade.

Fonte: Elaboração própria.

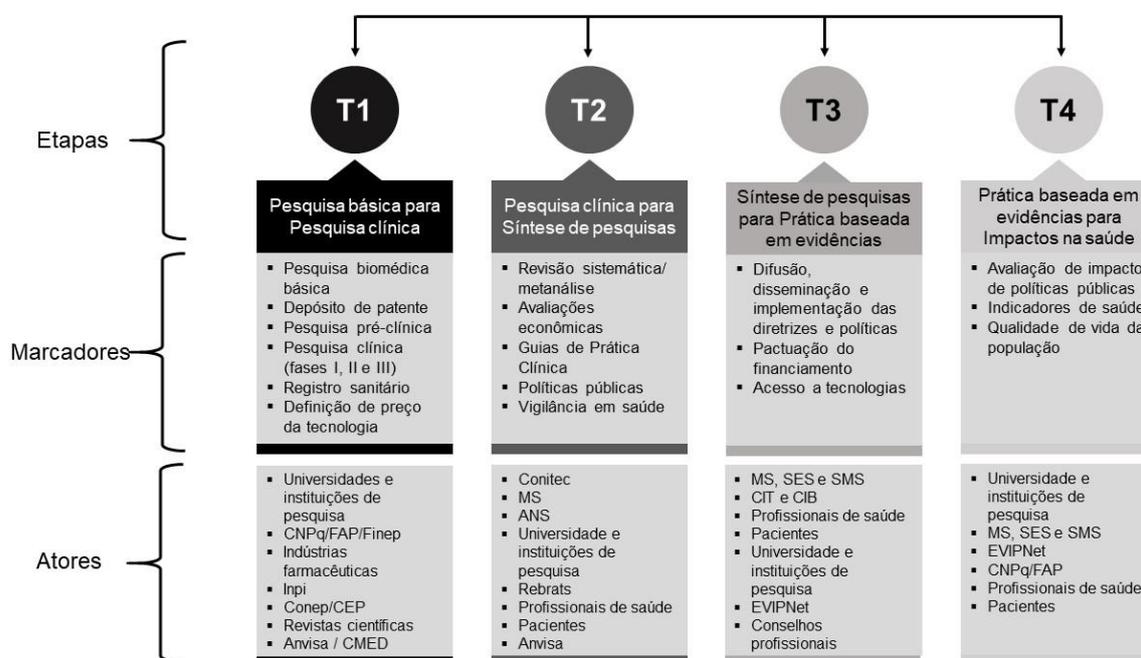
A literatura analisada traz o consenso de que é desejável um menor tempo na translação da pesquisa básica para a prática clínica, embora considere diferentes padrões de métodos e definições<sup>1,2,5,10,11,15,20,22,26</sup>. Trochim, et al.<sup>11</sup> e Woolf<sup>2</sup> examinaram os modelos conceituais de pesquisa translacional mais proeminentes. Modelos têm por prerrogativa a explicação de uma realidade complexa e multifacetada, tomando por base dados empíricos. Especialmente na pesquisa translacional, ao se identificar e caracterizar as etapas, bem como estimar o tempo médio empregado em cada uma delas, pode-se conhecer melhor a realidade com o objetivo de reduzir o tempo entre a geração do conhecimento e a sua aplicação prática, trazendo mais benefícios para a população, em um menor prazo.

Essas etapas são comumente designadas por períodos de tempo (T – *time*), em que trabalhos referem-se a duas<sup>9,14</sup>, três<sup>19,21</sup> ou quatro<sup>18,25</sup> períodos de T. Ao examinar e sintetizar diversos modelos, Trochim et al.<sup>11</sup> encontraram cinco principais macroprocessos da pesquisa translacional, a saber: i) pesquisa básica, ii) pesquisa

clínica, iii) síntese de pesquisas (metanálises, revisões sistemáticas e guias de prática clínica), iv) prática baseada em evidências e v) impactos na saúde.

Evidentemente, por se tratar de macroprocessos, há inúmeros subprocessos com consideráveis especificidades. Também há de se frisar que não necessariamente tais processos ocorrem de forma linear e sequencial, mas que, grosso modo, seguem esse padrão ao longo do tempo.

Tomando por base os macroprocessos descritos por Trochim et al.<sup>11</sup>, estão descritos na *figura 2* as etapas e os marcadores da pesquisa translacional de medicamentos, bem como os atores na perspectiva brasileira e no contexto do SUS.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 2 – Etapas, marcadores e atores da pesquisa translacional na perspectiva brasileira e no contexto do SUS

### T1 - Da Pesquisa básica para pesquisa clínica

A etapa T1 abrange os processos da pesquisa básica e pesquisa clínica, desde a descoberta, o desenvolvimento e o registro do medicamento em um órgão regulador. Por pesquisa básica, compreendem-se as pesquisas biomédicas, pesquisas experimentais não envolvendo humanos e demais pesquisas não clínicas<sup>3,4,9,24,28</sup>. No caso de moléculas candidatas a fármacos, os estudos pré-clínicos são necessários

para caracterização físico-química, demonstração do perfil de segurança e avaliação de parâmetros diversos por meio de modelos de laboratório (cultura de células, tecidos etc.) e de testes em animais<sup>5,29</sup>.

Para a investigação e realização de testes envolvendo seres humanos, é necessário prévia avaliação e aprovação pelos Comitês de Ética em Pesquisa/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (sistema CEP/Conep), que visam à proteção dos participantes do estudo.

Após aprovação pelo Sistema CEP/Conep, inicia-se a pesquisa clínica de medicamentos, comumente classificada em quatro fases (I a IV). De forma resumida, na fase I, o medicamento é testado em grupos de indivíduos sadios, visando avaliar preliminarmente a segurança, a farmacocinética e a tolerabilidade do medicamento. Na fase II, o medicamento é testado em pacientes a fim de avaliar segurança e eficácia, mas ainda com número de participantes reduzido. Na fase III, o número de pacientes aumenta substancialmente, normalmente envolvendo outros centros de pesquisa, caracterizando os chamados estudos multicêntricos, buscando-se confirmar a eficácia e a segurança desses medicamentos. Tais resultados são publicados em revistas científicas especializadas<sup>3,5</sup>.

A partir de um conjunto de informações e cumpridas todas as exigências dos órgãos competentes, a Anvisa avalia e concede o registro sanitário do medicamento. Também é definido o preço do medicamento pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), tornando-o, portanto, disponível para comercialização e amplo uso no mercado. Por fim, a fase IV (farmacovigilância) compreende o monitoramento do medicamento na prática cotidiana<sup>29,30</sup>.

Pode-se pleitear a patente da invenção, submetendo o processo para a devida avaliação do Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (Inpi). No caso de produtos e processos farmacêuticos, a concessão de patente dependerá de prévia anuência da Anvisa.

Os principais atores nessa etapa são os pesquisadores de universidades e instituições de pesquisa, públicas ou não, incluindo as indústrias farmacêuticas e os participantes de pesquisa. Os recursos para financiamento das pesquisas podem ser oriundos de orçamentos próprios ou, quando aplicáveis, aportados por meio de agências e instituições que fomentam a ciência, a inovação e o desenvolvimento tecnológico, como o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), as Fundações de Amparo à Pesquisa (FAP), a Financiadora de Estudos e

Projetos (Finep) e o Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) do MS. Também pode ser citado o Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde (Deciis/MS) e suas atividades quanto ao fomento, ao desenvolvimento e à inovação para os insumos industriais na área de saúde.

## **T2 – Da pesquisa clínica para síntese de pesquisas**

Na etapa T2, seguem-se com os estudos de fase IV da pesquisa clínica, bem como disseminam-se publicações que avaliaram comparativamente a eficácia e segurança do medicamento novo em questão a outros disponíveis no mercado para a mesma condição clínica. Também são realizadas avaliações econômicas das dimensões de custos e de desfechos em saúde do medicamento ante os pagadores, sejam eles o próprio paciente com pagamento do próprio bolso, os sistemas de saúde por meio do financiamento de programas e políticas públicas e o mercado privado, sob perspectiva nacional ou internacional<sup>2,4,16,27</sup>.

Com a franca produção dessas evidências, revisões sistemáticas (com ou sem metanálises) são elaboradas visando reunir e adensar o conhecimento. Esse conhecimento estruturado subsidia a avaliação da incorporação do medicamento no SUS, a elaboração de guias de prática clínica e políticas públicas, orientando as decisões em saúde nos âmbitos clínico, administrativo e político<sup>8,17,30</sup>.

Como atores principais, podem ser citados a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), as universidades e instituições de pesquisa que possuem experiência em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), ligadas ou não à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats), bem como as áreas técnicas do MS, com destaque para o Decit, o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) e o Departamento de Economia da Saúde, Investimentos e Desenvolvimento (Desid).

Estruturas semelhantes podem existir em nível estadual, municipal e hospitalar, respeitada a autonomia dos entes subnacionais conferida pela Constituição Federal de 1988, com destaque para as Comissões de Farmácia e Terapêutica (CFT), Centros e Serviços de Informação sobre Medicamentos (CIM/SIM) e Comitês para promoção do uso racional de medicamentos.

### **T3 - Da síntese de pesquisas para prática baseada em evidências**

A etapa T3 compreende os processos e os instrumentos envolvidos na implementação de diretrizes e tecnologias. Ela incorpora um escopo de pesquisas mais amplo do que a pesquisa clínica tradicional, concentrando-se não apenas no nível do paciente, mas também no nível do provedor, da organização dos serviços e da política de saúde. Assim, em observância às normativas, aos fluxos e às práticas preconizadas e a partir da implementação das políticas e guias de práticas clínicas, o medicamento passa a ser disponibilizado no nível populacional<sup>1,2,19,23</sup>.

Podem ser citados no MS o Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF), ator-chave que possui a competência de prover o acesso aos medicamentos incorporados no SUS bem como implementar e dar cabo ao contínuo aperfeiçoamento das políticas nacionais de assistência farmacêutica e de medicamentos. No que tange à vigilância e à atenção à saúde, são essenciais as ações desenvolvidas pelas Secretarias de Vigilância em Saúde e Secretaria de Atenção à Saúde, respectivamente, como também a Anvisa.

Conforme previsto no regimento do SUS, deve ocorrer a integração e a comunicação efetivas entre as três esferas de gestão, uma vez que é no território em que as políticas, programas e ações são efetivamente operacionalizadas. Destaca-se a importância das Comissões Intergestores Bipartite (CIB) e Tripartite (CIT) para discussão e pactuação das políticas, incluindo definição da responsabilidade pelo financiamento de medicamentos incorporados.

Ademais, citam-se nessa etapa o Decit, o DGITS, a Conitec e os Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde, ligados ou não à Rebrats, responsáveis pela elaboração de estudos de ATS como também pela elaboração e implementação de guias de prática clínica. Além disso, pode ser citada a Rede para Políticas Informadas por Evidências (*Evidence-Informed Policy Network – EVIPNet*), iniciativa com o propósito de promover o uso sistemático e transparente das evidências científicas no processo de tomada de decisão para formulação, implementação e avaliação das políticas de saúde, como também proporcionar maior interação entre gestores, pesquisadores e representantes da sociedade civil<sup>31,32</sup>.

### **T4 – Da prática baseada em evidências para Impactos na saúde**

A última etapa da pesquisa translacional envolve a aferição abrangente dos benefícios gerados pelo uso das tecnologias. Podem ser mensurados, por exemplo, os indicadores relacionados com a saúde, como a qualidade e a expectativa de vida da população, índices de morbimortalidade, entre outros<sup>11,18,23,25</sup>.

A avaliação de impacto das políticas públicas também seria um dos marcadores que identificam o quanto foi possível avançar e alterar uma dada realidade de saúde, por meio de uma ação ou escolha política. Por exemplo, não há dúvidas que a ampliação do acesso às vacinas e a outros medicamentos essenciais mudou completamente a história da saúde dos países.

Como também nas demais etapas, uma avaliação sistêmica do setor saúde pressupõe a integração e o trabalho conjunto entre os atores dessa etapa, dentre os quais se destacam gestores das três esferas de gestão, pesquisadores vinculados a universidades e a instituições de pesquisa, sociedade civil e a própria comunidade. As agências e instituições de fomento desempenham papel relevante para apoiar e financiar tais avaliações.

### **Pesquisa translacional relacionada com medicamentos no contexto do SUS: políticas e atos normativos**

Com a promulgação da Constituição Cidadã em 1988, o Estado brasileiro possibilitou o desenvolvimento de um sistema de saúde público, universal e gratuito, pautado em importantes princípios doutrinários, como a universalidade, a integralidade e a equidade. Desde então, o SUS vem se materializando por meio de políticas econômicas e sociais para sua ampliação e consolidação, a fim de garantir ações e serviços de saúde que visam promover, proteger, curar e reabilitar a saúde da população<sup>33</sup>.

A assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica, é campo de atuação do SUS que vem passando por diversos delineamentos desde a publicação da Lei Orgânica da Saúde (1990). Nesse campo, cabe destacar duas Políticas Nacionais: a de Medicamentos (1998), que visa garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles medicamentos considerados essenciais; e a de Assistência Farmacêutica (2004), que envolve um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, compreendendo a assistência farmacêutica como política

intersetorial e norteadora de outras políticas, como a de medicamentos, de ciência e tecnologia e de desenvolvimento industrial.

Em se tratando dos vetores que podem contribuir para o exposto na Constituição Federal quanto ao incremento do desenvolvimento científico e tecnológico e da inovação como uma das atribuições do SUS, são descritas a seguir as políticas e atos normativos para o aprimoramento da capacidade regulatória do Estado, o domínio tecnológico visando à sustentabilidade do SUS e o uso estratégico do poder de compra do Estado, especialmente do ente federal.

A criação da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos no MS, em 2003, conferiu maior organicidade às pautas da Ciência & Tecnologia (C&T) e Assistência Farmacêutica, atendendo ao disposto na Constituição Federal, e reforçado por meio dos relatórios de várias Conferências Nacionais de Saúde e da I Conferência Nacional de Ciência e Tecnologia em Saúde (CNCTS), realizada em 1994<sup>34</sup>.

Em 2004, a partir das discussões realizadas na II CNCTS, lançou-se a Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS). Entre as estratégias da referida política, destacam-se a criação do sistema nacional de inovação em saúde e a construção da agenda nacional de prioridades de pesquisa em saúde<sup>30,34</sup>.

As diretrizes da referida política poderiam ser responsáveis pelo adensamento das ações articuladas entre os atores da pesquisa translacional, visando à materialização das políticas intersetoriais, da disponibilidade de produtos e serviços em saúde em tempo e a custo oportuno para a sociedade. Na cadeia produtiva farmacêutica, por exemplo, tais ações foram importantes para fomentar os laboratórios públicos, instituir programas (como o Programa de Apoio ao Desenvolvimento da Cadeia Produtiva Farmacêutica – Profarma) e viabilizar ações de pesquisa e desenvolvimento<sup>34</sup>.

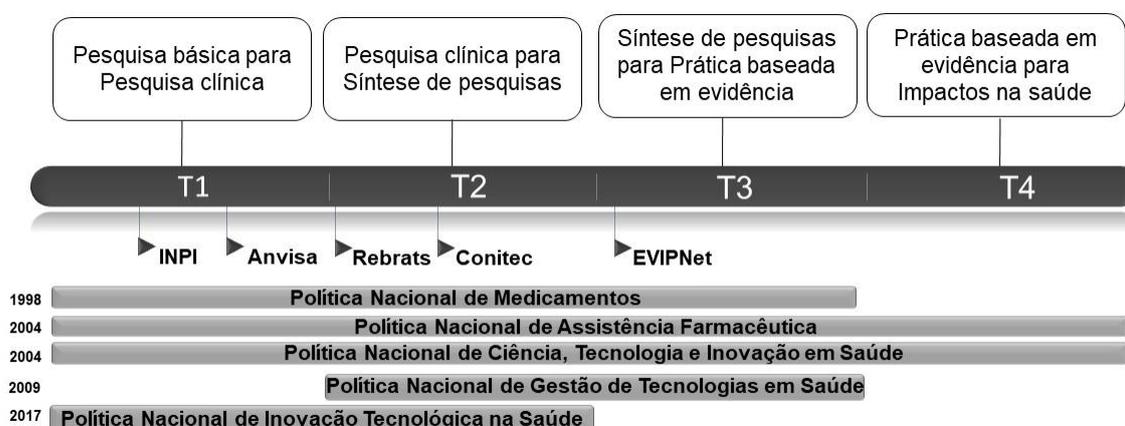
Formulada de acordo com os princípios da PNCTIS, a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS) foi estabelecida em 2009 com o objetivo geral de 'maximizar os benefícios de saúde a serem obtidos com os recursos disponíveis, assegurando o acesso da população a tecnologias efetivas e seguras, em condições de equidade'. Suas diretrizes orientam a implantação e a institucionalização dos processos de avaliação, incorporação, difusão, gerenciamento da utilização e retirada de tecnologias<sup>30</sup>.

Vale frisar que os procedimentos e prazos para avaliação de tecnologias em saúde, elaboração de guias de prática clínica e disponibilização das tecnologias no SUS estão regulados pelos atos normativos (Lei nº 12.401/2011 e Decreto nº 7.646/2011).

A estratégia das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) caracteriza-se como parcerias entre instituições públicas e entidades privadas, tendo por objetivos a transferência de tecnologias inovadoras e essenciais para o ente público, a redução da vulnerabilidade do SUS e a redução dos preços praticados. Em 2014, a estratégia teve seu marco regulatório redefinido, estabelecendo etapas do processo e seus respectivos prazos, além da previsão de publicação anual da lista de produtos considerados estratégicos para o SUS<sup>35</sup>.

Assim, as PDP resultaram da operacionalização da Política de Desenvolvimento Produtivo, lançada em 2008 pelo Decreto DSN de 12/05/2008, atualmente revogado pelo Decreto nº 9.245, de 20/12/17, que instituiu a Política Nacional de Inovação Tecnológica na Saúde (PNITS).

Na *figura 3*, estão relacionadas de modo esquemático as etapas da pesquisa translacional com as políticas de saúde instituídas sobre assistência farmacêutica, pesquisa, ciência, tecnologia e inovação. Enquanto políticas transversais às quatro etapas da pesquisa translacional, citam-se a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) e a PNCTIS. A Política Nacional de Medicamentos (PNM) abarca as etapas de T1 a T3, a PNGTS tem seu foco em T2 e T3, enquanto a PNITS privilegia T1 e T2.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 3 – Relação entre as etapas da pesquisa translacional e as políticas de saúde instituídas no SUS sobre assistência

## Discussões

### Etapas da pesquisa translacional

O interesse pela pesquisa translacional vem crescendo nos últimos anos. Por ser considerada um tema recente por diversos autores, há inúmeras oportunidades de investigação científica. Somente em 2010, um descritor específico foi introduzido no Medical Subject Headings (MeSH), o *Translational Medical Research*. Até 23 de março de 2019, uma busca no PubMed/Medline com o referido descritor reportava 9.192 resultados e para *Translational Research [Title/Abstract]*, 8.906 resultados. Em ambos os casos, houve um aumento exponencial a partir dos últimos anos.

Segundo Woolf<sup>2</sup>, a pesquisa translacional tende a assumir diferentes significados para diferentes pessoas e contextos, mas é considerada importante por todos. Soma-se a isso uma gama de periódicos especializados que surgiram nos últimos anos para comunicar o assunto: '*American Journal of Translational Research*', '*Clinical and Translational Science*', '*Science Translational Medicine*', '*Journal of Translational Medicine*', entre inúmeros outros de grande prestígio.

De acordo com Hanney et al.<sup>1</sup> e Horig et al.<sup>16</sup>, a identificação das etapas, marcadores e atores envolvidos na pesquisa translacional pode contribuir no sentido de conhecer os fluxos e os tempos decorridos em cada etapa.

Os métodos para mensuração do tempo de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos compreendidos no T1 não estão consensuados entre os autores que investigaram o tema. Isso se deve a diversos fatores, dentre os quais se destacam especialmente: i) a escolha arbitrária dos marcadores utilizados para contabilizar o início e o final do período de tempo; ii) dados e informações que não passaram pelo escrutínio da revisão por pares da literatura especializada ou mesmo dados encontrados na literatura cinzenta; e iii) problemas de fidedignidade de dados<sup>1,10,11</sup>.

Apesar disso, a abordagem do modelo de marcador de processo (*process marker model*) tem sido empregada com alguma razoabilidade por autores, uma vez que são estabelecidos os eventos ou marcadores do processo, possibilitando, assim, realização de comparações entre o tempo empregado nas pesquisas<sup>1,11</sup>.

Moris et al.<sup>10</sup> e Hanney et al.<sup>1</sup> enfatizam a heterogeneidade dos métodos utilizados nos estudos que se propuseram a estimar os tempos de cada etapa da pesquisa translacional, o que torna difícil o processo de generalização e comparação dos resultados.

A partir do conhecimento dos maiores gargalos de tempo e dos marcadores do processo que tendem a ter mais variações, é possível investir esforços e recursos em intervenções para otimizar os processos que empregam mais tempo do que é o necessário. Nesse último quesito, Hanney et al.<sup>1</sup> propõem o emprego do termo *time elapsed* (tempo decorrido) para descrever o tempo total necessário, reservando *time lag* (defasagem de tempo) para descrever os atrasos indesejáveis que ocorrem no processo de pesquisa translacional.

Não obstante, questões éticas permeiam a pesquisa translacional, especialmente no que tange à pesquisa clínica, de modo que a desejável redução do tempo entre a pesquisa básica e a pesquisa clínica esteja assegurada pelas boas práticas éticas e técnicas<sup>36</sup>. No Brasil, o debate sobre a pesquisa clínica também está no poder Legislativo, onde tramita o Projeto de Lei nº 7.082/2017, cuja origem é o PLS nº 200/2015, e que divide opiniões de diversos setores da sociedade em função das discussões envolverem as dimensões éticas, regulatórias, clínicas, sociais e econômicas.

No executivo federal, a partir de ação conjunta, em 2005, entre os Ministérios da Saúde e da Ciência e Tecnologia, cita-se a criação da Rede Nacional de Pesquisa Clínica com o objetivo de integrar centros de pesquisa e incrementar a produção científica e tecnologia<sup>29</sup>. Mais recentemente, o MS instituiu, por meio da Portaria GM/MS nº 599/2018, o Plano de Ação em Pesquisa Clínica no Brasil, que tem a finalidade de aumentar a capacidade do País em desenvolver e atrair ensaios clínicos. Cabe ressaltar que a translação e a difusão do conhecimento em pesquisa clínica são apresentadas como objetivos do referido Plano.

Recente estudo que analisou os medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013 evidenciou uma relação desproporcional entre a porcentagem de medicamentos novos e a carga de doenças. Foi constatada sub-representação de medicamentos para doenças respiratórias infecciosas, cardíacas e digestivas<sup>37</sup>. Outro estudo que avaliou os ensaios clínicos com medicamentos realizados no Brasil entre 2012 e 2015 constatou que apenas 4% deles enfocaram as doenças relacionadas com a pobreza<sup>38</sup>. Ambos os estudos reforçaram as estratégias de priorização e

incentivo à pesquisa e ao desenvolvimento de medicamentos inovadores necessários ao quadro sanitário do País.

Outro tempo que se soma em T1 refere-se àquele contabilizado para publicar os resultados da pesquisa nos jornais científicos. Yokote e Utterback (1974)<sup>39</sup>, há mais de 45 anos, já haviam demonstrado preocupação com o substancial lapso de tempo entre a conclusão da pesquisa e a disseminação da informação, configurando um problema reportado frequentemente à época por pesquisadores e clínicos em periódicos de impacto como '*Nature*', '*British Medical Journal*' e '*American Journal of Psychiatry*'.

A abordagem utilizada por Contopoulos-loannidis et al.<sup>20</sup> para estimar a defasagem de tempo (média de 24 anos) nas pesquisas chama atenção para os aspectos que envolvem T2 e T3. Os autores utilizaram como marcador inicial do processo a primeira publicação científica ou depósito de patente que descreve o descobrimento da tecnologia e, como marcadores finais, os artigos mais citados (segundo os autores, aqueles com mais de mil citações) e a refutação parcial ou total da tecnologia.

A limitação, nesse caso, deve-se ao fato de que não necessariamente práticas e comportamentos serão mudados em função de existirem artigos de alto impacto ou frequentemente citados na literatura. Sabe-se, pois, que a formulação de uma política pública ou de uma guia de prática clínica deve ser capaz de selecionar, avaliar e adaptar as evidências de pesquisa para os cenários de saúde, levando em conta aspectos sociais, culturais, econômicos, entre outros<sup>23,31,32</sup>.

Nesse sentido, as discussões sobre a ATS vêm ganhando centralidade nas agendas de saúde e têm suas origens nas correntes da medicina e Saúde Baseadas em Evidências (SBE). O processo de ATS deve contemplar as necessidades de saúde da população, os aspectos éticos, técnicos e políticos como orçamento, controle social, responsabilidades das três esferas de governo, como também os princípios de universalidade, integralidade e equidade do SUS.

Em se tratando da priorização de tecnologias em saúde, um estudo<sup>30</sup> aponta algumas estratégias adotadas pelo MS nos processos de ATS. São elas: relevância epidemiológica (magnitude do problema e carga de doença), relevância para os serviços e políticas (redução dos custos e aumento do acesso pela população), fase do conhecimento (suficiente disponibilidade de evidência científica e estudos de qualidade), viabilidade operacional (estrutura e recursos disponíveis para a

implementação da tecnologia) e demanda social/judicial (pressão política, *lobby* e ações judiciais).

As atividades da etapa T3 encontram-se subsidiadas pela cultura da SBE. É consenso na literatura que os processos de formulação, implementação e avaliação de políticas públicas devem levar em consideração as melhores evidências científicas disponíveis, visando empregar de forma racional os recursos e obter políticas efetivas. Assim, sob a denominação mais recente de Políticas Informadas por Evidências, tal processo pressupõe a necessidade de utilizar os conhecimentos científicos na tomada de decisão, a fim de reduzir a distância entre 'teoria e prática'<sup>32,40</sup>.

A tradução do conhecimento tem a potencialidade de reduzir a distância entre a geração da evidência e sua aplicação para produção de impactos na saúde. Algumas estratégias de educação continuada, a exemplo do detalhamento acadêmico (*academic detailing*), do envolvimento de especialistas formadores de opinião e das campanhas em congressos e mídias especializadas, podem ser empregadas para aumentar a adesão de profissionais às guias de prática clínica<sup>15,17</sup>.

Trabalhos apontam que a noção de pesquisa translacional vem ganhando etapas para além do fluxo bidirecional da pesquisa básica para a pesquisa clínica, ao serem incluídos nos modelos, por exemplo, os aspectos dos processos produtivos e as práticas de cuidado à saúde<sup>4,23</sup>. Isso revela a maior necessidade de integração dos resultados das pesquisas quando se definem os impactos na saúde da população na etapa T4 da pesquisa translacional citada em alguns modelos<sup>18,25</sup>.

Por ser ainda mais complexa e depender de uma série de outras etapas e condicionantes, os estudos de avaliação de T4 ainda são incipientes, o que requer esforços intersetoriais para condução deles. Prospecções de futuro, inteligência artificial e metodologias de *big data* podem ser necessárias para processar um volume imenso de informações de várias fontes com o objetivo de acelerar a tomada de decisão, trazer vantagem competitiva e dar sustentabilidade ao sistema de saúde.

### **Pesquisa translacional e políticas de assistência farmacêutica, ciência, tecnologia e inovação do SUS**

Como um sistema universal da saúde, o SUS pressupõe o acesso a medicamentos como direito humano fundamental à saúde. Para isso, políticas públicas devem garantir esses direitos e gerar benefícios para a população. Mais ainda, tais políticas

devem ser articuladas e sinérgicas, contemplando as dimensões da pesquisa e inovação, a internalização tecnológica para produção pública de medicamentos essenciais, bem como o desenvolvimento do complexo econômico e industrial da saúde<sup>41</sup>.

Com a criação da SCTIE, a pauta da C&T e inovação em saúde ganhou força e espaço político na agenda do Estado. Pode-se dizer que o arcabouço jurídico-normativo criado por meio das referidas políticas induziu uma série de outros programas e medidas positivas para a saúde, a saber: instituição periódica de agenda nacional de prioridades de pesquisa, formação de massa crítica de profissionais e pesquisadores, criação e fomento de Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia, instituição do medicamento genérico (Lei nº 8.787/1999), definição de mecanismos de regulação de preços dos medicamentos pela CMED (Lei nº 10.742/2003), ampliação do acesso da população aos medicamentos<sup>42</sup>, indução do parque tecnológico nacional brasileiro<sup>35</sup>, ações de promoção do uso racional de medicamentos, definição dos critérios da assistência terapêutica integral e dos prazos e critérios para a avaliação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS (Lei nº 12.401/2011), entre outras.

Em ensaio analítico sobre as políticas de fomento à ciência, tecnologia e inovação em saúde no Brasil e a situação da pesquisa clínica, os autores concluem que o Brasil tem avançado nos marcos regulatórios que objetivam fortalecer as atividades de pesquisa e desenvolvimento<sup>29</sup>. Por outro lado, trabalhos<sup>41,43-45</sup> apontam que há importantes agendas que precisam ser aprimoradas nos campos da pesquisa em saúde, propriedade intelectual, inovação produtiva e avaliação de tecnologias em saúde.

Há uma situação de tensão entre o interesse privado em propor a incorporação de medicamentos registrados, mesmo que esses não se apresentem como opções para a saúde coletiva, seja pelo SUS já ofertar tratamentos com melhor perfil de custo-efetividade, seja em função das prioridades sanitárias<sup>45</sup>.

Mesmo com os prazos regulados, há casos em que a efetiva disponibilização dos medicamentos na rede pública pode chegar a 2 anos<sup>46</sup>, ultrapassando o prazo de 180 dias fixado no dispositivo legal. Além disso, sabe-se que há um atraso para que ela seja, de fato, amplamente utilizada. Fatores diversos influenciam na taxa de difusão da tecnologia, tais como a disponibilidade e o acesso a ela, capacitações dos profissionais de saúde, aceitabilidade e preferência de pacientes e profissionais, cultura organizacional, pressão da mídia e *lobby*, presença ou priorização do tema na

agenda de saúde, judicialização, aspectos da condição clínica, disponibilidade de outros medicamentos, entre outros<sup>47,48</sup>.

Presente nas agendas nacional e internacional, o acesso a medicamentos não é apenas um problema de países em desenvolvimento, afetando também países desenvolvidos. Prova disso é o tema ter ganhado espaço na Organização das Nações Unidas, que convocou um Painel de Alto Nível para tratar do assunto. Ao relatório<sup>49</sup> elaborado por esse Painel em 2016, soma-se outra importante publicação<sup>50</sup> da Comissão Lancet de Medicamentos Essenciais, em 2017.

Como revela Bermudez<sup>41</sup> acerca das patentes e acordos intelectuais e da relação Estado-mercado-sociedade, existem incoerências e tensões entre o direito à saúde e os direitos à propriedade intelectual e comércio, uma vez que os preços atuais de diversos medicamentos estão fora do alcance de governos e de pacientes.

### **Limitações do estudo**

Quanto às limitações do estudo, podem ser citadas a seleção não pareada dos artigos da primeira etapa bem como as dificuldades inerentes à localização dos artigos. Nesse último aspecto, cita-se o exemplo do recente descritor incorporado no MeSH, a heterogeneidade das palavras-chave e dos descritores utilizadas nas publicações, o que impacta diretamente na forma de indexação dos artigos. Cita-se, ainda, o dissenso entre os estudos publicados quanto às definições das etapas da pesquisa translacional, o que, a depender da adoção de um ou outro modelo, pode influenciar diretamente na disposição e organização de etapas, marcadores e atores.

Vale frisar que a etapa 1 (Pesquisa Básica para Pesquisa Clínica) necessariamente deve ocorrer para que as demais etapas se desdobrem a partir da disponibilização de um medicamento no mercado. Porém, a partir da T2, as etapas não necessariamente sucedem de forma cronológica ou sequencial. Políticas públicas que poderiam estar relacionadas com determinados medicamentos podem nunca ser instituídas (T2), diretrizes clínicas podem nunca ser desenvolvidas ou publicadas, como também o impacto nas condições de vida da população pode não ser passível de mensuração. Assim, a representação esquemática da *figura 1* busca se aproximar de uma situação que leva em consideração um “racional” que, muitas vezes, não se concretiza nos cenários de mundo real.

## **Perspectivas e desafios para a pesquisa translacional em saúde no Brasil**

Na publicação 'A Saúde no Brasil em 2030: diretrizes para a prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro', a pesquisa translacional é citada como um nicho de competência a ser explorada no âmbito do Complexo Econômico Industrial da Saúde<sup>51</sup>. Isso denota a importância da pesquisa translacional enquanto tema que deve estar presente na agenda do Estado para a indução e a articulação de políticas econômicas e sociais, visando ao desenvolvimento com equidade e apoiado em uma base sustentável e sólida para provimento de direitos sociais à população, incluídos o acesso a bens e serviços de saúde.

Como um desafio à pesquisa translacional e ao avanço da ciência, tecnologia e assistência farmacêutica, remete-se ao cenário do teto de gasto no governo federal, instituído por meio da Emenda Constitucional (EC) nº 95/2016.

Leite et al.<sup>52</sup> destacam a necessidade do aumento do orçamento para financiamento da saúde e a revogação da EC nº 95/2016. Atrelado a isso, citam-se o cenário futuro incerto para o financiamento de pesquisas, sejam elas básicas ou aplicadas, o fomento à produção pública de medicamentos e à indução do Complexo Econômico Industrial da Saúde, bem como a repercussão na capacidade do Estado para incorporação ou não de novas tecnologias e o provimento contínuo daquelas já incorporadas<sup>35,41,53</sup>.

Assim, faz-se necessário cada vez mais aumentar a eficiência do Estado para delinear, implementar e avaliar políticas públicas informadas pelas melhores evidências disponíveis, integrando o que é necessário, racional e custo-efetivo para melhorar as condições de saúde e de vida da população.

Em conclusão, há grandes expectativas na pesquisa translacional no que tange a uma mudança de cultura gradual e consistente no sistema de saúde, por se propor a abordar e integrar de forma sistêmica as etapas, os processos e os principais atores para reduzir as distâncias entre o conhecimento gerado e a sua aplicação para produção de mais benefícios para a sociedade.

## **Referências**

1. Hanney SR, Castle-Clarke S, Grant J, et al. How long does biomedical

- research take? Studying the time taken between biomedical and health research and its translation into products, policy, and practice. *Heal Res Policy Syst.* 2015; 13:1-18.
2. Woolf SH. The Meaning of Translational Research and Why It Matters. *JAMA.* 2008; 299:211-3.
  3. Silva AB, Morel CM, Moraes IHS. Proposta conceitual de telessaúde no modelo da pesquisa translacional Proposal for a telehealth concept in the translational research model. *Rev Saude Publica.* 2014; 48:347-56.
  4. Guimarães R. Pesquisa Translacional: uma interpretação. *Ciênc. Saúde Colet.* 2013; 18:1731-44.
  5. Fishburn CS. Translational research: The changing landscape of drug discovery. *Drug Discov Today.* 2013; 18(9-10):487-94.
  6. Butler D. Translational research: Crossing the valley of death. *Nature* [internet]. 2008 [acesso em 2019 mar 24]; 453:840-2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18548043>
  7. Bezerra IMP. Medicina translacional e as contribuições para saúde pública. *J Hum Growth Dev.* 2017; 27(1):6-9.
  8. Rubio DM, Schoenbaum EE, Lee LS, et al. Defining translational research: implications for training. *Acad Med.* 2010; 85(3):470-5.
  9. Cohrs RJ, Martin T, Ghahramani P, et al. Translational medicine definition by the European society for translational medicine. *New Horizons Transl Med.* 2015; (2):86-8.
  10. Morris ZS, Wooding S, Grant J. The answer is 17 years, what is the question: understanding time lags in translational research. *J R Soc Med.* 2011; 104:510-20.
  11. Trochim W, Kane C, Graham MJ, et al. Evaluating translational research: A process marker model. *Clin Transl Sci.* 2011; 4:153-62.
  12. Schuhmacher A, Gassmann O, Hinder M. A Review of the Pharmaceutical R&D Efficiency: Costs, Timelines, and Probabilities. In: *Value Creation in the Pharmaceutical Industry* [internet]. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2016. p. 60-79. [acesso em 2019 mar 31]. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/9783527693405.ch4>
  13. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. The Dynamic U.S. Research and Development Ecosystem [internet]. [acesso em 2019 mar 31].

- Disponível em: [http://phrma-docs.phrma.org/files/dmfile/PhRMA\\_MIDReport\\_Neuro\\_2018\\_FINAL](http://phrma-docs.phrma.org/files/dmfile/PhRMA_MIDReport_Neuro_2018_FINAL).
14. Sung NS, Crowley WF, Genel M, et al. Central challenges facing the national clinical research enterprise. *JAMA*. 2003; 289(10):1278-87.
  15. Davis D, Evans M, Jadad A, et al. The case for knowledge translation: shortening the journey from evidence to effect. *BMJ*. 2003; 327(7405):33-5.
  16. Hörig H, Marincola E, Marincola FM. Obstacles and opportunities in translational research. *Nat Med*. 2005; 11(7):705-8.
  17. Graham ID, Logan J, Harrison MB, et al. Lost in knowledge translation: Time for a map? *J Contin Educ Health Prof*. 2006; 26(1):13-24.
  18. Khoury MJ, Gwinn M, Yoon PW, et al. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genet Med*. 2007; (9):665-74.
  19. Westfall JM, Mold J, Fagnan L. Practice-Based Research – “Blue Highways” on the NIH Roadmap. *JAMA*. 2007; 297(4):403.
  20. Contopoulos-Ioannidis DG, Alexiou GA, Gouvias TC, et al. Life cycle of translational research. *Science*. 2008; 321:1298-9.
  21. Dougherty D, Conway PH. The “3T’s” Road Map to Transform US Health Care. *JAMA*. 2008; 299(19):2319.
  22. McClain DA. Bridging the gap between basic and clinical investigation. *Trends Biochem Sci*. 2010; 35:187-8.
  23. Cabieses B, Espinoza MA. La investigación traslacional y su aporte para la toma de decisiones en políticas de salud. *Rev peru med exp salud publica*. 2011; 28(2):288-297.
  24. Montoya HAC. Reflexiones sobre la integración de las ciencias básicas biomédicas con la práctica clínica en programas de pregrado. *Rev colomb rehabil*. 2013; 12:22-30.
  25. National Center for Advancing Translational Sciences. Translational Science Spectrum [internet]. 2015 [acesso em 2019 mar 24]. Disponível em: <https://ncats.nih.gov/files/translation-factsheet.pdf>.
  26. Vivas LM, Lippi MC, Silva GV, et al. Pesquisa Translacional como abordagem para acelerar a inovação tecnológica em saúde. *Espac*. 2017; 38(14):25.
  27. Luz PL. Medicina translacional - nova fronteira. *Rev Soc Cardiol Estado São*

- Paulo. 2018; 28(1):14-19.
28. Grady D, Cummings SR, Hulley SB. Delineamentos alternativos para o ensaio clínico randomizado e tópicos relacionados à implementação. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, et al., editores. Delineando a pesquisa clínica. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2015. p. 161-82.
  29. Tenório M, Mello GA, Viana ALD. Políticas de fomento à ciência, tecnologia e inovação em saúde no Brasil e o lugar da pesquisa clínica. *Ciênc. Saúde Colet.* 2017; 22:1441-54.
  30. Araújo DV, Distrutti MSC, Elias FTS. Priorização de tecnologias em saúde: o caso brasileiro. *J Bras Econ da Saúde.* 2017; 9(supl):4-40.
  31. Barreto JOM, Toma TS. Métodos na EVIPNet Brasil: Ferramentas SUPPORT para políticas de saúde informadas por evidências. *Bol do Inst Saúde.* 2016; 17(1):43-9.
  32. Ramos MC, Silva EN, Ramos MC, et al. Como usar a abordagem da Política Informada por Evidência na saúde pública? *Saúde debate.* 2018; 42(116):296-306.
  33. Paim JS. Sistema Único de Saúde (SUS) aos 30 anos. *Ciênc. Saúde Colet.* 2018; 23:1723-8.
  34. Alencar TOS, Paim JS. Reforma Sanitária Brasileira e políticas farmacêuticas: uma análise dos fatos produzidos entre 2003 e 2014. *Saúde debate.* 2017; 41(esp):45-59.
  35. Gadelha CAG, Temporão JG. Desenvolvimento, Inovação e Saúde: a perspectiva teórica e política do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. *Ciênc. Saúde Colet.* 2018; 23(6):1891-902.
  36. Allen B. Ethical analysis of translational research is more complex than distinguishing T1 from T2. *Am J Bioeth.* 2010; 10(8):33-5.
  37. Botelho SF, Martins MAP, Reis AMM. Análise de medicamentos novos registrados no Brasil na perspectiva do Sistema Único de Saúde e da carga de doença. *Ciênc. Saúde Colet.* 2018; 23(1):215-28.
  38. Santana RS, Leite SN. Prioridades da pesquisa clínica com medicamentos no Brasil e as doenças da pobreza. *Rev Panam Salud Publica.* 2016; 40(5):355-61.
  39. Yokote G, Utterback RA. Time lapses in information dissemination: research laboratory to physician's office. *Bull Med Libr Assoc.* 1974; 62(3):251-7.

40. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet*. 2003; 362(9391):1225-30.
41. Bermudez J. Os medicamentos e tecnologias farmacêuticas como uma questão estratégica para a viabilidade do Sistema Único de Saúde. *Physis*. 2018; 28(1):1-5.
42. Bermudez JAZ, Barros MBA, Bermudez JAZ, et al. Profile of access and use of medicines in the Brazilian population – contributions and challenges of PNAUM – Household Survey. *Rev Saude Publica* [internet]. 2016 [acesso em 2019 out 24]; 50(2). Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102016000300201&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102016000300201&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/s1518-8787.201605000supl2ap>.
43. Guimarães R, Noronha J, Elias FTS, et al. Política de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. *Cienc. Saude Colet*. 2019; 24(3):881-6.
44. Guimarães R. Technological incorporation in the Unified Health System (SUS): the problem and ensuing challenges. *Ciênc. Saúde Colet*. 2014; 19(12):4899-908.
45. Caetano R, Silva RM, Pedro ÉM, et al. Incorporação de novos medicamentos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS, 2012 a junho de 2016. *Ciênc. Saúde Colet*. 2017; 22(8):2513-26.
46. Piedade A, Henriques R. From Law To Reality: Measuring Time-To-Access Of Conitec Approved Drugs In Brazilian Public Health Care System (Sus) In The State Of Paraná. *Value Heal*. 2015; 18:A810.
47. Schneiders RE, Ronsoni RM, Sarti FM, et al. Factors associated with the diffusion rate of innovations: a pilot study from the perspective of the Brazilian Unified National Health System. *Cad. Saúde Pública*. 2016; 32(9):1-10.
48. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - avaliação de desempenho de tecnologias em saúde [internet]. 2017 [acesso em 2019 mar 6]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/>.
49. United Nations. Report of the United Nations Secretary-General's High-Level Panel on Access to Medicines. Promoting innovation and access to health technologies [internet]. 2016. [acesso em 2019 mar 6]. Disponível em: <http://www.unsgaccessmeds.org/final-report>.
50. Wirtz VJ, Hogerzeil HV, Gray AL, et al. Essential medicines for universal health

- coverage. *Lancet*. 2017; 389(10067):403-76.
51. Fundação Oswaldo Cruz. *A saúde no Brasil em 2030: diretrizes para a prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2013.
  52. Leite SN, Manzini F, Veiga A, et al. Ciência, Tecnologia e Assistência Farmacêutica em pauta: contribuições da sociedade para a 16a Conferência Nacional de Saúde. *Cienc. Saúde Colet*. 2018; 23(12):4259-68.
  53. Bermudez JAZ, Esher A, Osorio-de-Castro CGS, et al. Assistência Farmacêutica nos 30 anos do SUS na perspectiva da integralidade. *Cienc. Saúde Colet*. 2018; 23(6):1937-49.

## 5.2. RESULTADOS RELACIONADOS AO OBJETIVO ESPECÍFICO 2

O manuscrito a seguir foi submetido em 19/01/2022 para a revista *Annas of Translational Medicine* e encontra-se na primeira rodada de revisão.

### **Quanto tempo leva para incorporar os resultados da pesquisa na prática de saúde de rotina? O caso dos medicamentos biológicos para artrite reumatoide no Brasil**

#### **Resumo**

**Introdução:** A literatura registra longos prazos entre os diversos processos envolvidos desde a pesquisa e desenvolvimento de um medicamento até o seu acesso pela sociedade. Visando integrar etapas e atores desses processos, a pesquisa translacional surge com a premissa de reduzir o tempo entre as descobertas científicas e suas aplicações práticas. Objetivou-se estimar o decurso de tempo da pesquisa translacional de medicamentos biológicos para tratamento da artrite reumatoide incorporados no Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS).

**Métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo, baseado em dados secundários de fontes e sistemas públicos, a fim de estimar o tempo decorrido entre a publicação dos resultados do ensaio clínico de fase I de medicamentos e a sua dispensação aos usuários no SUS. Foram identificadas as datas de eventos a partir de marcadores e etapas da pesquisa translacional. Realizaram-se buscas estruturadas na literatura e

análises em relatórios da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) e de autoridades sanitárias (Anvisa, FDA e EMA).

**Resultados:** Entre 2012 e 2019, o SUS incorporou cinco biológicos para tratamento da artrite reumatoide. O tempo médio do desenvolvimento clínico até a dispensação no SUS foi de 11,13 anos, variando de 8,57 a 12,90 anos. Nas etapas da pesquisa translacional, os tempos médios (anos) foram 5,30 (T1), 5,08 (T2) e 0,75 (T3). Quando foi possível a comparação dos marcadores entre estudos, observou-se menor decurso de tempo no caso brasileiro.

**Conclusões:** A partir do nosso modelo de etapas de pesquisa translacional adaptado ao contexto brasileiro, fornecemos estimativas do decurso de tempo de medicamentos biológicos. O Brasil instituiu marcos legais que fixam prazos para o registro sanitário, a avaliação de tecnologias em saúde e a disponibilização no SUS, o que permitiu reduzir o decurso de tempo na etapa T2. Aprimoramentos ainda são necessários nas etapas T1 e T2, especialmente na condução dos ensaios clínicos e na publicação de seus resultados.

**Palavras-chave:** Pesquisa médica translacional. Medicamentos. Ciência da implementação. Produtos biológicos. Artrite reumatoide. Política de Saúde. Sistema Único de Saúde.

## Introdução

É sabido que o decurso de tempo entre a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos e a sua dispensação nos serviços de saúde é ainda uma barreira importante para o acesso à saúde em variados contextos [1,2]. Estima-se que sejam necessários, em média, 17 anos [3], 22 anos [4] e até mesmo 36 anos [1], desde as primeiras pesquisas básicas que identificam alvo ou receptor para o desenvolvimento do medicamento até o seu registro sanitário. Tendo em perspectiva essa barreira, surge a pesquisa translacional, a qual visa reduzir o espaço temporal entre a descoberta científica e a aplicação prática do conhecimento em benefício da sociedade [5–7]. Por meio da pesquisa translacional, é possível identificar estratégias e ações para integrar as etapas e os atores envolvidos, a fim de otimizar os processos de desenvolvimento e acesso aos medicamentos [8].

A artrite reumatoide é uma doença autoimune sistêmica e progressiva, clinicamente caracterizada por dor e edema nas articulações. Em função da sua condição inflamatória crônica e complexa, diversas comorbidades e manifestações extra-articulares podem se desenvolver, sendo as mais comuns as complicações cardiovasculares, as doenças respiratórias e as infecções [9,10]. Além das consequências clínicas, destacam-se consequências socioeconômicas da artrite reumatoide como incapacidade funcional, piora na qualidade de vida, perda de produtividade e altos custos individuais e coletivos [11]. Estimativas provenientes do estudo de Carga Global de Doenças (*Global Burden of Disease*, GBD) de 2017 revelam a prevalência e a incidência globais padronizadas por idade de 246,6 e 14,9 por 100.000 naquele ano, o que corresponde a um aumento de 7,4% e 8,2% em relação a 1990, respectivamente [12]. Diretrizes clínicas recomendam diagnóstico e tratamento precoces [13–15], uma vez que atrasos no manejo da doença estão associados ao aumento da morbimortalidade [16–19].

O tratamento da artrite reumatoide consiste em controlar a inflamação com vistas à remissão ou baixa atividade da doença. Para tanto, utilizam-se medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) de 3 categorias: sintéticos tradicionais, sintéticos alvo-específicos e biológicos [9,13,14]. Sabe-se que os medicamentos biológicos têm mudado de forma positiva o curso da artrite reumatoide, ao agregar segurança e efetividade no tratamento e proporcionar melhores desfechos clínicos e socioeconômicos [20,21]. Mesmo com o avanço da ciência e a disponibilidade de evidências sobre fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico da artrite reumatoide, revisão da literatura indicou um prazo médio de 11,76 meses entre o início dos sintomas e o tratamento [17].

Assim, conhecer os decursos de tempo das etapas do processo da pesquisa translacional no contexto de acesso a medicamentos biológicos na artrite reumatoide é importante para identificar estratégias prioritárias para sua redução. Nesse sentido, objetivou-se estimar o decurso de tempo entre a fase inicial do desenvolvimento clínico e a dispensação de MMCD biológicos para tratamento da artrite reumatoide incorporados no Sistema Único de Saúde brasileiro no período de 2012 a 2019.

## **Métodos**

### Contexto da pesquisa

Para assegurar a saúde em um país de dimensões continentais e com grandes desigualdades socioeconômicas e de saúde, a Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 estabeleceu um sistema público, universal e gratuito, denominado Sistema Único de Saúde (SUS) [22,23]. A Política Nacional de Saúde abarca diversas políticas setoriais, entre elas a de medicamentos e a de assistência farmacêutica, as quais estabelecem diretrizes para o acesso gratuito e o uso racional de medicamentos. Como passo prévio à sua disponibilização no SUS, os medicamentos devem ter uso liberado para o mercado brasileiro após a aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), órgão regulador sanitário vinculado ao Ministério da Saúde. Isso, porque, de acordo com as normas de atuação, para serem incorporados ao SUS, os medicamentos precisam ter registro na Anvisa e passam por avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Tendo cumprido tais requisitos, cabe ao Ministério da Saúde a decisão sobre a incorporação ou não de um novo tratamento no SUS. Com sua atuação tendo início no ano de 2012, a avaliação pela Conitec deve ser realizada em até 180 dias, prorrogáveis por 90 dias, e considera critérios de eficácia, segurança, efetividade, custo-efetividade e impacto orçamentário. Após uma eventual decisão de incorporação, a disponibilização dos medicamentos deve ocorrer em até 180 dias da data da decisão e está orientada em diretrizes clínicas [24,25]. Os medicamentos podem ser adquiridos diretamente pelo Ministério da Saúde ou por estados e municípios, conforme pactuação entre os gestores do SUS. As diretrizes clínicas são ferramentas para auxiliar a gestão e a regulação do acesso às tecnologias em saúde. Elas abrangem indicações clínicas, posologias, mecanismos de monitoramento e parâmetros relacionados à dispensação do medicamento e ao manejo da condição clínica [26].

#### Desenho da pesquisa

Delineamento descritivo, retrospectivo, com coleta de dados secundários públicos, a fim de estimar o tempo decorrido entre o desenvolvimento clínico de medicamentos e suas dispensações no SUS, considerando as etapas da pesquisa translacional. Adotando-se o cenário brasileiro, buscou-se identificar as datas de eventos que possibilitaram estimar o decurso de tempo de medicamentos no contexto da pesquisa translacional.

Além de busca estruturada na literatura em bases de dados da literatura médica, empregou-se análise documental de relatórios de recomendação e diretrizes clínicas emitidas da Conitec, relatórios de registro de medicamentos expedidos por autoridades sanitárias (*Food and Drug Administration – FDA, European Medicines Agency – EMA e Anvisa*) e atos normativos expedidos pelo Ministério da Saúde do Brasil.

A amostra consiste em todos os medicamentos biológicos utilizados para o tratamento da artrite reumatoide, avaliados pela Conitec entre 2012 e 2019 e incorporados no SUS. Foram realizadas coletas de dados para cada medicamento, a fim de identificar as datas em que ocorreram os eventos descritos a seguir.

#### Variáveis e fontes de dados

Foram utilizadas etapas da pesquisa translacional e marcadores correspondentes, identificados previamente em trabalho de revisão que investigou os modelos, etapas e atores da pesquisa translacional com medicamentos no contexto brasileiro [27]. Foram definidas 3 etapas da pesquisa translacional: T1 – da pesquisa básica para pesquisa clínica; T2 – da pesquisa clínica para síntese de pesquisas; e T3 – da síntese de pesquisas para prática baseada em evidências. Em cada uma, foram identificados marcadores associados às datas de determinados eventos. Na tabela 1, estão apresentadas as etapas, marcadores, definições dos eventos e fontes de dados. Deve-se notar que o dado coletado para cada marcador se refere à data na qual um determinado evento ocorreu.

Tabela 1 – Etapas da pesquisa translacional, marcadores, definições e fontes de dados

Etapa	Marcador (data)	Definição do evento do marcador	Fontes de dados
T1 – Pesquisa básica para pesquisa clínica	Fase I	Publicação dos resultados do primeiro ensaio clínico de fase I	Medline (via PubMed); ClinicalTrials.gov
	Fase II	Publicação dos resultados do primeiro ensaio clínico de fase II	
	Fase II	Publicação dos resultados do primeiro ensaio clínico de fase III	
	Registro sanitário	Aprovação do primeiro registro sanitário na Anvisa, na FDA e na EMA	Anvisa; FDA; EMA
T2 – Pesquisa clínica para síntese de pesquisas	Revisão sistemática	Publicação da primeira revisão com busca sistemática	Medline (via PubMed)
	Demanda Conitec	Demanda de avaliação junto à Conitec	Relatório de recomendação da Conitec
	Recomendação Conitec	Recomendação inicial da Conitec	
	Deliberação Conitec	Deliberação final da Conitec	
	Decisão	Decisão do Ministério da Saúde	
Diretriz Conitec	Publicação da diretriz, manual, guia ou protocolo	Sítio eletrônico da Conitec	
T3 – Síntese de pesquisas para prática baseada em evidências	Aquisição	Registro da primeira compra após incorporação	Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde
	Dispensação	Registro da primeira dispensação	Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS)

Fonte: elaboração própria.

A coleta de dados foi realizada em diversas fontes descritas a seguir, tendo sido adotados pressupostos para inferir a data de cada atividade. Como parâmetro para inferir a conclusão dos ensaios clínicos de fase I, II e III, utilizou-se a data da publicação de seus resultados em periódicos científicos ou a data da disponibilização de resultados na plataforma de registro do ensaio clínico. Existindo ambas as informações, considerou-se a data mais antiga.

Para coletar a data de publicação dos resultados dos ensaios clínicos e da revisão sistemática, elaborou-se estratégia de busca sensível para cada medicamento, visando recuperar maior número de documentos na Medline (via PubMed) e no ClinicalTrials.gov. O Drugbank [28] foi utilizado para identificar termos e códigos de cada molécula. As fontes de dados e estratégias de buscas estão disponíveis no material suplementar (Apêndice A, quadro S1).

A data do primeiro registro sanitário do medicamento foi consultada nos sites das autoridades sanitárias Anvisa, FDA e EMA. O site da Conitec foi utilizado para

consulta das datas da demanda de avaliação, deliberações inicial e final da Conitec, decisão de incorporação pelo Ministério da Saúde e publicação da diretriz clínica [29].

A data da primeira aquisição do medicamento pelo Ministério da Saúde foi consultada no Banco de Preços em Saúde, sistema mantido pelo Ministério da Saúde que se destina ao registro e à consulta de informações de compras de medicamentos e produtos para a saúde realizadas por instituições públicas e privadas [30]. Para inferir a data da dispensação, foram consultados os dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), acessados por meio tabulador TABNET [31]. O SIA/SUS armazena os dados da dispensação de medicamentos, ocorridas via Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do SUS. Cada medicamento é identificado como um procedimento e possui um código único de identificação. A dispensação é permitida somente com prescrição médica e o preenchimento de um formulário de solicitação de medicamentos. São observados os códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - 10ª Revisão (CID-10) e demais parâmetros estabelecidos na diretriz clínica do Ministério da Saúde. Por meio do SIA/SUS, as unidades da federação informam ao Ministério da Saúde as unidades de medicamentos que foram dispensadas em todo o seu território, com a data no padrão mês/ano. Para fins de cálculos, padronizou-se o uso do dia 15 para esse evento. Foi considerada a data do primeiro registro da dispensação, realizada por qualquer uma das 27 unidades da federação do Brasil.

### Análise estatística

Utilizou-se estatística descritiva para calcular os decursos de tempo total e médios entre as etapas do desenvolvimento clínico e a dispensação de medicamentos no SUS. O programa Microsoft Excel 2019 foi utilizado para o calcular as estimativas e elaborar tabelas e figuras com a representação esquemática do tempo total e por etapa, para cada um dos medicamentos. Tratando as variáveis de cada evento como “datas”, foram estimados os tempos gastos em cada período estudado por meio da função =DATADIF. Procedeu-se com o cálculo do intervalo de tempo subtraindo-se a data do marcador imediatamente posterior da data do marcador anterior, conforme equação: Tempo (expresso em meses) = Data (marcador 2) - Data (marcador 1).

### Aspectos éticos

A aprovação por comitê de ética não se aplica, uma vez que se trata de pesquisa com dados secundários de domínio público.

## **Resultados**

O estudo incluiu 5 MMCD biológicos, a saber: abatacepte, certolizumabe, golimumabe, rituximabe e tocilizumabe. Todos foram avaliados no âmbito do relatório de recomendação da Conitec nº 12/2012 e incorporados ao SUS por meio da Portaria SCTIE/MS nº 24/2012, publicada em 11/09/2012. Algumas características comuns aos medicamentos referem-se ao alto preço unitário, aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde, necessidade de armazenamento sob refrigeração e administração por via subcutânea ou intravenosa (tabela 2). Todas as datas dos eventos relacionados aos marcadores e etapas da pesquisa translacional estão disponíveis no material suplementar (Apêndice B, Tabela S1).

Tabela 2 – Informações sobre os 5 MMCD biológicos incorporados no SUS no período de 2012-2019

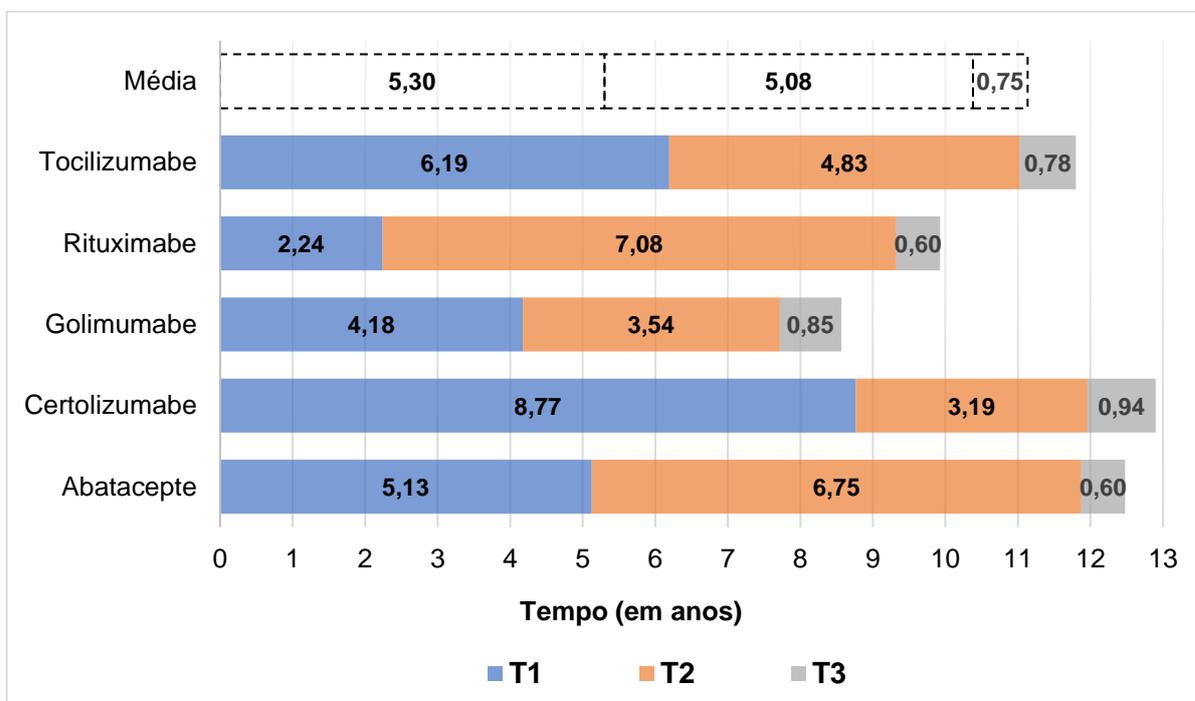
Medicamento	País do desenvolvedor <sup>I</sup>	Classe <sup>II</sup>	Indicação <sup>III*</sup>	Posologia (dose inicial e dose manutenção) <sup>III**</sup>	Data registro sanitário Anvisa / FDA / EMA <sup>IV</sup>	Número unidades tratamento anual <sup>III</sup>	Preço máximo regulado (US\$ PPP) <sup>V***</sup>	Preço aquisição (US\$ PPP) <sup>VI***</sup>	Preço por tratamento /ano (US\$ PPP) <sup>VII***</sup>
abatacepte 250 mg pó para solução injetável	Estados Unidos da América	Não anti-TNF	Segunda etapa do tratamento, associado a MMCD sintético	750 mg, por via IV, nas semanas 0, 2 e 4. Após, 750 mg a cada 4 semanas	25/06/2007 23/12/2005 21/05/2007	42	661,44	148,72	6246,12
certolizumabe 200 mg/mL solução injetável	Bélgica	Anti-TNF	Segunda etapa do tratamento, associado a MMCD sintético	400 mg, por via SC, nas semanas 0, 2 e 4. Após, 400 mg a cada 4 semanas	23/05/2011 22/04/2008 01/10/2009	24	309,62	191,79	4.602,88
golimumabe 50 mg solução injetável	Estados Unidos da América	Anti-TNF	Segunda etapa do tratamento, associado a MMCD sintético	50 mg, por via SC, a cada 4 semanas	11/04/2011 24/04/2009 01/10/2009	12	1.457,42	451,02	5.412,19
rituximabe 500 mg solução injetável	Suíça	Não anti-TNF	Segunda etapa do tratamento, associado a MMCD sintético. Reservado para contra-indicação, toxicidade ou falha a todos os MMCD biológicos	1 g, por via IV, nos dias 0 e 14. Repetir a cada 6 meses	03/07/2006 28/02/2006 29/09/2006	8	1.471,94	423,37	3.386,93
tocilizumabe 80 mg solução injetável	Suíça	Não anti-TNF	Segunda etapa do tratamento, associado a MMCD sintético	8 mg/kg, por via IV, a cada 4 semanas	19/01/2009 08/01/2010 15/01/2009	84	237,68	69,75	5.859,02

Fonte: elaboração própria a partir das fontes: I – Sítio eletrônico do desenvolvedor do medicamento; II – Bula do produto disponível no sítio eletrônico da Anvisa (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>); III – Diretriz clínica da artrite reumatoide e da artrite idiopática juvenil do Brasil [32]; IV – Respectivos sítios eletrônicos

das agências; V – Sítio eletrônico da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [33]. Adotado o menor Preço Máximo de Venda ao Governo, conforme alíquota de 17%. Quando indisponível o preço referente à alíquota de 17%, adotou-se o menor preço sem alíquota; VI – Sítio eletrônico do Banco de Preços em Saúde [30]. Utilizou-se o preço da última aquisição realizada pelo Ministério da Saúde no período de 01/01/2020 a 01/10/2021; VII – Multiplicou-se o número de unidades farmacêuticas utilizadas por ano pelo preço praticado pelo Ministério da Saúde. \* A diretriz clínica do Brasil preconiza como primeira etapa do tratamento da artrite reumatoide os MMCD sintéticos, preferencialmente o metotrexato. MMCD biológicos são recomendados após falha a pelo menos dois esquemas terapêuticos na primeira etapa por, no mínimo, 3 meses cada um e havendo persistência da atividade da doença. \*\* Para fins de cálculo, considerou-se: a) o número total de unidades farmacêuticas utilizadas para as fases inicial e de manutenção do tratamento medicamentoso; b) adulto com peso de 70 kg. \*\*\* Aplicado fator de correção para purchasing power parity (PPP - <https://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP?locations=BR>).

O tempo médio (anos) decorrido em cada etapa, considerando os 5 medicamentos biológicos, foi: 5,30 para T1, 5,08 para T2 e 0,75 para T3 (figura 1). Somados, chega-se ao tempo total médio de 11,13 anos, desde a publicação dos resultados dos ensaios clínicos de fase I até a primeira dispensação no SUS. O maior decurso de tempo correspondeu à etapa de T1, relacionada ao desenvolvimento clínico do medicamento, que compreende os ensaios clínicos de fase I, II e III, bem como a avaliação do registro pela autoridade sanitária.

O decurso de tempo total (em anos) para cada medicamento foi: 12,90 para certolizumabe; 12,48, abatacepte; 11,80, tocilizumabe; 9,93, rituximabe e 8,57 para golimumabe. Certolizumabe, golimumabe e tocilizumabe tiveram maior decurso de tempo em T1, ao passo que abatacepte e rituximabe em T2. O maior e o menor tempo em T1 foram de certolizumabe (8,77 anos) e rituximabe (2,24 anos), respectivamente. Em T2, observa-se que o tempo decorrido para o rituximabe foi 2,2 vezes maior que o tempo para certolizumabe, que ocupou a posição de menor prazo na etapa. T3 foi muito similar para todos os medicamentos, sendo inferior a um ano. Observa-se que o tempo das 3 etapas para o golimumabe (8,57 anos) foi inferior ao T1 do certolizumabe (8,77 anos).



Fonte: Elaboração própria.

Figura 1 – Decurso de tempo dos 5 MMCD biológicos, de acordo com as etapas da pesquisa translacional

Na tabela 3, é possível observar o decurso de tempo entre os marcadores das 3 etapas da pesquisa translacional. Quanto à T1, o maior decurso ocorreu entre os ensaios clínicos de fases 3 e 2, tendo o certolizumabe totalizado 74 meses (6,17 anos). Não foram encontradas publicações com os resultados de fase I para certolizumabe e abatacepte, o que inviabilizou o primeiro cálculo. Identificou-se que a artrite reumatoide foi incluída como nova indicação do rituximabe antes da publicação dos resultados da fase III, o que resultou em decurso de tempo negativo. Para tocilizumabe, o cálculo correspondeu a 0, uma vez que os resultados dos estudos de fase II e I foram disponibilizados em apenas uma publicação. Decursos de tempo negativos sinalizam que determinadas eventos ocorreram antes de outro marcador.

Na etapa T2, com exceção do rituximabe, todos os medicamentos foram registrados na Anvisa em datas posteriores à publicação da primeira revisão sistemática identificada, resultando em decurso de tempo negativo. Os maiores prazos foram entre a solicitação da demanda de avaliação na Conitec e a publicação da primeira revisão sistemática. Tais prazos corresponderam a 55% do decurso de tempo total em T2 para o certolizumabe e 81% para o abatacepte. Observa-se que o decurso de tempo do abatacepte foi 3 vezes mais longo em relação ao certolizumabe. Decursos de tempo mais homogêneos foram encontrados em T3, com prazo entre a aquisição e a decisão de incorporação maior que aquele entre a dispensação e a aquisição. Por fim, na tabela S1, observa-se que apenas certolizumabe e golimumabe tiveram data de dispensação posterior à data de publicação da diretriz clínica.

Tabela 3 – Decurso de tempo entre os marcadores da pesquisa translacional para os cinco medicamentos biológicos

Etapa	Marcadores	Medicamentos (decurso de tempo em meses)				
		Anti-TNF			Não anti-TNF	
		certolizumabe	golimumabe	abatcepte	rituximabe	tocilizumabe
T1	Fase II – Fase I	N/E	13,1	N/E	22,7	0*
	Fase III – Fase II	74,0	8,6	17,5	4,2	53,4
	Registo sanitário – Fase III	31,2	28,4	44,0	-0,2	20,9
T2	Revisão sistemática – Registro sanitário	-12,7	-14,9	-7,9	39,7	-2,8
	Demanda Conitec – Revisão sistemática	21,0	29,4	65,3	31,7	44,4
	Recomendação Conitec – Demanda Conitec	4,2	0**	2,6	0,5	0,5
	Deliberação Conitec – Recomendação Conitec	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
	Deliberação Conitec – Decisão Conitec	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3
	Deliberação Conitec – Diretriz Conitec	9,7	9,7	9,7	9,7	9,7
	Decisão Conitec	9,7	9,7	9,7	9,7	9,7
T3	Aquisição – Decisão	4,7	7,5	4,7	5,9	8,3
	Dispensação – Aquisição	6,6	2,7	2,5	1,3	1,0

N/E: não encontrado.

\* Resultados dos ensaios clínicos de fase I e II foram publicados em apenas um artigo científico.

\*\* De acordo com o Relatório de Recomendação nº 12/2012 da Conitec, a empresa detentora do registro do medicamento do golimumabe solicitou à Conitec a avaliação para incorporação do medicamento ao SUS em 21/06/2012. Essa data é posterior à data de recomendação do referido relatório (01/06/2012). A deliberação da Conitec ocorreu em 05/07/2012, enquanto a decisão da incorporação em 11/09/2012.

## Discussão

### Decursos de tempo da pesquisa translacional e suas implicações

Este estudo avaliou o tempo médio decorrido em 3 etapas da pesquisa translacional para os MMCD biológicos abatcepte, certolizumabe, golimumabe, rituximabe e tocilizumabe, incorporados em 2012 no SUS por meio da Conitec. O

tempo médio total foi de 11,13 anos, desde a publicação dos resultados de ensaios clínicos de fase I até a dispensação do medicamento no SUS. O maior decurso de tempo total foi de 12,90 anos para certolizumabe e o menor foi de 8,57 anos para golimumabe. Em cada etapa, os tempos médios (anos) encontrados foram 5,30 para T1, 5,08 para T2 e 0,75 para T3. Em T1, o maior decurso de tempo ocorreu entre a publicação dos resultados de fase III e II, ao passo que em T2 foi entre a publicação da primeira revisão sistemática e a demanda de avaliação na Conitec. Prazos menores e mais homogêneos foram encontrados em T3 que, somados, não ultrapassaram 12 meses, incluindo a aquisição e a primeira dispensação.

Na revisão da literatura de Morris et al. (2011) [3], os autores discutem a tendência para a convergência de um decurso de tempo de 17 anos. Os trabalhos empíricos citados na revisão possuíam métodos diversos, com variados pontos de início e término para mensuração do tempo. Eder et al. (2014) [4], ao analisarem 113 medicamentos inovadores aprovados pela FDA de 1999 a 2013, encontraram um tempo mediano de 22 anos, desde o descobrimento de um alvo terapêutico até a aprovação sanitária pela FDA. McNamee et al. (2017) [1] investigaram 138 novos medicamentos aprovados pela FDA entre 2010 e 2014 e encontraram um decurso de tempo de 36 anos, iniciando a contagem a partir do crescimento das publicações científicas sobre biomarcadores relacionados à doença. Hanney et al. (2015) [2] debruçaram-se na investigação dos prazos no sistema de saúde do Reino Unido, a partir da análise de dois medicamentos sintéticos: anlodipino, utilizado em doenças cardiovasculares, e olanzapina, usado na saúde mental. Os autores incluíram marcadores da pesquisa básica (pré-clínica). Nas etapas de T3, foram considerados os prazos para a inclusão dos medicamentos em diretrizes clínicas e em políticas de financiamento. Os decursos encontrados foram de 23 anos para anlodipino e 20 anos para olanzapina. Cabe pontuar que o nosso trabalho não identificou estudos semelhantes realizados no Brasil que pudessem ser comparados.

A literatura aponta uma diversidade de marcadores em um total de até 5 etapas da pesquisa translacional, ainda sem consenso sobre quais e quantos marcadores correspondem a determinada etapa [8]. Infere-se que essa situação esteja relacionada à multiplicidade de significados da pesquisa translacional na pesquisa biomédica [34]. A fim de calcular o decurso de tempo com marcadores similares ao nosso trabalho, quando possível, buscou-se dados individualizados nos estudos publicados. Sobre T1, o tempo médio dos ensaios clínicos até o registro dos medicamentos na FDA foi

12 anos no trabalho de McNamee et al. (2017) [1]. No estudo de Hanney et al (2015) [2], o tempo aproximado da publicação dos resultados do ensaio clínico de fase I do anlodipino até o seu registro na EMA foi de 4 anos. Para olanzapina, registrada em 1996, o decurso de tempo foi negativo, uma vez que os resultados do estudo de clínico de fase I, iniciado em 1986, só foram citados em um trabalho publicado em 1997. No nosso trabalho, T1 médio foi de 5,30 anos, portanto, inferior ao tempo identificado no trabalho de McNamee et al. (2017) e superior ao tempo de anlodipino no estudo de Hanney et al. (2015). Quanto ao tempo em T2, a inclusão de anlodipino nas diretrizes clínicas do Reino Unido levou, aproximadamente, 13 anos, contados a partir do registro sanitário. Para a olanzapina, esse tempo foi de 6 anos. Assim, sobre o anlodipino, a soma de T1 e T2 corresponde a 17 anos. No nosso estudo, a soma de T1 e T2 foi de 10,4 anos, tempo inferior ao calculado para o anlodipino. Ressalta-se a comparação limitada com os trabalhos, especialmente por: i) imprecisões no ponto de início para o marcador dos ensaios clínicos; ii) contextos singulares dos sistemas de saúde e tipos diferentes de medicamentos (sintéticos *versus* biológicos).

Abatacepte, certolizumabe, golimumabe e tocilizumabe tiveram decursos de tempo negativos entre a publicação da revisão sistemática e o registro sanitário pela Anvisa. Em parte, isso pode ser atribuível ao registro na Anvisa ter ocorrido, em sua maioria, posteriormente ao registro na FDA e na EMA. Com exceção do tocilizumabe, as revisões sistemáticas foram publicadas posteriormente à data do registro naquelas agências. Sabe-se que o Brasil possui grande mercado consumidor, com perfil fármaco-epidemiológico diverso, ambiente ético e sanitário compatível internacionalmente, além de capacidades profissionais e infraestrutura com potencial para a internacionalização da pesquisa clínica [35,36]. Ainda assim, pleitear primeiro o registro na FDA e na EMA pode ser reflexo de vários fatores, entre eles: i) a maior densidade tecnológica inovativa e concentração de companhias farmacêuticas com sede nos Estados Unidos e na Europa; ii) as competências na realização de ensaios clínicos, especialmente os de maior complexidade e inovação, como os de fase I e II; iii) maiores investimentos dos Estados Unidos e de países europeus em pesquisa, desenvolvimento e inovação; e iv) acesso mais rápido a maiores mercados [37,38].

De acordo com McNamee et al. (2007) [1], avanços nas pesquisas de bancada podem refletir positivamente na caracterização de alvos moleculares para medicamentos e nos desenhos de ensaios clínicos. No contexto da artrite reumatoide na década de 90, a literatura já indicava que citocinas pró-inflamatórias,

especialmente o fator de necrose tumoral (TNF), desempenhavam importante papel na patogênese [39,40]. O desenvolvimento de muitos MMCD biológicos se deu a partir desses conhecimentos, particularmente o golimumabe, um agente anti-TNF. Sobre esse medicamento, observou-se o menor decurso de tempo nas 3 etapas da pesquisa translacional, com 8,57 anos. Nota-se que seu desenvolvimento clínico conta com datas muito próximas entre os registros dos ensaios clínicos e a publicação de resultados. Por exemplo, a fase II iniciou em novembro/2003 e concluiu o desfecho primário em fevereiro/2005 [41]. Em poucos meses, teve início um dos estudos de fase III, em dezembro/2005, com conclusão do desfecho primário em setembro/2007 [42]. As publicações com resultados das fases I, II e III ocorrem em março/2007, fevereiro/2008 e dezembro/2008, respectivamente [43–45].

Incorre-se em atrasos indesejáveis quando se gasta um tempo maior em relação ao que seria necessário para desenvolver as atividades de acordo com os padrões ético, sanitário e de boas práticas. Nas atividades compreendidas em T1, incluídas as fases de descoberta e pré-clínica, classicamente são necessários cerca de 10 a 20 anos para o desenvolvimento de um medicamento [4,46], com baixa probabilidade de sucesso [47,48] e custos de milhões a bilhões de dólares [46,49,50]. Parcela expressiva desse tempo é investida nos ensaios clínicos e incluem processos como: autorizações ética e sanitária, o registro do ensaio clínico nas plataformas de registro (p. ex., ClinicalTrials.gov) e a submissão do dossiê de desenvolvimento clínico à autoridade sanitária para fins de registro. Estratégias de implementação poderiam ser aplicadas ainda no desenvolvimento da pesquisa clínica, a fim de acelerar a translação dos conhecimentos para a aplicação nos cenários de mundo real [51]. No Brasil, os processos de avaliação quanto ao registro sanitário de medicamentos pela Anvisa têm sido cada vez mais transparentes e delimitados. Destaca-se a fixação de prazos máximos para a decisão final nos processos de registro e de alteração pós-registro de medicamentos, como 120 dias para medicamentos prioritários e 365 para os demais [52,53].

Atrasos nas atividades em T2 estão presentes na divulgação e na publicação científica dos resultados dos ensaios clínicos, bem como na geração de evidências que subsidia os processos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e elaboração de diretrizes clínicas. A publicação dos resultados de ensaios clínicos é considerada uma obrigação ética e conduta científica [54]. A Organização Mundial da Saúde preconiza que tais resultados sejam submetidos a periódicos revisados por

pares em até 12 meses após a conclusão do estudo, com vistas a serem publicados em até 24 meses [55]. No entanto, trabalhos [56,57] indicam baixos percentuais de ensaios clínicos que reportaram resultados dentro de 12 meses: 40,9% (1.722/4.209 ensaios) na plataforma ClinicalTrials.gov e 49,5% (3.601/7.274 ensaios) na EU *Clinical Trials Register*. A comunicação dos resultados é importante por diversas razões: evitar a exposição de participantes de pesquisa a intervenções ineficazes [54,55]; reduzir o viés de relato seletivo [58,59]; evitar financiamento de pesquisas com tecnologias ineficazes [60]; gerar dados e informações para os processos de ATS, tradução do conhecimento e constituição de diretrizes clínicas, bem como informar tomadas de decisão na clínica e na gestão [54,60,61].

Observam-se que os menores decursos de tempo das atividades compreendidas em T2 são relativos aos processos da Conitec. Isso pode ser reflexo da institucionalização e do aprimoramento da ATS no Brasil ao longo dos anos. A definição de procedimentos e prazos na Lei nº 12.401/2011 deu sólida diretriz norteadora para a estruturação e implementação das atividades no país [24,62]. Destaca-se que a Conitec apresenta similaridades de estrutura e funcionamento quando comparada às agências de ATS da Austrália, do Canadá e do Reino Unido [63]. A transparência e a participação da sociedade civil também estão garantidas nos marcos regulatórios e têm tido avanços nos últimos anos, ainda que possam se qualificar [62,64,65].

Vale mencionar que o relatório que avaliou os 5 medicamentos biológicos foi um dos primeiros trabalhos divulgados pela Conitec. Ao comparar aquele relatório com outros publicados mais recentemente pela Comissão, nota-se menor robustez quanto à apresentação de informações sobre eficácia, segurança e impacto orçamentário dos medicamentos biológicos, assim como ausência de avaliação de custo-efetividade. Pondera-se que os processos de estruturação e amadurecimento institucional necessitam de tempo, os quais têm sido buscados pela Conitec em sua missão e valores [29]. Além disso, as primeiras dispensações de abatacepte, rituximabe e tocilizumabe podem ter ocorrido para cenários de uso diversos aos preconizados na diretriz clínica da doença, uma vez que foram realizadas anteriormente à publicação do documento. Além de não cumprirem com os atos normativos vigentes à época, é possível inferir que existam implicações de não atendimento aos critérios de racionalidade e orientação sobre a adoção das tecnologias.

### **Contribuições com a literatura e limitações do estudo**

Este estudo contribui com a literatura em vários aspectos. Primeiro, adotou-se um modelo de etapas de pesquisa translacional adaptado ao caso brasileiro [27], o que permitiu maior aproximação com a realidade do país. Segundo, para cada marcador, adotaram-se métodos explícitos, transparentes e reproduzíveis, conferindo maior confiabilidade aos resultados obtidos. Terceiro, a metodologia adotada pode ser usada a outros medicamentos, com o intuito de investigar se há fatores associados que influenciam o decurso de tempo. Entre esses fatores, pode-se citar o tipo de doença (prevalente *versus* rara), o tipo do medicamento (sintético *versus* biológico), a existência de genéricos disponíveis no momento da incorporação, o tipo do demandante da avaliação pela Conitec (SUS *versus* não SUS) etc. Quarto, traz estimativas do decurso de tempo para um país de renda média-alta, com acentuadas desigualdades socioeconômicas de saúde. Até onde conhecemos, as estimativas de decurso de tempo publicadas na literatura são provenientes de países de renda alta.

Cabe ressaltar algumas limitações do estudo. Primeiro, verificou-se elevada heterogeneidade na definição dos marcadores de cada etapa da pesquisa translacional nos estudos publicados na literatura, o que torna limitada a comparação dos decursos de tempo entre os estudos. Para contornar essa limitação, buscou-se calcular os decursos de tempo entre os marcadores usados no nosso estudo, quando essa informação estava disponível. Segundo, nossa estratégia empírica restringiu-se aos 5 MMCD biológicos para artrite reumatoide. Assim, os decursos de tempos estimados neste estudo podem não ser extrapoláveis a outras classes de medicamentos, doenças, demandantes da incorporação do medicamento no SUS e forma de aquisição do medicamento. Dessa forma, é importante fomentar estudos com outros medicamentos. Terceiro, nossas estimativas podem conter algumas imprecisões em decorrência de algumas fontes de dados só apresentarem o mês e ano do marcador. Nesse caso, adotamos a regra de considerar o dia 15 de cada mês. Além disso, como todos os 5 medicamentos foram avaliados em um mesmo relatório, muitas datas referentes à T2 foram iguais. Quarto, podem existir outros artigos científicos ou divulgações de informações com os resultados dos ensaios clínicos que não foram identificados por meio da nossa estratégia de busca sensível. Isso poderia influenciar no decurso de tempo mensurado.

## **Implicações e perspectivas para política de saúde, prática clínica e pesquisa**

Algumas implicações para a política de saúde e a prática clínica residem no fato de poder utilizar dos resultados aqui dispostos com o intuito de averiguar se decursos de tempos são compatíveis com a situação desejada. Formuladores de políticas, setor produtivo, pesquisadores e sociedade devem se questionar sobre quais seriam os prazos ótimos para disponibilizar o acesso às tecnologias, garantindo-se segurança, eficácia, qualidade e racionalidade. Assim, o tempo razoável para disponibilizar o acesso seria o necessário para o cumprimento de cada uma das etapas da pesquisa translacional. Ao estabelecer prazos plausíveis para a realização das etapas, poderiam ser investigados fatores que impactam, positiva ou negativamente, no atingimento do prazo pactuado e na consequente implementação de programas de acesso e uso racional dos medicamentos. Cita-se, sobretudo, a oportunidade de aprimoramento de marcos legais, a fim de garantir acesso às tecnologias em tempo oportuno. A criação de uma agenda para tradução do conhecimento, implementação e uso da evidência no âmbito da pesquisa translacional seria área de especial interesse para promover mais benefícios à sociedade em um menor prazo. Não obstante, aprimorar o compartilhamento de documentos e experiências entre agências regulatórias poderia acelerar as análises necessárias ao registro e à ATS nos sistemas de saúde.

Entre as implicações para novas pesquisas, menciona-se especialmente duas: a necessidade de haver uma padronização dos marcadores da pesquisa translacional, bem como a realização de pesquisas com mais categorias de medicamentos. A partir dos resultados do nosso trabalho, poderiam ser realizados estudos com aplicação do método para maior amostra com outros tipos de medicamento e análises dos fatores relacionados a maior ou menor decursos de tempo. Na análise de fatores, por exemplo,

## **Conclusão**

Este trabalho permitiu conhecer os decursos de tempo da pesquisa translacional de cinco medicamentos biológicos para tratamento da artrite reumatoide, incorporados no SUS entre 2012-2019. Encontrou-se o tempo médio de 11,13 anos, desde a publicação dos resultados de ensaios clínicos de fase I até a dispensação dos medicamentos no SUS. Quando foi possível a comparação dos marcadores entre

estudos, observou-se menor decurso de tempo no caso brasileiro. O Brasil instituiu marcos legais que fixam prazos para o registro sanitário, a avaliação de tecnologias em saúde e a disponibilização no SUS, o que permitiu reduzir o decurso de tempo na etapa 2 da pesquisa translacional. Aprimoramentos ainda são necessários nas etapas T1 e T2, especialmente na condução dos ensaios clínicos e na publicação de seus resultados. Pesquisas futuras podem ser desenvolvidas a fim de investigar fatores associados que influenciam o decurso de tempo.

### Referências

1. McNamee LM, Walsh MJ, Ledley FD. Timelines of translational science: From technology initiation to FDA approval. *PLoS One*. United States; 2017;12:e0177371.
2. Hanney SR, Castle-Clarke S, Grant J, Guthrie S, Henshall C, Mestre-Ferrandiz J, et al. How long does biomedical research take? Studying the time taken between biomedical and health research and its translation into products, policy, and practice. *Heal Res Policy Syst*. 2015;13:1–18.
3. Morris ZS, Wooding S, Grant J. The answer is 17 years, what is the question: understanding time lags in translational research. *J R Soc Med*. 2011;104:510–20.
4. Eder J, Sedrani R, Wiesmann C. The discovery of first-in-class drugs: Origins and evolution. *Nat Rev Drug Discov*. Nature Publishing Group; 2014;13:577–87.
5. Ioannidis DGC, Ntzani EE, Ioannidis JPA. Translation of highly promising basic science research into clinical applications. *Am J Med*. 2003;114:477–84.
6. Zerhouni EA. Translational and clinical science - Time for a new vision. *N Engl J Med*. 2005;353:1621–3.
7. Austin CP. Translating translation. *Nat Rev Drug Discov*. Nature Publishing Group; 2018;17:455–6.
8. Fort DG, Herr TM, Shaw PL, Gutzman KE, Starren JB. Mapping the evolving definitions of translational research. *J Clin Transl Sci*. 2017;1:60–6.
9. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 2019;170:ITC1.
10. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-

articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev.* 2021;20:102776.

11. Hsieh P-H, Wu O, Geue C, McIntosh E, McInnes IB, Siebert S. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review of literature in biologic era. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:771–7.

12. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1463–71.

13. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73:924–39.

14. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:685–99.

15. Mian A, Ibrahim F, Scott DL. A systematic review of guidelines for managing rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol.* 2019;3:42.

16. van der Linden MPM, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TWJ, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:3537–46.

17. Barhamain A, Magliah R, Shaheen M, Munassar S, Falemban A, Alshareef M, et al. The journey of rheumatoid arthritis patients: a review of reported lag times from the onset of symptoms. *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2017;Volume 9:139–50.

18. Rosa JE, García MV, Luissi A, Pierini F, Sabelli M, Mollerach F, et al. Rheumatoid Arthritis Patient's Journey. *JCR J Clin Rheumatol.* 2020;26:S148–52.

19. Carpenter L, Nikiphorou E, Sharpe R, Norton S, Rennie K, Bunn F, et al. Have radiographic progression rates in early rheumatoid arthritis changed? A systematic review and meta-analysis of long-term cohorts. *Rheumatology.* 2016;55:1053–65.

20. de La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Jt Bone Spine.* 2017;84:133–40.

21. Janke K, Biester K, Krause D, Richter B, Schürmann C, Hirsch K, et al. Comparative effectiveness of biological medicines in rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis including aggregate results from reanalysed individual patient data. *BMJ*. 2020;m2288.
22. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet*. 2011;377:1778–97.
23. Castro MC, Massuda A, Almeida G, Menezes-Filho NA, Andrade MV, de Souza Noronha KVM, et al. Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. *Lancet*. 2019;394:345–56.
24. Novaes HMD, Soárez PC De. Health Technologies Assessment: origins, development, and current challenges. In the international and Brazilian scenarios. *Cad Saude Publica*. 2020;36.
25. Vianna Araujo D, Distrutti M, Elias F. Health technologies prioritization: the Brazilian case. *J Bras Econ da Saúde*. 2017;9:4–40.
26. Colpani V, Kowalski SC, Stein AT, Buehler AM, Zanetti D, Côrtes G, et al. Clinical practice guidelines in Brazil – developing a national programme. *Heal Res Policy Syst*. 2020;18:69.
27. Lupatini E de O, Barreto JOM, Zimmermann IR, Silva EN da. Medicines and translational research: steps, actors, and health policies in the Brazilian context. *Saúde em Debate*. 2019;43:181–99.
28. DrugBank Online. Detailed Drug and Drug Target Information [Internet]. [cited 2021 Feb 16]. Available from: <https://go.drugbank.com/>
29. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Conitec [Internet]. [cited 2021 Aug 18]. Available from: <http://conitec.gov.br/>
30. Ministério da Saúde. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. [cited 2021 Jul 25]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
31. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Informações de Saúde - TABNET [Internet]. [cited 2021 Aug 4]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202>

32. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 16, de 03 de setembro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide e da Artrite Idiopática Juvenil. [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 8]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210916\\_Portaria\\_Conjunta\\_16\\_PCDT\\_AR\\_eAIJ.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210916_Portaria_Conjunta_16_PCDT_AR_eAIJ.pdf)
33. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos [Internet]. [cited 2021 Oct 8]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed>
34. Krueger AK, Hendriks B, Gauch S. The multiple meanings of translational research in (bio)medical research. *Hist Philos Life Sci*. Springer International Publishing; 2019;41:1–24.
35. Ministry of Health of Brasil. Action plan for clinical research in Brazil. 2020 [cited 2021 Oct 5]; Available from: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/action\\_plan\\_clinical\\_research\\_brazil.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/action_plan_clinical_research_brazil.pdf)
36. National Institutes of Health. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. ClinRegs. Clinical Research Regulation For Brazil [Internet]. [cited 2021 Oct 5]. Available from: <https://clinregs.niaid.nih.gov/country/brazil>
37. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:203–14.
38. Congressional Budget Office. Research and Development in the Pharmaceutical Industry [Internet]. 2021. Available from: [www.cbo.gov/publication/57025](http://www.cbo.gov/publication/57025)
39. Arend WP, Dayer J-M. Inhibition of the production and effects of interleukins-1 and tumor necrosis factor  $\alpha$  in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:151–60.
40. Ahmadzadeh N, Shingu M, Nobunaga M. The effect of recombinant tumor necrosis factor-alpha on superoxide and metalloproteinase production by synovial cells and chondrocytes. *Clin Exp Rheumatol*. 8:387–91.
41. United States National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. An Efficacy and Safety Study of CNTO 148 Subcutaneous Injection Compared With Placebo in Patients With Active Rheumatoid Arthritis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet].

[cited 2021 Oct 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00207714>

42. United States National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. An Efficacy and Safety Study of Golimumab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Oct 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00264550>

43. Zhou H, Jang H, Fleischmann RM, Bouman-Thio E, Xu Z, Marini JC, et al. Pharmacokinetics and Safety of Golimumab, a Fully Human Anti-TNF- $\alpha$  Monoclonal Antibody, in Subjects With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Pharmacol*. 2007;47:383–96.

44. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:964–75.

45. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:789–96.

46. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ*. Elsevier B.V.; 2016;47:20–33.

47. Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics*. 2019;20:273–86.

48. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol*. 2014;32:40–51.

49. Pammolli F, Righetto L, Abrignani S, Pani L, Pelicci PG, Rabosio E. The endless frontier? The recent increase of R&D productivity in pharmaceuticals. *J Transl Med*. 2020;18:162.

50. Morgan S, Grootendorst P, Lexchin J, Cunningham C, Greyson D. The cost of drug development: A systematic review. *Health Policy (New York)*. 2011;100:4–17.

51. Rudd BN, Davis M, Beidas RS. Integrating implementation science in clinical research to maximize public health impact: a call for the reporting and alignment of implementation strategy use with implementation outcomes in clinical research.

Implement Sci. 2020;15:103.

52. Padua A, Partika L, Bonamici D, Rahal Cabello J, Kohiyama C, Spinardi P, et al. Registration pathways to accelerate regulatory assessment of innovative medicines in Latin America. *J Public Health Policy*. 2020;41:481–95.

53. Patel P, Cerqueira DM, Santos GML, de Lima Soares R, Sousa VD, Liberti L, et al. A Baseline Analysis of Regulatory Review Timelines for ANVISA: 2013–2016. *Ther Innov Regul Sci*. 2020;54:1428–35.

54. Hudson KL, Collins FS. Sharing and Reporting the Results of Clinical Trials. *JAMA*. 2015;313:355.

55. World Health Organization. WHO Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results [Internet]. 2015. Available from: <https://www.who.int/ictrp/results/reporting/en/>

56. DeVito NJ, Bacon S, Goldacre B. Compliance with legal requirement to report clinical trial results on ClinicalTrials.gov: a cohort study. *Lancet*. 2020;395:361–9.

57. Goldacre B, DeVito NJ, Heneghan C, Irving F, Bacon S, Fleming J, et al. Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource. *BMJ*. 2018;k3218.

58. Wong EK, Lachance CC, Page MJ, Watt J, Veroniki A, Straus SE, et al. Selective reporting bias in randomised controlled trials from two network meta-analyses: comparison of clinical trial registrations and their respective publications. *BMJ Open*. 2019;9:e031138.

59. Taichman DB, Backus J, Baethge C, Bauchner H, de Leeuw PW, Drazen JM, et al. Sharing Clinical Trial Data - A Proposal from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2016;374:384–6.

60. Institute of Medicine. Guiding Principles for Sharing Clinical Trial Data. *Shar Clin trial data Maximizing benefits, minimizing risk*. The National Academic Press, Washington, D.C; 2015.

61. McArthur C, Bai Y, Hewston P, Giangregorio L, Straus S, Papaioannou A. Barriers and facilitators to implementing evidence-based guidelines in long-term care: a qualitative evidence synthesis. *Implement Sci*. 2021;16:70.

62. Yuba TY, Novaes HMD, de Soárez PC. Challenges to decision-making processes in the national HTA agency in Brazil: operational procedures, evidence use and recommendations. *Heal Res Policy Syst.* 2018;16:40.
63. Lima SGG, Brito C de, Andrade CJC de. Health technology assessment in Brazil – an international perspective. *Cien Saude Colet.* 2019;24:1709–22.
64. Silva AS, Sousa MSA de, Silva EV da, Galato D. Social participation in the health technology incorporation process into Unified Health System. *Rev Saude Publica.* 2019;53:109.
65. Carvalho VK da S, de Sousa MSA, Barreto JOM, da Silva EN. Public engagement in health technology assessment in Brazil: the case of the Trastuzumab public consultation. *BMC Health Serv Res.* 2019;19:762.

### 5.3. RESULTADOS RELACIONADOS AO OBJETIVO ESPECÍFICO 3

#### **Dos ensaios clínicos ao acesso a medicamentos: decurso de tempo e fatores associados à pesquisa translacional**

##### **Resumo**

Introdução: Objetivou-se estimar os decursos de tempo da pesquisa translacional de medicamentos incorporados no SUS entre 2012 e 2019, bem como identificar a associação de fatores com um maior ou menor decurso de tempo total.

Métodos: Estudo analítico, observacional, retrospectivo, com coleta de dados de fontes indexadas, portais oficiais e sistemas de informação públicos. O tempo decorrido entre a publicação dos resultados da fase I da pesquisa clínica de medicamentos e a sua dispensação no SUS foi estimado a partir das datas dos marcadores. Foram definidos 12 fatores que representam características do medicamento, da doença, da sociedade e de aspectos econômicos. Regressão linear múltipla foi utilizada para explicar os efeitos desses fatores no decurso de tempo.

**Resultados:** O decurso de tempo médio total de 49 medicamentos foi de 17,71 anos (IC 95% 14,95 – 20,46). Os tempos médios nas três etapas da pesquisa translacional foram 8,30 anos (IC 95% 6,45 – 10,14) para T1, 7,80 (IC 95% 6,39 – 9,21) para T2 e 1,61 (IC 95% 1,21 – 2) para T3. O modelo de regressão explicou 60% da variação do tempo total, tendo quatro fatores com associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Agravos infecciosos, número de competidores maior ou igual 3 medicamentos e custo anual do tratamento medicamentoso superior a R\$ 17.202,92 (mediana do custo) estiveram associados a um menor decurso de tempo, enquanto medicamento sintéticos a um maior tempo.

**Conclusões:** O estudo permitiu conhecer o tempo da pesquisa translacional para diversos medicamentos incorporados no SUS. A partir do conhecimento dos fatores que influenciam no tempo total, gestores, profissionais de saúde e pacientes podem tomar melhores decisões nos processos sobre o acesso a medicamentos.

**Palavras-chave:** Pesquisa médica translacional, Ensaio Clínico, Medicamentos, Avaliação da Tecnologia Biomédica, Ciência da Implementação.

## **Introdução**

É sabido que há um longo decurso de tempo entre o desenvolvimento de medicamentos e o seu acesso nos sistemas de saúde<sup>1,2</sup>. Diversos autores têm se dedicado a conhecer esses prazos e custos associados em diferentes contextos, convergindo em decursos de tempo de décadas da pesquisa clínica até o registro, e no custo da ordem de centenas de milhões a bilhões de dólares para o desenvolvimento de medicamentos<sup>1,3-6</sup>. Sabe-se que as inovações farmacêuticas dos últimos 50 anos permitiram chegar ao mercado medicamentos eficazes e seguros para prevenir e tratar uma ampla gama de condições clínicas<sup>7,8</sup>. Mesmo sendo compreendido como um direito humano fundamental<sup>9,10</sup>, estima-se que 2 bilhões de pessoas no contexto global não têm acesso a medicamentos, muito em decorrência de fatores econômicos e da organização dos sistemas de saúde<sup>11</sup>. Nesse contexto, a pesquisa translacional surge com o intuito de reduzir os prazos entre a geração do conhecimento científico e a sua transformação em tecnologias a serviço da sociedade<sup>12,13</sup>. Sabe-se que a adoção lenta de medicamentos custo-efetivos pode influenciar no atraso em alcançar bons desfechos pelo paciente, na eficiência nos

processos assistenciais e, de forma ampla, nos indicadores socioeconômicos da nação<sup>14</sup>.

Embora a literatura discorra sobre a influência de alguns fatores na adoção de medicamentos nos sistemas de saúde<sup>14,15</sup>, é limitado o conhecimento sobre outros fatores relacionados às características da doença ou do agravo, do medicamento, dos grupos de interesse e das questões organizacionais do sistema de saúde. Também é pouco conhecida a relação entre tais fatores e o tempo decorrido desde o desenvolvimento clínico até a adoção do medicamento em um sistema de saúde universal. Além disso, o contexto dos estudos é frequentemente o de países de alta renda<sup>14,16,17</sup>, o que pode diferir em alguma medida dos demais países.

Importa saber, pois, os decursos de tempo das etapas da pesquisa translacional para um conjunto de medicamentos diversos, bem como o efeito de determinados fatores nesses prazos. A abordagem do presente trabalho explora medicamentos incorporados em um sistema de saúde universal de média-alta renda – Brasil, com notadas diferenças socioeconômicas e culturais. A identificação de fatores associados a um menor ou maior decurso de tempo pode auxiliar na elaboração de estratégias para fornecer o acesso aos medicamentos para a população, de forma racional e em tempo e custo oportunos. Assim, o objetivo do estudo foi estimar os decursos de tempo de medicamentos incorporados no SUS entre 2012 e 2019, desde o desenvolvimento clínico até a dispensação no sistema público de forma gratuita, bem como identificar fatores associados com esse decurso de tempo.

## **Métodos**

### Cenário da pesquisa

O Brasil possui um sistema de saúde público, universal e gratuito denominado Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>18</sup>. A União, os estados, o Distrito Federal e os municípios compartilham responsabilidades no provimento de ações e serviços de saúde, nas quais se incluem o acesso a medicamentos<sup>19</sup>. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é a instância responsável por conceder o registro sanitário de medicamentos. Além disso, trata-se de um mercado economicamente regulado, tendo um preço máximo de comercialização fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)<sup>19</sup>. Essas são duas das condições

para que os medicamentos possam ser avaliados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). A Conitec, estabelecida pela Lei nº 12.401, sancionada em 2011<sup>20</sup>, tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições de incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, bem como na elaboração e atualização de diretrizes clínicas. Para tanto, emite recomendações ao Ministério da Saúde por meio de um relatório técnico que compreende estudos de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), incluindo custo-efetividade e impacto orçamentário<sup>21</sup>. Diante do relatório, o Ministério da Saúde toma uma decisão quanto à incorporação ou não da tecnologia. Todo o processo de avaliação e decisão deve ocorrer em até 180 dias, prorrogáveis por 90 dias<sup>20,22</sup>. A partir da publicação da portaria de incorporação, os gestores do SUS acordam qual será o ente responsável pela aquisição do medicamento – se União, estados e Distrito Federal ou municípios<sup>19</sup>. A oferta do medicamento nos serviços de saúde deve ocorrer em até 180 dias.

### Desenho da pesquisa

Delineamento analítico, observacional, retrospectivo, com coleta de dados secundários públicos, a fim de: i) estimar os decursos de tempo das etapas da pesquisa translacional de medicamentos no cenário brasileiro, desde a fase I da pesquisa clínica até a dispensação aos usuários do SUS; ii) analisar fatores associados a um maior ou menor decurso de tempo dessas etapas.

### Amostra

A amostra foi selecionada a partir de todos relatórios da Conitec que recomendaram a incorporação de medicamentos ao SUS entre 2012 e 2019 (n=174)<sup>20</sup>. A unidade de análise consistiu no binômio medicamento/indicação clínica apresentado em cada demanda à Conitec. Entre os critérios de seleção, foram incluídos todos os medicamentos cuja responsabilidade pela aquisição é da União. Não foram incluídos medicamentos que integraram procedimentos hospitalares ou oncológicos, uma vez que não se poderiam obter os dados de aquisição ou dispensação pela limitação do formato de registro de dados de faturamento da assistência hospitalar. Foram excluídos os medicamentos incorporados nas seguintes situações: i) sem registro na Anvisa; ii) indicação não aprovada em bula; iii) ampliação

da população elegível ao uso de um medicamento já incorporado; iv) inclusão de nova apresentação farmacêutica – concentração ou forma farmacêutica; v) aquisição não encontrada nos registros públicos; vi) resultante da atualização de diretriz clínica em que não foram identificadas as informações usuais do relatório padronizado pela Conitec; e vii) tecnologias disponibilizadas previamente à emissão do relatório da Conitec mediante diretrizes clínicas do Ministério da Saúde.

#### Variáveis, fontes e coleta de dados

As variáveis estão organizadas em dois grandes grupos para atender aos objetivos da pesquisa. No primeiro grupo, são descritas como marcadores das etapas da pesquisa translacional e foram utilizadas para estimar o decurso de tempo entre a fase I da pesquisa clínica e a dispensação dos medicamentos aos usuários do SUS. Estão definidas três etapas da pesquisa translacional: T1 – da pesquisa básica para pesquisa clínica; T2 – da pesquisa clínica para síntese de pesquisas; e T3 – da síntese de pesquisas para prática baseada em evidências. Os marcadores se referem às datas de determinados eventos ao longo do tempo (tabela 1). A construção do modelo de etapas e marcadores se apoia em pesquisa de revisão<sup>23</sup> e em estudo de caso com 5 medicamentos biológicos para tratamento da artrite reumatoide (estudo não publicado).

Optou-se por não coletar os dados da pesquisa de bancada (fase pré-clínica) pelas imprecisões das datas dos eventos e pelas dificuldades técnicas e operacionais para a sua obtenção<sup>4</sup>.

Tabela 1 – Etapas da pesquisa translacional, marcadores, definições e fontes de dados.

<b>Etapa e marcadores (datas)</b>	<b>Definição do evento do marcador</b>	<b>Fonte de dados</b>
<b>T1 – Pesquisa básica para pesquisa clínica</b>		
Fase I	Publicação dos resultados do primeiro ensaio clínico de fase I	Medline (via PubMed); ClinicalTrials.gov
Fase II	Publicação dos resultados do primeiro ensaio clínico de fase II	
Fase II	Publicação dos resultados do primeiro ensaio clínico de fase III	Anvisa
Registro sanitário	Aprovação do primeiro registro sanitário na Anvisa	
<b>T2 – Pesquisa clínica para síntese de pesquisas</b>		
Revisão sistemática	Publicação da primeira revisão sistemática	Medline (via PubMed)
Demanda Conitec	Demanda de avaliação junto à Conitec	Relatório de recomendação da Conitec
Recomendação Conitec	Recomendação inicial da Conitec	
Deliberação Conitec	Deliberação final da Conitec	
Decisão	Decisão do Ministério da Saúde	
Diretriz Conitec	Publicação da diretriz clínica	Sítio eletrônico da Conitec
<b>T3 – Síntese de pesquisas para prática baseada em evidências</b>		
Aquisição	Registro da primeira compra após incorporação	Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde
Dispensação	Registro da primeira dispensação	Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) Solicitações administrativas ao Ministério da Saúde

No segundo grupo, as variáveis são descritas como fatores e representam características de quatro dimensões: doença/agravo, medicamento, sociedade e econômica (tabela 2). A elaboração das variáveis apoiou-se em revisão sistemática<sup>14</sup> sobre barreiras e facilitadores para a adoção de novos medicamentos na prática clínica e em estudo<sup>24</sup> sobre fatores relacionados à difusão de medicamentos no SUS. Essas características foram utilizadas na análise estatística como fatores associados a um menor ou maior tempo da pesquisa translacional. Todas as opções de resposta estão apresentadas em duas ou três categorias, algumas delas oriundas da transformação de dados contínuos.

Tabela 2 – Sumário de dimensões e respectivas características avaliadas no modelo.

<b>Dimensões</b>	<b>Características</b>	<b>Tipos de resposta</b>	<b>Fonte de dados</b>
<b>Doença/agravo</b>	Classificação da doença/agravo	Rara / infecciosa / não infecciosa	Classificação Internacional das Doenças (CID-11); Orphanet; Relatório de recomendação da Conitec
	Existência de diretriz clínica prévia	Sim / Não	Sítio eletrônico do Ministério da Saúde
	Número de competidores terapêuticos na mesma linha de cuidado	Nenhum / 1 ou 2 / ≥ 3	Diretriz clínica da doença
<b>Medicamento</b>	Designação órfã	Sim / Não	Orphanet
	Existência de genéricos à época	Sim / Não	Sítio da CMED; Relatório de recomendação da Conitec
	Tipo da molécula	Biológico / Sintético	Sítio eletrônico da Anvisa
	Uso associado com outros medicamentos	Sim / Não	Relatório de recomendação da Conitec e Diretriz clínica da doença
<b>Sociedade</b>	Tipo de demanda na Conitec	Incorporação / ampliação para outras indicações	Relatório de recomendação da Conitec
	Contribuições recebidas via consulta pública	≤ média / > média	Relatório de recomendação da Conitec
	Categoria do demandante	Mista / SUS / Não SUS	Relatório de recomendação da Conitec
<b>Econômica</b>	Custo anual do tratamento medicamentoso por paciente	≤ mediana / > mediana	Relatório de recomendação da Conitec e Diretriz clínica da doença

Legenda: CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.

Fonte: elaboração própria.

A fonte de dados combinou três abordagens: i) pesquisas na Medline (via Pubmed), ii) análise documental de relatórios e sistemas de informação públicos, e iii) solicitações administrativas de informações ao Ministério da Saúde do Brasil. Para as variáveis da tabela 1, a base da Medline (via Pubmed) foi consultada para localizar a primeira publicação científica contendo os resultados dos ensaios clínicos de fase I, II e III, e a publicação da primeira revisão sistemática sobre eficácia, efetividade ou segurança do medicamento para a condição clínica em questão. A publicação científica foi utilizada como parâmetro para inferir a conclusão de cada etapa da

pesquisa clínica. Para tanto, construiu-se estratégia de busca sensível para cada medicamento, combinando com os devidos operadores booleanos todos os sinônimos do medicamento e da doença. O sítio eletrônico do ClinicalTrials.gov também foi consultado a fim de verificar a data da disponibilização dos resultados naquela plataforma. Nas situações em que ambas as informações foram encontradas, utilizou-se a data mais antiga. As estratégias de busca e os resultados encontrados estão disponíveis no material suplementar (Apêndice C, Quadro S1).

A data do registro sanitário do medicamento e a identificação do tipo de molécula foram consultadas no sítio eletrônico da Anvisa. Já o sítio eletrônico da Conitec foi consultado para obter o relatório de recomendação sobre o medicamento e a diretriz clínica sobre a doença. De posse desses documentos, as seguintes datas foram coletadas para as variáveis da tabela 1: identificação da demanda de avaliação da tecnologia na Conitec, recomendação preliminar da Conitec, deliberação final da Conitec, tomada de decisão do Ministério da Saúde quanto à incorporação e publicação da diretriz clínica sobre a doença. Nessa ocasião, também foram extraídos os dados para as variáveis da tabela 2. Informações sobre a existência de genéricos foi obtida no sítio eletrônico da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e no relatório de recomendação da Conitec. Dois sistemas públicos do Ministério da Saúde foram consultados: o Banco de Preços em Saúde, para obtenção da data da primeira aquisição do medicamento pelo Ministério após a incorporação; e o Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), para obtenção da data da primeira dispensação do medicamento. Quando o medicamento já estava incorporado no SUS e era utilizado para mais de uma condição clínica, utilizou-se como *proxy* a data da primeira aquisição realizada após a incorporação do medicamento para a condição clínica. Nas situações que o dado não foi encontrado ou não era disponibilizado nos sistemas, foram realizados pedidos administrativos de informações diretamente ao Ministério da Saúde. Considerou-se a primeira data de dispensação realizada por qualquer uma das 27 unidades da federação do Brasil. Para os dados que apresentavam a data apenas no padrão mês/ano, padronizou-se o dia 15 para fins de cálculos.

A fim de possibilitar a comparação entre os anos, os custos do tratamento anual com o medicamento para um paciente foram corrigidos para janeiro de 2022. Para tanto, utilizou-se a variação correspondente do Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA), índice determinado pela Lei nº 10.742/2003 para fins de

ajuste de preço de medicamentos<sup>25</sup>. As variáveis de número de contribuições na consulta pública e custo foram categorizadas de acordo com a média de contribuições recebidas pela Conitec entre 2012 e 2019, e mediana dos valores disponíveis na amostra, respectivamente.

A coleta de dados foi realizada por dois pesquisadores independentes (EOL e JMV) entre novembro de 2021 e fevereiro de 2022. Um piloto foi realizado visando harmonizar o processo de coleta e reduzir erros de aferição. Divergências foram sanadas por consenso. Alimentou-se um banco de dados padronizado elaborado no Microsoft Excel 2019.

### Análise estatística

Estimou-se o intervalo de tempo de cada etapa a partir das datas coletadas para cada marcador. Para tanto, subtraiu-se a data de um marcador imediatamente posterior da data do marcador anterior, conforme fórmula: Tempo (expresso em anos) = Data (marcador 2) - Data (marcador 1). Para fins de cálculo, foram considerados apenas os decursos de tempo com resultados positivos. Quando não foi possível localizar a data de um marcador, procedeu-se com o cálculo do marcador posterior ao dado não localizado.

A partir das estimativas de tempo individuais de cada medicamento, foram realizadas análises preliminares para avaliar se havia diferença estatisticamente significativa dos decursos de tempo consolidados, estratificados por três variáveis: tipo da molécula (o que), classificação da doença (para que) e categoria do demandante (por quem).

A regressão linear múltipla foi utilizada para examinar a associação dos fatores listados na tabela 2 (variáveis independentes) com a variação do tempo total da pesquisa translacional (variável dependente). Tal regressão foi escolhida devido à consideração de que ela fornece estimativas da contribuição dos respectivos fatores para o modelo geral de previsão do tempo total<sup>26,27</sup>. A construção do modelo iniciou com as três variáveis utilizadas para estratificar os decursos de tempo. Posteriormente, foram verificadas as alterações no coeficiente de explicação ( $R^2$ ) e no nível de significância das variáveis independentes a cada passo de adição ou subtração de uma nova variável. O atendimento aos pressupostos para realizar a regressão estão descritos no material suplementar (Apêndice C, tabelas S1 a S3 e figuras S1 a S3).

As análises estatísticas foram conduzidas com o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20, por meio de estatísticas descritivas, testes de normalidade e modelo de regressão linear múltipla. O valor  $p \leq 0,05$  foi adotado como estatisticamente significativo.

### Aspectos éticos

Por se tratar de pesquisa com dados secundários de domínio público, a aprovação por comitê de ética não se aplica.

## **Resultados**

### Características gerais da amostra

Entre 2012 e 2019, foram identificadas 174 demandas que resultaram na incorporação de medicamentos, conforme relatórios de recomendação da Conitec disponíveis em seu sítio eletrônico. Com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram incluídas 66 unidades de análise com as demandas medicamento/indicação (figura 1). Ao todo, 56 moléculas distintas (fármacos) foram incorporadas para o atendimento de 38 indicações. A relação de medicamentos excluídos e as respectivas justificativas estão descritas no material suplementar (Apêndice C, Quadro S2).

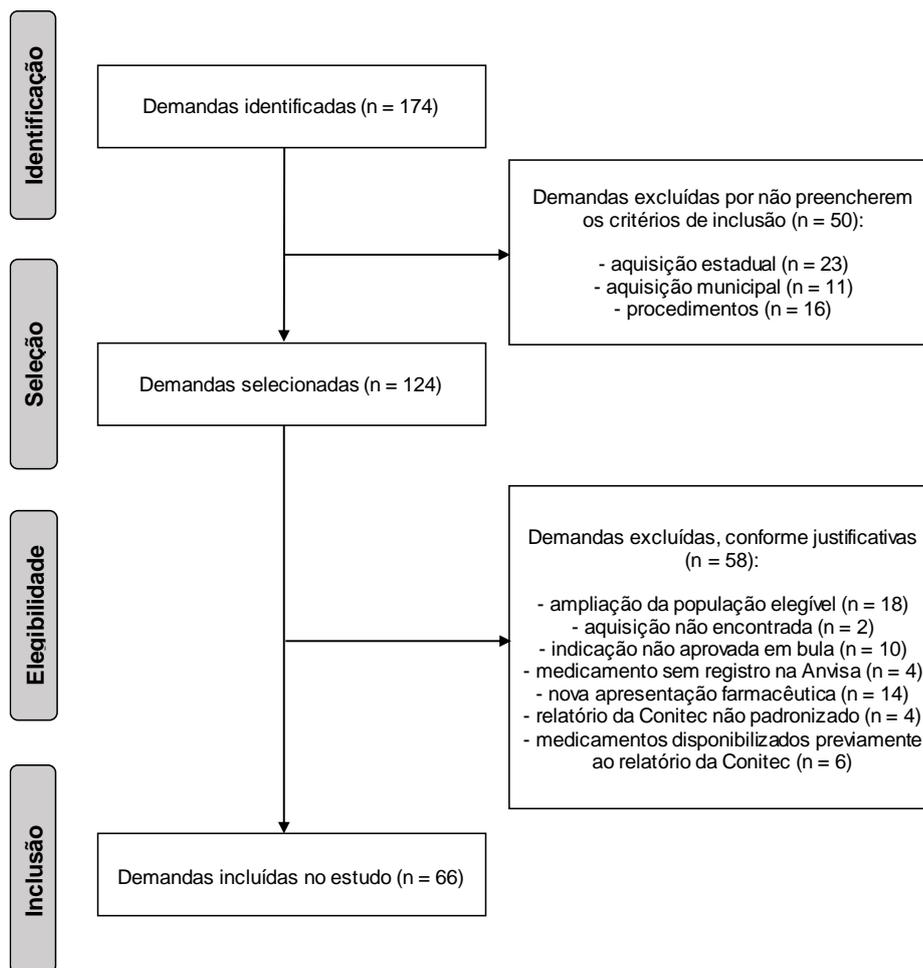


Figura 6. Fluxograma de seleção da amostra de medicamentos/indicações.  
Fonte: Elaboração própria.

Estão apresentadas as informações referentes à coleta de dados de 49 medicamentos, em razão da completude da coleta de dados. Mais da metade dos medicamentos era de via de administração parenteral ( $n = 25$ , 51%), estrutura molecular do tipo sintética ( $n = 28$ , 57,1%) e não possuía versões genéricas ( $n = 39$ , 79,6%) à época da avaliação pela Conitec (tabela 3). As indicações mais demandadas correspondiam às áreas de infectologia (HIV e hepatite viral C), reumatologia (especialmente a artrite reumatoide) e genética médica (doenças raras). Os medicamentos mais demandados foram certolizumabe pegol, com pedidos de avaliação para quatro condições clínicas, seguido de adalimumabe, golimumabe e secuquinumabe, todos com três pedidos. Artrite reumatoide e hepatite viral C foram as duas condições clínicas com mais avaliações de tecnologias, contabilizando seis e cinco medicamentos incorporados, respectivamente. Quando categorizados em

doenças raras, infecciosas e não infecciosas, o grupo de doenças não infecciosas foi o que teve maior número de representantes (n = 32, 65,3%).

Apenas 8 demandas (12,1%) foram realizadas de forma concomitante por entes SUS e não SUS. O ente SUS que mais demandou foi o próprio Ministério da Saúde, e no grupo não SUS foram as indústrias farmacêuticas. Nove (18,4%) medicamentos já incorporados ao SUS foram objeto de solicitações para a ampliação de uso para outras indicações clínicas. O ano de 2012, ano de início de atuação da Conitec, foi o que concentrou maior número de demandas de medicamentos (n = 10, 20,4%). Houve a incorporação de 15 medicamentos/indicações (30,6%) para condições clínicas que não possuíam diretriz clínica com definição de tratamento medicamentoso no SUS até aquele momento. A maior parte da amostra consistia em medicamentos sem designação órfã (n = 38, 77,6%) e que eram utilizados associados a outros medicamentos (n = 29, 59,2%). Por fim, para pouco mais da metade da amostra (n = 25, 51%) existiam três ou mais competidores terapêuticos (isto é, moléculas diferentes em relação ao medicamento em análise, utilizadas na mesma linha de cuidado da doença).

A mediana do custo do tratamento medicamentoso anual para um indivíduo foi de R\$ 17.202,92 (intervalo interquartilico de R\$ 36.662,72), enquanto a média foi de R\$ 160.814,91 (IC 95% R\$ 50.301,61 – R\$ 271.328,21). Os preços mínimos e máximos foram R\$ 94,90 (memantina para doença de Alzheimer) e R\$ 1.434.596,80 (alfaelossulfase para mucopolissacaridose tipo IVa), respectivamente. Nas consultas públicas realizadas pela Conitec, a mediana foi de 218 contribuições (intervalo interquartilico de 530) e média de 1.280 (IC 95% -423,88 – 2984,49). Biotina para tratamento da deficiência de biotinidase não recebeu nenhuma contribuição, ao passo que nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal recebeu o maior número, com 41.787 contribuições.

Tabela 3 – Características da amostra incluída (n = 49 medicamentos/indicações).

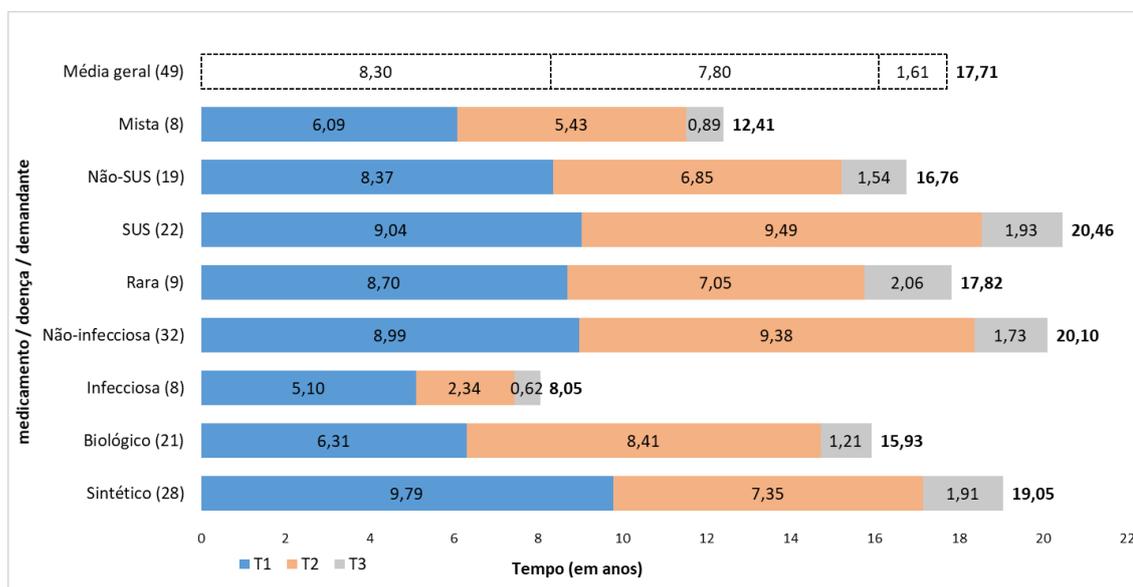
Variáveis	n (49)	%	Variáveis	n (49)	%
<b>Via de administração</b>			<b>Categoria do demandante</b>		
Oral	24	49,0%	Mista	8	16,3%
Parenteral	25	51,0%	Não SUS	19	38,8%
<b>Categoria do fármaco</b>			SUS	22	44,9%
Biológico	21	42,9%	<b>Data da demanda na Conitec</b>		
Sintético	28	57,1%	2012	10	20,4%
<b>Existência de genéricos à época</b>			2013	3	6,1%
Não	39	79,6%	2014	3	6,1%
Sim	10	20,4%	2015	7	14,3%
<b>Especialidade médica</b>			2016	9	18,4%
Cardiologia	3	6,1%	2017	9	18,4%
Dermatologia	4	8,2%	2018	4	8,2%
Endocrinologia	2	4,1%	2019	4	8,2%
Gastroenterologia	3	6,1%	<b>Diretriz prévia sobre o agravo</b>		
Genética médica	8	16,3%	Não	15	30,6%
Infectologia	8	16,3%	Sim	34	69,4%
Nefrologia	2	4,1%	<b>Designação órfã</b>		
Neurologia	7	14,3%	Sim	38	77,6%
Oftalmologia	1	2,0%	Não	11	22,4%
Psiquiatria	3	6,1%	<b>Uso associado</b>		
Reumatologia	8	16,3%	Sim	29	59,2%
<b>Classificação da doença/agravo</b>			Não	20	40,8%
Infecciosa	8	16,3%	<b>Número de competidores</b>		
Não infecciosa	32	65,3%	0	15	30,6%
Rara	9	18,4%	1 ou 2	9	18,4%
<b>Solicitação na Conitec</b>			3 ou mais	25	51,0%
Ampliação de uso	9	18,4%			
Incorporação	40	81,6%			

### Decursos de tempo da pesquisa translacional

O tempo total médio das três etapas da pesquisa translacional para 49 medicamentos foi de 17,71 anos (IC 95% 14,95 – 20,46), enquanto a mediana foi de 16,89 anos (intervalo interquartilico de 11,56). Os tempos médios nas três etapas da pesquisa translacional foram 8,30 anos (IC 95% 6,45 – 10,14) para T1, 7,80 (IC 95% 6,39 – 9,21) para T2 e 1,61 (IC 95% 1,21 – 2) para T3. O menor tempo foi de 3,84 anos para sofosbuvir no tratamento da hepatite C e o maior foi 44,84 anos, correspondente a tacrolimo para imunossupressão no transplante cardíaco.

Sobre o tipo de medicamento, sintéticos apresentaram tempo médio superior aos biológicos, com 19,05 anos (IC 95% 14,56 – 23,54) *versus* 15,93 anos (IC 95% 13,27 – 18,57), respectivamente. Notadamente, o tempo total dos medicamentos para doenças infecciosas foi cerca de 2,5 vezes menor que os de doenças não infecciosas e 2,21 vezes menor que os para doenças raras. Os medicamentos tiveram menores tempos quando demandados simultaneamente por entes SUS e não-SUS, em

comparação às demandas individuais de cada ente. No geral, T1 e T2 responderam pela maior parte do tempo total da pesquisa translacional (figura 2).



Fonte: Elaboração própria.

Figura 7. Decurso de tempo da pesquisa translacional de 49 medicamentos, conforme tipo de medicamento, classificação da doença e categoria do demandante.

### Fatores associados ao decurso de tempo

Foram construídos seis modelos de regressão linear múltipla. O modelo 6 explicou 60% da variação do tempo total [ $F(1,40) = 7,652$ ,  $p = 0,009$  ( $R^2 = 0,599$  e  $R^2$  ajustado =  $0,519$ )]. Agravos infecciosos ( $\beta = -0,589$ ,  $t = -5,199$ ,  $p < 0,001$ ), número de competidores maior ou igual 3 medicamentos ( $\beta = -0,412$ ,  $t = -2,837$ ,  $p = 0,007$ ), custo superior ao valor mediano do tratamento anual ( $\beta = -0,287$ ,  $t = -2,384$ ,  $p = 0,022$ ) e medicamentos sintéticos ( $\beta = 0,328$ ,  $t = 2,766$ ,  $p = 0,009$ ) são previsores do tempo total em anos e tiveram uma contribuição estatisticamente significativa para a variação explicada.

O gráfico de *forest plot* (figura 3) exhibe as estimativas dos efeitos de cada variável na regressão linear. Medicamentos para agravos infecciosos, número de competidores maior ou igual 3 medicamentos e maior custo do tratamento estiveram associados a um menor tempo total, enquanto medicamentos sintéticos a um maior tempo. O banco de dados com os decursos de tempo e as variáveis para os 49 medicamentos podem ser acessados no material suplementar (Apêndice C, Quadro S3). A estatística completa, incluindo a tabela com os seis modelos da regressão, está disponível no material suplementar (Apêndice C, tabelas S4 a S6).

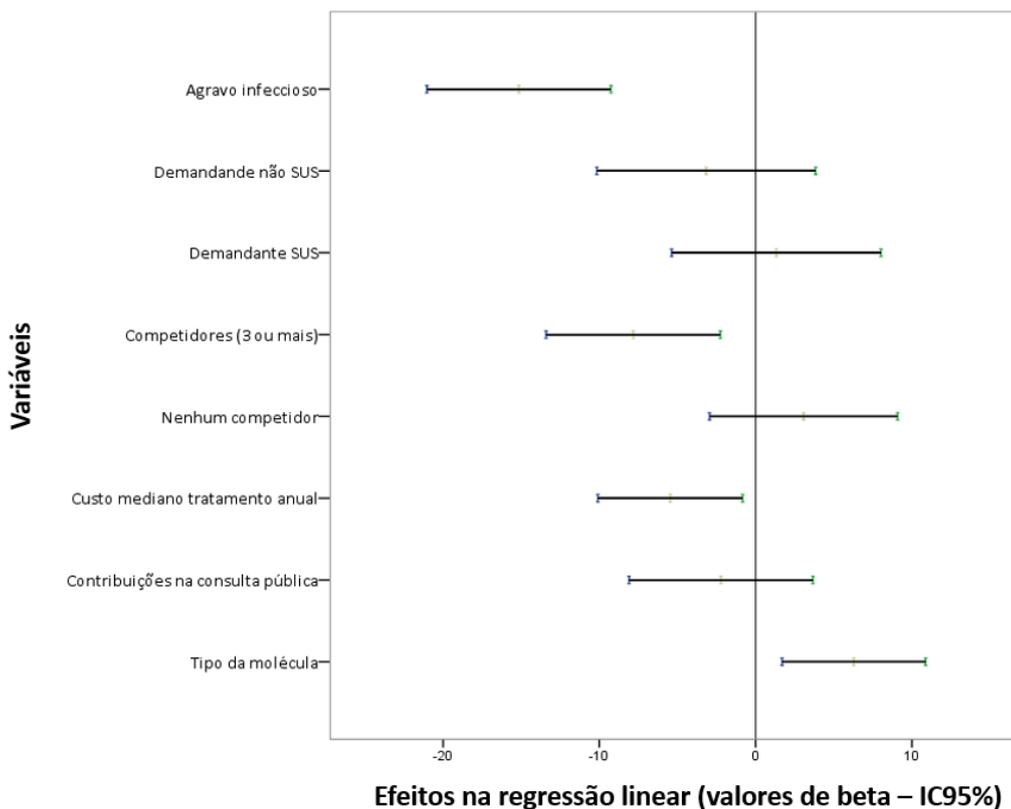


Figura 8 – Forest plot com os efeitos de cada variável na regressão linear com respectivos intervalos de confiança de 95%.

## Discussão

O presente estudo foi capaz de estimar o decurso de tempo da pesquisa translacional de 49 medicamentos incorporados no SUS entre 2012 e 2019. O tempo médio foi de 17,71 anos, desde a publicação dos resultados da fase I da pesquisa clínica até a primeira dispensação do medicamento a um usuário do SUS. As etapas 1 e 2 da pesquisa translacional foram responsáveis pela maior parte do tempo total da pesquisa translacional. O menor decurso de tempo foi de 3,84 anos para o medicamento sofosbuvir para tratamento da hepatite viral C e o maior foi de 44,84 anos para o tacrolimo na imunossupressão do transplante cardíaco. Medicamentos para agravos infecciosos, número de competidores terapêuticos maior que 3 e medicamentos com custo do tratamento anual superior à mediana do custo da amostra associaram-se a um menor tempo, enquanto medicamentos sintéticos a maior tempo.

A respeito dos prazos da pesquisa translacional, McNamee et al.<sup>2</sup> estimaram um decurso de tempo mediano de 36 anos, desde o início do período de crescimento exponencial de publicações sobre as pesquisas básicas até a aprovação sanitária de 138 medicamentos pela FDA entre 2010 e 2014. Um outro trabalho<sup>3</sup> que utilizou a caracterização do alvo terapêutico como ponto de partida para a contagem do tempo, estimou um decurso de tempo mediano de 22 anos para 113 novos medicamentos considerados *firs-in-class*, aprovados pela FDA entre 1999 e 2013. Ambos consideraram os prazos das pesquisas básicas, enquanto no presente trabalho o início da contagem do tempo foi a publicação dos resultados da fase I da pesquisa clínica. Disso decorre uma imprecisão na comparação direta, considerando que o decurso de tempo mediano de 8,30 anos em T1 necessariamente ser inferior aos prazos anteriormente citados. A esse respeito, seria muito benéfico para a sociedade ter conhecimentos científicos transformados em produtos em uma escala de tempo abreviada e não mensurada em décadas, como evidenciado na realidade retratada pelos trabalhos<sup>2,28</sup>.

Cumprir registrar os esforços regulatórios do Brasil a fim de reduzir decursos tempo, tanto nas atividades regulatórias do registro<sup>29,30</sup> quanto nas avaliações para a incorporação de tecnologias em saúde<sup>21,22</sup>. Além disso, cabe pontuar que as incorporações de tecnologias no Brasil estão acompanhadas de uma diretriz clínica que define padrões para seu acesso, uso racional e monitoramento. Por outro lado, grupos interessados podem interpretá-las como medida de controle para medicamentos de alto preço, justificando que há limitação do uso em situações muito particulares<sup>14</sup>. Os aprimoramentos nesses marcos podem sinalizar uma importante ação do Brasil na otimização de prazos nas etapas T1 e T2, mesmo que diversos desafios estejam presentes. Por exemplo, autores relatam que o fato de a Conitec ser um órgão assessor do Ministério da Saúde poderia prejudicar a independência dos trabalhos e a priorização de análises<sup>19,31,32</sup>. Isso pode, inclusive, ter repercussão nos achados do presente trabalho, a exemplo das proporções maiores ou menores de medicamentos para determinadas condições clínicas. Em relação ao T3, um estudo brasileiro<sup>33</sup> mostrou que o tempo médio desde a incorporação do medicamento no SUS até a assinatura do contrato de aquisição pelo Ministério da Saúde foi de 7,7 meses, variando de 1 a 24 meses. Foram examinados medicamentos incorporados entre 2012 e 2016, incluídos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

Sabe-se que a implementação de inovações nos sistemas de saúde é um processo complexo e dinâmico, sobre o qual permeiam diversos fatores, especialmente aqueles ligados às dimensões do paciente, do prescritor, da inovação em si e de aspectos estruturais e organizacionais<sup>34</sup>. Nesse contexto, revisões sistemáticas<sup>14,15</sup> que analisaram a adoção de medicamentos na prática clínica evidenciaram a influência de fatores na aceitação de medicamentos, como os aspectos ligados aos pacientes – educação, envolvimento com o tratamento e preferências terapêuticas –, questões relativas ao custo do tratamento medicamentoso, presença do medicamento em listas de reembolso/financiamento, bem como a existência de diretrizes clínicas que norteiam a prática clínica. Vale destacar que os estudos que avaliaram a adoção de medicamentos o fizeram a partir do seu registro sanitário. Ainda que não estejam examinados os aspectos das preferências dos diversos atores durante as etapas do desenvolvimento clínico (incluído na etapa 1 da pesquisa translacional), tais estudos servem de bom parâmetro para a difusão das tecnologias nos sistemas de saúde.

Em relação ao aspecto organizacional, as políticas de saúde, os compromissos estabelecidos em agendas internacionais e os programas de acesso são fatores relacionados ao acesso a medicamentos<sup>7,35</sup>. Entre os Objetivos do Desenvolvimento Sustentável – Agenda 2030<sup>36</sup>, por exemplo, há o compromisso em acabar, até 2030, com as epidemias de AIDS, tuberculose, malária e doenças tropicais negligenciadas, e combater as hepatites, doenças transmitidas pela água e outras doenças transmissíveis. Particularmente para HIV e hepatite viral C, os avanços da ciência, bem como o contexto global de políticas visando à sua redução e eliminação, favoreceram o lançamento de novos medicamentos no mercado, contribuindo para redução dos níveis da doença e melhores desfechos em saúde<sup>37-39</sup>. Acompanhando esse movimento, a mobilização de grupos de interesse e a organização da sociedade em torno da efetivação do direito ao acesso a diagnósticos, tratamentos e cuidados exerceu e exerce pressão nos sistemas de saúde para a rápida adoção de novas tecnologias de interesse<sup>40,41</sup>. No âmbito do SUS, isso pode ter influenciado a contínua incorporação dos novos medicamentos, a atualização constante de diretrizes clínicas e o incremento do orçamento direcionado ao combate a essas doenças<sup>42-44</sup>. Assim, esse contexto pode ter relação com os achados do presente trabalho quanto aos menores decursos de tempo da pesquisa translacional encontrados para os medicamentos antirretrovirais e antivirais contra hepatite C.

A classificação de doenças infecciosas adotada no presente trabalho merece uma ressalva importante. Na amostra analisada constaram apenas medicamentos para HIV e hepatite C, não havendo representantes terapêuticos utilizados nas doenças negligenciadas, como doença de Chagas, malária, hanseníase, leishmaniose, entre outras. Muito embora as doenças negligenciadas figurem nas políticas de saúde e na agenda internacional, é sabido que há lacunas terapêuticas importantes, uma vez que o número de medicamentos que chegam ao mercado para essas doenças é muito baixo<sup>45-47</sup>. Falhas da ciência, do mercado e da saúde pública são apontadas para explicar tais problemas, o que reforça o papel de prioridade para populações negligenciadas<sup>48</sup> e a necessidade de reverter cenários de iniquidade em saúde<sup>49</sup>.

De 1975 a 1999, do total de 1.393 novas entidades moleculares (NEM) registradas pela FDA e pela EMA, apenas 13 (0,9%) eram para doenças tropicais negligenciadas. Para HIV, foram 26 (1,9%)<sup>45</sup>. No período de 2000 a 2011, foram 336 NEM e somente 4 (1%) para doenças negligenciadas, enquanto para HIV foram 36 (4%)<sup>50</sup>. Esse cenário também é reflexo do número insuficiente de pesquisas clínicas: até 2011, 2.016 dos 148.445 ensaios clínicos (1%) registrados na plataforma ClinicalTrials.gov envolviam doenças negligenciadas<sup>50</sup>; de 2012 a 2015, 26 dos 866 ensaios clínicos (3%) identificados nos repositórios ClinicalTrials.gov e Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) focavam em tais doenças<sup>47</sup>. Vale frisar que o aporte financeiro para tais pesquisas acaba sendo majoritariamente público e de instituições filantrópicas. Além disso, o desinteresse comercial das indústrias farmacêuticas na pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas faz com que parcerias público-privadas sejam operacionalizadas para viabilizar novos medicamentos nos mercados<sup>51,52</sup>.

A literatura descreve que o êxito no desenvolvimento de medicamentos está relacionado ao nível de maturidade tecnológica existente<sup>2,53,54</sup>. Esse elemento pode ter influência na quantidade, disponibilidade e qualidade de conhecimentos científicos a serem utilizados pelo setor produtivo farmacêutico<sup>55</sup>. Medicamentos com mais de três competidores na mesma linha de cuidado do SUS podem revelar que o setor farmacêutico se desenvolveu e teve condições para o lançamento de moléculas semelhantes para o mesmo alvo terapêutico ou receptor. A designação de medicamentos *me-too*<sup>56</sup> seria um termo para exemplificar o leque de opções terapêuticas à disposição para o tratamento de doenças, especialmente para os

pacientes que se tornam refratários a tratamentos anteriores. No caso do Brasil, um exemplo dessa situação seriam os oito medicamentos biológicos para tratamento da artrite reumatoide incorporados no SUS<sup>57</sup>.

Um dos fatores que pode limitar o provimento contínuo e sustentável de medicamentos, mesmo em países de alta renda, é o alto preço<sup>58</sup>, muitas vezes classificado como injustificável e inacessível<sup>8,59</sup>. Além disso, o cenário de inelasticidade da demanda por medicamentos contribui como fator potencial para a prática de preços abusivos pelo setor farmacêutico<sup>8</sup>. No presente trabalho, os medicamentos que apresentaram custo anual do tratamento superior à mediana do custo da amostra (R\$ 17.202,92) foram aqueles para doenças raras (especialmente enzimas para tratamento de mucopolissacaridoses), hepatite C (antivirais de ação direta), doenças autoimunes (biológicos), HIV (novos antirretrovirais), entre outros. Nas doenças raras, por exemplo, estão incorporados no SUS seis dos oito medicamentos considerados mais caros do mundo em 2010<sup>60</sup>: eculizumabe, idursulfase, galsulfase, alfa-*l*-glucosidase, laronidase e imiglucerase, sendo os cinco primeiros incorporados durante o período de análise do presente estudo. Tais preços chegam a patamares ultrajantes, o que torna um negócio extremamente rentável às indústrias farmacêuticas<sup>60</sup>. Para compensar o menor número de pessoas com as doenças, as indústrias imputam valores unitários exorbitantes<sup>61</sup>, mesmo que se saiba que o custo da realização de ensaio clínico nas doenças raras é inferior ao de doenças não raras<sup>62</sup>. A incorporação desses medicamentos também pode ter sido fomentada pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras<sup>63</sup>. Esse marco legal pode estimular, inclusive, sociedade e setor produtivo a pautarem a introdução das inovações farmacêuticas no SUS, em um movimento que induz mudanças nas políticas e no próprio sistema de saúde.

Em certos casos, apesar da comprovação de benefício terapêutico superior de novos medicamentos frente aos esquemas de tratamentos existentes – como é o caso dos antivirais de ação direta contra o vírus da hepatite C –, os altos preços ameaçam a sustentabilidade dos sistemas de saúde de muitos países e constituem uma barreira para a ampliação de sua oferta aos pacientes<sup>64</sup>. Consequentemente, pelo fato de os pacientes não conseguirem arcar com recursos próprios pelos medicamentos de alto preço, acabam por buscar o acesso no sistema público ou via seguros privados<sup>8,59</sup>. Assim, a inclusão do acesso a medicamentos para doenças raras na agenda política<sup>65,66</sup> bem como a pressão pela rápida incorporação das inovações de alto preço

no SUS<sup>67</sup> poderiam explicar a associação de medicamentos de alto custo anual ao menor decurso de tempo na pesquisa translacional.

Mesmo que uma discussão a respeito do fenômeno da judicialização no Brasil fuja ao escopo do presente estudo, importa mencionar que há relações desse fenômeno com a pressão pela incorporação de medicamentos de alto preço no SUS<sup>68,69</sup>. É crescente o número de pacientes que recorrem ao sistema judiciário para a obtenção de medicamentos, especialmente aqueles que não estão incorporados no SUS<sup>70</sup>. Essas demandas tomam expressivos recursos e contribuem para desorganização das ações e serviços de saúde previamente planejadas<sup>70,71</sup>. O dimensionamento desses desafios pode ser explicado em boa medida pelos estudos de casos que examinaram o medicamento eculizumabe no Brasil<sup>72,73</sup>. Este anticorpo monoclonal utilizado em duas condições raras – hemoglobinúria paroxística noturna e síndrome hemolítico urêmica atípica – é emblemático para explicar a dinâmica entre patentes, judicialização, registro sanitário e os altos preços praticados no mercado. Pelo fato de o Ministério da Saúde não ter obtido a redução significativa do preço durante as negociações de compra junto à indústria, o provimento daquele medicamento continua se dando por via judicial. Tal fato motivou, inclusive, uma reanálise do medicamento pela Conitec, a pedido do Ministério da Saúde<sup>74</sup>. Vale frisar que o medicamento foi excluído da análise do presente estudo por não terem sido localizadas a aquisição e a dispensação no âmbito da política pública regularmente instituída.

Trabalhos que analisaram as compras de medicamentos pelo governo federal do Brasil nos últimos dez anos têm apontado preocupações quanto à sustentabilidade financeira do fornecimento. No período de 2006 a 2013, os imunossupressores responderam por um terço das compras desde 2010, apresentando crescimento de 250 vezes no gasto<sup>75</sup>. De 2010 a 2015, as despesas anuais com os medicamentos dessa classe aumentaram 49%, passando de USD 494,5 milhões em 2010 para USD 738,7 milhões em 2015<sup>76</sup>. Vale frisar que a classe dos imunossupressores respondeu por 40% da amostra do presente estudo, sendo utilizada especialmente nas doenças autoimunes – artrite reumatoide, doença de Crohn, psoríase, outras –, entre os quais estão os agentes anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe) e diversos medicamentos biológicos (abatcepte, tocilizumabe, ustequinumabe, outros).

Quanto ao fator ligado ao tipo de molécula (sintéticos ou biológicos), a literatura identificada avaliou decursos de tempo compreendidos na etapa T1 da pesquisa translacional. Foi constatado em um trabalho<sup>77</sup> que moléculas pequenas (sintéticos) tiveram menor taxa de sucesso geral se comparadas às moléculas grandes (biológicos), 13% *versus* 32%, respectivamente. A pesquisa investigou as taxas de sucesso de aprovação de novos medicamentos das 50 maiores farmacêuticas entre 1993 e 2009, desde a fase I da pesquisa clínica até o registro sanitário. A classe dos anti-infecciosos sistêmicos foi a que teve maior taxa de sucesso entre as demais classes, o que pode ser fator que se soma aos elementos já discutidos anteriormente. Outro trabalho<sup>78</sup> que analisou o período de 2012-2014 também identificou maiores taxas de sucesso de biológicos (18%) que sintéticos (9%), da fase I até o registro sanitário.

Por fim, cabem algumas ponderações da viabilização de medicamentos à população nos menores prazos possíveis. Alguns trabalhos<sup>79,80</sup> apontaram ressalvas quanto à qualidade e confiabilidade nos dados oriundos de ensaios clínicos realizados com menor número de participantes, com desenhos abertos e não randomizados e que possuíam alguma designação prioritária. Tais ensaios podem ter menor poder em detectar reações adversas que só seriam identificadas nos estudos de farmacovigilância, coortes e outros sobre efetividade e segurança a médio e longo prazo. Nos cenários onde há rápida incorporação dos medicamentos logo após o registro sanitário, as decisões em saúde são informadas por evidências provenientes de poucos ensaios clínicos (em alguns casos, apenas um estudo). Além disso, podem ser mencionadas incertezas e preocupações sobre o real valor terapêutico de medicamentos que receberam designações prioritárias<sup>81</sup>. Até que evidências adicionais de mundo real estejam disponíveis para informar as reavaliações das tecnologias, pacientes podem estar sujeitos a risco desconhecido e benefícios incertos<sup>82</sup>.

### **Contribuições com a literatura e limitações do estudo**

Nosso estudo aporta diversas contribuições para a literatura. Primeiro, trata-se de uma análise retrospectiva de um número significativo de medicamentos com características diversas. Pode-se dizer que a amostra representa a totalidade de medicamentos elegíveis que tiveram a aquisição realizada pelo Ministério da Saúde.

Segundo, foram identificados fatores que se associam a um menor ou maior prazo da pesquisa translacional. Esses fatores permitiram conhecer melhor a realidade da pesquisa translacional para um país de renda média-alta. Terceiro, a abordagem metodológica é explícita, transparente e reproduzível. Quarto, fornece subsídios com dados inéditos aos atores interessados, ao congregar informações sobre a pesquisa clínica, registro sanitário e avaliação de tecnologias em saúde.

As seguintes limitações podem ser destacadas. Primeiro, sobre a amostra, houve a exclusão inicial de medicamentos adquiridos por estados e municípios, e outros medicamentos que foram incluídos em procedimentos hospitalares (como os medicamentos oncológicos). Isso foi motivado pela imprecisão dos dados e pela dificuldade de sua obtenção. Também foram excluídos os medicamentos sem registro sanitário ou com indicação não prevista em bula aprovada pela Anvisa, incorporados para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde. Em muitos desses casos, valendo-se de dispositivo normativo, o Ministério da Saúde fez a aquisição de medicamentos registrados em outros países, por meio de organismos multilaterais. Assim, os resultados encontrados podem não ser extrapolados à realidade de medicamentos nessas situações. Segundo, a aquisição de apenas dois medicamentos não foi encontrada. Ainda que os decursos de tempo individuais desses medicamentos possam vir a ser longos, entende-se que a alteração na média do decurso de tempo total seria mínima, sem qualquer alteração substancial dos resultados encontrados. Terceiro, apesar da estratégia de busca sensível na Medline/Pubmed, alguns resultados de ensaios clínicos não foram localizados. Isso poderia influenciar no tempo estimado de determinados medicamentos. Quarto, sabe-se que há dissensos quanto às definições de etapas e marcadores da pesquisa translacional. A depender do referencial utilizado, pode-se dilatar, encurtar ou mesmo ter contagens de tempos excluídas de cada uma das etapas ilustradas na tabela 1. Ressalta-se que o início da contagem do tempo no presente trabalho se deu com a publicação dos resultados da fase I do desenvolvimento clínico, não tendo sido considerados os prazos do desenvolvimento não-clínico (descoberta do fármaco e testes *in vitro*). Além disso, para medicamentos que tiveram a ampliação do uso, assumiu-se a data do marcador da aquisição com a primeira aquisição após a incorporação.

## **Implicações e perspectivas para política de saúde, prática clínica e pesquisa**

Do ponto de vista da política de saúde, citam-se as perspectivas para aprimoramento das ações e serviços de saúde. A partir do conhecimento dos decursos de tempo da pesquisa translacional e dos fatores que podem abreviar tais prazos, gestores podem prever determinados marcos temporais das tecnologias – como desenvolvimento clínico, registro, incorporação e acesso – a fim de aperfeiçoar o planejamento, a programação e o acesso racional e em tempo oportuno a tais produtos. O empoderamento da sociedade civil e dos usuários de medicamentos com essas informações pode contribuir para mais e melhores condições de requerer seus direitos. Com repercussões diretas na prática clínica, pacientes e profissionais podem tomar melhor decisões, conscientes dos prazos médios para acesso às tecnologias. Quanto à pesquisa, o presente trabalho pode ser utilizado e adaptado para subsidiar para novos estudos, seja em cenários terapêuticos específicos (oncologia, por exemplo) ou em sistemas de saúde de outros países. Além disso, também poderiam ser examinados os efeitos de determinadas estratégias no decurso de tempo das etapas da pesquisa translacional. Entre elas, podem ser citadas a adoção de preço inicial reduzido do medicamento, aumentando-o à medida que evidências de mundo real indicassem efetividade e benefícios clínicos relevantes<sup>60</sup>; *delinkage* de preços<sup>83</sup>; compartilhamento de risco<sup>59</sup>; monitoramento do uso no mundo real<sup>59</sup>; monitoramento do horizonte tecnológico<sup>84</sup>, *push, pull, and pooling*<sup>83</sup>; monitoramento da incorporação e revisões para o desinvestimento; as práticas de ciência aberta e os princípios FAIR (*findable, accessible, interoperable, reusable*) no âmbito da pesquisa<sup>85–87</sup>, entre outras.

## **Conclusões**

O presente trabalho analisou a pesquisa translacional de 49 medicamentos incorporados no SUS entre 2012 e 2019. Identificou-se um decurso de tempo médio de 17,71 anos, desde a fase I da pesquisa clínica até a dispensação de medicamentos aos usuários do SUS. Também foram examinadas as associações de um conjunto de fatores com o decurso de tempo, tendo o modelo de regressão linear múltipla explicado 60% da variação do tempo total. Medicamentos para agravos infecciosos,

número de competidores maior ou igual 3 medicamentos e maior custo do tratamento estiveram associados a um menor tempo total, enquanto medicamentos sintéticos a um maior tempo.

## Referências

- 1 Morris ZS, Wooding S, Grant J. The answer is 17 years, what is the question: understanding time lags in translational research. *J R Soc Med* 2011; 104: 510–520.
- 2 McNamee LM, Walsh MJ, Ledley FD. Timelines of translational science: From technology initiation to FDA approval. *PLoS One* 2017; 12: e0177371.
- 3 Eder J, Sedrani R, Wiesmann C. The discovery of first-in-class drugs: Origins and evolution. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 577–587.
- 4 Hanney SR, Castle-Clarke S, Grant J, Guthrie S, Henshall C, Mestre-Ferrandiz J *et al.* How long does biomedical research take? Studying the time taken between biomedical and health research and its translation into products, policy, and practice. *Heal Res Policy Syst* 2015; 13: 1–18.
- 5 Morgan S, Grootendorst P, Lexchin J, Cunningham C, Greyson D. The cost of drug development: A systematic review. *Health Policy (New York)* 2011; 100: 4–17.
- 6 DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ* 2016; 47: 20–33.
- 7 Wirtz VJ, Hogerzeil H V, Gray AL, Bigdeli M, Joncheere CP, Ewen MA *et al.* Essential medicines for universal health coverage. *Lancet* 2017; 389: 403–476.
- 8 Morgan SG, Bathula HS, Moon S. Pricing of pharmaceuticals is becoming a major challenge for health systems. *BMJ* 2020; : l4627.
- 9 United Nations Secretary-General's. High-Level Panel on Access to Medicines -Final Report. 2016.<http://www.unsgaccessmeds.org/final-report/> (accessed 25 Feb2022).
- 10 World Health Organization. Medicines in Health Systems: Advancing access, affordability and appropriate use. 2014.<https://www.who.int/alliance-hpsr/resources/publications/9789241507622/en/> (accessed 26 Feb2022).
- 11 World Health Organization. Access to medicines: making market forces serve the poor. 2017.<https://www.who.int/publications/m/item/access-to-medicines-making-market-forces-serve-the-poor> (accessed 26 Feb2022).
- 12 Fort DG, Herr TM, Shaw PL, Gutzman KE, Starren JB. Mapping the evolving definitions of translational research. *J Clin Transl Sci* 2017; 1: 60–66.
- 13 Zerhouni EA. Translational and clinical science - Time for a new vision. *N Engl J Med* 2005; 353: 1621–1623.
- 14 Medlinskiene K, Tomlinson J, Marques I, Richardson S, Stirling K, Petty D.

- Barriers and facilitators to the uptake of new medicines into clinical practice: a systematic review. *BMC Health Serv Res* 2021; 21: 1198.
- 15 Lubl6y . Factors affecting the uptake of new medicines: a systematic literature review. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 469.
  - 16 Brekke KR, Dalen DM, Holmas TH. Diffusion of pharmaceuticals: cross-country evidence of anti-TNF drugs. *Eur J Heal Econ* 2014; 15: 937–951.
  - 17 Baird LG, Banken R, Eichler H-G, Kristensen FB, Lee DK, Lim JCW *et al*. Accelerated Access to Innovative Medicines for Patients in Need. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 559–571.
  - 18 Castro MC, Massuda A, Almeida G, Menezes-Filho NA, Andrade MV, de Souza Noronha KVM *et al*. Brazil’s unified health system: the first 30 years and prospects for the future. *Lancet* 2019; 394: 345–356.
  - 19 Vianna Araujo D, Distrutti M, Elias F. Health technologies prioritization: the Brazilian case. *J Bras Econ da Saúde* 2017; 9: 4–40.
  - 20 Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema nico de Saúde. Conitec. <http://conitec.gov.br/> (accessed 18 Aug2021).
  - 21 Novaes HMD, Soárez PC De. Health Technologies Assessment: origins, development, and current challenges. In the international and Brazilian scenarios. *Cad Saude Publica* 2020; 36. doi:10.1590/0102-311x00006820.
  - 22 Lima SGG, Brito C de, Andrade CJC de. Health technology assessment in Brazil – an international perspective. *Cien Saude Colet* 2019; 24: 1709–1722.
  - 23 Lupatini E de O, Barreto JOM, Zimmermann IR, Silva EN da. Medicines and translational research: steps, actors, and health policies in the Brazilian context. *Saúde em Debate* 2019; 43: 181–199.
  - 24 Schneiders RE, Ronsoni R de M, Sarti FM, Nita MEE, Bastos E de A, Zimmermann IR *et al*. Factors associated with the diffusion rate of innovations: a pilot study from the perspective of the Brazilian Unified National Health System. *Cad Saude Publica* 2016; 32: 1–10.
  - 25 Brasil. Lei não 10.742, de 6 de outubro de 2003. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei não 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/2003/l10.742.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/l10.742.htm).
  - 26 Katz MH. Multivariable Analysis: A Primer for Readers of Medical Research. *Ann Intern Med* 2003; 138: 644.
  - 27 Skrepnek GH. Regression Methods in the Empiric Analysis of Health Care Data. *J Manag Care Pharm* 2005; 11: 240–251.
  - 28 Fernandez-Moure JS. Lost in Translation: The Gap in Scientific Advancements and Clinical Application. *Front Bioeng Biotechnol* 2016; 4. doi:10.3389/fbioe.2016.00043.
  - 29 Patel P, Cerqueira DM, Santos GML, de Lima Soares R, Sousa VD, Liberti L *et al*. A Baseline Analysis of Regulatory Review Timelines for ANVISA: 2013–

2016. *Ther Innov Regul Sci* 2020; 54: 1428–1435.
- 30 Padua A, Partika L, Bonamici D, Rahal Cabello J, Kohiyama C, Spinardi P *et al.* Registration pathways to accelerate regulatory assessment of innovative medicines in Latin America. *J Public Health Policy* 2020; 41: 481–495.
- 31 SILVA FD da, PEREIRA CC de A, MACHADO CJ. Processo de Incorporação dos Inibidores de Protease para Hepatite C Crônica em Sistemas Públicos de Saúde: estudo de caso comparativo entre Brasil, Austrália, Canadá e Inglaterra. *Tempus Actas de Saúde Coletiva* 2015; 9: 105.
- 32 Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Alfie V, Sampietro-Colom L. Identification and selection of health technologies for assessment by agencies in support of reimbursement decisions in Latin America. *Int J Technol Assess Health Care* 2021; 37: e80.
- 33 Xavier LC. Análise da oferta efetiva dos medicamentos incorporados no componente especializado da assistência farmacêutica entre 2012 e 2016. 2018. <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/49516>.
- 34 Chaudoir SR, Dugan AG, Barr CH. Measuring factors affecting implementation of health innovations: a systematic review of structural, organizational, provider, patient, and innovation level measures. *Implement Sci* 2013; 8: 22.
- 35 World Health Organization. Regional Office for Europe. Ensuring access to medicines: how to stimulate innovation to meet patients' needs? 2018. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331971>.
- 36 United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Sustainable Development Goals. Goal 3 - Ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages. <https://sdgs.un.org/goals/goal3> (accessed 23 Feb2022).
- 37 Oru E, Trickey A, Shirali R, Kanters S, Easterbrook P. Decentralisation, integration, and task-shifting in hepatitis C virus infection testing and treatment: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal* 2021; 9: e431–e445.
- 38 World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077> (accessed 24 Feb2022).
- 39 De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. Reflections on 40 Years of AIDS. *Emerg Infect Dis* 2021; 27: 1553–1560.
- 40 Kavanagh MM, Graeden E, Pillinger M, Singh R, Eaneff S, Bendaud V *et al.* Understanding and comparing HIV-related law and policy environments: cross-national data and accountability for the global AIDS response. *BMJ Glob Heal* 2020; 5: e003695.
- 41 Ford N, Ball A, Baggaley R, Vitoria M, Low-Beer D, Penazzato M *et al.* The WHO public health approach to HIV treatment and care: looking back and looking ahead. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: e76–e86.
- 42 Benzaken AS, Pereira GFM, Costa L, Tanuri A, Santos AF, Soares MA. Antiretroviral treatment, government policy and economy of HIV/AIDS in Brazil:

- is it time for HIV cure in the country? *AIDS Res Ther* 2019; 16: 19.
- 43 Mesquita F, Santos ME, Benzaken A, Corrêa RG, Cattapan E, Sereno LS *et al.* The Brazilian comprehensive response to hepatitis C: from strategic thinking to access to interferon-free therapy. *BMC Public Health* 2016; 16: 1132.
- 44 Benzaken AS, Girade R, Cattapan E, Pereira GFM, Almeida EC de, Vivaldini S *et al.* Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach. *Brazilian J Infect Dis* 2019; 23: 182–190.
- 45 Trouiller P, Olliaro P, Torreele E, Orbinski J, Laing R, Ford N. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. *Lancet* 2002; 359: 2188–2194.
- 46 Pedrique B, Strub-Wourgaft N, Some C, Olliaro P, Trouiller P, Ford N *et al.* The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000-11): A systematic assessment. *Lancet Glob Heal* 2013; 1: 371–379.
- 47 Santana RS, Leite SN. Prioridades da pesquisa clínica com medicamentos no Brasil e as doenças da pobreza. *Rev Panam Salud Publica* 2016; 40: 355–361.
- 48 Morel CM. Inovação em saúde e doenças negligenciadas. *Cad Saude Publica* 2006; 22: 1522–1523.
- 49 Santana RS, Lupatini E de O, Leite SN. The regulation and adoption of health technologies under Brazil's Unified Health System: barriers to access to medicines for diseases of poverty? *Cien Saude Colet* 2017; 22: 1417–1428.
- 50 Pedrique B, Strub-Wourgaft N, Some C, Olliaro P, Trouiller P, Ford N *et al.* The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000-11): a systematic assessment. *Lancet Glob Heal* 2013; 1. doi:10.1016/S2214-109X(13)70078-0.
- 51 Aerts C, Sunyoto T, Tediosi F, Sicuri E. Are public-private partnerships the solution to tackle neglected tropical diseases? A systematic review of the literature. *Health Policy (New York)* 2017; 121: 745–754.
- 52 Weng H-B, Chen H-X, Wang M-W. Innovation in neglected tropical disease drug discovery and development. *Infect Dis Poverty* 2018; 7: 67.
- 53 Flessa S, Huebner C. Innovations in Health Care—A Conceptual Framework. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 10026.
- 54 Beierlein JM, McNamee LM, Walsh MJ, Kaitin KI, DiMasi JA, Ledley FD. Landscape of Innovation for Cardiovascular Pharmaceuticals: From Basic Science to New Molecular Entities. *Clin Ther* 2017; 39: 1409-1425.e20.
- 55 Romasanta AKS, van der Sijde P, van Muijlwijk-Koezen J. Innovation in pharmaceutical R&D: mapping the research landscape. *Scientometrics* 2020; 125: 1801–1832.
- 56 Aronson JK, Green AR. Me-too pharmaceutical products: History, definitions, examples, and relevance to drug shortages and essential medicines lists. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86: 2114–2122.
- 57 Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 16, de 03 de setembro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide e

- da Artrite Idiopática Juvenil.  
2021.[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210916\\_Portaria\\_Conjunta\\_16\\_PCDT\\_AReAIJ.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210916_Portaria_Conjunta_16_PCDT_AReAIJ.pdf) (accessed 8 Oct2021).
- 58 Bigdeli M, Jacobs B, Tomson G, Laing R, Ghaffar A, Dujardin B *et al.* Access to medicines from a health system perspective. *Health Policy Plan* 2013; 28: 692–704.
- 59 Godman B, Bucsics A, Vella Bonanno P, Oortwijn W, Rothe CC, Ferrario A *et al.* Barriers for Access to New Medicines: Searching for the Balance Between Rising Costs and Limited Budgets. *Front Public Heal* 2018; 6. doi:10.3389/fpubh.2018.00328.
- 60 Luzzatto L, Hyry HI, Schieppati A, Costa E, Simoens S, Schaefer F *et al.* Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration. *Lancet* 2018; 392: 791–794.
- 61 Luzzatto L, Hollak CEM, Cox TM, Schieppati A, Licht C, Kääriäinen H *et al.* Rare diseases and effective treatments: are we delivering? *Lancet* 2015; 385: 750–752.
- 62 Jayasundara K, Hollis A, Krahn M, Mamdani M, Hoch JS, Grootendorst P. Estimating the clinical cost of drug development for orphan versus non-orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 12.
- 63 Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. 2014.[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002\\_03\\_10\\_2017.html#ANEXOXXXVIII](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html#ANEXOXXXVIII) (accessed 23 Feb2022).
- 64 Iyengar S, Tay-Teo K, Vogler S, Beyer P, Wiktor S, de Joncheere K *et al.* Prices, Costs, and Affordability of New Medicines for Hepatitis C in 30 Countries: An Economic Analysis. *PLOS Med* 2016; 13: e1002032.
- 65 Brasil. Câmara dos Deputados. Pacientes pedem que SUS forneça medicamento usado no tratamento da atrofia muscular. 2021.<https://www.camara.leg.br/noticias/799665-pacientes-pedem-que-sus-fornece-medicamento-usado-no-tratamento-da-atrofia-muscular/> (accessed 5 Mar2022).
- 66 Brasil. Câmara dos Deputados. Projeto prevê acordo para viabilizar incorporação de novo medicamento no SUS. 2021.<https://www.camara.leg.br/noticias/733578-projeto-preve-acordo-para-viabilizar-incorporacao-de-novo-medicamento-no-sus/> (accessed 5 Mar2022).
- 67 Brasil. Câmara dos Deputados. Projeto de Lei 179/2021. Institui o Programa de Apoio às Campanhas de Doações para Aquisição de Medicamentos de Alto Custo (PACMAC), com a finalidade de incentivar as doações para compra de medicamentos de alto custo que ainda não tenham sido incorporados ao Sistema Único de Saúde (SUS). 2021.<https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=2268890> (accessed 5 Mar2022).
- 68 Guimarães R. Technological incorporation in the Unified Health System (SUS): the problem and ensuing challenges. *Cien Saude Colet* 2014; 19: 4899–4908.

- 69 Aith F, Bujdoso Y, Nascimento PR do, Dallari SG. Os princípios da universalidade e integralidade do SUS sob a perspectiva da política de doenças raras e da incorporação tecnológica. *Rev Direito Sanitário* 2014; 15: 10.
- 70 Chieffi AL, Barradas RDCB, Golbaum M. Legal access to medications: a threat to Brazil's public health system? *BMC Health Serv Res* 2017; 17: 499.
- 71 Yamauti SM, Barreto JOM, Barberato-Filho S, Lopes LC. Strategies Implemented by Public Institutions to Approach the Judicialization of Health Care in Brazil: A Systematic Scoping Review. *Front Pharmacol* 2020; 11. doi:10.3389/fphar.2020.01128.
- 72 Caetano R, Rodrigues PHA, Corrêa MCV, Villardi P, Osorio-de-Castro CGS. The case of eculizumab: litigation and purchases by the Brazilian Ministry of Health. *Rev Saude Publica* 2020; 54: 22.
- 73 Caetano R, Cordeiro Dias Villela Correa M, Villardi P, Almeida Rodrigues PH, Garcia Serpa Osorio-de-Castro C. Dynamics of patents, orphan drug designation, licensing, and revenues from drugs for rare diseases: The market expansion of eculizumab. *PLoS One* 2021; 16: e0247853.
- 74 Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de recomendação nº 659 - Exclusão do eculizumabe para tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. 2021. <http://conitec.gov.br/deciso-esobre-incorporacao-ordem-alfabetica> (accessed 5 Mar2022).
- 75 Chama Borges Luz T, Garcia Serpa Osorio-de-Castro C, Magarinos-Torres R, Wettermark B. Trends in medicines procurement by the Brazilian federal government from 2006 to 2013. *PLoS One* 2017; 12: e0174616.
- 76 Alves J de C, Osorio-de-Castro CGS, Wettermark B, Luz TCB. Immunosuppressants in Brazil: underlying drivers of spending trends, 2010–2015. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2018; 18: 565–572.
- 77 DiMasi JA, Feldman L, Seckler A, Wilson A. Trends in risks associated with new drug development: Success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 272–277.
- 78 Smietana K, Siatkowski M, Møller M. Trends in clinical success rates. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 379–380.
- 79 Pregelj L, Hwang TJ, Hine DC, Siegel EB, Barnard RT, Darrow JJ *et al.* Precision Medicines Have Faster Approvals Based On Fewer And Smaller Trials Than Other Medicines. *Health Aff* 2018; 37: 724–731.
- 80 Kwok M, Foster T, Steinberg M. Expedited Programs for Serious Conditions: An Update on Breakthrough Therapy Designation. *Clin Ther* 2015; 37: 2104–2120.
- 81 Hwang TJ, Ross JS, Vokinger KN, Kesselheim AS. Association between FDA and EMA expedited approval programs and therapeutic value of new medicines: retrospective cohort study. *BMJ* 2020; : m3434.
- 82 Caetano R, Hauegen RC, Osorio-de-Castro CGS. A incorporação do

- nusinersena no Sistema Único de Saúde: uma reflexão crítica sobre a institucionalização da avaliação de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saude Publica* 2019; 35. doi:10.1590/0102-311x00099619.
- 83 Suleman F, Low M, Moon S, Morgan SG. New business models for research and development with affordability requirements are needed to achieve fair pricing of medicines. *BMJ* 2020; : l4408.
- 84 Hines P, Hiu Yu L, Guy RH, Brand A, Papaluca-Amati M. Scanning the horizon: a systematic literature review of methodologies. *BMJ Open* 2019; 9: e026764.
- 85 Gold ER. Accelerating Translational Research through Open Science: The Neuro Experiment. *PLOS Biol* 2016; 14: e2001259.
- 86 Munos B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 959–968.
- 87 Gu W, Hasan S, Rocca-Serra P, Satagopam VP. Road to effective data curation for translational research. *Drug Discov Today* 2021; 26: 626–630.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese examinou a pesquisa translacional de medicamentos no contexto brasileiro. Na revisão bibliográfica, foram identificados o contexto, as definições, as fases e os fatores relacionados à pesquisa translacional. Relacionado ao tema, a revisão também discorreu sobre fatores associados ao decurso de tempo, tendo sido abordados os processos de desenvolvimento clínico, registro sanitário de medicamentos, publicação dos resultados de pesquisa e uso da evidência na gestão e na clínica.

Três artigos foram elaborados, tomando por base os objetivos específicos e respectivos percursos metodológicos. No primeiro deles, apoiado em uma revisão da literatura com busca sistemática, elaborou-se um modelo que contemplou etapas, marcadores, atores e políticas relacionadas à pesquisa translacional no contexto brasileiro. Foram sumarizadas quatro etapas da pesquisa translacional. A etapa 1 (T1) possui como marcadores inicial e final a publicação do primeiro ensaio clínico de fase 1 e o registro do medicamento na Anvisa, respectivamente. A etapa 2 (T2) parte da primeira revisão sistemática até a publicação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica; a etapa 3 (T3), da aquisição do medicamento à sua dispensação no SUS; e a etapa 4 (T4), do monitoramento da incorporação à avaliação de impacto na população. Diversos atores públicos e privados foram identificados como transversais na pesquisa translacional, como indústria farmacêutica, instituições de ensino e pesquisa, Anvisa e Ministério da Saúde.

No segundo artigo, a partir do modelo desenvolvido, estimou-se um tempo médio de 11,13 anos (variando de 8,57 a 12,90 anos), desde a publicação dos resultados da fase I da pesquisa clínica até a dispensação de cinco medicamentos biológicos incorporados no SUS para o tratamento da artrite reumatoide. Quando foi possível a comparação, observou-se menor decurso de tempo no caso brasileiro. No terceiro artigo, ampliou-se a coleta de dados para um total de 49 medicamentos diversos, utilizados em doenças raras, infecciosas e não infecciosas, resultando na estimativa de 17,71 anos (IC 95% 14,95 – 20,46; DP 9,59). Desse tempo, 46,8% e 44,0% foram decorridos em T1 e T2, respectivamente. O modelo de regressão linear múltipla explicou 60% da variação do tempo da pesquisa translacional e encontrou 4 fatores associados com o tempo. Agravos infecciosos, número de competidores

terapêuticos maior ou igual 3 medicamentos e custo anual do tratamento medicamentoso superior a R\$ 17.202,92 (mediana do custo) estiveram associados a um menor decurso de tempo, enquanto moléculas sintéticas a um maior tempo.

A sumarização das etapas de pesquisa translacional para o contexto brasileiro permitiu maior viabilidade na coleta dos dados, sem perder o lastro com as evidências globais. Identificou-se que o Brasil instituiu marcos legais que fixam prazos para o registro sanitário, a avaliação de tecnologias em saúde e a disponibilização no SUS, o que permitiu reduzir os prazos na etapa 2 da pesquisa translacional. Ainda assim, aprimoramentos são necessários nas etapas T1 e T2, especialmente na condução dos ensaios clínicos e na publicação de seus resultados. Os principais atores envolvidos nessas etapas são os produtores de evidências (universidades, indústria farmacêutica, Rebrats, EVIPNet), órgãos reguladores (Conep, Anvisa, Conitec) e meios de divulgação científica (periódicos indexados). Aperfeiçoamentos ainda são necessários aos produtores de evidências, como maior esforço colaborativo e expertise nos trâmites burocrático-administrativos da comprovação das evidências nos órgãos reguladores.

Podem ser citadas algumas iniciativas concretas que aportam contribuições ao cenário brasileiro da pesquisa translacional. São elas: criação de áreas formais na estrutura do Ministério da Saúde, como o Departamento de Ciência e Tecnologia, em 2000, e a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, em 2003; criação e consolidação de diversos Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia, a exemplo do Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde no Rio Grande do Sul; estruturação de Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde, como aquele situado no Instituto Nacional de Cardiologia no Rio de Janeiro; iniciativas estratégicas e estruturantes, como o Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz; além de redes importantes, como a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde e a Rede Nacional de Pesquisa Clínica do Ministério da Saúde.

Há de se reconhecer o potencial do Brasil na translação do conhecimento, embora sejam muitos os desafios que permeiam a realidade. Retomando os trabalhos seminiais da pesquisa translacional publicados no início dos anos 2000, podem ser citadas as seguintes necessidades para o contexto brasileiro: aumento do financiamento de pesquisas; atualização de infraestruturas tecnológicas e de pesquisa; aperfeiçoamentos dos arcabouços ético, técnico e sanitário da pesquisa clínica; fomento ao trabalho colaborativo em rede; formação de recursos humanos

com visão crítica e reflexiva; empoderamento dos participantes de pesquisa e da sociedade; definição de prioridades em agendas transversais que integrem o desenvolvimento econômico e social em base sustentável.

Por integrar ciência, tecnologia e inovação, a pesquisa translacional poderia ser um vetor para atendimento de lacunas importantes de pesquisa e desenvolvimento na realidade brasileira, como as doenças negligenciadas e outras situações de saúde decorrentes de um país com notadas desigualdades socioeconômicas. Tendo em vista que em T1 são despendidos os maiores decursos de tempo da pesquisa translacional, são relevantes as ações que visem à interação da pesquisa científica de bancada com o setor farmacêutico brasileiro. Recursos humanos, ambiente e infraestrutura podem ser conjugados e aprimorados para atrair as pesquisas pré-clínicas e a descoberta de novos fármacos, com vistas a promover o desenvolvimento socioeconômico do país. Além disso, destaca-se que a criação de uma agenda para tradução do conhecimento, implementação e uso da evidência no âmbito da pesquisa translacional, bem como o compartilhamento de experiências regulatórias seriam áreas de especial interesse para aprimoramento das políticas públicas. Tais agendas poderiam ser integradas aos mecanismos de sucesso reconhecido, como a Rebrats, a EVIPNet e os fomentos de pesquisa nacional e local, promovidos pelo Programa Pesquisa para o SUS e pelas Fundações de Apoio à Pesquisa.

Vislumbra-se que os resultados da presente pesquisa possam subsidiar formuladores de políticas, setor produtivo, pesquisadores e sociedade em torno de um debate necessário e franco sobre os prazos para disponibilizar o acesso às tecnologias em tempo oportuno, garantindo-se segurança, eficácia, qualidade e racionalidade. A partir dos resultados de pesquisa aqui apresentados, espera-se que gestores possam prever determinados marcos temporais das tecnologias, como desenvolvimento clínico, registro, incorporação e acesso, a fim de aperfeiçoar o planejamento, a programação e o acesso a tais produtos. O empoderamento da sociedade civil e dos usuários de medicamentos com essas informações poderia contribuir para mais e melhores condições de requerer seus direitos. Na prática clínica, pacientes e profissionais poderiam tomar melhor decisões, conscientes dos prazos médios para acesso às tecnologias. Considerando que os recursos das mais diversas ordens são finitos, é primordial buscar decisões assertadas, pautadas em evidências, a fim de maximizar os ganhos em saúde. Priorizar escolhas com medicamentos sabidamente custo-efetivos e seguros também se revela necessário.

A translação de conhecimentos da pesquisa básica para a aplicação clínica, com posterior acesso efetivo pela sociedade, é tarefa complexa, permeada de desafios e que exige um esforço coordenado de integração de atores e processos. No contexto da pandemia pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, presenciou-se o sucesso da pesquisa translacional no desenvolvimento de diversas vacinas seguras e eficazes em tempo recorde, com pouco mais de um ano. Certamente os esforços colaborativos, o compartilhamento de plataformas de vacinas, bem como a integração de atores e processos em torno de um objetivo comum, foram decisivos para o enfrentamento da pandemia e a mudança da realidade global. Esses elementos justificam a importância da pesquisa translacional como tema que deve estar presente na agenda do Estado, visando ao aprimoramento da oferta de bens e serviços de saúde.

A redução do tempo desde a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos até a sua efetiva dispensação aos usuários deve ser um objetivo comum aos diversos atores. Entretanto, esse objetivo não pode prescindir aos decursos de tempo necessários para garantir medicamentos seguros, eficazes e custo-efetivos para atendimento a prioridades da saúde brasileira. Além disso, são esperados avanços nas atividades compreendidas em T4, a fim de que mais dados de mundo real, em especial os provenientes de avaliações de impacto nos índices de saúde da população, possam subsidiar melhores tomadas de decisão. As atividades compreendidas em T4 também poderiam confirmar ou refutar resultados iniciais sobre o valor terapêutico dos medicamentos, especialmente aqueles incorporados em situações condicionadas. Nesse quesito, espera-se um papel ativo do Estado. Também se destacam outras atividades que precisam avançar: a revisão de incorporações, os mecanismos de desinvestimento de tecnologias e as práticas de ciência aberta para reutilização de dados de pesquisa. Importa, sobretudo em cenários com recursos escassos, prover esse acesso sob as melhores condições que balizem os custos e os benefícios para a sociedade. Na vigência de austeridade fiscal, a redução do financiamento em pesquisa no Brasil e o baixo estímulo aos mecanismos que induzem o complexo econômico-industrial da saúde podem ter impacto negativo na atuação de atores-chave que alavancam a pesquisa translacional, especialmente os produtores de evidências, como universidades, Rebrats, EVIPNet e setor produtivo nacional. Ao se pautar nas melhores evidências científicas disponíveis, a pesquisa translacional poderia auxiliar na busca do que é necessário, racional e custo-efetivo, visando melhorar as condições de saúde e de vida da população.

## REFERÊNCIAS

1. Wirtz VJ, Hogerzeil H V, Gray AL, Bigdeli M, Joncheere CP, Ewen MA, et al. Essential medicines for universal health coverage. *Lancet*. 2017 Jan 28;389(10067):403–76.
2. Prasad V, Mailankody S. Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues After Approval. *JAMA Intern Med*. 2017 Nov 1;177(11):1569.
3. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol*. 2014 Jan 9;32(1):40–51.
4. Morgan S, Grootendorst P, Lexchin J, Cunningham C, Greyson D. The cost of drug development: A systematic review. *Health Policy (New York)*. 2011 Apr;100(1):4–17.
5. Zerhouni EA. Translational and clinical science - Time for a new vision. *N Engl J Med*. 2005;353(15):1621–3.
6. Austin CP. Translating translation. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(7):455–6.
7. Ioannidis DGC, Ntzani EE, Ioannidis JPA. Translation of highly promising basic science research into clinical applications. *Am J Med*. 2003;114(6):477–84.
8. World Health Organization. World report on knowledge for better health: strengthening health systems [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2004. p. 104;140. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43058>
9. Sung NS, Crowley WF, Genel M, Salber P, Sandy L, Sherwood LM, et al. Central challenges facing the national clinical research enterprise. *JAMA*. 2003 Mar 12;289(10):1278–87.
10. Westfall JM, Mold J, Fagnan L. Practice-Based Research - “Blue Highways” on the NIH Roadmap. *JAMA*. 2007 Jan 24;297(4):403.
11. Woolf SH. The Meaning of Translational Research and Why It Matters. *JAMA*. 2008 Jan 9;299(2):211–3.
12. Fort DG, Herr TM, Shaw PL, Gutzman KE, Starren JB. Mapping the evolving definitions of translational research. *J Clin Transl Sci*. 2017;1(1):60–6.
13. Lenfant C. Clinical research to clinical practice - Lost in translation? *N Engl J Med*. 2003;349(9):868–74.

14. Fudge N, Sadler E, Fisher HR, Maher J, Wolfe CDA, McKeivitt C. Optimising translational research opportunities: A systematic review and narrative synthesis of basic and clinician scientists' perspectives of factors which enable or hinder translational research. *PLoS One*. 2016;11(8):1–23.
15. Yu HWH. Bridging the translational gap: collaborative drug development and dispelling the stigma of commercialization. *Drug Discov Today*. 2016 Feb;21(2):299–305.
16. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ*. 2016;47:20–33.
17. Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics*. 2019 Apr 1;20(2):273–86.
18. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Mar 19;9(3):203–14.
19. DeVito NJ, Bacon S, Goldacre B. Compliance with legal requirement to report clinical trial results on ClinicalTrials.gov: a cohort study. *Lancet*. 2020 Feb;395(10221):361–9.
20. Goldacre B, DeVito NJ, Heneghan C, Irving F, Bacon S, Fleminger J, et al. Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource. *BMJ*. 2018 Sep 12;k3218.
21. Oliver K, Innvar S, Lorenc T, Woodman J, Thomas J. A systematic review of barriers to and facilitators of the use of evidence by policymakers. *BMC Health Serv Res*. 2014 Jan 3;14(1):2.
22. Orton L, Lloyd-Williams F, Taylor-Robinson D, O'Flaherty M, Capewell S. The use of research evidence in public health decision making processes: Systematic review. *PLoS One*. 2011;6(7).
23. Tricco AC, Cardoso R, Thomas SM, Motiwala S, Sullivan S, Kealey MR, et al. Barriers and facilitators to uptake of systematic reviews by policy makers and health care managers: A scoping review. *Implement Sci*. 2016 Jan 12;11(1).
24. Presidência da República. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. [Internet]. [cited 2021 Mar 28]. Available from: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2011-2014/2011/lei/l12401.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12401.htm)

25. Presidência da República. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011 [Internet]. [cited 2021 Mar 28]. Available from: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm)
26. Bermudez JAZ, Esher A, Osorio-de-Castro CGS, Vasconcelos DMM de, Chaves GC, Oliveira MA, et al. Assistência Farmacêutica nos 30 anos do SUS na perspectiva da integralidade. *Cien Saude Colet*. 2018 Jun;23(6):1937–49.
27. Tavares NUL, Luiza VL, Oliveira MA, Costa KS, Mengue SS, Arrais PSD, et al. Free access to medicines for the treatment of chronic diseases in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2016;50(suppl 2).
28. Piedade A, Henriques R. From Law To Reality: Measuring Time-To-Access Of Conitec Approved Drugs In Brazilian Public Health Care System (Sus) In The State Of Paraná. *Value Heal*. 2015 Nov;18(7):A810.
29. Larsen PO, von Ins M. The rate of growth in scientific publication and the decline in coverage provided by Science Citation Index. *Scientometrics*. 2010 Sep 10;84(3):575–603.
30. Bornmann L, Mutz R. Growth rates of modern science: A bibliometric analysis based on the number of publications and cited references. *J Assoc Inf Sci Technol*. 2015 Nov;66(11):2215–22.
31. Varga A. Shorter distances between papers over time are due to more cross-field references and increased citation rate to higher-impact papers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(44):22094–9.
32. Fontanarosa PB. Basic Science and Translational Research in JAMA. 2002;60610:60610–60610.
33. Khoury MJ, Gwinn M, Ioannidis JPA. The emergence of translational epidemiology: From scientific discovery to population health impact. *Am J Epidemiol*. 2010;172(5):517–24.
34. Zerhouni EA. Space for the cures: Science launches a new journal dedicated to translational research in biomedicine. *Sci Transl Med*. 2009;1(1):1–3.
35. Joseph P, Swedberg K, Leong DP, Yusuf S. The Evolution of  $\beta$ -Blockers in Coronary Artery Disease and Heart Failure (Part 1/5). *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(5):672–82.
36. National Center for Advancing Translational Sciences. Translational Science Spectrum [Internet]. 2015 [cited 2019 Mar 24]. Available from: <https://ncats.nih.gov/files/translation-factsheet.pdf>

37. Krueger AK, Hendriks B, Gauch S. The multiple meanings of translational research in (bio)medical research. *Hist Philos Life Sci.* 2019;41(4):1–24.
38. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. Medical Subject Headings. Translational Medical Research [Internet]. [cited 2020 Sep 12]. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=Translational+Medical+Research>
39. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. Medical Subject Headings. Translational Research, Biomedical [Internet]. 2022. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=Translational+Medical+Research>
40. Cohrs RJ, Martin T, Ghahramani P, Bidaut L, Higgins PJ, Shahzad A. Translational medicine definition by the European society for translational medicine. *New Horizons Transl Med.* 2015;2(3):86–8.
41. European Patients' Academy on Therapeutic Innovation. Translational medicine - EUPATI Toolbox [Internet]. [cited 2020 Sep 12]. Available from:  
<https://toolbox.eupati.eu/resources/translational-medicine/>
42. American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics. What is Translational Medicine [Internet]. [cited 2020 Sep 12]. Available from:  
<https://www.ascpt.org/Resources/Knowledge-Center/What-is-Translational-Medicine>
43. Ministério da Saúde. Resolução CNS/MS nº 338, de 6 de maio de 2004. Política Nacional de Assistência Farmacêutica [Internet]. 2004. Available from:  
[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338\\_06\\_05\\_2004.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338_06_05_2004.html)
44. Ministério da Saúde. Política Nacional de Medicamentos [Internet]. 2001. Available from:  
[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_medicamentos.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf)
45. Ministério da Saúde. Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde [Internet]. 2008. Available from:  
[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Politica\\_Portugues.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Politica_Portugues.pdf)
46. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde [Internet]. 2010. Available from:  
[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_nacional\\_gestao\\_tecnologias\\_saude.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_gestao_tecnologias_saude.pdf)

47. Akarowhe K. Definitions and Relevance Definition of translational research. *J Biol Med Res*. 2018;2(2):1–4.
48. Silva AB, Morel CM, Moraes IHS de. Proposta conceitual de telessaúde no modelo da pesquisa translacional. *Rev saúde pública*. 2014;48(2):347–56.
49. Trochim W, Kane C, Graham MJ, Pincus HA. Evaluating translational research: A process marker model. *Clin Transl Sci*. 2011;4(3):153–62.
50. Guimarães R. Pesquisa Translacional: uma interpretação. *Cien Saude Colet*. 2013 Jun;18(6):1731–44.
51. Khoury MJ, Gwinn M, Yoon PW, Dowling N, Moore CA, Bradley L. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genet Med*. 2007 Oct 1;9(10):665–74.
52. Brownson RC, Jones E. Bridging the gap: Translating research into policy and practice. *Prev Med (Baltim)*. 2009;49(4):313–5.
53. Ferraz L, Pereira RPG, Pereira AMR da C. Tradução do Conhecimento e os desafios contemporâneos na área da saúde: uma revisão de escopo. *Saúde em Debate*. 2019;43(spe2):200–16.
54. Dougherty D, Conway PH. The “3T’s” Road Map to Transform US Health Care. *JAMA*. 2008 May 21;299(19):2319.
55. Lupatini E de O, Barreto JOM, Zimmermann IR, Silva EN da. Medicamentos e pesquisa translacional: etapas, atores e políticas de saúde no contexto brasileiro. *Saúde em Debate*. 2019;43(spe2):181–99.
56. Gadelha CAG, Temporão JG. Desenvolvimento, Inovação e Saúde: a perspectiva teórica e política do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. *Cien Saude Colet*. 2018 Jun;23(6):1891–902.
57. Gadelha CAG, Vargas MA, Alves NG. Pesquisa translacional e sistemas de inovação na saúde: implicações para o segmento biofarmacêutico. *Saúde em Debate*. 2019 Nov;43(spe2):133–46.
58. Felipe MSS, Rezende KS, Rosa MFF, Gadelha CAG. Um olhar sobre o Complexo Econômico Industrial da Saúde e a Pesquisa Translacional. *Saúde em Debate*. 2019 Oct;43(123):1181–93.
59. DiMasi JA, Feldman L, Seckler A, Wilson A. Trends in risks associated with new drug development: Success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(3):272–7.

60. McNamee LM, Walsh MJ, Ledley FD. Timelines of translational science: From technology initiation to FDA approval. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177371.
61. Swinney DC, Anthony J. How were new medicines discovered? *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(7):507–19.
62. Eder J, Sedrani R, Wiesmann C. The discovery of first-in-class drugs: Origins and evolution. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(8):577–87.
63. Hanney SR, Castle-Clarke S, Grant J, Guthrie S, Henshall C, Mestre-Ferrandiz J, et al. How long does biomedical research take? Studying the time taken between biomedical and health research and its translation into products, policy, and practice. *Heal Res Policy Syst*. 2015;13(1):1–18.
64. Morris ZS, Wooding S, Grant J. The answer is 17 years, what is the question: understanding time lags in translational research. *J R Soc Med*. 2011;104:510–20.
65. Van Norman GA. Drugs, Devices, and the FDA: Part 1. *JACC Basic to Transl Sci*. 2016 Apr;1(3):170–9.
66. Food and Drug Administration. The Drug Development Process [Internet]. [cited 2020 Dec 15]. Available from: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>
67. Pammolli F, Righetto L, Abrignani S, Pani L, Pelicci PG, Rabosio E. The endless frontier? The recent increase of R&D productivity in pharmaceuticals. *J Transl Med*. 2020 Dec 9;18(1):162.
68. Abrantes-Metz RM, Adams C, Metz AD. Pharmaceutical Development Phases: A Duration Analysis. *SSRN Electron J*. 2004;
69. Kimmitt R, Vieira M. Research Synthesis: Time and Success Rates of Pharmaceutical R&D [Internet]. Global Health Centre - Graduate Institute - Geneva; 2020. p. 32. Available from: <https://www.knowledgeportalia.org/r-d-time-success>
70. DiMasi J. Risks in new drug development: Approval success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 May;69(5):297–307.
71. Watt KM, Chriswell K, Cohen-Wolkowicz M. Ensaios clínicos de fase I: pioneiros em humanos. In: Lopes RD, Harrington RA, editors. *Compreendendo a pesquisa clínica [recurso eletrônico]* [Internet]. Porto Alegre: AMGH; 2015. Available from: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580554168/>

72. International Council For Harmonisation Of Technical Requirements For Pharmaceuticals For Human Use. ICH Harmonised Guideline - General Considerations For Clinical Studies E8(R1) [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>
73. Bigelow R. Introdução à Experimentação Clínica. In: Lopes RD, Harrington RA, editors. Compreendendo a pesquisa clínica [recurso eletrônico] [Internet]. Porto Alegre; 2015. Available from: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580554168/>
74. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.
75. United States National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Learn About Clinical Studies [Internet]. [cited 2021 Mar 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn#WhatIs>
76. Brasil. Ministério da Saúde. Plano de Ação de Pesquisa Clínica no Brasil [Internet]. 2020. Available from: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/plano\\_acao\\_pesquisa\\_clinica\\_brasil.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/plano_acao_pesquisa_clinica_brasil.pdf)
77. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Chapter 1 - Introduction to Clinical Trials. In: Fundamentals of Clinical Trials. 4th ed. New York, NY: Springer New York; 2010.
78. International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals [Internet]. 2019 [cited 2020 Nov 24]. Available from: <http://www.icmje.org/recommendations/>
79. World Health Organization. International Standards for Clinical Trial Registries [Internet]. [cited 2020 Dec 12]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/international-standards-for-clinical-trial-registers>
80. European Union Clinical Trials Register. Glossary of Terms used in EU Clinical Trials Register [Internet]. [cited 2020 Dec 12]. Available from: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/doc/EU\\_Clinical\\_Trials\\_Register\\_Glossary.pdf](https://www.clinicaltrialsregister.eu/doc/EU_Clinical_Trials_Register_Glossary.pdf)
81. Guptill JT, Chiswell K. Ensaios clínicos de fase II. In: Lopes RD, Harrington RA,

- editors. Compreendendo a pesquisa clínica [recurso eletrônico] [Internet]. Porto Alegre: AMGH; 2015. Available from: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580554168/>
82. Piantadosi S. Chapter 8 - Objectives and Outcomes. In: Clinical trials: a methodologic perspective. 2nd ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2005.
83. Hafley GE, Leonardi S, Pieper KS. Ensaio clínico de fase III e IV. In: Lopes RD, Harrington RA, editors. Compreendendo a pesquisa clínica [recurso eletrônico] [Internet]. Porto Alegre; 2015. Available from: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580554168/>
84. Cipriani A, Ioannidis JPA, Rothwell PM, Glasziou P, Li T, Hernandez AF, et al. Generating comparative evidence on new drugs and devices after approval. *Lancet*. 2020 Mar;395(10228):998–1010.
85. World Health Organization. WHO Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results [Internet]. 2015. Available from: <https://www.who.int/ictrp/results/reporting/en/>
86. The World Medical Association. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Amended by the 59th WMA General Assembly, Seoul, Korea, October 2008. [Internet]. [cited 2020 Dec 6]. Available from: <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct2008.pdf>
87. World Health Organization. Fifty-Eighth World Health Assembly. Resolutions and Decisions annex. [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA58-REC1/english/A58\\_2005\\_REC1-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58-REC1/english/A58_2005_REC1-en.pdf)
88. United States National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Home [Internet]. [cited 2020 Dec 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
89. United States National Library of Medicine. Press Release: National Institutes of Health Launches ClinicalTrials.gov [Internet]. U.S. National Library of Medicine; [cited 2020 Nov 26]. Available from: [https://www.nlm.nih.gov/archive/20040831/news/press\\_releases/clntrlpr00.html](https://www.nlm.nih.gov/archive/20040831/news/press_releases/clntrlpr00.html)
90. United States National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Studies on Map [Internet]. [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/map>

91. Chinese Clinical Trial Register. Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR). [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: <http://www.chictr.org.cn/enIndex.aspx>
92. European Union Clinical Trials Register. EU Clinical Trials Register [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
93. Huiskens J, Kool BRJ, Bakker J, Bruns ERJ, Jonge SW, Olthof PB, et al. From registration to publication: A study on Dutch academic randomized controlled trials. *Res Synth Methods*. 2020 Mar 28;11(2):218–26.
94. Wieschowski S, Riedel N, Wollmann K, Kahrass H, Müller-Ohlraun S, Schürmann C, et al. Result dissemination from clinical trials conducted at German university medical centers was delayed and incomplete. *J Clin Epidemiol*. 2019 Nov;115:37–45.
95. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017. Dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos.
96. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017.
97. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório de Atividades 2019 - Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos [Internet]. 2020. Available from: [www.gov.br/anvisa](http://www.gov.br/anvisa)
98. Gouy CML, Porto TF, Penido C. Avaliação de ensaios clínicos no Brasil: histórico e atualidades. *Rev Bioética*. 2018 Dec;26(3):350–9.
99. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. A importância da Pesquisa Clínica para o Brasil [Internet]. 2020. Available from: <https://www.interfarma.org.br/>
100. Bataglia W, Alves FS, De-Carli E. Análise comparativa de políticas de regulamentação de ensaios clínicos. *Rev Panam Salud Pública*. 2020;44:1.
101. Batta A, Kalra B, Khirasaria R. Trends in FDA drug approvals over last 2 decades: An observational study. *J Fam Med Prim Care*. 2020;9(1).
102. Battisti WP, Wager E, Baltzer L, Bridges D, Cairns A, Carswell CI, et al. Good Publication Practice for Communicating Company-Sponsored Medical Research: GPP3. *Ann Intern Med*. 2015 Sep 15;163(6):461.
103. Hudson KL, Collins FS. Sharing and Reporting the Results of Clinical Trials.

- JAMA. 2015 Jan 27;313(4):355.
104. Moorthy VS, Karam G, Vannice KS, Kieny M-PP. Rationale for WHO's New Position Calling for Prompt Reporting and Public Disclosure of Interventional Clinical Trial Results. *PLOS Med*. 2015 Apr 14;12(4):e1001819.
  105. The World Medical Association. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Amended by the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.
  106. Dickerson, K, Drummond R, Dickersin K, Rennie D. Registering Clinical Trials. *JAMA*. 2003 Jul 23;290(4):516.
  107. Ghersi D, Clarke M, Berlin J, Gülmezoglu A, Kush R, Lumbiganon P, et al. Reporting the findings of clinical trials: a discussion paper. *Bull World Health Organ*. 2008 Jun 1;2008(6):492–3.
  108. Taichman DB, Backus J, Baethge C, Bauchner H, de Leeuw PW, Drazen JM, et al. Sharing Clinical Trial Data - A Proposal from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28;374(4):384–6.
  109. Wager E. Publishing Clinical Trial Results: The Future Beckons. *PLoS Clin Trials*. 2006 Oct 27;1(6):e31.
  110. Wong EK, Lachance CC, Page MJ, Watt J, Veroniki A, Straus SE, et al. Selective reporting bias in randomised controlled trials from two network meta-analyses: comparison of clinical trial registrations and their respective publications. *BMJ Open*. 2019 Sep 5;9(9):e031138.
  111. Berlin JA, Wacholtz MC. Selective Reporting, Publication Bias and Clinical Trial Registry. *Int J Pharm Med*. 2005;19(5–6):277–84.
  112. Strzebonska K, Wasylewski MT, Zaborowska L, Riedel N, Wieschowski S, Strech D, et al. Results dissemination of registered clinical trials across Polish academic institutions: a cross-sectional analysis. *BMJ Open*. 2020 Jan 22;10(1):e034666.
  113. Institute of Medicine. Guiding Principles for Sharing Clinical Trial Data. In: *Sharing clinical trial data: Maximizing benefits, minimizing risk*. The National Academic Press, Washington, D.C; 2015.
  114. van Luijn JCF, Stolk P, Gribnau FWJ, Leufkens HGM. Gap in publication of comparative information on new medicines. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 May;65(5):716–22.
  115. Qunaj L, Jain RH, Atoria CL, Gennarelli RL, Miller JE, Bach PB. Delays in the

- Publication of Important Clinical Trial Findings in Oncology. *JAMA Oncol.* 2018 Jul 12;4(7):e180264.
116. Chalmers Iain. Underreporting Research Is Scientific Misconduct. *JAMA J Am Med Assoc.* 1990 Mar 9;263(10):1405.
  117. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical Trial Registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Ann Intern Med.* 2004 Sep 21;141(6):477.
  118. Prasad K. Delays in publishing the results of clinical trials harm patients, and public health. *Pract Neurol.* 2008 Jan 1;8(1):6–7.
  119. De Deyn PP, De Reuck J, Deberdt W, Vlietinck R, Orgogozo J-M. Treatment of Acute Ischemic Stroke With Piracetam. *Stroke.* 1997 Dec;28(12):2347–52.
  120. Ricci S, Celani MG, Cantisani TA, Righetti E. Piracetam for acute ischaemic stroke. In: Ricci S, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
  121. Sanossian N, Ohanian AG, Saver JL, Kim LI, Ovbiagele B. Frequency and Determinants of Nonpublication of Research in the Stroke Literature. *Stroke.* 2006 Oct;37(10):2588–92.
  122. Pica N, Bourgeois F. Discontinuation and Nonpublication of Randomized Clinical Trials Conducted in Children. *Pediatrics.* 2016 Sep 1;138(3):e20160223–e20160223.
  123. Yilmaz T, Jutten RJ, Santos CY, Hernandez KA, Snyder PJ. Discontinuation and nonpublication of interventional clinical trials conducted in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Dement Transl Res Clin Interv.* 2018 Jan 1;4:161–4.
  124. von Elm E, Röllin A, Blümle A, Huwiler K, Witschi M, Egger M. Publication and non-publication of clinical trials: longitudinal study of applications submitted to a research ethics committee. *Swiss Med Wkly.* 2008 Apr 5;138(13–14):197–203.
  125. Jones CW, Handler L, Crowell KE, Keil LG, Weaver MA, Platts-Mills TF. Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis. *BMJ.* 2013 Oct 29;347(oct28 9):f6104–f6104.
  126. Berendt L, Callréus T, Petersen LG, Bach KF, Poulsen HE, Dalhoff K. From protocol to published report: a study of consistency in the reporting of academic drug trials. *Trials.* 2016 Dec 19;17(1):100.
  127. Brænd AM, Straand J, Jakobsen RB, Klovning A. Publication and non-

- publication of drug trial results: a 10-year cohort of trials in Norwegian general practice. *BMJ Open*. 2016 Apr 11;6(4):e010535.
128. Chen R, Desai NR, Ross JS, Zhang W, Chau KH, Wayda B, et al. Publication and reporting of clinical trial results: cross sectional analysis across academic medical centers. *BMJ*. 2016 Feb 17;i637.
  129. Food and Drug Administration Amendments Act TrialsTracker [Internet]. [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://fdaaa.trialstracker.net/>
  130. European Union Trials Tracker [Internet]. Available from: <https://eu.trialstracker.net/>
  131. AllTrials [Internet]. [cited 2021 Jan 31]. Available from: <https://www.alltrials.net/>
  132. United States National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. FDAAA 801 and the Final Rule [Internet]. [cited 2021 Feb 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa>
  133. Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Carr S. Trial Reporting in ClinicalTrials.gov — The Final Rule. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1998–2004.
  134. Publications Office of the European Union. Commission Guideline — Guidance on posting and publication of result-related information on clinical trials in relation to the implementation of Article 57(2) of Regulation (EC) No 726/2004 and Article 41(2) of Regulation (EC) No 1901/2006 [Internet]. Publications Office of the European Union; 2012 [cited 2021 Feb 1]. Available from: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/9a64920e-1134-11e2-8e28-01aa75ed71a1/language-en>
  135. Dickersin K, Chan S, Chalmers TC, Sacks HS, Smith H. Publication bias and clinical trials. *Control Clin Trials*. 1987 Dec;8(4):343–53.
  136. Dickersin K, Min Y-I, Meinert CL. Factors Influencing Publication of Research Results. *JAMA*. 1992 Jan 15;267(3):374.
  137. Hemminki E. Study of information submitted by drug companies to licensing authorities. *BMJ*. 1980 Mar 22;280(6217):833–6.
  138. Hopewell S, Clarke MJ, Stewart L, Tierney J. Time to publication for results of clinical trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;
  139. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol*. 1986 Oct;4(10):1529–41.
  140. The Lancet Oncology. Clinical trial registry reporting: a transparent solution needed. *Lancet Oncol*. 2019 Jun;20(6):741.

141. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy. *N Engl J Med*. 2008 Jan 17;358(3):252–60.
142. Goldacre B. Make journals report clinical trials properly. *Nature*. 2016 Feb 2;530(7588):7–7.
143. Baker M. 1,500 scientists lift the lid on reproducibility. *Nature*. 2016 May 25;533(7604):452–4.
144. Bruckner T. Clinical Trial Transparency at European Universities - Mapping unreported drug trials [Internet]. 2019. Available from: <https://www.transparimed.org/single-post/2020/09/24/clinical-trial-reporting-by-european-universities>
145. Miller J, Ross JS, Wilenzick M, Mello MM. Sharing of clinical trial data and results reporting practices among large pharmaceutical companies: cross sectional descriptive study and pilot of a tool to improve company practices. *BMJ*. 2019 Jul 10;4217.
146. Miller JE, Wilenzick M, Ritcey N, Ross JS, Mello MM. Measuring clinical trial transparency: an empirical analysis of newly approved drugs and large pharmaceutical companies. *BMJ Open*. 2017 Dec;7(12):e017917.
147. Bruckner T. Clinical Trial Transparency: A guide for policy makers [Internet]. 2017. Available from: [https://docs.wixstatic.com/ugd/01f35d\\_def0082121a648529220e1d56df4b50a.pdf](https://docs.wixstatic.com/ugd/01f35d_def0082121a648529220e1d56df4b50a.pdf)
148. National Institutes of Health. NOT-OD-16-149: NIH Policy on the Dissemination of NIH-Funded Clinical Trial Information [Internet]. [cited 2020 Dec 12]. Available from: <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-16-149.html>
149. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. PhRMA Principles for Clinical Trial Data Sharing | PhRMA [Internet]. [cited 2020 Dec 12]. Available from: <https://www.phrma.org/Codes-and-guidelines/PhRMA-Principles-for-Clinical-Trial-Data-Sharing>
150. Doshi P. EFPIA-PhRMA's principles for clinical trial data sharing have been misunderstood. *BMJ*. 2013 Aug 20;347(aug20 2):f5164–f5164.
151. Harvard Catalyst. An Investigator's Guide to Research Data Management

- Practices [Internet]. [cited 2020 Dec 12]. Available from:  
<http://guides.is.uwa.edu.au/content.php?pid=319161&sid=2616069>
152. European Medicines Agency. Clinical Data. Home - [clinicaldata.ema.europa.eu](http://clinicaldata.ema.europa.eu) [Internet]. [cited 2020 Dec 12]. Available from:  
<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>
  153. Song F, Loke Y, Hooper L. Why Are Medical and Health-Related Studies Not Being Published? A Systematic Review of Reasons Given by Investigators. *PLoS One*. 2014 Oct 15;9(10):e110418.
  154. Scherer RW, Ugarte-Gil C, Schmucker C, Meerpohl JJ. Authors report lack of time as main reason for unpublished research presented at biomedical conferences: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2015 Jul;68(7):803–10.
  155. Blumenthal D. Withholding Research Results in Academic Life Science. *JAMA*. 1997 Apr 16;277(15):1224.
  156. General Medical Council. Good practice in research and Consent to research [Internet]. [cited 2020 Dec 19]. Available from: [www.gmc-uk.org/guidance](http://www.gmc-uk.org/guidance)
  157. Galvão TF, Silva MT, Garcia LP. Ferramentas para melhorar a qualidade e a transparência dos relatos de pesquisa em saúde: guias de redação científica. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2016 Jun;25(2):1–2.
  158. Duarte E de F, Pansani T de SA. Recomendações para elaboração, redação, edição e publicação de trabalhos acadêmicos em periódicos médicos. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2015 Sep;24(3):577–600.
  159. The EQUATOR Network. Enhancing the QUALity and Transparency Of Health Research [Internet]. [cited 2020 Dec 19]. Available from: <https://www.equator-network.org/>
  160. CONSORT. Welcome to the CONSORT Website [Internet]. [cited 2020 Dec 20]. Available from: <http://www.consort-statement.org/>
  161. COBWEB. COBWEB Consort-based WEB tool an online writing aid tool for writing a randomized trial report [Internet]. [cited 2020 Dec 19]. Available from: <https://cobweb.clinicalepidemio.fr/>
  162. Barnes C, Boutron I, Giraudeau B, Porcher R, Altman DG, Ravaud P. Impact of an online writing aid tool for writing a randomized trial report: the COBWEB (Consort-based WEB tool) randomized controlled trial. *BMC Med*. 2015 Dec 15;13(1):221.
  163. Inter-Biotech. Biomedical writing course [Internet]. [cited 2020 Dec 19].

- Available from: <http://www.inter-biotech.com/biowc/biowc.html>
164. Coursera. How to Write and Publish a Scientific Paper (Project-Centered Course) [Internet]. [cited 2020 Dec 21]. Available from: <https://pt.coursera.org/learn/how-to-write-a-scientific-paper>
  165. Coursera. Redação Científica [Internet]. [cited 2020 Dec 21]. Available from: <https://pt.coursera.org/learn/sciwrite>
  166. Pereira MG. Artigos Científicos - Como redigir, publicar e avaliar. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012.
  167. Allen H, Cury A, Gaston T, Graf C, Wakley H, Willis M. What does better peer review look like? Underlying principles and recommendations for better practice. *Learn Publ.* 2019 Apr 10;32(2):163–75.
  168. European Medicines Agency. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. [cited 2020 Dec 12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19>
  169. European Medicines Agency. EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines [Internet]. [cited 2020 Dec 12]. Available from: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
  170. World Health Organization. International health regulations. 3<sup>a</sup> edition. 2005. 81 p.
  171. Fretheim A, Oxman AD, Lavis JN, Lewin S. SUPPORT Tools for Evidence-informed Policymaking in health 18: Planning monitoring and evaluation of policies. *Heal Res Policy Syst.* 2009;7(S18).
  172. Chapman E. Mecanismos de tradução do conhecimento para a formulação de Políticas Informadas por Evidências. *Bol do Inst Saúde – BIS.* 2016;17(1):7–17.
  173. World Health Organization. Sound choices: enhancing capacity for evidence-informed health policy [Internet]. 2007. 172 p. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/43744>
  174. Buchan H. Gaps between best evidence and practice: Causes for concern. Vol. 180, *Medical Journal of Australia*. Australasian Medical Publishing Co. Ltd; 2004. p. S48.
  175. Sackett DL, Rosenberg WC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Br Med J.* 1996;312:71–2.
  176. Guyatt G, Cairns J, Churchill D, Cook D, Haynes B, Hirsh J, et al. Evidence-

- Based Medicine. *JAMA*. 1992 Nov 4;268(17):2420.
177. Stafford RS, Radley DC. The underutilization of cardiac medications of proven benefit, 1990 to 2002. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 1;41(1):56–61.
  178. Vinter N, Jensen M, Skjøth F, Larsen TB, Frost L, Johnsen SP. Twenty-year time trends in use of evidence-based heart failure drug therapy in Denmark. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020 Jul 14;127(1):30–8.
  179. Jansen MWJ, van Oers HAM, Kok G, de Vries NK. Public health: Disconnections between policy, practice and research. *Heal Res Policy Syst*. 2010 Dec 31;8.
  180. Wallace J, Nwosu B, Clarke M. Barriers to the uptake of evidence from systematic reviews and meta-analyses: A systematic review of decision makers' perceptions. *BMJ Open*. 2012 Jan 1;2(5):e001220.
  181. Wallace J, Byrne C, Clarke M. Improving the uptake of systematic reviews: A systematic review of intervention effectiveness and relevance. Vol. 4, *BMJ Open*. BMJ Publishing Group; 2014. p. e005834.
  182. Perrier L, Mrklas K, Lavis JN, Straus SE. Interventions encouraging the use of systematic reviews by health policymakers and managers: A systematic review. *Implement Sci*. 2011 Apr 27;6(1).
  183. Perrier L, Mrklas K, Shepperd S, Dobbins M, McKibbon KA, Straus SE. Interventions encouraging the use of systematic reviews in clinical decision-making: A systematic review. *J Gen Intern Med*. 2011;26(4):419–26.
  184. Murthy L, Shepperd S, Clarke MJ, Garner SE, Lavis JN, Perrier L, et al. Interventions to improve the use of systematic reviews in decision-making by health system managers, policy makers and clinicians. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;(9).
  185. Organização Pan-Americana da Saúde. *Agenda de Saúde Sustentável para as Américas 2018-2030: um chamado à ação para a saúde e o bem-estar na região*. 2017.
  186. Organização Pan-Americana da Saúde. *Política de Pesquisa para a Saúde*. 2009.
  187. Decreto nº 7.795, de 17 de maio de 2019 - Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções de Confiança do Ministério da Saúde, remaneja cargos em comissão e funções de confiança, transforma funções de confiança [Internet]. [cited 2020 Oct 6].

Available from: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2019-2022/2019/decreto/D9795.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2019/decreto/D9795.htm)

188. Ministério da Saúde. Síntese de evidências para políticas de saúde - estimulando o uso de evidências científicas na tomada de decisão. 2014.
189. Wallace J, Byrne C, Clarke M. Making evidence more wanted: A systematic review of facilitators to enhance the uptake of evidence from systematic reviews and meta-analyses. *Int J Evid Based Healthc*. 2012;10(4):338–46.
190. Petkovic J, Welch V, Jacob MH, Yoganathan M, Ayala AP, Cunningham H, et al. The effectiveness of evidence summaries on health policymakers and health system managers use of evidence from systematic reviews: A systematic review. *Implement Sci*. 2016 Dec 9;11(1).
191. Lavis JN, Robertson D, Woodside JM, McLeod CB, Abelson J. How can research organizations more effectively transfer research knowledge to decision makers? *Milbank Q*. 2003;81(2):221–48.
192. World Health Organization Regional Office for Europe. Introduction to EVIPNet Europe: Conceptual background and case studies. 2017.
193. Dias RI da SC, Barreto JOM, Vanni T, Candido AMSC, Moraes LH, Gomes MAR. Estratégias para estimular o uso de evidências científicas na tomada de decisão. *Cad Saúde Coletiva*. 2015;23(3):316–22.
194. Davis D, Evans M, Jadad A, Perrier L, Rath D, Ryan D, et al. The case for knowledge translation: shortening the journey from evidence to effect. *BMJ*. 2003 Jul 5;327(7405):33–5.
195. Striffler L, Cardoso R, McGowan J, Cogo E, Nincic V, Khan PA, et al. Scoping review identifies significant number of knowledge translation theories, models, and frameworks with limited use. Vol. 100, *Journal of Clinical Epidemiology*. Elsevier USA; 2018. p. 92–102.
196. Chapman E, Haby MM, Toma TS, De Bortoli MC, Illanes E, Oliveros MJ, et al. Knowledge translation strategies for dissemination with a focus on healthcare recipients: An overview of systematic reviews. *Implement Sci*. 2020 Mar 4;15(1).
197. United States National Library of Medicine. Medical Subject Headings. Advanced search [Internet]. [cited 2021 Feb 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/advanced>
198. Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde.

- DeCS - Descritores em Ciências da Saúde [Internet]. [cited 2021 Feb 16]. Available from: <https://decs.bvsalud.org/>
199. United States of National Library of Medicine. PubMed [Internet]. [cited 2021 Feb 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
200. Elsevier. Embase [Internet]. [cited 2021 Feb 16]. Available from: <https://www-embase.ez54.periodicos.capes.gov.br/#search>
201. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. Ministério da Educação. Portal Periódicos CAPES [Internet]. [cited 2021 Feb 16]. Available from: <https://www-periodicos-capes-gov-br.ez54.periodicos.capes.gov.br/>
202. Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. LILACS [Internet]. [cited 2021 Feb 16]. Available from: <https://lilacs.bvsalud.org/>
203. Observatório de Análise Política em Saúde. Análise de Políticas de Saúde no Brasil [Internet]. [cited 2021 Feb 13]. Available from: <http://www.analisepoliticaemsaude.org/>
204. Souza KA de O, Souza LEPF de, Lisboa ES. Ações judiciais e incorporação de medicamentos ao SUS: a atuação da Conitec. *Saúde em Debate*. 2018 Oct;42(119):837–48.
205. Vieira FS. Evolução do gasto com medicamentos do Sistema Único de Saúde no período de 2010 a 2016 [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 16]. Available from: [http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8250/1/TD\\_2356.pdf](http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8250/1/TD_2356.pdf)
206. DrugBank Online. Detailed Drug and Drug Target Information [Internet]. [cited 2021 Feb 16]. Available from: <https://go.drugbank.com/>
207. Cochrane Library. Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL) [Internet]. [cited 2021 Feb 16]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/about-central>
208. Clarivate Analytics. Cortellis Drug Discovery Intelligence [Internet]. [cited 2021 Feb 16]. Available from: <https://access.cortellis.com/login?app=drugdiscovery&referrer=%2Fdrugdiscovery>
209. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Conitec [Internet]. [cited 2021 Aug 18]. Available from: <http://conitec.gov.br/>
210. Schneiders RE, Ronsoni R de M, Sarti FM, Nita MEE, Bastos E de A,

- Zimmermann IR, et al. Factors associated with the diffusion rate of innovations: a pilot study from the perspective of the Brazilian Unified National Health System. *Cad Saude Publica*. 2016 Oct 10;32(9):1–10.
211. Pereira MG. Capítulo 12 - Métodos Empregados em Epidemiologia. In: *Epidemiologia - Teoria e Prática*. 21<sup>a</sup> reimpr. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1995.
212. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet*. 2017 Jul 22;390(10092):415–23.

## APÊNDICE A

Quadro S1 - Estratégias de buscas e resultados para os 5 medicamentos biológicos  
para tratamento da artrite reumatoide

### Estratégias de buscas - Abatacepte para artrite reumatoide

Marcador	Base	Estratégia	Resultados	Data da busca
Publicações dos resultados dos ensaios clínicos de fase I, II e III.	MEDLINE (via PubMed)	("Abatacept"[Mesh] OR "Abatacept"[TIAB] OR "LEA29Y"[TIAB] OR " BMS224818"[TIAB] OR " BMS-224818"[TIAB] OR "BMS 224818"[TIAB] OR "Belatacept"[TIAB] OR "Orencia"[TIAB] OR "BMS 188667"[TIAB] OR "BMS-188667"[TIAB] OR "BMS188667"[TIAB] OR "CTLA-4-Ig"[TIAB] OR "CTLA4-Ig"[TIAB] OR "CTLA4-Fc"[TIAB] OR "Nulojix"[TIAB]) AND ("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid"[TIAB] OR "Arthritis"[TIAB]) AND Therapy/Broad[filter]	969	10/05/2019
Publicação de revisões sistemáticas	MEDLINE (via PubMed)	("Abatacept"[Mesh] OR "Abatacept"[TIAB] OR "LEA29Y"[TIAB] OR " BMS224818"[TIAB] OR " BMS-224818"[TIAB] OR "BMS 224818"[TIAB] OR "Belatacept"[TIAB] OR "Orencia"[TIAB] OR "BMS 188667"[TIAB] OR "BMS-188667"[TIAB] OR "BMS188667"[TIAB] OR "CTLA-4-Ig"[TIAB] OR "CTLA4-Ig"[TIAB] OR "CTLA4-Fc"[TIAB] OR "Nulojix"[TIAB]) AND ("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid"[TIAB] OR "Arthritis"[TIAB]) AND systematic[sb]	83	10/05/2019
Registros de ensaios clínicos de fase I, II e III.	ClinicalTrials.gov	Abatacept OR LEA29Y OR BMS224818 OR BMS-224818 OR BMS 224818 OR Belatacept OR Orencia OR BMS 188667 OR BMS-188667 OR BMS188667 OR CTLA-4-Ig OR CTLA4-Ig OR CTLA4-Fc OR Nulojix   Arthritis	131	10/05/2019

## Resultados – Abatacepte para artrite reumatoide

<b>Marcador</b>	<b>Data</b>	<b>Referência</b>
Publicação resultado Fase I	Não encontrada	Não encontrada
Publicação resultado Fase II	06/06/2002	Moreland et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. <i>Arthritis Rheum</i> 2002;46:1470-1479 DOI: 10.1002/art.10294
Publicação resultado Fase III	13/11/2003	Kremer et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. <i>N Engl J Med.</i> 2003 Nov 13;349(20):1907-15. DOI: 10.1056/NEJMoa035075
Publicação revisão sistemática	01/11/2006	Nogid A1, Pham DQ. Role of abatacept in the management of rheumatoid arthritis. <i>Clin Ther.</i> 2006 Nov;28(11):1764-78. DOI: 10.1016/j.clinthera.2006.11.020
Registro na FDA	23/12/2005	Orencia Approval History. <a href="https://www.drugs.com/history/orencia.html">https://www.drugs.com/history/orencia.html</a>
Registro na EMA	21/05/2007	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orencia">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orencia</a>
Registro na Anvisa	25/06/2007	<a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351370824200699/?substancia=23530">https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351370824200699/?substancia=23530</a>

## Estratégias de buscas - Certolizumabe para artrite reumatoide

<b>Marcador</b>	<b>Base</b>	<b>Estratégia</b>	<b>Resultados</b>	<b>Data da busca</b>
Publicações dos resultados dos ensaios clínicos de fase I, II e III.	MEDLINE (via PubMed)	((("Certolizumab Pegol"[MeSH Terms] OR "Cimzia"[Title/Abstract]) OR "CDP870"[Title/Abstract]) OR "CDP870"[Title/Abstract]) AND (((("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR "Rheumatoid Arthritis"[Title/Abstract]) OR "Arthritis"[MeSH Terms]) OR "Arthritis"[Title/Abstract])	685	14/05/2020
Publicação de revisões sistemáticas	MEDLINE (via PubMed)	(((((certolizumab pegol[MeSH Terms] OR ("Certolizumab"[Title/Abstract])) OR ("Certolizumab pegol"[Title/Abstract])) OR ("Cimzia"[Title/Abstract])) OR ("CDP870"[Title/Abstract])) OR ("CDP870"[Title/Abstract])) AND (((("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR "Rheumatoid Arthritis"[Title/Abstract]) OR "Arthritis"[MeSH Terms]) OR "Arthritis"[Title/Abstract])) AND (((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type]))	271	14/05/2020
Registros de ensaios clínicos de fase I, II e III.	ClinicalTrials.gov	certolizumab   Arthritis, Rheumatoid	85	14/05/2020

## Resultados – Certolizumabe para artrite reumatoide

<b>Marcador</b>	<b>Data</b>	<b>Referência</b>
Publicação resultado Fase I	Não encontrada	Não encontrada
Publicação resultado Fase II	01/10/2002	Choy EH, Hazleman B, Smith M, et al. Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2002;41(10):1133-1137. doi:10.1093/rheumatology/41.10.1133
Publicação resultado Fase III	30/10/2008	Keystone E, Heijde Dv, Mason D Jr, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study [published correction appears in <i>Arthritis Rheum</i> . 2009 May;60(5):1249]. <i>Arthritis Rheum</i> . 2008;58(11):3319-3329. doi:10.1002/art.23964
Publicação revisão sistemática	06/05/2010	Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA [published correction appears in <i>Ann Rheum Dis</i> . 2011 Aug;70(8):1519]. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2010;69(6):976-986. doi:10.1136/ard.2009.126573
Registro na FDA	22/04/2008	Drug Approval Package – FDA: <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/125160s000TOC2.cfm">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/125160s000TOC2.cfm</a>
Registro na EMA	01/10/2009	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cimzia-0">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cimzia-0</a>
Registro na Anvisa	23/05/2011	<a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351158968201057/?substancia=25287">https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351158968201057/?substancia=25287</a>

## Estratégias de buscas - Golimumabe para artrite reumatoide

<b>Marcador</b>	<b>Base</b>	<b>Estratégia</b>	<b>Resultados</b>	<b>Data da busca</b>
Publicações dos resultados dos ensaios clínicos de fase I, II e III.	MEDLINE (via PubMed)	((("golimumab"[Supplementary Concept] OR "golimumab"[Title/Abstract]) OR "Simponi"[Title/Abstract]) OR "cnto 148"[Title/Abstract]) OR "cnto 148"[Title/Abstract]) AND (((("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR "Rheumatoid Arthritis"[Title/Abstract]) OR "Arthritis"[MeSH Terms]) OR "Arthritis"[Title/Abstract])	779	06/05/2020
Publicação de revisões sistemáticas	MEDLINE (via PubMed)	(((((("golimumab"[Supplementary Concept] OR "golimumab"[Title/Abstract]) OR "Simponi"[Title/Abstract]) OR "cnto 148"[Title/Abstract]) OR "cnto 148"[Title/Abstract])) AND (((("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR "Rheumatoid Arthritis"[Title/Abstract]) OR "Arthritis"[MeSH Terms]) OR "Arthritis"[Title/Abstract]))) AND (((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type]))	272	07/05/2020
Registros de ensaios clínicos de fase I, II e III.	ClinicalTrials.gov	golimumab   Arthritis, Rheumatoid	51	06/05/2020

## Resultados – Golimumabe para artrite reumatoide

<b>Marcador</b>	<b>Data</b>	<b>Referência</b>
Publicação resultado Fase I	01/03/2007	Zhou H, Jang H, Fleischmann RM, et al. Pharmacokinetics and safety of golimumab, a fully human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, in subjects with rheumatoid arthritis. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2007;47(3):383-396. doi:10.1177/0091270006298188
Publicação resultado Fase II	27/03/2008	Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study [published correction appears in <i>Arthritis Rheum.</i> 2010 Nov;62(11):3518]. <i>Arthritis Rheum.</i> 2008;58(4):964-975. doi:10.1002/art.23383
Publicação resultado Fase III	09/12/2008	Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study [published correction appears in <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011 Jan;70(1):238]. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009;68(6):789-796. doi:10.1136/ard.2008.099010
Publicação revisão sistemática	20/01/2010	Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2010;(1):CD008341. Published 2010 Jan 20. doi:10.1002/14651858.CD008341
Registro na FDA	24/04/2009	<a href="https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&amp;AppNo=125289">https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&amp;AppNo=125289</a>
Registro na EMA	01/10/2009	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/simponi">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/simponi</a>
Registro na Anvisa	11/04/2011	<a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351426204200964/?substancia=25246">https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351426204200964/?substancia=25246</a>

## Estratégias de buscas - Rituximabe para artrite reumatoide

Marcador	Base	Estratégia	Resultados	Data da busca
Publicações dos resultados dos ensaios clínicos de fase I, II e III.	MEDLINE (via PubMed)	((((((((("Rituximab"[MeSH Terms] OR "cd20 antibody rituximab"[Title/Abstract]) OR "Mabthera"[Title/Abstract]) OR "idec c2b8 antibody"[Title/Abstract]) OR "idec c2b8 antibody"[Title/Abstract]) OR "idec c2b8"[All Fields]) OR "idec c2b8"[Title/Abstract]) OR "idec c2b8"[Title/Abstract]) OR "GP2013"[Title/Abstract]) OR "Rituxan"[Title/Abstract]) OR "Rituximab"[Title/Abstract]) AND (((("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR "Rheumatoid Arthritis"[Title/Abstract]) OR "Arthritis"[MeSH Terms]) OR "Arthritis"[Title/Abstract]))	2120	10/05/2020
Publicação de revisões sistemáticas	MEDLINE (via PubMed)	((((((((("Rituximab"[MeSH Terms] OR "rituximab"[Title/Abstract] OR "cd20 antibody rituximab"[Title/Abstract]) OR "Mabthera"[Title/Abstract]) OR "idec c2b8 antibody"[Title/Abstract]) OR "idec c2b8 antibody"[Title/Abstract]) OR "idec c2b8"[All Fields]) OR "idec c2b8"[Title/Abstract]) OR "idec c2b8"[Title/Abstract]) OR "GP2013"[Title/Abstract]) OR "Rituxan"[Title/Abstract])) AND (((("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR "Rheumatoid Arthritis"[Title/Abstract]) OR "Arthritis"[MeSH Terms]) OR "Arthritis"[Title/Abstract])) AND (((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type]))	738	10/05/2020
Registros de ensaios clínicos de fase I, II e III.	ClinicalTrials.gov	rituximab   Arthritis, Rheumatoid	114	10/05/2020

## Resultados – Rituximabe para artrite reumatoide

<b>Marcador</b>	<b>Data</b>	<b>Referência</b>
Publicação resultado Fase I	17/06/2004	Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2004;350(25):2572-2581. doi:10.1056/NEJMoa032534
Publicação resultado Fase II	28/04/2006	The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment: Results of a Phase IIb Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial
Publicação resultado Fase III	31/08/2006	Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum. 2006;54(9):2793-2806. doi:10.1002/art.22025
Publicação revisão sistemática	07/10/2009	Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Review)
Registro na FDA	26/11/1997	<a href="https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&amp;AppNo=103705">https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&amp;AppNo=103705</a>
Registro na EMA	02/06/1998	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera</a>
Registro na Anvisa	23/05/2011	<a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000202119750/?substancia=8052">https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000202119750/?substancia=8052</a>



## Resultados – Tocilizumabe para artrite reumatoide

<b>Marcador</b>	<b>Data</b>	<b>Referência</b>
Publicação resultado Fase I	12/12/2002	Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2002;46(12):3143-3150. doi:10.1002/art.10623
Publicação resultado Fase II	12/12/2002	Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2002;46(12):3143-3150. doi:10.1002/art.10623
Publicação resultado Fase III	03/05/2007	Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2007;66(9):1162-1167. doi:10.1136/ard.2006.068064
Publicação revisão sistemática	28/10/2008	Plushner SL. Tocilizumab: an interleukin-6 receptor inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. <i>Ann Pharmacother.</i> 2008;42(11):1660-1668. doi:10.1345/aph.1L268
Registro na FDA	08/01/2010	<a href="https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&amp;AppNo=125276">https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&amp;AppNo=125276</a>
Registro na EMA	15/01/2009	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra</a>
Registro na Anvisa	19/01/2009	<a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351222177200871/?substancia=25182">https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351222177200871/?substancia=25182</a>

## APÊNDICE B

Tabela S1 - Consolidado de datas dos marcadores de cada medicamento biológico incorporado no SUS (2012-2019) para tratamento da artrite reumatoide

Etapa	Marcadores	Medicamentos (data de cada marcador)				
		Abatacepte	Certolizumabe	Golimumabe	Rituximabe	Tocilizumabe
T1	Fase 1	Não encontrada	Não encontrada	01/03/2007	17/06/2004	12/12/2002
	Fase 2	06/06/2002	01/10/2002	27/03/2008	28/04/2006	12/12/2002
	Fase 3	13/11/2003	30/10/2008	09/12/2008	31/08/2006	03/05/2007
	Registro sanitário Anvisa	25/06/2007	23/05/2011	11/04/2011	03/07/2006	19/01/2009
	Registro sanitário FDA	23/12/2005	13/05/2009	24/04/2009	28/02/2006	08/01/2010
	Registro sanitário EMA	21/05/2007	1/10/2009	01/10/2009	29/09/2006	15/01/2009
	Revisão sistemática	01/11/2006	06/05/2010	20/01/2010	07/10/2009	28/10/2008
T2	Demanda na Conitec	14/03/2012	26/01/2012	21/06/2012	16/05/2012	21/06/2012
	Recomendação Conitec	01/06/2012	01/06/2012	01/06/2012	01/06/2012	01/06/2012
	Deliberação Conitec	05/07/2012	05/07/2012	05/07/2012	05/07/2012	05/07/2012
	Decisão MS	11/09/2012	11/09/2012	11/09/2012	11/09/2012	11/09/2012
	Diretriz MS	28/06/2013	28/06/2013	28/06/2013	28/06/2013	28/06/2013
T3	Aquisição MS	30/01/2013	29/01/2013	24/04/2013	07/03/2013	17/05/2013
	Dispensação no SUS	15/04/2013	01/08/2013	01/07/2013	15/04/2013	15/06/2013

## APÊNDICE C

**Quadro S1 – Estratégias de busca e respectivos resultados para os 49 medicamentos**

Search strategies – Abatacept for rheumatoid arthritis

<b>Marcador</b>	<b>Base</b>	<b>Estratégia</b>	<b>Resultados</b>	<b>Data da busca</b>
Publicações dos resultados dos ensaios clínicos de fase I, II e III.	MEDLINE (via PubMed)	("Abatacept"[Mesh] OR "Abatacept"[TIAB] OR "LEA29Y"[TIAB] OR " BMS224818"[TIAB] OR " BMS-224818"[TIAB] OR "BMS 224818"[TIAB] OR "Belatacept"[TIAB] OR "Orencia"[TIAB] OR "BMS 188667"[TIAB] OR "BMS-188667"[TIAB] OR "BMS188667"[TIAB] OR "CTLA-4-Ig"[TIAB] OR "CTLA4-Ig"[TIAB] OR "CTLA4-Fc"[TIAB] OR "Nulojix"[TIAB]) AND ("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid"[TIAB] OR "Arthritis"[TIAB]) AND Therapy/Broad[filter]	969	10/05/2019
Publicação de revisões sistemáticas	MEDLINE (via PubMed)	("Abatacept"[Mesh] OR "Abatacept"[TIAB] OR "LEA29Y"[TIAB] OR " BMS224818"[TIAB] OR " BMS-224818"[TIAB] OR "BMS 224818"[TIAB] OR "Belatacept"[TIAB] OR "Orencia"[TIAB] OR "BMS 188667"[TIAB] OR "BMS-188667"[TIAB] OR "BMS188667"[TIAB] OR "CTLA-4-Ig"[TIAB] OR "CTLA4-Ig"[TIAB] OR "CTLA4-Fc"[TIAB] OR "Nulojix"[TIAB]) AND ("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid"[TIAB] OR "Arthritis"[TIAB]) AND systematic[sb]	83	10/05/2019
Registros de ensaios clínicos de fase I, II e III.	ClinicalTrials.gov	Abatacept OR LEA29Y OR BMS224818 OR BMS-224818 OR BMS 224818 OR Belatacept OR Orcencia OR BMS 188667 OR BMS-188667 OR BMS188667 OR CTLA-4-Ig OR CTLA4-Ig OR CTLA4-Fc OR Nulojix   Arthritis	131	10/05/2019

Results – Abatacept for rheumatoid arthritis

<b>Marcador</b>	<b>Data</b>	<b>Referência</b>
Publicação resultado Fase I	Não encontrada	Não encontrada
Publicação resultado Fase II	06/06/2002	Moreland et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. <i>Arthritis Rheum</i> 2002;46:1470-1479 DOI: 10.1002/art.10294
Publicação resultado Fase III	13/11/2003	Kremer et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. <i>N Engl J Med.</i> 2003 Nov 13;349(20):1907-15. DOI: 10.1056/NEJMoa035075
Publicação revisão sistemática	01/11/2006	Nogid A1, Pham DQ. Role of abatacept in the management of rheumatoid arthritis. <i>Clin Ther.</i> 2006 Nov;28(11):1764-78. DOI: 10.1016/j.clinthera.2006.11.020

Search strategies – lanreotide acetate for acromegaly

<b>Marker event</b>	<b>Data source</b>	<b>Search strategy</b>	<b>Result</b>	<b>Search date</b>
---------------------	--------------------	------------------------	---------------	--------------------

<p>Publication of phase I, II and III clinical trial results</p>	<p>MEDLINE (via PubMed)</p>	<p>((("lanreotide"[Supplementary Concept]) OR ("lanreotide"[Text Word]) OR ("3-(2-naphthyl)alanyl-cystinyl-tyrosyl-tryptophyl-lysyl-valyl-cystinyl-threonine amide"[Text Word]) OR ("D-Nal-Cys-Tyr-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH2"[Text Word]) OR ("angiopeptin"[Text Word]) OR ("naphthalenyl-cyclo(cysteinylyl-tyrosyl-tryptophyl-lysyl-valyl-cysteinylyl)threoninamide"[Text Word]) OR ("L-Threoninamide, 3-(2-naphthalenyl)-D-alanyl-L-cysteinylyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl-L-cysteinylyl-, cyclic (2-7)-disulfide"[Text Word]) OR ("Nal-cyclo(Cys-Tyr-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH2"[Text Word]) OR ("Nal-cyclo(Cys-Tyr-Trp-Lys-Val-Cys)Thr-NH2"[Text Word]) OR ("2-naphthylalanyl-cyclo(cysteinylyl-tyrosyl-tryptophyl-lysyl-valyl-cysteinylyl)-threoninamide"[Text Word]) OR ("3-(2-naphthyl)-D-Ala-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH2"[Text Word]) OR ("naphthyl-cyclo(Cys-Tyr-Trp-Lys-Val-Cys)Thr-NH2"[Text Word]) OR ("BIM 23014"[Text Word]) OR ("BIM-23014"[Text Word]) OR ("DC 13-116"[Text Word]) OR ("DC13-116"[Text Word]) OR ("DC-13-116"[Text Word]) OR ("Somatulina"[Text Word]) OR ("Somatulin"[Text Word]) OR ("Somatuline"[Text Word]) OR ("lanreotide-SR"[Text Word]) OR ("BIM 23014 C"[Text Word]) OR ("BIM 23014C"[Text Word]) OR ("BIM-23014 C"[Text Word]) OR ("188Relanreotide"[Text Word]) OR ("lanreotide acetate"[Text Word]))) AND ((("Acromegaly"[Mesh]) OR ("Acromegaly"[Text Word]) OR ("Somatotropin Hypersecretion Syndrome (Acromegaly)"[Text Word]) OR ("Hypersecretion Syndrome, Somatotropin (Acromegaly)"[Text Word]) OR ("Hypersecretion Syndromes, Somatotropin (Acromegaly)"[Text Word]) OR ("Somatotropin Hypersecretion Syndromes (Acromegaly)"[Text Word]) OR ("Syndrome, Somatotropin Hypersecretion (Acromegaly)"[Text Word]) OR ("Syndromes, Somatotropin Hypersecretion (Acromegaly)"[Text Word]) OR ("Inappropriate GH Secretion Syndrome (Acromegaly)"[Text Word]) OR ("Inappropriate Growth Hormone Secretion Syndrome (Acromegaly)"[Text Word])))</p>	<p>431</p>	<p>14/02/2022</p>
<p>Publication of systematic review</p>	<p>MEDLINE (via PubMed)</p>	<p>((("lanreotide"[Supplementary Concept]) OR ("lanreotide"[Text Word]) OR ("3-(2-naphthyl)alanyl-cystinyl-tyrosyl-tryptophyl-lysyl-valyl-cystinyl-threonine amide"[Text Word]) OR ("D-Nal-Cys-Tyr-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH2"[Text Word]) OR ("angiopeptin"[Text Word]) OR ("naphthalenyl-cyclo(cysteinylyl-tyrosyl-tryptophyl-lysyl-valyl-cysteinylyl)threoninamide"[Text Word]) OR ("L-Threoninamide, 3-(2-naphthalenyl)-D-alanyl-L-cysteinylyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl-L-cysteinylyl-, cyclic (2-7)-disulfide"[Text Word]) OR ("Nal-cyclo(Cys-Tyr-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH2"[Text Word]) OR ("Nal-cyclo(Cys-Tyr-Trp-Lys-Val-Cys)Thr-NH2"[Text Word]) OR ("2-naphthylalanyl-</p>	<p>126</p>	<p>14/02/2022</p>

		<p>cyclo(cysteinyl-tyrosyl-tryptophyl-lysyl-valyl-cysteinyl)-threoninamide"[Text Word]) OR ("3-(2-naphthyl)-D-Ala-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH2"[Text Word]) OR ("naphthyl-cyclo(Cys-Tyr-Trp-Lys-Val-Cys)Thr-NH2"[Text Word]) OR ("BIM 23014"[Text Word]) OR ("BIM-23014"[Text Word]) OR ("DC 13-116"[Text Word]) OR ("DC13-116"[Text Word]) OR ("DC-13-116"[Text Word]) OR ("Somatulina"[Text Word]) OR ("Somatulin"[Text Word]) OR ("Somatuline"[Text Word]) OR ("lanreotide-SR"[Text Word]) OR ("BIM 23014 C"[Text Word]) OR ("BIM 23014C"[Text Word]) OR ("BIM-23014 C"[Text Word]) OR ("188Re-lanreotide"[Text Word]) OR ("lanreotide acetate"[Text Word])) AND (((("Acromegaly"[Mesh]) OR ("Acromegaly"[Text Word]) OR ("Somatotropin Hypersecretion Syndrome (Acromegaly)"[Text Word]) OR ("Hypersecretion Syndrome, Somatotropin (Acromegaly)"[Text Word]) OR ("Hypersecretion Syndromes, Somatotropin (Acromegaly)"[Text Word]) OR ("Somatotropin Hypersecretion Syndromes (Acromegaly)"[Text Word]) OR ("Syndrome, Somatotropin Hypersecretion (Acromegaly)"[Text Word]) OR ("Syndromes, Somatotropin Hypersecretion (Acromegaly)"[Text Word]) OR ("Inappropriate GH Secretion Syndrome (Acromegaly)"[Text Word]) OR ("Inappropriate Growth Hormone Secretion Syndrome (Acromegaly)"[Text Word])))) AND (((("Systematic Review"[Title/Abstract]) OR ("Review"[Publication Type])))) OR (("Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms])) OR (("Systematic Review"[Publication Type]))))</p>		
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	lanreotide   Acromegaly	42	14/02/2022

Results – lanreotide acetate for acromegaly

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	01/02/1989	Sassolas G, Khalfallah Y, Chayvialle JA, Cohen R, Merabet S, Casez JP, Calvet P, Cabrera P. Effects of the somatostatin analog BIM 23014 on the secretion of growth hormone, thyrotropin, and digestive peptides in normal men. J Clin Endocrinol Metab. 1989 Feb;68(2):239-46. doi: 10.1210/jcem-68-2-239. PMID: 2563730.
Publication of phase II clinical trial results	01/03/1993	Heron I, Thomas F, Dero M, Gancel A, Ruiz JM, Schatz B, Kuhn JM. Pharmacokinetics and efficacy of a long-acting formulation of the new somatostatin analog BIM 23014 in patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 1993 Mar;76(3):721-7. doi: 10.1210/jcem.76.3.8095269. PMID: 8095269.
Publication of phase III clinical trial results	15/02/1999	Lin JD, Lee ST, Weng HF. An open, phase III study of lanreotide (Somatuline PR) in the treatment of acromegaly. Endocr J. 1999 Feb;46(1):193-8. doi: 10.1507/endocrj.46.193. PMID: 10426587.
Publication of systematic review	12/04/2005	Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, Vance ML, Rhew D, Kleinberg D, Barkan A. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2005

		Jul;90(7):4405-10. doi: 10.1210/jc.2004-2466. Epub 2005 Apr 12. PMID: 15827109.
--	--	---

## Search strategies – Adalimumab for uveitis

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("Adalimumab"[Mesh]) OR ("Adalimumab"[Text Word]) OR ("Humira"[Text Word]) OR ("Adalimumab-adbm"[Text Word]) OR ("Amjevita"[Text Word]) OR ("Adalimumab-atto"[Text Word]) OR ("Cyltezo"[Text Word]) OR ("D2E7 Antibody"[Text Word]) OR ("Antibody, D2E7"[Text Word])) AND (("Uveitis"[Mesh]) OR ("Uveitis, Intermediate"[Mesh]) OR ("Panuveitis"[Mesh]) OR ("Uveitis"[Text Word]) OR ("Uveitides"[Text Word]) OR ("Intermediate Uveitis"[Text Word]) OR ("Cyclitis, Chronic"[Text Word]) OR ("Chronic Cyclitis"[Text Word]))	588	02/02/2022
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((("Adalimumab"[Mesh]) OR ("Adalimumab"[Text Word]) OR ("Humira"[Text Word]) OR ("Adalimumab-adbm"[Text Word]) OR ("Amjevita"[Text Word]) OR ("Adalimumab-atto"[Text Word]) OR ("Cyltezo"[Text Word]) OR ("D2E7 Antibody"[Text Word]) OR ("Antibody, D2E7"[Text Word])) AND (("Uveitis"[Mesh]) OR ("Uveitis, Intermediate"[Mesh]) OR ("Panuveitis"[Mesh]) OR ("Uveitis"[Text Word]) OR ("Uveitides"[Text Word]) OR ("Intermediate Uveitis"[Text Word]) OR ("Cyclitis, Chronic"[Text Word]) OR ("Chronic Cyclitis"[Text Word]))) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type])))	159	02/02/2022
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	adalimumab   Uveitis	32	02/02/2022

## Results – Adalimumab for uveitis

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	01/11/2002	den Broeder A, van de Putte L, Rau R, Schattenkirchner M, Van Riel P, Sander O, Binder C, Fenner H, Bankmann Y, Velagapudi R, Kempeni J, Kupper H. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2002 Nov;29(11):2288-98. PMID: 12415583.
Publication of phase II clinical trial results	09/04/2012	United States National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Adalimumab (Humira) in the Treatment of Refractory Non-infectious Uveitis. Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 Feb 2]. Available from: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00525902">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00525902</a> .

Publication of phase III clinical trial results	22/08/2016 08/09/2016	United States National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients With Active Uveitis (VISUAL I). Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 Feb 2]. Available from: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01138657">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01138657</a> .  Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, Barisani-Asenbauer T, Franco P, Heiligenhaus A, Scales D, Chu DS, Camez A, Kwatra NV, Song AP, Kron M, Tari S, Suhler EB. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. N Engl J Med. 2016 Sep 8;375(10):932-43. doi: 10.1056/NEJMoa1509852. PMID: 27602665.
Publication of systematic review	16/01/2013	Cordero-Coma M, Yilmaz T, Onal S. Systematic review of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy for treatment of immune-mediated uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2013;21(1):19-27. doi: 10.3109/09273948.2012.723107. PMID: 23323577.

## Search strategies – Adalimumab for psoriasis

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("Adalimumab"[Mesh]) OR ("Adalimumab"[Text Word]) OR ("Humira"[Text Word]) OR ("Adalimumab-adbm"[Text Word]) OR ("Amjevita"[Text Word]) OR ("Adalimumab-atto"[Text Word]) OR ("Cyltezo"[Text Word]) OR ("D2E7 Antibody"[Text Word]) OR ("Antibody, D2E7"[Text Word]))) AND ("Psoriasis"[Mesh]) OR ("Psoriasis"[Text Word]) OR ("Psoriasis"[Text Word]) OR ("Pustulosis of Palms and Soles"[Text Word]) OR ("Pustulosis Palmaris et Plantaris"[Text Word]) OR ("Palmoplantaris Pustulosis"[Text Word]) OR ("Pustular Psoriasis of Palms and Soles"[Text Word]))	53674	17/02/2022
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	(((((("Adalimumab"[Mesh]) OR ("Adalimumab"[Text Word]) OR ("Humira"[Text Word]) OR ("Adalimumab-adbm"[Text Word]) OR ("Amjevita"[Text Word]) OR ("Adalimumab-atto"[Text Word]) OR ("Cyltezo"[Text Word]) OR ("D2E7 Antibody"[Text Word]) OR ("Antibody, D2E7"[Text Word]))) AND ("Psoriasis"[Mesh]) OR ("Psoriasis"[Text Word]) OR ("Pustulosis of Palms and Soles"[Text Word]) OR ("Pustulosis Palmaris et Plantaris"[Text Word]) OR ("Palmoplantaris Pustulosis"[Text Word]) OR ("Pustular Psoriasis of Palms and Soles"[Text Word]))) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type])])))	9760	17/02/2022
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	adalimumab   Psoriasis	158	17/02/2022

## Results – Adalimumab for psoriasis

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	01/11/2002	den Broeder A, van de Putte L, Rau R, Schattenkirchner M, Van Riel P, Sander O, Binder C, Fenner H, Bankmann Y, Velagapudi

		R, Kempeni J, Kupper H. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2002 Nov;29(11):2288-98. PMID: 12415583.
Publication of phase II clinical trial results	30/09/2005	Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, Perdok RJ, Weinberg MA; Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2005 Oct;52(10):3279-89. doi: 10.1002/art.21306. PMID: 16200601.
Publication of phase III clinical trial results	15/10/2007	Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Strober BE, Kaul M, Gu Y, Okun M, Papp K. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol. 2008 Jan;58(1):106-15. doi: 10.1016/j.jaad.2007.09.010. Epub 2007 Oct 23. PMID: 17936411.
Publication of systematic review	15/03/2008	Saad AA, Symmons DP, Noyce PR, Ashcroft DM. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. J Rheumatol. 2008 May;35(5):883-90. Epub 2008 Mar 15. PMID: 18381787.

## Search strategies – Adalimumab for hidradenitis suppurativa

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("Adalimumab"[Mesh]) OR ("Adalimumab"[Text Word]) OR ("Humira"[Text Word]) OR ("Adalimumab-adbm"[Text Word]) OR ("Amjevita"[Text Word]) OR ("Adalimumab-atto"[Text Word]) OR ("Cyltezo"[Text Word]) OR ("D2E7 Antibody"[Text Word]) OR ("Antibody, D2E7"[Text Word])) AND (("Hidradenitis Suppurativa"[Mesh]) OR ("Hidradenitis Suppurativa"[Text Word]) OR ("Suppurative Hidradenitis"[Text Word]) OR ("Hidradenitis, Suppurative"[Text Word]) OR ("Suppurative Hidradenitides"[Text Word]) OR ("Acne Inversa"[Text Word]) OR ("Acne Inversas"[Text Word]) OR ("Inversa, Acne"[Text Word]) OR ("Inversas, Acne"[Text Word]) OR ("Hidradenitides, Suppurative"[Text Word]))	338	02/02/2022
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((("Adalimumab"[Mesh]) OR ("Adalimumab"[Text Word]) OR ("Humira"[Text Word]) OR ("Adalimumab-adbm"[Text Word]) OR ("Amjevita"[Text Word]) OR ("Adalimumab-atto"[Text Word]) OR ("Cyltezo"[Text Word]) OR ("D2E7 Antibody"[Text Word]) OR ("Antibody, D2E7"[Text Word])) AND (("Hidradenitis Suppurativa"[Mesh]) OR ("Hidradenitis Suppurativa"[Text Word]) OR ("Suppurative Hidradenitis"[Text Word]) OR ("Hidradenitis, Suppurative"[Text Word]) OR ("Suppurative Hidradenitides"[Text Word]) OR ("Acne Inversa"[Text Word]) OR ("Acne Inversas"[Text Word]) OR ("Inversa, Acne"[Text Word]) OR ("Inversas, Acne"[Text Word]) OR ("Hidradenitides, Suppurative"[Text Word])))) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH	87	02/02/2022

		Terms] OR "Systematic Review"[Publication Type])])))))))		
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	adalimumab   Suppurative Hidradenitis	19	02/02/2022

Results – Adalimumab for hidradenitis suppurativa

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	01/11/2002	den Broeder A, van de Putte L, Rau R, Schattenkirchner M, Van Riel P, Sander O, Binder C, Fenner H, Bankmann Y, Velagapudi R, Kempeni J, Kupper H. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. <i>J Rheumatol.</i> 2002 Nov;29(11):2288-98. PMID: 12415583.
Publication of phase II clinical trial results	09/05/2011	United States National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Study of Adalimumab in Subjects With Moderate to Severe Chronic Hidradenitis Suppurativa. Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 Feb 2]. Available from: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00918255">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00918255</a> .
Publication of phase III clinical trial results	04/08/2016	Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, Armstrong AW, Kerdel F, Gold MH, Forman SB, Korman NJ, Giamarellos-Bourboulis EJ, Crowley JJ, Lynde C, Reguiat Z, Prens EP, Alwawi E, Mostafa NM, Pinsky B, Sundaram M, Gu Y, Carlson DM, Jemec GB. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. <i>N Engl J Med.</i> 2016 Aug 4;375(5):422-34. doi: 10.1056/NEJMoa1504370. PMID: 27518661.
Publication of systematic review	12/04/2012	van Rappard DC, Limpens J, Mekkes JR. The off-label treatment of severe hidradenitis suppurativa with TNF-α inhibitors: a systematic review. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2013 Oct;24(5):392-404. doi: 10.3109/09546634.2012.674193. Epub 2012 Apr 12. PMID: 22397574.

Search strategies – alglucosidase alfa for Pompe disease

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("GAA protein, human"[Supplementary Concept]) OR ("GAA protein, human"[Text Word]) OR ("LYAG protein, human"[Text Word]) OR ("acid alpha-glucosidase, human"[Text Word]) OR ("acid maltase, human"[Text Word]) OR ("glucosidase, alpha; acid (Pompe disease, glycogen storage disease type II), human"[Text Word]) OR ("lysosomal alpha-glucosidase, human"[Text Word]) OR ("Myozyme"[Text Word]) OR ("alglucosidase alfa"[Text Word]) OR ("rhGAA"[Text Word]) OR ("recombinant human acid alpha-glucosidase"[Text Word]))) AND (((("Glycogen Storage Disease Type II"[Mesh]) OR ("Glycogen Storage Disease Type II"[Text Word]) OR ("Acid Maltase Deficiency Disease"[Text Word]) OR ("Deficiency Disease, Acid Maltase"[Text Word]) OR ("Deficiency Disease, Lysosomal alpha-1,4-Glucosidase"[Text Word]) OR ("GAA Deficiency"[Text Word]) OR ("Deficiencies, GAA"[Text Word]) OR ("Deficiency, GAA"[Text Word]) OR ("GAA Deficiencies"[Text Word]) OR ("Generalized Glycogenosis"[Text Word]) OR ("Generalized Glycogenoses"[Text Word]) OR ("Glycogenoses, Generalized"[Text Word]) OR ("Glycogenosis, Generalized"[Text Word]) OR ("Glycogen Storage Disease II"[Text Word]) OR ("Glycogen Storage Disease Type 2"[Text Word]))))	468	06/02/2022

		<p>OR ("Glycogenesis 2"[Text Word]) OR ("Glycogenesis Type II"[Text Word]) OR ("Type II, Glycogenesis"[Text Word]) OR ("Type IIs, Glycogenesis"[Text Word]) OR ("GSD II"[Text Word]) OR ("Lysosomal alpha-1,4-Glucosidase Deficiency Disease"[Text Word]) OR ("Lysosomal alpha 1,4 Glucosidase Deficiency Disease"[Text Word]) OR ("Pompe Disease"[Text Word]) OR ("Disease, Pompe"[Text Word]) OR ("Pompe's Disease"[Text Word]) OR ("Disease, Pompe's"[Text Word]) OR ("Pompes Disease"[Text Word]) OR ("Deficiency of Alpha-Glucosidase"[Text Word]) OR ("Alpha-Glucosidase Deficiencies"[Text Word]) OR ("Alpha-Glucosidase Deficiency"[Text Word]) OR ("Deficiency of Alpha Glucosidase"[Text Word]) OR ("GSD2"[Text Word]) OR ("GSD2s"[Text Word]) OR ("Acid Alpha-Glucosidase Deficiency"[Text Word]) OR ("Acid Alpha Glucosidase Deficiency"[Text Word]) OR ("Acid Alpha-Glucosidase Deficiencies"[Text Word]) OR ("Alpha-Glucosidase Deficiencies, Acid"[Text Word]) OR ("Alpha-Glucosidase Deficiency, Acid"[Text Word]) OR ("Deficiencies, Acid Alpha-Glucosidase"[Text Word]) OR ("Deficiency, Acid Alpha-Glucosidase"[Text Word]) OR ("Glycogen Storage Disease Type II, Juvenile"[Text Word]) OR ("Juvenile Glycogen Storage Disease Type II"[Text Word]) OR ("Glycogen Storage Disease Type II, Infantile"[Text Word]) OR ("Infantile Glycogen Storage Disease Type II"[Text Word]) OR ("Acid Maltase Deficiency"[Text Word]) OR ("Acid Maltase Deficiencies"[Text Word]) OR ("Deficiencies, Acid Maltase"[Text Word]) OR ("Deficiency, Acid Maltase"[Text Word]) OR ("Maltase Deficiencies, Acid"[Text Word]) OR ("Alpha-1,4-Glucosidase Deficiency"[Text Word]) OR ("Alpha 1,4 Glucosidase Deficiency"[Text Word]) OR ("Alpha-1,4-Glucosidase Deficiencies"[Text Word]) OR ("Deficiencies, Alpha-1,4-Glucosidase"[Text Word]) OR ("Deficiency, Alpha-1,4-Glucosidase"[Text Word]) OR ("Adult Glycogen Storage Disease Type II"[Text Word]) OR ("Glycogen Storage Disease Type II, Adult"[Text Word]))</p>		
<p>Publication of systematic review</p>	<p>MEDLINE (via PubMed)</p>	<p>((("GAA protein, human"[Supplementary Concept]) OR ("GAA protein, human"[Text Word]) OR ("LYAG protein, human"[Text Word]) OR ("acid alpha-glucosidase, human"[Text Word]) OR ("acid maltase, human"[Text Word]) OR ("glucosidase, alpha; acid (Pompe disease, glycogen storage disease type II), human"[Text Word]) OR ("lysosomal alpha-glucosidase, human"[Text Word]) OR ("Myozyme"[Text Word]) OR ("alglucosidase alfa"[Text Word]) OR ("rhGAA"[Text Word]) OR ("recombinant human acid alpha-glucosidase"[Text Word]))) AND (((("Glycogen Storage Disease Type II"[Mesh]) OR ("Glycogen Storage Disease Type II"[Text Word]) OR ("Acid Maltase Deficiency Disease"[Text Word]) OR ("Deficiency Disease, Acid Maltase"[Text Word]) OR ("Deficiency Disease, Lysosomal alpha-1,4-Glucosidase"[Text Word]) OR ("GAA Deficiency"[Text Word]) OR ("Deficiencies, GAA"[Text Word]) OR ("Deficiency, GAA"[Text Word]) OR ("GAA Deficiencies"[Text Word]) OR ("Generalized Glycogenesis"[Text Word]) OR ("Generalized Glycogenoses"[Text Word]) OR ("Glycogenoses, Generalized"[Text Word]) OR ("Glycogenesis, Generalized"[Text Word]) OR</p>	<p>40</p>	<p>06/02/2022</p>

		<p>("Glycogen Storage Disease II"[Text Word]) OR ("Glycogen Storage Disease Type 2"[Text Word]) OR ("Glycogenesis 2"[Text Word]) OR ("Glycogenesis Type II"[Text Word]) OR ("Type II, Glycogenesis"[Text Word]) OR ("Type IIs, Glycogenesis"[Text Word]) OR ("GSD II"[Text Word]) OR ("Lysosomal alpha-1,4-Glucosidase Deficiency Disease"[Text Word]) OR ("Lysosomal alpha 1,4 Glucosidase Deficiency Disease"[Text Word]) OR ("Pompe Disease"[Text Word]) OR ("Disease, Pompe"[Text Word]) OR ("Pompe's Disease"[Text Word]) OR ("Disease, Pompe's"[Text Word]) OR ("Pompes Disease"[Text Word]) OR ("Deficiency of Alpha-Glucosidase"[Text Word]) OR ("Alpha-Glucosidase Deficiencies"[Text Word]) OR ("Alpha-Glucosidase Deficiency"[Text Word]) OR ("Deficiency of Alpha Glucosidase"[Text Word]) OR ("GSD2"[Text Word]) OR ("GSD2s"[Text Word]) OR ("Acid Alpha-Glucosidase Deficiency"[Text Word]) OR ("Acid Alpha Glucosidase Deficiency"[Text Word]) OR ("Acid Alpha-Glucosidase Deficiencies"[Text Word]) OR ("Alpha-Glucosidase Deficiencies, Acid"[Text Word]) OR ("Alpha-Glucosidase Deficiency, Acid"[Text Word]) OR ("Deficiencies, Acid Alpha-Glucosidase"[Text Word]) OR ("Deficiency, Acid Alpha-Glucosidase"[Text Word]) OR ("Glycogen Storage Disease Type II, Juvenile"[Text Word]) OR ("Juvenile Glycogen Storage Disease Type II"[Text Word]) OR ("Glycogen Storage Disease Type II, Infantile"[Text Word]) OR ("Infantile Glycogen Storage Disease Type II"[Text Word]) OR ("Acid Maltase Deficiency"[Text Word]) OR ("Acid Maltase Deficiencies"[Text Word]) OR ("Deficiencies, Acid Maltase"[Text Word]) OR ("Deficiency, Acid Maltase"[Text Word]) OR ("Maltase Deficiencies, Acid"[Text Word]) OR ("Alpha-1,4-Glucosidase Deficiency"[Text Word]) OR ("Alpha 1,4 Glucosidase Deficiency"[Text Word]) OR ("Alpha-1,4-Glucosidase Deficiencies"[Text Word]) OR ("Deficiencies, Alpha-1,4-Glucosidase"[Text Word]) OR ("Deficiency, Alpha-1,4-Glucosidase"[Text Word]) OR ("Adult Glycogen Storage Disease Type II"[Text Word]) OR ("Glycogen Storage Disease Type II, Adult"[Text Word]))) AND (((("Systematic Review"[Title/Abstract]) OR (("Review"[Publication Type])) OR (("Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms])) OR (("Systematic Review"[Publication Type]))))</p>		
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	alglucosidase alfa   Pompe Disease	49	06/02/2022

## Results – alglucosidase alfa for Pompe disease

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	01/03/2001	Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, Majure JM, Case LE, Veerling DL, Mackey J, Kishnani P, Smith W, McVie-Wylie A, Sullivan JA, Hoganson GE, Phillips JA 3rd, Schaefer GB, Charrow J, Ware RE, Bossen EH, Chen YT. Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. <i>Genet Med</i> . 2001 Mar-Apr;3(2):132-8. PMID: 11286229.
Publication of phase II clinical trial results	26/11/2004	Klinge L, Straub V, Neudorf U, Schaper J, Bosbach T, Görlinger K, Wallot M, Richards S, Voit T. Safety and efficacy of

		recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease: results of a phase II clinical trial. <i>Neuromuscul Disord.</i> 2005 Jan;15(1):24-31. doi: 10.1016/j.nmd.2004.10.009. Epub 2004 Nov 26. PMID: 15639117.
Publication of phase III clinical trial results	06/12/2006	Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, Leslie N, Levine J, Spencer C, McDonald M, Li J, Dumontier J, Halberthal M, Chien YH, Hopkin R, Vijayaraghavan S, Gruskin D, Bartholomew D, van der Ploeg A, Clancy JP, Parini R, Morin G, Beck M, De la Gastine GS, Jokic M, Thurberg B, Richards S, Bali D, Davison M, Worden MA, Chen YT, Wraith JE. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. <i>Neurology.</i> 2007 Jan 9;68(2):99-109. doi: 10.1212/01.wnl.0000251268.41188.04. Epub 2006 Dec 6. Erratum in: <i>Neurology.</i> 2008 Nov 18;71(21):1748. PMID: 17151339.
Publication of systematic review	28/08/2012	Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. <i>J Neurol.</i> 2013 Apr;260(4):951-9. doi: 10.1007/s00415-012-6636-x. Epub 2012 Aug 28. PMID: 22926164.

## Estratégias de buscas – Alfael sulfase para mucopolissacaridose IVa

Marcador	Base	Estratégia	Resultados	Data da busca
Publicações dos resultados dos ensaios clínicos de fase I, II e III	MEDLINE (via PubMed)	(((("elosulfase alfa"[Text Word]) OR ("GALNS protein, human"[Text Word])) OR ("GALNS protein, human" [Supplementary Concept])) OR ("Vimizim"[Text Word])) OR ("BMN 110"[Text Word])) AND (((((((((((((((((((((((((((((((("Mucopolysaccharidosis IV"[Mesh]) OR ("Eccentroosteocondrodysplasia"[Text Word])) OR ("Morquio Disease"[Text Word])) OR ("Disease, Morquio"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis Type IV"[Text Word])) OR ("Type IV, Mucopolysaccharidosis"[Text Word])) OR ("Morquio's Disease"[Text Word])) OR ("Disease, Morquio's"[Text Word])) OR ("Morquios Disease"[Text Word])) OR ("Morquio's Syndrome"[Text Word])) OR ("Syndrome, Morquio's"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis 4"[Text Word])) OR ("Eccentro-Osteocondrodysplasia"[Text Word])) OR ("Eccentro Osteocondrodysplasia"[Text Word])) OR ("Morquio Syndrome"[Text Word])) OR ("Morquio Syndromes"[Text Word])) OR ("Syndrome, Morquio"[Text Word])) OR ("Syndromes, Morquio"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis Type IV A"[Text Word])) OR ("Morquio A Disease"[Text Word])) OR ("Disease, Morquio A"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis Type IVA"[Text Word])) OR ("MPS IV A"[Text Word])) OR ("MPS IVA"[Text Word])) OR ("Galactosamine-6-Sulfatase Deficiency"[Text Word])) OR ("Galactosamine 6 Sulfatase Deficiency"[Text Word])) OR ("Morquio Syndrome A"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis Type IV B"[Text Word])) OR ("Morquio Syndrome, Type B"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis Type IVB"[Text Word])) OR ("Morquio-B Disease"[Text Word])) OR ("Morquio B	124	21/05/2020

		Disease"[Text Word])) OR ("MPS IV B"[Text Word])) OR ("MPS IVB"[Text Word])) OR ("Morquio B Syndrome"[Text Word])) OR ("Morquio's Disease Type B"[Text Word])) OR ("GALNS Deficiency"[Text Word])) OR ("Deficiency, GALNS"[Text Word]))		
Publicação de revisões sistemáticas	MEDLINE (via PubMed)	<p>(((((("elosulfase alfa"[Text Word]) OR ("GALNS protein, human"[Text Word])) OR ("GALNS protein, human" [Supplementary Concept])) OR ("Vimizim"[Text Word])) OR ("BMN 110"[Text Word])) AND (((((((((((((((((((((((((((((((("Mucopolysaccharidosis IV"[Mesh]) OR ("Eccentroosteocondrodysplasia"[Text Word])) OR ("Morquio Disease"[Text Word])) OR ("Disease, Morquio"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis Type IV"[Text Word])) OR ("Type IV, Mucopolysaccharidosis"[Text Word])) OR ("Morquio's Disease"[Text Word])) OR ("Disease, Morquio's"[Text Word])) OR ("Morquios Disease"[Text Word])) OR ("Morquio's Syndrome"[Text Word])) OR ("Syndrome, Morquio's"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis 4"[Text Word])) OR ("Eccentro-Osteochondrodysplasia"[Text Word])) OR ("Eccentro Osteochondrodysplasia"[Text Word])) OR ("Morquio Syndrome"[Text Word])) OR ("Morquio Syndromes"[Text Word])) OR ("Syndrome, Morquio"[Text Word])) OR ("Syndromes, Morquio"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis Type IV A"[Text Word])) OR ("Morquio A Disease"[Text Word])) OR ("Disease, Morquio A"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis Type IVA"[Text Word])) OR ("MPS IV A"[Text Word])) OR ("MPS IVA"[Text Word])) OR ("Galactosamine-6-Sulfatase Deficiency"[Text Word])) OR ("Galactosamine 6 Sulfatase Deficiency"[Text Word])) OR ("Morquio Syndrome A"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis Type IV B"[Text Word])) OR ("Morquio Syndrome, Type B"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis Type IVB"[Text Word])) OR ("Morquio-B Disease"[Text Word])) OR ("Morquio B Disease"[Text Word])) OR ("MPS IV B"[Text Word])) OR ("MPS IVB"[Text Word])) OR ("Morquio B Syndrome"[Text Word])) OR ("Morquio's Disease Type B"[Text Word])) OR ("GALNS Deficiency"[Text Word])) OR ("Deficiency, GALNS"[Text Word]))) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type])))</p>	17	21/05/2020
Registros de ensaios clínicos de fase I, II e III	ClinicalTrials.gov	"elosulfase alfa" OR "enzyme replacement therapy"   Mucopolysaccharidosis IV	14	22/05/2020

## Resultados - Alfaelosulfase para mucopolissacaridose IVa

Marcador	Data	Referência
----------	------	------------

Publicação resultado Fase I	12/01/2012	Hendriksz C, Vellodi A, Jones S, Takkele H, Lee S, Chesler S, Decker C. Long term outcomes of a phase 1/2, multicenter, openlabel, dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of BMN 110 in patients with mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome). <i>Mol Genet Metab.</i> 2012;105:S35. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.11.077
Publicação resultado Fase II	12/01/2012	Hendriksz C, Vellodi A, Jones S, Takkele H, Lee S, Chesler S, Decker C. Long term outcomes of a phase 1/2, multicenter, openlabel, dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of BMN 110 in patients with mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome). <i>Mol Genet Metab.</i> 2012;105:S35. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.11.077
Publicação resultado Fase III	15/04/2014	Resultados disponibilizados no ClinicalTrials.gov <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01275066">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01275066</a>
Publicação revisão sistemática	13/06/2019	Akyol MU, Alden TD, Amartino H, et al. Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2019;14(1):137. Published 2019 Jun 13. doi:10.1186/s13023-019-1074-9

## Estratégias de buscas - Alfataliglicerase para Doença de Gaucher

Marcador	Base	Estratégia	Resultados	Data da busca
Publicações dos resultados dos ensaios clínicos de fase I, II e III	MEDLINE (via PubMed)	(((((taliglicerase alfa[Supplementary Concept]) OR ("taliglicerase alfa"[Text Word])) OR ("elelyso"[Text Word])) OR ("taliglicerase"[Text Word])) OR ("Human Glucocerebrosidase"[Text Word])) OR ("prGCD"[Text Word])) AND (((((((("Gaucher Disease"[Mesh]) OR ("Gaucher Disease"[Text Word])) OR ("Disease, Gaucher"[Text Word])) OR ("Glucocerebrosidase Deficiency"[Text Word])) OR ("Glucocerebrosidase Deficiencies"[Text Word])) OR ("Gauchers Disease"[Text Word])) OR ("Gaucher's Disease"[Text Word])) OR ("GBA Deficiency"[Text Word]))	147	24/05/2020
Publicação de revisões sistemáticas	MEDLINE (via PubMed)	(((((taliglicerase alfa[Supplementary Concept]) OR ("taliglicerase alfa"[Text Word])) OR ("elelyso"[Text Word])) OR ("taliglicerase"[Text Word])) OR ("Human Glucocerebrosidase"[Text Word])) OR ("prGCD"[Text Word])) AND (((((((("Gaucher Disease"[Mesh]) OR ("Gaucher Disease"[Text Word])) OR ("Disease, Gaucher"[Text Word])) OR ("Glucocerebrosidase Deficiency"[Text Word])) OR ("Glucocerebrosidase Deficiencies"[Text Word])) OR ("Gauchers Disease"[Text Word])) OR ("Gaucher's Disease"[Text Word])) OR ("GBA Deficiency"[Text Word])) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type]))) AND (review[Filter]))	24	24/05/2020
Registros de ensaios clínicos de fase I, II e III	ClinicalTrials.gov	"Human Glucocerebrosidase" OR "prGCD"   Gaucher Disease	21	24/05/2020

## Resultados - Alfataliglicerase para Doença de Gaucher

Marcador	Data	Referência
----------	------	------------

Publicação resultado Fase I	11/03/2009	Aviezer D, Brill-Almon E, Shaaltiel Y, et al. A plant-derived recombinant human glucocerebrosidase enzyme--a preclinical and phase I investigation. PLoS One. 2009;4(3):e4792. doi:10.1371/journal.pone.0004792
Publicação resultado Fase II	Não encontrado	Não encontrado
Publicação resultado Fase III	06/09/2011	Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, et al. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease [published correction appears in Blood. 2012 May 10;119(19):4577]. Blood. 2011;118(22):5767-5773. doi:10.1182/blood-2011-07-366955
Publicação revisão sistemática	27/03/2015	Shemesh E, Deroma L, Bembi B, et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(3):CD010324. Published 2015 Mar 27. doi:10.1002/14651858.CD010324.pub2

## Search strategies – Biotin for biotinidase deficiencies

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("Biotin"[Mesh]) OR ("Biotin"[Text Word]) OR ("Vitamin H"[Text Word]) OR ("Deacura"[Text Word]) OR ("Gabunat"[Text Word]) OR ("Medebiotin"[Text Word]) OR ("Medobiotin"[Text Word]) OR ("Biodermatin"[Text Word]) OR ("Biokur"[Text Word]) OR ("Biotin Gelfert"[Text Word]) OR ("Gelfert, Biotin"[Text Word]) OR ("Biotin Hermes"[Text Word]) OR ("Hermes, Biotin"[Text Word]) OR ("Biotin-Ratiopharm"[Text Word]) OR ("Biotin Ratiopharm"[Text Word]) OR ("Biotine Roche"[Text Word]) OR ("Roche, Biotine"[Text Word]) OR ("Rombellin"[Text Word])) AND (("Biotinidase Deficiency"[Mesh]) OR ("Biotinidase Deficiency"[Text Word]) OR ("Biotinidase Deficiencies"[Text Word]) OR ("Deficiencies, Biotinidase"[Text Word]) OR ("Deficiency, Biotinidase"[Text Word]) OR ("Deficiency, Multiple Carboxylase, Late-Onset"[Text Word]) OR ("Late-Onset Multiple Carboxylase Deficiency"[Text Word]) OR ("Late Onset Multiple Carboxylase Deficiency"[Text Word]) OR ("Multiple Carboxylase Deficiency, Late-Onset"[Text Word]) OR ("Multiple Carboxylase Deficiency, Late Onset"[Text Word]) OR ("BTD Deficiency"[Text Word]) OR ("BTD Deficiencies"[Text Word]) OR ("Deficiencies, BTD"[Text Word]) OR ("Deficiency, BTD"[Text Word]) OR ("Carboxylase Deficiency, Multiple, Late-Onset"[Text Word]) OR ("Late-Onset Biotin-Responsive Multiple Carboxylase Deficiency"[Text Word]) OR ("Late Onset Biotin Responsive Multiple Carboxylase Deficiency"[Text Word]))	388	28/01/2022
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((((((((((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type])))])))	33	28/01/2022
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	biotin   Biotinidase Deficiency	4	28/01/2022

## Results – Biotin for biotinidase deficiencies

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	15/06/1985	Wallace SJ. Biotinidase deficiency: presymptomatic treatment. Arch Dis Child. 1985 Jun;60(6):574-5. doi: 10.1136/adc.60.6.574. PMID: 4015175; PMCID: PMC1777380.
Publication of phase II clinical trial results	Not found	Not found
Publication of phase III clinical trial results	15/07/2004	Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. Dev Med Child Neurol. 2004 Jul;46(7):481-4. doi: 10.1017/s0012162204000799. PMID: 15230462.
Publication of systematic review	Not found	Not found

Note: Clinical trials and systematic reviews were not found. Only case reports and case series were found. The first case report of successful treatment was used as a phase I proxy. As a Phase III proxy, a case series with the largest number of cases analyzed was considered.

## Search strategies – Boceprevir for hepatitis C

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("N-(3-amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl)-3-(2-(((1,1-dimethylethyl)amino)carbonyl)amino)-3,3-dimethyl-1-oxobutyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo(3.1.0)hexan-2-carboxamide" [Supplementary Concept]) OR ("boceprevir"[Text Word]) OR ("victrelis"[Text Word]) OR ("Sch 503034"[Text Word]) OR ("Sch503034"[Text Word]) OR ("Sch-503034"[Text Word])) AND (("Hepatitis C"[Mesh]) OR ("Parenterally-Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis"[Text Word]) OR ("Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis"[Text Word]) OR ("PT-NANBH"[Text Word]) OR ("Hepatitis, Viral, Non-A, Non-B, Parenterally-Transmitted"[Text Word]))	857	18/01/2022
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	(((((((((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type])])))	348	18/01/2022
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	boceprevir   Hepatitis C	73	18/01/2022

## Results – Boceprevir for hepatitis C

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	05/10/2007	Zhang J, Gupta S, Rouzier R, et al. Single dose pharmacokinetics of a novel hepatitis C protease inhibitor, SCH 503034, in an oral capsule formulation. Hepatology. 42 (Suppl. 1): 535, No. 4, Oct 2005. <a href="https://doi.org/10.1002/hep.20926">https://doi.org/10.1002/hep.20926</a>
Publication of phase II clinical trial results	01/01/2008	Schiff E, Poordad E, Jacobson I, et al. Boceprevir (B) combination therapy in null responders (NR): response dependent on interferon responsiveness. J Hepatol 2008;48:S46. <a href="https://doi.org/10.1016/S0168-8278(08)60106-3">https://doi.org/10.1016/S0168-8278(08)60106-3</a>

Publication of phase III clinical trial results	31/03/2011	Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R; HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011 Mar 31;364(13):1207-17. doi: 10.1056/NEJMoa1009482. PMID: 21449784; PMCID: PMC3153125.  Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011 Mar 31;364(13):1195-206. doi: 10.1056/NEJMoa1010494. PMID: 21449783; PMCID: PMC3766849.
Publication of systematic review	15/03/2012	Lee LY, Tong CY, Wong T, Wilkinson M. New therapies for chronic hepatitis C infection: a systematic review of evidence from clinical trials. Int J Clin Pract. 2012 Apr;66(4):342-55. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02895.x. PMID: 22420497.

## Estratégias de buscas - Certolizumabe para artrite reumatoide

Marcador	Base	Estratégia	Resultados	Data da busca
Publicações dos resultados dos ensaios clínicos de fase I, II e III.	MEDLINE (via PubMed)	((("Certolizumab Pegol"[MeSH Terms] OR "Cimzia"[Title/Abstract]) OR "CDP870"[Title/Abstract]) AND (((("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR "Rheumatoid Arthritis"[Title/Abstract]) OR "Arthritis"[MeSH Terms]) OR "Arthritis"[Title/Abstract]))	685	14/05/2020
Publicação de revisões sistemáticas	MEDLINE (via PubMed)	(((((certolizumab pegol[MeSH Terms]) OR ("Certolizumab"[Title/Abstract]) OR ("Certolizumab pegol"[Title/Abstract]) OR ("Cimzia"[Title/Abstract]) OR ("CDP870"[Title/Abstract])) AND (((("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR "Rheumatoid Arthritis"[Title/Abstract]) OR "Arthritis"[MeSH Terms]) OR "Arthritis"[Title/Abstract]))) AND (((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type]))	271	14/05/2020
Registros de ensaios clínicos de fase I, II e III.	ClinicalTrials.gov	certolizumab   Arthritis, Rheumatoid	85	14/05/2020

## Resultados – Certolizumabe para artrite reumatoide

Marcador	Data	Referência
Publicação resultado Fase I	Não encontrada	Não encontrada
Publicação resultado Fase II	01/10/2002	Choy EH, Hazleman B, Smith M, et al. Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. Rheumatology (Oxford). 2002;41(10):1133-1137. doi:10.1093/rheumatology/41.10.1133

Publicação resultado Fase III	30/10/2008	Keystone E, Heijde Dv, Mason D Jr, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study [published correction appears in Arthritis Rheum. 2009 May;60(5):1249]. Arthritis Rheum. 2008;58(11):3319-3329. doi:10.1002/art.23964
Publicação revisão sistemática	06/05/2010	Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA [published correction appears in Ann Rheum Dis. 2011 Aug;70(8):1519]. Ann Rheum Dis. 2010;69(6):976-986. doi:10.1136/ard.2009.126573

## Search strategies – Certolizumab for Crohn disease

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("Certolizumab Pegol"[Mesh]) OR ("Certolizumab Pegol"[Text Word]) OR ("Certolizumab"[Text Word]) OR ("Cimzia"[Text Word]) OR ("CDP870"[Text Word]) OR ("CDP 870"[Text Word])) AND (("Crohn Disease"[Mesh]) OR ("Crohn Disease"[Text Word]) OR ("Crohn's Enteritis"[Text Word]) OR ("Regional Enteritis"[Text Word]) OR ("Crohn's Disease"[Text Word]) OR ("Crohns Disease"[Text Word]) OR ("Inflammatory Bowel Disease 1"[Text Word]) OR ("Enteritis, Granulomatous"[Text Word]) OR ("Granulomatous Enteritis"[Text Word]) OR ("Enteritis, Regional"[Text Word]) OR ("Ileocolitis"[Text Word]) OR ("Colitis, Granulomatous"[Text Word]) OR ("Granulomatous Colitis"[Text Word]) OR ("Ileitis, Terminal"[Text Word]) OR ("Terminal Ileitis"[Text Word]) OR ("Ileitis, Regional"[Text Word]) OR ("Regional Ileitides"[Text Word]) OR ("Regional Ileitis"[Text Word]))	430	07/01/2022
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((("Certolizumab Pegol"[Mesh]) OR ("Certolizumab Pegol"[Text Word]) OR ("Certolizumab"[Text Word]) OR ("Cimzia"[Text Word]) OR ("CDP870"[Text Word]) OR ("CDP 870"[Text Word])) AND (("Crohn Disease"[Mesh]) OR ("Crohn Disease"[Text Word]) OR ("Crohn's Enteritis"[Text Word]) OR ("Regional Enteritis"[Text Word]) OR ("Crohn's Disease"[Text Word]) OR ("Crohns Disease"[Text Word]) OR ("Inflammatory Bowel Disease 1"[Text Word]) OR ("Enteritis, Granulomatous"[Text Word]) OR ("Granulomatous Enteritis"[Text Word]) OR ("Enteritis, Regional"[Text Word]) OR ("Ileocolitis"[Text Word]) OR ("Colitis, Granulomatous"[Text Word]) OR ("Granulomatous Colitis"[Text Word]) OR ("Ileitis, Terminal"[Text Word]) OR ("Terminal Ileitis"[Text Word]) OR ("Ileitis, Regional"[Text Word]) OR ("Regional Ileitides"[Text Word]) OR ("Regional Ileitis"[Text Word])))) AND (((("Systematic Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic	209	07/01/2022

		Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type])))		
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	certolizumab   Crohn Disease	49	07/01/2022

## Results – Certolizumab for Crohn disease

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	Não encontrada	Não encontrado
Publication of phase II clinical trial results	06/12/2004	Winter TA, Wright J, Ghosh S, Jahnsen J, Innes A, Round P. Intravenous CDP870, a PEGylated Fab' fragment of a humanized antitumour necrosis factor antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: an exploratory study. Aliment Pharmacol Ther. 2004 Dec;20(11-12):1337-46. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02285.x. PMID: 15606396.
Publication of phase III clinical trial results	19/07/2007	Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S; PRECISE 1 Study Investigators. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):228-38. doi: 10.1056/NEJMoa067594. PMID: 17634458.
Publication of systematic review	23/01/2008	Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD006893. doi: 10.1002/14651858.CD006893. PMID: 18254120.

## Search strategies – Certolizumab for axial spondyloarthritis

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("Certolizumab Pegol"[Mesh]) OR ("Certolizumab Pegol"[Text Word]) OR ("Certolizumab"[Text Word]) OR ("Cimzia"[Text Word]) OR ("CDP870"[Text Word]) OR ("CDP 870"[Text Word]))) AND ((("Axial Spondyloarthritis"[Mesh]) OR ("Axial Spondyloarthritis"[Text Word]) OR ("Spondyloarthritis, Axial"[Text Word]) OR ("Spondyloarthritis, Axial"[Text Word]) OR ("AxSpA"[Text Word]) OR ("Spondyloarthritis"[Text Word])))	139	27/01/2022
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((("Certolizumab Pegol"[Mesh]) OR ("Certolizumab Pegol"[Text Word]) OR ("Certolizumab"[Text Word]) OR ("Cimzia"[Text Word]) OR ("CDP870"[Text Word]) OR ("CDP 870"[Text Word]))) AND ((("Axial Spondyloarthritis"[Mesh]) OR ("Axial Spondyloarthritis"[Text Word]) OR ("Spondyloarthritis, Axial"[Text Word]) OR ("Spondyloarthritis, Axial"[Text Word]) OR ("AxSpA"[Text Word]) OR ("Spondyloarthritis"[Text Word]))) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type])))	44	27/01/2022
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	certolizumab   Spondyloarthritis	25	27/01/2022

## Results – Certolizumab for axial spondyloarthritis

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	Not found	Not found
Publication of phase II clinical trial results	Not found	Not found
Publication of phase III clinical trial results	06/09/2013	Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, Reveille JD, Rudwaleit M, van der Heijde D, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2014 Jan;73(1):39-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204231. Epub 2013 Sep 6. PMID: 24013647; PMCID: PMC3888598.
Publication of systematic review	09/04/2014	Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF $\alpha$ blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2015 Jun;74(6):1241-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205322. Epub 2014 Apr 9. PMID: 24718959.

## Search strategies – Certolizumab for psoriatic arthritis

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("Certolizumab Pegol"[Mesh]) OR ("Certolizumab Pegol"[Text Word]) OR ("Certolizumab"[Text Word]) OR ("Cimzia"[Text Word]) OR ("CDP870"[Text Word]) OR ("CDP 870"[Text Word]))) AND (("Arthritis, Psoriatic"[Mesh]) OR ("Psoriasis, Arthritic"[Text Word]) OR ("Arthritic Psoriasis"[Text Word]) OR ("Psoriatic Arthritis"[Text Word]) OR ("Psoriasis Arthropathica"[Text Word]) OR ("Psoriatic Arthropathy"[Text Word]) OR ("Arthropathies, Psoriatic"[Text Word]) OR ("Arthropathy, Psoriatic"[Text Word]) OR ("Psoriatic Arthropathies"[Text Word]))	218	27/01/2022
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((("Certolizumab Pegol"[Mesh]) OR ("Certolizumab Pegol"[Text Word]) OR ("Certolizumab"[Text Word]) OR ("Cimzia"[Text Word]) OR ("CDP870"[Text Word]) OR ("CDP 870"[Text Word]))) AND (("Arthritis, Psoriatic"[Mesh]) OR ("Psoriasis, Arthritic"[Text Word]) OR ("Arthritic Psoriasis"[Text Word]) OR ("Psoriatic Arthritis"[Text Word]) OR ("Psoriasis Arthropathica"[Text Word]) OR ("Psoriatic Arthropathy"[Text Word]) OR ("Arthropathies, Psoriatic"[Text Word]) OR ("Arthropathy, Psoriatic"[Text Word]) OR ("Psoriatic Arthropathies"[Text Word]))) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type])))	95	27/01/2022
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	certolizumab   Psoriatic Arthritis	16	27/01/2022

## Results – Certolizumab for psoriatic arthritis

Marker event	Date	Reference
--------------	------	-----------

Publication of phase I clinical trial results	Not found	Not found
Publication of phase II clinical trial results	Not found	Not found
Publication of phase III clinical trial results	13/08/2013	Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, Woltering F, Stach C, Hoepken B, Arledge T, van der Heijde D. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). <i>Ann Rheum Dis</i> . 2014 Jan;73(1):48-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203696. Epub 2013 Aug 13. PMID: 23942868; PMCID: PMC3888622.
Publication of systematic review	27/10/2014	Behrens F, Cañete JD, Olivieri I, van Kuijk AW, McHugh N, Combe B. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2015 May;54(5):915-26. doi: 10.1093/rheumatology/keu415. Epub 2014 Oct 27. PMID: 25349441.

## Search strategies – Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("Cinacalcet"[Mesh]) OR ("Cinacalcet"[Text Word]) OR ("Cinacalcet Hydrochloride"[Text Word]) OR ("Alpha-methyl-N-(3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)propyl)-1-naphthalenemethanamine, (alphaR)-hydrochloride"[Text Word]) OR ("Sensipar"[Text Word]) OR ("AMG 073"[Text Word]) OR ("KRN 1493"[Text Word]) OR ("AMG073"[Text Word])) AND ("Hyperparathyroidism, Secondary"[Mesh]) OR (Secondary Hyperparathyroidism"[Text Word]) OR (Hyperparathyroidisms, Secondary"[Text Word]) OR ("Secondary Hyperparathyroidisms"[Text Word]))	631	06/02/2022
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((("Cinacalcet"[Mesh]) OR ("Cinacalcet"[Text Word]) OR ("Cinacalcet Hydrochloride"[Text Word]) OR ("Alpha-methyl-N-(3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)propyl)-1-naphthalenemethanamine, (alphaR)-hydrochloride"[Text Word]) OR ("Sensipar"[Text Word]) OR ("AMG 073"[Text Word]) OR ("KRN 1493"[Text Word]) OR ("AMG073"[Text Word])) AND ("Hyperparathyroidism, Secondary"[Mesh]) OR (Secondary Hyperparathyroidism"[Text Word]) OR (Hyperparathyroidisms, Secondary"[Text Word]) OR ("Secondary Hyperparathyroidisms"[Text Word]))) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type])))	164	06/02/2022
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	Cinacalcet   Secondary Hyperparathyroidism	52	06/02/2022

## Results – Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism

Marker event	Date	Reference
--------------	------	-----------

Publication of phase I clinical trial results	20/11/1997	Silverberg SJ, Bone HG 3rd, Marriott TB, Locker FG, Thys-Jacobs S, Dziem G, Kaatz S, Sanguinetti EL, Bilezikian JP. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. N Engl J Med. 1997 Nov 20;337(21):1506-10. doi: 10.1056/NEJM199711203372104. PMID: 9366582.
Publication of phase II clinical trial results	01/07/2000	Goodman WG, Frazao JM, Goodkin DA, Turner SA, Liu W, Coburn JW. A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2000 Jul;58(1):436-45. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00183.x. PMID: 10886592.
Publication of phase III clinical trial results	08/04/2004	Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, Hercz G, Cunningham J, Abu-Alfa AK, Messa P, Coyne DW, Locatelli F, Cohen RM, Evenepoel P, Moe SM, Fournier A, Braun J, McCary LC, Zani VJ, Olson KA, Drüeke TB, Goodman WG. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. N Engl J Med. 2004 Apr 8;350(15):1516-25. doi: 10.1056/NEJMoa031633. PMID: 15071126.
Publication of systematic review	18/10/2006	Strippoli GF, Tong A, Palmer SC, Elder G, Craig JC. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct 18;(4):CD006254. doi: 10.1002/14651858.CD006254. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2014;12:CD006254. PMID: 17054287.

## Estratégias de buscas - Tofacitinibe para artrite reumatoide

Marcador	Base	Estratégia	Resultados	Data da busca
Publicações dos resultados dos ensaios clínicos de fase I, II e III	MEDLINE (via PubMed)	((((tofacitinib [Supplementary Concept]) OR ("tasocitinib"[Text Word]) OR ("tofacitinib citrate"[Text Word]) OR ("Xeljanz"[Text Word]) OR ("CP 690,550"[Text Word]) OR ("CP690550"[Text Word]) OR ("CP-690550"[Text Word]) OR ("CP 690550"[Text Word]) OR ("CP-690,550"[Text Word]))) AND (((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) OR ("Rheumatoid Arthritis"[Text Word]) OR ("Arthritis"[Text Word]))))	546	16/12/2021
Publicação de revisões sistemáticas	MEDLINE (via PubMed)	(((((tofacitinib [Supplementary Concept]) OR ("tasocitinib"[Text Word]) OR ("tofacitinib citrate"[Text Word]) OR ("Xeljanz"[Text Word]) OR ("CP 690,550"[Text Word]) OR ("CP690550"[Text Word]) OR ("CP-690550"[Text Word]) OR ("CP 690550"[Text Word]) OR ("CP-690,550"[Text Word]))) AND (((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) OR ("Rheumatoid Arthritis"[Text Word]) OR ("Arthritis"[Text Word])))) AND (((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type])))	153	
Registros de ensaios clínicos de fase I, II e III	ClinicalTrials.gov	tofacitinib   Rheumatoid Arthritis	86	16/12/2021

## Estratégias de buscas - Tofacitinibe para artrite reumatoide

Marcador	Data	Referência
----------	------	------------

Publicação resultado Fase I	21/01/2010	Cohen S, Zwillich SH, Chow V, Labadie RR, Wilkinson B. Co-administration of the JAK inhibitor CP-690,550 and methotrexate is well tolerated in patients with rheumatoid arthritis without need for dose adjustment. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2010 Feb;69(2):143-51. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03570.x. PMID: 20233177; PMCID: PMC2824475.
Publicação resultado Fase II	29/06/2009	Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, Coombs JH, Fletcher MP, Gruben D, Krishnaswami S, Burgos-Vargas R, Wilkinson B, Zerbini CA, Zwillich SH. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. <i>Arthritis Rheum.</i> 2009 Jul;60(7):1895-905. doi: 10.1002/art.24567. Erratum in: <i>Arthritis Rheum.</i> 2012 May;64(5):1487. PMID: 19565475.
Publicação resultado Fase III	09/08/2012	Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, Gruben D, Wallenstein GV, Zwillich SH, Kanik KS; ORAL Solo Investigators. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. <i>N Engl J Med.</i> 2012 Aug 9;367(6):495-507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071. PMID: 22873530.  van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Meijide JA, Wagner S, Forejtova S, Zwillich SH, Gruben D, Koncz T, Wallenstein GV, Krishnaswami S, Bradley JD, Wilkinson B; ORAL Standard Investigators. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. <i>N Engl J Med.</i> 2012 Aug 9;367(6):508-19. doi: 10.1056/NEJMoa1112072. Erratum in: <i>N Engl J Med.</i> 2013 Jul 18;369(3):293. PMID: 22873531.
Publicação revisão sistemática	23/07/2013	Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. <i>Clin Rheumatol.</i> 2013 Oct;32(10):1415-24. doi: 10.1007/s10067-013-2329-9. Epub 2013 Jul 23. PMID: 23877486; PMCID: PMC3778229.

## Search strategies – Clozapine for psychotic disorders in Parkinson disease

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("Clozapine"[Mesh]) OR ("Clozapine"[Text Word]) OR ("Clozaril"[Text Word]) OR ("Leponex"[Text Word])) AND (("Parkinson Disease"[Mesh]) OR (Parkinson Disease"[Text Word]) OR (Idiopathic Parkinson's Disease"[Text Word]) OR ("Lewy Body Parkinson's Disease"[Text Word]) OR ("Parkinson's Disease, Idiopathic"[Text Word]) OR ("Parkinson's Disease, Lewy Body"[Text Word]) OR ("Parkinson Disease, Idiopathic"[Text Word]) OR ("Parkinson's Disease"[Text Word]) OR ("Idiopathic Parkinson Disease"[Text Word]) OR ("Lewy Body Parkinson Disease"[Text Word]) OR ("Primary Parkinsonism"[Text Word]) OR ("Parkinsonism, Primary"[Text Word]) OR ("Paralysis Agitans"[Text Word]))	451	04/02/2022

Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((("Clozapine"[Mesh]) OR ("Clozapine"[Text Word]) OR ("Clozaril"[Text Word]) OR ("Leponex"[Text Word])) AND (("Parkinson Disease"[Mesh]) OR (Parkinson Disease"[Text Word]) OR (Idiopathic Parkinson's Disease"[Text Word]) OR ("Lewy Body Parkinson's Disease"[Text Word]) OR ("Parkinson's Disease, Idiopathic"[Text Word]) OR ("Parkinson's Disease, Lewy Body"[Text Word]) OR ("Parkinson Disease, Idiopathic"[Text Word]) OR ("Parkinson's Disease"[Text Word]) OR ("Idiopathic Parkinson Disease"[Text Word]) OR ("Lewy Body Parkinson Disease"[Text Word]) OR ("Primary Parkinsonism"[Text Word]) OR ("Parkinsonism, Primary"[Text Word]) OR ("Paralysis Agitans"[Text Word]))) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type])))))))	177	04/02/2022
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	clozapine   Parkinson Disease	3	04/02/2022

## Results – Clozapine for psychotic disorders in Parkinson disease

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	15/10/1987	Choc MG, Lehr RG, Hsuan F, Honigfeld G, Smith HT, Borison R, Volavka J. Multiple-dose pharmacokinetics of clozapine in patients. <i>Pharm Res.</i> 1987 Oct;4(5):402-5. doi: 10.1023/a:1016434312388. PMID: 3508549.
Publication of phase II clinical trial results	11/03/1999	Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. <i>N Engl J Med.</i> 1999 Mar 11;340(10):757-63. doi: 10.1056/NEJM199903113401003. PMID: 10072410.
Publication of phase III clinical trial results	16/04/2004	Pollak P, Tison F, Rascol O, Destée A, Péré JJ, Senard JM, Durif F, Bourdeix I. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2004 May;75(5):689-95. doi: 10.1136/jnnp.2003.029868. PMID: 15090561; PMCID: PMC1763590.
Publication of systematic review	27/10/2006	Frieling H, Hillemacher T, Ziegenbein M, Neundörfer B, Bleich S. Treating dopamimetic psychosis in Parkinson's disease: structured review and meta-analysis. <i>Eur Neuropsychopharmacol.</i> 2007 Feb;17(3):165-71. doi: 10.1016/j.euroneuro.2006.08.007. Epub 2006 Oct 27. PMID: 17070675.

## Search strategies – Daclatasvir for hepatitis C

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
--------------	-------------	-----------------	--------	-------------

Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((daclatasvir [Supplementary Concept]) OR ("daclatasvir"[Text Word]) OR ("carbamic acid, N,N'-((1,1'-biphenyl)-4,4'-diylbis(1H-imidazole-5,2-diyl-(2S)-2,1-pyrrolidinediyl((1S)-1-(1-methylethyl)-2-oxo-2,1-ethanediy)))bis-, C,C'-dimethyl ester"[Text Word]) OR ("daclatasvir dihydrochloride"[Text Word]) OR ("Daklinza"[Text Word]) OR ("BMS-790052"[Text Word]) OR ("BMS-790052-05"[Text Word])) AND (((("Hepatitis C"[Mesh]) OR ("Parenterally-Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis"[Text Word]) OR ("Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis"[Text Word]) OR ("PT-NANBH"[Text Word]) OR ("Hepatitis, Viral, Non-A, Non-B, Parenterally-Transmitted"[Text Word]))))	939	26/01/2022
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((("daclatasvir [Supplementary Concept]) OR ("daclatasvir"[Text Word]) OR ("carbamic acid, N,N'-((1,1'-biphenyl)-4,4'-diylbis(1H-imidazole-5,2-diyl-(2S)-2,1-pyrrolidinediyl((1S)-1-(1-methylethyl)-2-oxo-2,1-ethanediy)))bis-, C,C'-dimethyl ester"[Text Word]) OR ("daclatasvir dihydrochloride"[Text Word]) OR ("Daklinza"[Text Word]) OR ("BMS-790052"[Text Word]) OR ("BMS-790052-05"[Text Word])) AND (((("Hepatitis C"[Mesh]) OR ("Parenterally-Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis"[Text Word]) OR ("Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis"[Text Word]) OR ("PT-NANBH"[Text Word]) OR ("Hepatitis, Viral, Non-A, Non-B, Parenterally-Transmitted"[Text Word])))) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type])))))))	172	26/01/2022
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	daclatasvir   Hepatitis C	174	26/01/2022

## Results – Daclatasvir for hepatitis C

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	02/12/2011	Nettles RE, Gao M, Bifano M, Chung E, Persson A, Marbury TC, Goldwater R, DeMicco MP, Rodriguez-Torres M, Vutikullird A, Fuentes E, Lawitz E, Lopez-Talavera JC, Grasela DM. Multiple ascending dose study of BMS-790052, a nonstructural protein 5A replication complex inhibitor, in patients infected with hepatitis C virus genotype 1. <i>Hepatology</i> . 2011 Dec;54(6):1956-65. doi: 10.1002/hep.24609. PMID: 21837752.
Publication of phase II clinical trial results	19/01/2012	Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, Martorell C, Everson GT, Ghalib R, Reindollar R, Rustgi V, McPhee F, Wind-Rotolo M, Persson A, Zhu K, Dimitrova DI, Eley T, Guo T, Grasela DM, Pasquinelli C. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. <i>N Engl J Med</i> . 2012 Jan 19;366(3):216-24. doi: 10.1056/NEJMoa1104430. PMID: 22256805.
Publication of phase III clinical trial results	01/04/2014	Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ido A, Yamamoto K, Takaguchi K, Izumi N, Koike K, Takehara T, Kawada N, Sata M, Miyagoshi H, Eley T, McPhee F, Damokosh A, Ishikawa H, Hughes E. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. <i>Hepatology</i> . 2014 Jun;59(6):2083-91. doi: 10.1002/hep.27113. Epub 2014 Apr 1. PMID: 24604476; PMCID: PMC4315868.

Publication of systematic review	31/12/2015	Suwanthawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, Thakkinstian A, Teerawattananon Y. Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naïve Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLoS One. 2015 Dec 31;10(12):e0145953. doi: 10.1371/journal.pone.0145953. PMID: 26720298; PMCID: PMC4701000.
----------------------------------	------------	--

## Estratégias de buscas – Dolutegravir para HIV

Marcador	Base	Estratégia	Resultados	Data da busca
Publicações dos resultados dos ensaios clínicos de fase I, II e III	MEDLINE (via PubMed)	(((((("dolutegravir" [Supplementary Concept]) OR ("dolutegravir"[Text Word])) OR ("dolutegravir sodium"[Text Word])) OR ("S-GSK1349572"[Text Word])) OR ("GSK-1349572"[Text Word])) OR ("Tivicay"[Text Word])) OR ("GSK1349572"[Text Word])) OR ("S/GSK1349572"[Text Word])) AND ((((((("HIV Infections"[Mesh]) OR ("HIV Infection"[Text Word])) OR ("HIV Infections"[Text Word])) OR ("Human Immunodeficiency Virus"[Text Word])) OR ("Acquired Immunodeficiency Syndrome"[Mesh])) OR ("Acquired Immunodeficiency Syndrome"[Text Word])) OR ("Acquired Immune Deficiency Syndrome"[Text Word])))) OR ("HIV"[Text Word]))	1061	03/06/2020
Publicação de revisões sistemáticas	MEDLINE (via PubMed)	(((((("dolutegravir" [Supplementary Concept]) OR ("dolutegravir"[Text Word])) OR ("dolutegravir sodium"[Text Word])) OR ("S-GSK1349572"[Text Word])) OR ("GSK-1349572"[Text Word])) OR ("Tivicay"[Text Word])) OR ("GSK1349572"[Text Word])) OR ("S/GSK1349572"[Text Word])) AND ((((((("HIV Infections"[Mesh]) OR ("HIV Infection"[Text Word])) OR ("HIV Infections"[Text Word])) OR ("Human Immunodeficiency Virus"[Text Word])) OR ("Acquired Immunodeficiency Syndrome"[Mesh])) OR ("Acquired Immunodeficiency Syndrome"[Text Word])) OR ("Acquired Immune Deficiency Syndrome"[Text Word])))) OR ("HIV"[Text Word])) AND (review[Filter] OR systematicreviews[Filter])) AND ((((((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type])))) AND (review[Filter] OR systematicreviews[Filter]))	210	03/06/2020
Registros de ensaios clínicos de fase I, II e III	ClinicalTrials.gov	"dolutegravir" OR "S-GSK1349572"	238	06/06/2020

## Estratégias de buscas - Dolutegravir para HIV

Marcador	Data	Referência
----------	------	------------

Publicação resultado Fase I	02/11/2009	Min S, Song I, Borland J, Chen S, Lou Y, Fujiwara T, Piscitelli SC. Pharmacokinetics and safety of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor, in healthy volunteers. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2010 Jan;54(1):254-8. doi: 10.1128/AAC.00842-09. Epub 2009 Nov 2. PMID: 19884365; PMCID: PMC2798521.
Publicação resultado Fase II	10/09/2011	Min, Sherenea; Sloan, Louisb; DeJesus, Edwinc; Hawkins, Trevord; McCurdy, Lewise; Song, Ivya; Stroder, Richarda; Chen, Shuguanga; Underwood, Marka; Fujiwara, Tamiof; Piscitelli, Stepheana; Lalezari, Jayg Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults, <i>AIDS</i> : September 10, 2011 - Volume 25 - Issue 14 - p 1737-1745 doi: 10.1097/QAD.0b013e32834a1dd9
Publicação resultado Fase III	08/01/2013	Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, Bloch M, Podzamczar D, Pokrovsky V, Pulido F, Almond S, Margolis D, Brennan C, Min S; SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. <i>Lancet.</i> 2013 Mar 2;381(9868):735-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61853-4. Epub 2013 Jan 8. PMID: 23306000.
Publicação revisão sistemática	09/01/2013	Messiaen P, Wensing AM, Fun A, Nijhuis M, Brusselsaers N, Vandekerckhove L. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. <i>PLoS One.</i> 2013;8(1):e52562. doi: 10.1371/journal.pone.0052562. Epub 2013 Jan 9. PMID: 23341902; PMCID: PMC3541389.

## Search strategies – Enoxaparin for venous thromboembolism

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("Enoxaparin"[Mesh]) OR ("Enoxaparin"[Text Word]) OR ("Enoxaparine"[Text Word]) OR ("PK-10,169"[Text Word]) OR ("PK 10,169"[Text Word]) OR ("PK10,169"[Text Word]) OR ("PK-10169"[Text Word]) OR ("PK 10169"[Text Word]) OR ("PK10169"[Text Word]) OR ("EMT-967"[Text Word]) OR ("EMT967"[Text Word]) OR ("Lovenox"[Text Word]) OR ("Clexane"[Text Word]) OR ("EMT-966"[Text Word]) OR ("EMT 966"[Text Word]) OR ("EMT966"[Text Word])) AND (("Venous Thromboembolism"[Mesh]) OR ("Venous Thromboembolism"[Text Word]) OR ("Thromboembolism"[Text Word]))	2068	24/01/2022
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((("Enoxaparin"[Mesh]) OR ("Enoxaparin"[Text Word]) OR ("Enoxaparine"[Text Word]) OR ("PK-10,169"[Text Word]) OR ("PK 10,169"[Text Word]) OR ("PK10,169"[Text Word]) OR ("PK-10169"[Text Word]) OR ("PK 10169"[Text Word]) OR ("PK10169"[Text Word]) OR ("EMT-967"[Text Word]) OR ("EMT 967"[Text Word]) OR ("EMT967"[Text Word]) OR ("Lovenox"[Text Word]) OR ("Clexane"[Text Word]) OR ("EMT-966"[Text Word]) OR ("EMT 966"[Text Word]) OR ("EMT966"[Text Word])) AND (("Venous Thromboembolism"[Mesh]) OR ("Venous Thromboembolism"[Text Word]) OR ("Thromboembolism"[Text Word])) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH	405	24/01/2022

		Terms] OR "Systematic Review"[Publication Type]))))))		
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	enoxaparin   thromboembolism	145	24/01/2022

## Results – Enoxaparin for venous thromboembolism

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	01/09/1985	Bara L, Billaud E, Gramond G, Kher A, Samama M. Comparative pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (PK 10 169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration. <i>Thromb Res.</i> 1985 Sep 1;39(5):631-6. doi: 10.1016/0049-3848(85)90244-0. PMID: 4082105.
Publication of phase II clinical trial results	09/10/1986	Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ, Andrew M, Hull RD, Gent M. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. <i>N Engl J Med.</i> 1986 Oct 9;315(15):925-9. doi: 10.1056/NEJM198610093151503. PMID: 3531851.
Publication of phase III clinical trial results	01/04/1991	Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Leclerc J, Powers PJ, Jay RM, Neemeh J. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery. A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. <i>Ann Intern Med.</i> 1991 Apr 1;114(7):545-51. doi: 10.7326/0003-4819-114-7-545. PMID: 1848054.
Publication of systematic review	15/09/2004	Nijkeuter M, Huisman MV. Pentasaccharides in the prophylaxis and treatment of venous thromboembolism: a systematic review. <i>Curr Opin Pulm Med.</i> 2004 Sep;10(5):338-44. doi: 10.1097/01.mcp.0000136901.80029.37. PMID: 15316429.

## Search strategies – Etanercept for psoriasis

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	(("Etanercept"[Mesh]) OR ("Etanercept"[Text Word]) OR ("TNFR-Fc Fusion Protein"[Text Word]) OR ("Fusion Protein, TNFR-Fc"[Text Word]) OR ("TNFR Fc Fusion Protein"[Text Word]) OR ("TNR 001"[Text Word]) OR ("TNT Receptor Fusion Protein"[Text Word]) OR ("TNTR-Fc"[Text Word]) OR ("TNR-001"[Text Word]) OR ("TNR001"[Text Word]) OR ("Etanercept-szszs"[Text Word]) OR ("TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein"[Text Word]) OR ("TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein"[Text Word]) OR ("Erelzi"[Text Word]) OR ("Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein"[Text Word]) OR ("Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein"[Text Word]) OR ("Enbrel"[Text Word])) AND ("Psoriasis"[Mesh]) OR ("Psoriasis"[Text Word]) OR ("Psoriasis"[Text Word]) OR ("Pustulosis of Palms and Soles"[Text Word]) OR ("Pustulosis Palmaris et Plantaris"[Text Word]) OR ("Palmoplantaris Pustulosis"[Text Word]) OR ("Pustular Psoriasis of Palms and Soles"[Text Word]))	53729	17/02/2022

Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((("Etanercept"[Mesh]) OR ("Etanercept"[Text Word]) OR ("TNFR-Fc Fusion Protein"[Text Word]) OR ("Fusion Protein, TNFR-Fc"[Text Word]) OR ("TNFR Fc Fusion Protein"[Text Word]) OR ("TNR 001"[Text Word]) OR ("TNT Receptor Fusion Protein"[Text Word]) OR ("TNTR-Fc"[Text Word]) OR ("TNR-001"[Text Word]) OR ("TNR001"[Text Word]) OR ("Etanercept-szszs"[Text Word]) OR ("TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein"[Text Word]) OR ("TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein"[Text Word]) OR ("Erelzi"[Text Word]) OR ("Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein"[Text Word]) OR ("Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein"[Text Word]) OR ("Enbrel"[Text Word])) AND ("Psoriasis"[Mesh]) OR ("Psoriasis"[Text Word]) OR ("Psoriasis"[Text Word]) OR ("Pustulosis of Palms and Soles"[Text Word]) OR ("Pustulosis Palmaris et Plantaris"[Text Word]) OR ("Palmoplantaris Pustulosis"[Text Word]) OR ("Pustular Psoriasis of Palms and Soles"[Text Word]))) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type])))	9775	17/02/2022
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	etanercept   psoriasis	139	17/02/2022

## Results – Etanercept for psoriasis

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	01/02/2000	Korth-Bradley JM, Rubin AS, Hanna RK, Simcoe DK, Lebsack ME. The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers. <i>Ann Pharmacother.</i> 2000 Feb;34(2):161-4. doi: 10.1345/aph.19126. PMID: 10676822.
Publication of phase II clinical trial results	15/12/2003	Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, Gaspari AA, Ling M, Weinstein GD, Nayak A, Gordon KB, Zitnik R. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. <i>Arch Dermatol.</i> 2003 Dec;139(12):1627-32; discussion 1632. doi: 10.1001/archderm.139.12.1627. PMID: 14676082.
Publication of phase III clinical trial results	20/11/2003	Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB; Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. <i>N Engl J Med.</i> 2003 Nov 20;349(21):2014-22. doi: 10.1056/NEJMoa030409. PMID: 14627786.
Publication of systematic review	15/05/2006	Boehncke WH, Prinz J, Gottlieb AB. Biologic therapies for psoriasis. A systematic review. <i>J Rheumatol.</i> 2006 Jul;33(7):1447-51. Epub 2006 May 15. PMID: 16724367.

## Search strategies – Everolimus for liver transplantation

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
--------------	-------------	-----------------	--------	-------------

Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("Everolimus"[Mesh]) OR ("Everolimus"[Text Word]) OR ("SDZ RAD"[Text Word]) OR ("RAD, SDZ"[Text Word]) OR ("SDZ-RAD"[Text Word]) OR ("40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin"[Text Word]) OR ("RAD 001"[Text Word]) OR ("001, RAD"[Text Word]) OR ("RAD001"[Text Word]) OR ("Certican"[Text Word]) OR ("Afinitor"[Text Word])) AND (("Liver Transplantation"[Mesh]) OR ("Liver Transplantation"[Text Word]) OR ("Grafting, Liver"[Text Word]) OR ("Liver Grafting"[Text Word]) OR ("Transplantation, Liver"[Text Word]) OR ("Liver Transplantations"[Text Word]) OR ("Liver Transplant"[Text Word]) OR ("Liver Transplants"[Text Word]) OR ("Transplant, Liver"[Text Word]) OR ("Hepatic Transplantation"[Text Word]) OR ("Hepatic Transplantations"[Text Word]) OR ("Transplantation, Hepatic"[Text Word]))	295	13/01/2022
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((("Everolimus"[Mesh]) OR ("Everolimus"[Text Word]) OR ("SDZ RAD"[Text Word]) OR ("RAD, SDZ"[Text Word]) OR ("SDZ-RAD"[Text Word]) OR ("40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin"[Text Word]) OR ("RAD 001"[Text Word]) OR ("001, RAD"[Text Word]) OR ("RAD001"[Text Word]) OR ("Certican"[Text Word]) OR ("Afinitor"[Text Word])) AND (("Liver Transplantation"[Mesh]) OR ("Liver Transplantation"[Text Word]) OR ("Grafting, Liver"[Text Word]) OR ("Liver Grafting"[Text Word]) OR ("Transplantation, Liver"[Text Word]) OR ("Liver Transplantations"[Text Word]) OR ("Liver Transplant"[Text Word]) OR ("Liver Transplants"[Text Word]) OR ("Transplant, Liver"[Text Word]) OR ("Hepatic Transplantation"[Text Word]) OR ("Hepatic Transplantations"[Text Word]) OR ("Transplantation, Hepatic"[Text Word]))) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type])))	75	13/01/2022
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	"everolimus" OR "SDZ RAD" OR "Certican" OR "RAD001"   Liver Transplant	35	13/01/2022

## Results – Everolimus for liver transplantation

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	27/10/1999	Kahan BD, Wong RL, Carter C, Katz SH, Von Fellenberg J, Van Buren CT, Appel-Dingemanse S. A phase I study of a 4-week course of SDZ-RAD (RAD) quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients. <i>Transplantation</i> . 1999 Oct 27;68(8):1100-6. doi: 10.1097/00007890-199910270-00007. PMID: 10551636.
Publication of phase II clinical trial results	05/04/2006	Levy G, Schmidli H, Punch J, Tuttle-Newhall E, Mayer D, Neuhaus P, Samuel D, Nashan B, Klemptner J, Langnas A, Calmus Y, Rogiers X, Abecassis M, Freeman R, Sloof M, Roberts J, Fischer L. Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in de novo liver transplant recipients: 12- and 36-month results. <i>Liver Transpl</i> . 2006 Nov;12(11):1640-8. doi: 10.1002/lt.20707. Erratum in: <i>Liver Transpl</i> . 2006 Nov;12(11):1726. PMID: 16598777.

Publication of phase III clinical trial results	29/09/2009	De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, Dumortier J, Boudjema K, Hardwigsen J, Rostaing L, De Carlis L, Saliba F, Nevens F. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. <i>Liver Transpl.</i> 2009 Oct;15(10):1262-9. doi: 10.1002/lt.21827. PMID: 19790150.
Publication of systematic review	18/06/2014	Cholongitas E, Mamou C, Rodríguez-Castro KI, Burra P. Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review. <i>Transpl Int.</i> 2014 Oct;27(10):1039-49. doi: 10.1111/tri.12372. Epub 2014 Jul 18. PMID: 24943720.

## Search strategies – Everolimus for heart transplantation

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("Everolimus"[Mesh]) OR ("Everolimus"[Text Word]) OR ("SDZ RAD"[Text Word]) OR ("RAD, SDZ"[Text Word]) OR ("SDZ-RAD"[Text Word]) OR ("40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin"[Text Word]) OR ("RAD 001"[Text Word]) OR ("001, RAD"[Text Word]) OR ("RAD001"[Text Word]) OR ("Certican"[Text Word]) OR ("Afinitor"[Text Word]))) AND (("Heart Transplantation"[Mesh]) OR ("Heart Transplantation"[Text Word]) OR ("Grafting, Heart"[Text Word]) OR ("Graftings, Heart"[Text Word]) OR ("Heart Grafting"[Text Word]) OR ("Heart Graftings"[Text Word]) OR ("Transplantation, Heart"[Text Word]) OR ("Heart Transplantations"[Text Word]) OR ("Transplantations, Heart"[Text Word]) OR ("Cardiac Transplantation"[Text Word]) OR ("Cardiac Transplantations"[Text Word]) OR ("Transplantations, Cardiac"[Text Word]) OR ("Transplantation, Cardiac"[Text Word])))	339	14/01/2022
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((("Everolimus"[Mesh]) OR ("Everolimus"[Text Word]) OR ("SDZ RAD"[Text Word]) OR ("RAD, SDZ"[Text Word]) OR ("SDZ-RAD"[Text Word]) OR ("40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin"[Text Word]) OR ("RAD 001"[Text Word]) OR ("001, RAD"[Text Word]) OR ("RAD001"[Text Word]) OR ("Certican"[Text Word]) OR ("Afinitor"[Text Word]))) AND (("Heart Transplantation"[Mesh]) OR ("Heart Transplantation"[Text Word]) OR ("Grafting, Heart"[Text Word]) OR ("Graftings, Heart"[Text Word]) OR ("Heart Grafting"[Text Word]) OR ("Heart Graftings"[Text Word]) OR ("Transplantation, Heart"[Text Word]) OR ("Heart Transplantations"[Text Word]) OR ("Transplantations, Heart"[Text Word]) OR ("Cardiac Transplantation"[Text Word]) OR ("Cardiac Transplantations"[Text Word]) OR ("Transplantations, Cardiac"[Text Word]) OR ("Transplantation, Cardiac"[Text Word]))) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type])))))))	70	14/01/2022

Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	"everolimus" OR "SDZ RAD" OR "Certican" OR "RAD001"   heart transplant	25	14/01/2022
---	--------------------	--	----	------------

## Results – Everolimus for heart transplantation

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	27/10/1999	Kahan BD, Wong RL, Carter C, Katz SH, Von Fellenberg J, Van Buren CT, Appel-Dingemanse S. A phase I study of a 4-week course of SDZ-RAD (RAD) quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients. <i>Transplantation</i> . 1999 Oct 27;68(8):1100-6. doi: 10.1097/00007890-199910270-00007. PMID: 10551636.
Publication of phase II clinical trial results	Not found	Not found
Publication of phase III clinical trial results	28/08/2003	Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valantine-von Kaeppler HA, Starling RC, Sørensen K, Hummel M, Lind JM, Abeywickrama KH, Bernhardt P; RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. <i>N Engl J Med</i> . 2003 Aug 28;349(9):847-58. doi: 10.1056/NEJMoa022171. PMID: 12944570.
Publication of systematic review	08/07/2008	Sánchez-Fructuoso AI. Everolimus: an update on the mechanism of action, pharmacokinetics and recent clinical trials. <i>Expert Opin Drug Metab Toxicol</i> . 2008 Jun;4(6):807-19. doi: 10.1517/17425255.4.6.807. PMID: 18611120.

## Search strategies – Fingolimod for multiple sclerosis

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("Fingolimod Hydrochloride"[Mesh]) OR ("2-Amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride"[Text Word]) OR ("FTY-720"[Text Word]) OR ("FTY 720"[Text Word]) OR ("FTY720"[Text Word]) OR ("Gilenya"[Text Word]) OR ("Gilenia"[Text Word]) OR ("Fingolimod"[Text Word]))) AND (((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR ("Sclerosis, Multiple"[Text Word]) OR ("Sclerosis, Disseminated"[Text Word]) OR ("Disseminated Sclerosis"[Text Word]) OR ("MS (Multiple Sclerosis)"[Text Word]) OR ("Multiple Sclerosis, Acute Fulminating"[Text Word]) OR ("Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Text Word]) OR ("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Text Word]))))	1388	11/01/2022
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((("Fingolimod Hydrochloride"[Mesh]) OR ("2-Amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride"[Text Word]) OR ("FTY-720"[Text Word]) OR ("FTY 720"[Text Word]) OR ("FTY720"[Text Word]) OR ("Gilenya"[Text Word]) OR ("Gilenia"[Text Word]) OR ("Fingolimod"[Text Word]))) AND (((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR ("Sclerosis, Multiple"[Text Word]) OR ("Sclerosis, Disseminated"[Text Word]) OR ("Disseminated Sclerosis"[Text Word]) OR ("MS (Multiple Sclerosis)"[Text Word]) OR ("Multiple Sclerosis, Acute Fulminating"[Text Word]) OR ("Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Text Word]) OR ("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Text Word])))) AND (((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as	374	11/01/2022

		Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type]))		
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	fingolimod   Multiple Sclerosis	90	06/02/2022

## Results – Fingolimod for multiple sclerosis

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	01/04/2002	Budde K, Schmouder RL, Brunkhorst R, et al. First human trial of FTY720, a novel immunomodulator, in stable renal transplant patients. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1073-1083.
Publication of phase II clinical trial results	14/09/2006	Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, Haas T, Korn AA, Karlsson G, Radue EW; FTY720 D2201 Study Group. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006 Sep 14;355(11):1124-40. doi: 10.1056/NEJMoa052643. PMID: 16971719.
Publication of phase III clinical trial results	20/01/2010	Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):387-401. doi: 10.1056/NEJMoa0909494. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20089952.
		Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):402-15. doi: 10.1056/NEJMoa0907839. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20089954.
Publication of systematic review	24/04/2012	Roskell NS, Zimovetz EA, Rycroft CE, Eckert BJ, Tyas DA. Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: a meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. Curr Med Res Opin. 2012 May;28(5):767-80. doi: 10.1185/03007995.2012.681637. Epub 2012 Apr 24. PMID: 22462530.

## Search strategies – Dimethyl fumarate for multiple sclerosis

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	(("Dimethyl Fumarate"[Mesh]) OR ("Dimethyl Fumarate"[Text Word]) OR ("Fumarate, Dimethyl"[Text Word]) OR ("2-butenedioic acid, (2E)-, dimethyl ester"[Text Word]) OR ("Dimethylfumarate"[Text Word]) OR ("BG 00012"[Text Word]) OR ("00012, BG"[Text Word]) OR ("BG00012"[Text Word]) OR ("BG-00012"[Text Word]) OR ("Tecfidera"[Text Word]) OR ("FAG 201"[Text Word]) OR ("201, FAG"[Text Word]) OR ("FAG201"[Text Word]) OR ("FAG-201"[Text Word]) OR ("Fumaderm"[Text Word]) OR ("BG 12 compound"[Text Word]) OR ("12 compound, BG"[Text Word]) OR ("compound, BG 12"[Text Word]) OR ("BG12 compound"[Text Word]) OR ("compound, BG12"[Text Word])) AND (("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR ("Multiple Sclerosis"[Text Word]) OR ("Sclerosis, Multiple"[Text Word]) OR ("Sclerosis, Disseminated"[Text Word]) OR ("Disseminated Sclerosis"[Text Word]) OR ("MS (Multiple Sclerosis)"[Text Word]) OR	929	05/01/2022

		("Multiple Sclerosis, Acute Fulminating"[Text Word]))		
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((("Dimethyl Fumarate"[Mesh]) OR ("Dimethyl Fumarate"[Text Word]) OR ("Fumarate, Dimethyl"[Text Word]) OR ("2-butenedioic acid, (2E)-, dimethyl ester"[Text Word]) OR ("Dimethylfumarate"[Text Word]) OR ("BG 00012"[Text Word]) OR ("00012, BG"[Text Word]) OR ("BG00012"[Text Word]) OR ("BG-00012"[Text Word]) OR ("Tecfidera"[Text Word]) OR ("FAG 201"[Text Word]) OR ("201, FAG"[Text Word]) OR ("FAG201"[Text Word]) OR ("FAG-201"[Text Word]) OR ("Fumaderm"[Text Word]) OR ("BG 12 compound"[Text Word]) OR ("12 compound, BG"[Text Word]) OR ("compound, BG 12"[Text Word]) OR ("BG12 compound"[Text Word]) OR ("compound, BG12"[Text Word])) AND (("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR ("Multiple Sclerosis"[Text Word]) OR ("Sclerosis, Multiple"[Text Word]) OR ("Sclerosis, Disseminated"[Text Word]) OR ("Disseminated Sclerosis"[Text Word]) OR ("MS (Multiple Sclerosis)"[Text Word]) OR ("Multiple Sclerosis, Acute Fulminating"[Text Word]))) AND (((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type])))	242	05/01/2022
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	Dimethyl Fumarate   Multiple Sclerosis	92	05/01/2022

## Results – Dimethyl fumarate for multiple sclerosis

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	04/06/2004	Litjens NH, Burggraaf J, van Strijen E, van Gulpen C, Mattie H, Schoemaker RC, van Dissel JT, Thio HB, Nibbering PH. Pharmacokinetics of oral fumarates in healthy subjects. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 2004 Oct;58(4):429-32. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02145.x. PMID: 15373936; PMCID: PMC1884599.
Publication of phase II clinical trial results	25/10/2008	Kappos L, Gold R, Miller DH, Macmanus DG, Havrdova E, Limmroth V, Polman CH, Schmierer K, Yousry TA, Yang M, Eraksoy M, Meluzinova E, Rektor I, Dawson KT, Sandrock AW, O'Neill GN; BG-12 Phase IIb Study Investigators. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. <i>Lancet</i> . 2008 Oct 25;372(9648):1463-72. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61619-0. Erratum in: <i>Lancet</i> . 2009 Apr 18;373(9672):1340. PMID: 18970976.
Publication of phase III clinical trial results	20/09/2012	Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. <i>N Engl J Med</i> . 2012 Sep 20;367(12):1098-107. doi: 10.1056/NEJMoa1114287. Erratum in: <i>N Engl J Med</i> . 2012 Dec 13;367(24):2362. PMID: 22992073.  Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigiotta V, Dawson KT; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. <i>N Engl J Med</i> . 2012 Sep 20;367(12):1087-97. doi:

		10.1056/NEJMoa1206328. Erratum in: N Engl J Med. 2012 Oct 25;367(17):1673. PMID: 22992072.
Publication of systematic review	26/11/2013	Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, Siddiqui MK, Taneja A, Deniz B. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. Curr Med Res Opin. 2014 Apr;30(4):613-27. doi: 10.1185/03007995.2013.863755. Epub 2013 Nov 26. PMID: 24195574.

## Estratégias de buscas - Galsulfase para mucopolissacaridose VI

Marcador	Base	Estratégia	Resultados	Data da busca
Publicações dos resultados dos ensaios clínicos de fase I, II e III	MEDLINE (via PubMed)	(((((("Mucopolysaccharidosis VI"[Mesh]) OR ("Mucopolysaccharidosis VI"[Text Word]) OR ("Arylsulfatase B Deficiency"[Text Word]) OR ("Deficiency, Arylsulfatase B"[Text Word]) OR ("Maroteaux-Lamy Syndrome"[Text Word]) OR ("Maroteaux Lamy Syndrome") OR ("Syndrome, Maroteaux-Lamy"[Text Word]) OR ("Mucopolysaccharidosis Type VI"[Text Word]) OR ("Type VI, Mucopolysaccharidosis"[Text Word]) OR ("Mucopolysaccharidosis Type 6"[Text Word]) OR ("Polydystrophic Dwarfism"[Text Word]) OR ("ARSB Deficiency"[Text Word]) OR ("Mucopolysaccharidosis 6"[Text Word]) AND (((("galsulfase"[Text Word]) OR ("Naglazyme"[Text Word]) OR ("N-Acetylgalactosamine-4-Sulfatase"[Text Word]) OR ("enzyme replacement therapy"[Text Word]))	252	21/05/2020
Publicação de revisões sistemáticas	MEDLINE (via PubMed)	(((((("galsulfase"[Text Word]) OR ("Naglazyme"[Text Word]) OR ("N-Acetylgalactosamine-4-Sulfatase"[Text Word]) OR ("enzyme replacement therapy"[Text Word]) AND ((((((("Mucopolysaccharidosis VI"[Mesh]) OR ("Mucopolysaccharidosis VI"[Text Word]) OR ("Arylsulfatase B Deficiency"[Text Word]) OR ("Deficiency, Arylsulfatase B"[Text Word]) OR ("Maroteaux-Lamy Syndrome"[Text Word]) OR ("Maroteaux Lamy Syndrome") OR ("Syndrome, Maroteaux-Lamy"[Text Word]) OR ("Mucopolysaccharidosis Type VI"[Text Word]) OR ("Type VI, Mucopolysaccharidosis"[Text Word]) OR ("Mucopolysaccharidosis Type 6"[Text Word]) OR ("Polydystrophic Dwarfism"[Text Word]) OR ("ARSB Deficiency"[Text Word]) OR ("Mucopolysaccharidosis 6"[Text Word]))) AND (((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type])))	27	21/05/2020
Registros de ensaios clínicos de fase I, II e III	ClinicalTrials.gov	"galsulfase" OR "Arylsulfatase B" OR "N-Acetylgalactosamine-4-Sulfatase"   Mucopolysaccharidosis VI	10	24/05/2020

## Estratégias de buscas - Galsulfase para mucopolissacaridose VI

Marcador	Data	Referência
Publicação resultado Fase I	01/05/2004	Harmatz P, Whitley CB, Waber L, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). J Pediatr. 2004;144(5):574-580. doi:10.1016/j.jpeds.2004.03.018
Publicação resultado Fase II	01/06/2005	Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, Yu ZF, Swiedler SJ, Hopwood JJ; MPS VI Study Group. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Pediatrics. 2005 Jun;115(6):e681-9. doi: 10.1542/peds.2004-1023. PMID: 15930196.
Publicação resultado Fase III	01/04/2006	Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. J Pediatr. 2006;148(4):533-539. doi:10.1016/j.jpeds.2005.12.014
Publicação revisão sistemática	28/09/2009	EI Dib RP, Pastores GM. A systematic review of new advances in the management of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): focus on galsulfase. Biologics. 2009;3:459-468. doi:10.2147/btt.2009.3580

## Estratégias de buscas - Golimumabe para artrite reumatoide

Marcador	Base	Estratégia	Resultados	Data da busca
Publicações dos resultados dos ensaios clínicos de fase I, II e III.	MEDLINE (via PubMed)	((("golimumab"[Supplementary Concept] OR "golimumab"[Title/Abstract]) OR "Simponi"[Title/Abstract]) OR "cnto 148"[Title/Abstract]) OR "cnto 148"[Title/Abstract]) AND (((("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR "Rheumatoid Arthritis"[Title/Abstract]) OR "Arthritis"[MeSH Terms]) OR "Arthritis"[Title/Abstract])	779	06/05/2020
Publicação de revisões sistemáticas	MEDLINE (via PubMed)	(((((("golimumab"[Supplementary Concept] OR "golimumab"[Title/Abstract]) OR "Simponi"[Title/Abstract]) OR "cnto 148"[Title/Abstract]) OR "cnto 148"[Title/Abstract])) AND (((("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR "Rheumatoid Arthritis"[Title/Abstract]) OR "Arthritis"[MeSH Terms]) OR "Arthritis"[Title/Abstract]))) AND (((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type]))	272	07/05/2020
Registros de ensaios clínicos de fase I, II e III.	ClinicalTrials.gov	golimumab   Arthritis, Rheumatoid	51	06/05/2020

## Resultados – Golimumabe para artrite reumatoide

Marcador	Data	Referência
Publicação resultado Fase I	01/03/2007	Zhou H, Jang H, Fleischmann RM, et al. Pharmacokinetics and safety of golimumab, a fully human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, in subjects with rheumatoid arthritis. J Clin Pharmacol. 2007;47(3):383-396. doi:10.1177/0091270006298188

Publicação resultado Fase II	27/03/2008	Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study [published correction appears in Arthritis Rheum. 2010 Nov;62(11):3518]. Arthritis Rheum. 2008;58(4):964-975. doi:10.1002/art.23383
Publicação resultado Fase III	09/12/2008	Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study [published correction appears in Ann Rheum Dis. 2011 Jan;70(1):238]. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):789-796. doi:10.1136/ard.2008.099010
Publicação revisão sistemática	20/01/2010	Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD008341. Published 2010 Jan 20. doi:10.1002/14651858.CD008341

## Estratégias de buscas - Idursulfase para mucopolissacaridose tipo II

Marcador	Base	Estratégia	Resultados	Data da busca
Publicações dos resultados dos ensaios clínicos de fase I, II e III	MEDLINE (via PubMed)	(((((idursulfase [Supplementary Concept]) OR ("idursulfase"[Title/Abstract])) OR ("Elaprase"[Title/Abstract])) OR ("Iduronate Sulfatase"[Title/Abstract])) OR ("enzyme replacement therapy"[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((("Mucopolysaccharidosis II"[Mesh]) OR ("Mucopolysaccharidosis II"[Mesh])) OR ("Mucopolysaccharidosis 2"[Title/Abstract])) OR ("Hunter Syndrome"[Title/Abstract])) OR ("Syndrome, Hunter"[Title/Abstract])) OR ("Hunter Syndrome Gargoylism"[Title/Abstract])) OR ("Mucopolysaccharidosis Type 2"[Title/Abstract])) OR ("Mucopolysaccharidosis Type II"[Title/Abstract])) OR ("Hunter's Syndrome"[Title/Abstract])) OR ("Hunters Syndrome"[Title/Abstract])) OR ("Syndrome, Hunter's"[Title/Abstract])) OR ("Gargoylism, Hunter Syndrome"[Title/Abstract])) OR ("Sulfoiduronate Sulfatase Deficiency"[Title/Abstract])) OR ("Deficiency, Sulfoiduronate Sulfatase"[Title/Abstract])) OR ("Iduronate 2-Sulfatase Deficiency"[Title/Abstract])) OR ("Iduronate 2 Sulfatase Deficiency"[Title/Abstract])) OR ("I2S Deficiency"[Title/Abstract])) OR ("Deficiency, I2S"[Title/Abstract])) OR ("Iduronate Sulfatase Deficiency"[Title/Abstract])) OR ("Deficiency, Iduronate Sulfatase"[Title/Abstract]))	262	18/05/2020
Publicação de revisões sistemáticas	MEDLINE (via PubMed)	(((((idursulfase [Supplementary Concept]) OR ("idursulfase"[Title/Abstract])) OR ("Elaprase"[Title/Abstract])) OR ("Iduronate Sulfatase"[Title/Abstract])) OR ("enzyme replacement therapy"[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((("Mucopolysaccharidosis II"[Mesh]) OR ("Mucopolysaccharidosis II"[Mesh])) OR ("Mucopolysaccharidosis 2"[Title/Abstract])) OR ("Hunter Syndrome"[Title/Abstract])) OR ("Syndrome, Hunter"[Title/Abstract])) OR ("Hunter Syndrome Gargoylism"[Title/Abstract])) OR ("Mucopolysaccharidosis Type 2"[Title/Abstract])) OR	42	18/05/2020

		("Mucopolysaccharidosis Type II"[Title/Abstract]) OR ("Hunter's Syndrome"[Title/Abstract]) OR ("Hunters Syndrome"[Title/Abstract]) OR ("Syndrome, Hunter's"[Title/Abstract]) OR ("Gargoylism, Hunter Syndrome"[Title/Abstract]) OR ("Sulfoiduronate Sulfatase Deficiency"[Title/Abstract]) OR ("Deficiency, Sulfoiduronate Sulfatase"[Title/Abstract]) OR ("Iduronate 2-Sulfatase Deficiency"[Title/Abstract]) OR ("Iduronate 2 Sulfatase Deficiency"[Title/Abstract]) OR ("I2S Deficiency"[Title/Abstract]) OR ("Deficiency, I2S"[Title/Abstract]) OR ("Iduronate Sulfatase Deficiency"[Title/Abstract]) OR ("Deficiency, Iduronate Sulfatase"[Title/Abstract])) AND (((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type]))		
Registros de ensaios clínicos de fase I, II e III	ClinicalTrials.gov	idursulfase OR "enzyme replacement therapy"  Mucopolysaccharidosis II	31	19/05/2020

## Estratégias de buscas - Idursulfase para mucopolissacaridose tipo II

Marcador	Data	Referência
Publicação resultado Fase I	20/12/2006	Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Mol Genet Metab. 2007 Mar;90(3):329-37. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.09.001. Epub 2006 Dec 20. PMID: 17185020.
Publicação resultado Fase II	20/12/2006	Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Mol Genet Metab. 2007 Mar;90(3):329-37. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.09.001. Epub 2006 Dec 20. PMID: 17185020.
Publicação resultado Fase III	01/08/2006	Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, Vellodi A, Martin R, Ramaswami U, Gucsavas-Calikoglu M, Vijayaraghavan S, Wendt S, Puga AC, Ulbrich B, Shinawi M, Cleary M, Piper D, Conway AM, Kimura A. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Genet Med. 2006 Aug;8(8):465-73. doi: 10.1097/01.gim.0000232477.37660.fb. Erratum in: Genet Med. 2006 Sep;8(9):599. Wendt, Suzanne [corrected to Wendt, Susanne]; Puga, Antonio [corrected to Puga, Ana Cristina]; Conway, Ann Marie [corrected to Conway, Anne Marie]. PMID: 16912578.
Publicação revisão sistemática	09/11/2011	da Silva EM, Strufaldi MW, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). Cochrane Database Syst Rev. 2011;(11):CD008185. Published 2011 Nov 9. doi:10.1002/14651858.CD008185.pub2

## Search strategies – Insulin aspart for diabetes type I

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
--------------	-------------	-----------------	--------	-------------

Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	(("Insulin Aspart"[Mesh]) OR ("Insulin Aspart"[Text Word]) OR ("Aspart, Insulin"[Text Word]) OR ("Insulin, Aspartic Acid(B28)-"[Text Word]) OR ("Insulin B28asp"[Text Word]) OR ("B28asp, Insulin"[Text Word]) OR ("Insulin-Aspart"[Text Word]) OR ("B28-Asp-Insulin"[Text Word]) OR ("B28 Asp Insulin"[Text Word]) OR ("NovoLog"[Text Word]) OR ("NovoRapid"[Text Word])) AND ((Diabetes Mellitus, Type 1[Mesh]) OR ("Type 1 Diabetes Mellitus"[Text Word]) OR ("Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent"[Text Word]) OR ("Diabetes Mellitus, Insulin Dependent"[Text Word]) OR ("Insulin-Dependent Diabetes Mellitus"[Text Word]) OR ("Diabetes Mellitus, Juvenile-Onset"[Text Word]) OR ("Diabetes Mellitus, Juvenile Onset"[Text Word]) OR ("Juvenile-Onset Diabetes Mellitus"[Text Word]) OR ("IDDM"[Text Word]) OR ("Juvenile-Onset Diabetes"[Text Word]) OR ("Diabetes, Juvenile-Onset"[Text Word]) OR ("Juvenile Onset Diabetes"[Text Word]) OR ("Diabetes Mellitus, Sudden-Onset"[Text Word]) OR ("Diabetes Mellitus, Sudden Onset"[Text Word]) OR ("Sudden-Onset Diabetes Mellitus"[Text Word]) OR ("Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent, 1"[Text Word]) OR ("Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 1"[Text Word]) OR ("Insulin Dependent Diabetes Mellitus 1"[Text Word]) OR ("Type 1 Diabetes"[Text Word]) OR ("Diabetes, Type 1"[Text Word]) OR ("Diabetes Mellitus, Type I"[Text Word]) OR ("Diabetes, Autoimmune"[Text Word]) OR ("Autoimmune Diabetes"[Text Word]) OR ("Diabetes Mellitus, Brittle"[Text Word]) OR ("Brittle Diabetes Mellitus"[Text Word]) OR ("Diabetes Mellitus, Ketosis-Prone"[Text Word]) OR ("Diabetes Mellitus, Ketosis Prone"[Text Word]) OR ("Ketosis-Prone Diabetes Mellitus"[Text Word]))	427	31/01/2022
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	(((("Insulin Aspart"[Mesh]) OR ("Insulin Aspart"[Text Word]) OR ("Aspart, Insulin"[Text Word]) OR ("Insulin, Aspartic Acid(B28)-"[Text Word]) OR ("Insulin B28asp"[Text Word]) OR ("B28asp, Insulin"[Text Word]) OR ("Insulin-Aspart"[Text Word]) OR ("B28-Asp-Insulin"[Text Word]) OR ("B28 Asp Insulin"[Text Word]) OR ("NovoLog"[Text Word]) OR ("NovoRapid"[Text Word])) AND ((Diabetes Mellitus, Type 1[Mesh]) OR ("Type 1 Diabetes Mellitus"[Text Word]) OR ("Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent"[Text Word]) OR ("Diabetes Mellitus, Insulin Dependent"[Text Word]) OR ("Insulin-Dependent Diabetes Mellitus"[Text Word]) OR ("Diabetes Mellitus, Juvenile-Onset"[Text Word]) OR ("Diabetes Mellitus, Juvenile Onset"[Text Word]) OR ("Juvenile-Onset Diabetes Mellitus"[Text Word]) OR ("IDDM"[Text Word]) OR ("Juvenile-Onset Diabetes"[Text Word]) OR ("Diabetes, Juvenile-Onset"[Text Word]) OR ("Juvenile Onset Diabetes"[Text Word]) OR ("Diabetes Mellitus, Sudden-Onset"[Text Word]) OR ("Diabetes Mellitus, Sudden	96	31/01/2022

		Onset"[Text Word]) OR ("Sudden-Onset Diabetes Mellitus"[Text Word]) OR ("Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent, 1"[Text Word]) OR ("Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 1"[Text Word]) OR ("Insulin Dependent Diabetes Mellitus 1"[Text Word]) OR ("Type 1 Diabetes"[Text Word]) OR ("Diabetes, Type 1"[Text Word]) OR ("Diabetes Mellitus, Type I"[Text Word]) OR ("Diabetes, Autoimmune"[Text Word]) OR ("Autoimmune Diabetes"[Text Word]) OR ("Diabetes Mellitus, Brittle"[Text Word]) OR ("Brittle Diabetes Mellitus"[Text Word]) OR ("Diabetes Mellitus, Ketosis-Prone"[Text Word]) OR ("Diabetes Mellitus, Ketosis Prone"[Text Word]) OR ("Ketosis-Prone Diabetes Mellitus"[Text Word])) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type]))))))		
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	aspart insulin   Diabetes type1	265	31/01/2022

## Results – Insulin aspart for diabetes type I

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	01/11/1991	Kang S, Brange J, Burch A, Vølund A, Owens DR. Absorption kinetics and action profiles of subcutaneously administered insulin analogues (AspB9GluB27, AspB10, AspB28) in healthy subjects. Diabetes Care. 1991 Nov;14(11):1057-65. doi: 10.2337/diacare.14.11.1057. PMID: 1797487.
Publication of phase II clinical trial results	1/11/1998	Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P. Improved glycaemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. UK Insulin Aspart Study Group. Diabetes Care. 1998 Nov;21(11):1904-9. doi: 10.2337/diacare.21.11.1904. PMID: 9802741.
Publication of phase III clinical trial results	15/11/2000	Home PD, Lindholm A, Riis A; European Insulin Aspart Study Group. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Diabet Med. 2000 Nov;17(11):762-70. doi: 10.1046/j.1464-5491.2000.00380.x. PMID: 11131100.
Publication of systematic review	19/04/2006	Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD003287. doi: 10.1002/14651858.CD003287.pub4. PMID: 16625575.

## Estratégias de buscas - Laronidase para mucopolissacaridose tipo I

Marcador	Base	Estratégia	Resultados	Data da busca

Publicações dos resultados dos ensaios clínicos de fase I, II e III	MEDLINE (via PubMed)	<p>((("Iaronidase"[Text Word]) OR (enzyme replacement therapy[Text Word])) OR ("Aldurazyme"[Text Word])) AND (((((((((((((((((((((((("Mucopolysaccharidosi s I"[Mesh]) OR ("Mucopolysaccharidosis I"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis Type I"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis 1"[Text Word])) OR ("Lipocondrodystrophy"[Text Word])) OR ("Lipocondrodystrophies"[Text Word])) OR ("Hurler Syndrome"[Text Word])) OR ("Hurler's Disease"[Text Word])) OR ("Disease, Hurler's"[Text Word])) OR ("Hurler's Syndrome"[Text Word])) OR ("Syndrome, Hurler's"[Text Word])) OR ("Gargoylism"[Text Word])) OR ("Hurler Syndrome Gargoylism"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis Type Ih"[Text Word])) OR ("Hurler Disease"[Text Word])) OR ("Pfaundler-Hurler Syndrome"[Text Word])) OR ("Scheie Syndrome"[Text Word])) OR ("Scheie's Syndrome"[Text Word])) OR ("Syndrome, Scheie's"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis Type Is"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis I-S"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis I S"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis V"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis 5"[Text Word])) OR ("alpha-L-Iduronidase Deficiency"[Text Word])) OR ("alpha L Iduronidase Deficiency"[Text Word])) OR ("alpha-L-Iduronidase Deficiencies"[Text Word])) OR ("Hurler-Scheie Syndrome"[Text Word])) OR ("Hurler Scheie Syndrome"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis Type Ih S"[Text Word]))</p>	312	18/05/2020
Publicação de revisões sistemáticas	MEDLINE (via PubMed)	<p>((("Iaronidase"[Text Word]) OR (enzyme replacement therapy[Text Word])) OR ("Aldurazyme"[Text Word])) AND (((((((((((((((((((((((("Mucopolysaccharidosi s I"[Mesh]) OR ("Mucopolysaccharidosis I"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis Type I"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis 1"[Text Word])) OR ("Lipocondrodystrophy"[Text Word])) OR ("Lipocondrodystrophies"[Text Word])) OR ("Hurler Syndrome"[Text Word])) OR ("Hurler's Disease"[Text Word])) OR ("Disease, Hurler's"[Text Word])) OR ("Hurler's Syndrome"[Text Word])) OR ("Syndrome, Hurler's"[Text Word])) OR ("Gargoylism"[Text Word])) OR ("Hurler Syndrome Gargoylism"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis Type Ih"[Text Word])) OR ("Hurler Disease"[Text Word])) OR ("Pfaundler-Hurler Syndrome"[Text Word])) OR ("Scheie Syndrome"[Text Word])) OR ("Scheie's Syndrome"[Text Word])) OR ("Syndrome, Scheie's"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis Type Is"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis I-S"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis I S"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis V"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis 5"[Text Word])) OR ("alpha-L-Iduronidase Deficiency"[Text</p>	54	18/05/2020

		Word])) OR ("alpha L Iduronidase Deficiency"[Text Word])) OR ("alpha-L-Iduronidase Deficiencies"[Text Word])) OR ("Hurler-Scheie Syndrome"[Text Word])) OR ("Hurler Scheie Syndrome"[Text Word])) OR ("Mucopolysaccharidosis Type I h S"[Text Word])) AND (((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type]))))		
Registros de ensaios clínicos de fase I, II e III	ClinicalTrials.gov	laronidase OR "enzyme replacement therapy"   Mucopolysaccharidosis I	21	18/05/2020

## Estratégias de buscas - Laronidase para mucopolissacaridose tipo I

Marcador	Data	Referência
Publicação resultado Fase I	18/01/2001	Emil D. Kakkis, M.D., Ph.D., Joseph Muenzer, M.D., Ph.D., George E. Tiller, M.D., Ph.D., Lewis Waber, M.D., Ph.D., John Belmont, M.D., Ph.D., Merry Passage, M.S., Barbara Izykowski, R.N., Jeffrey Phillips, M.D., Robin Doroshov, M.D., Irv Walot, M.D., Richard Hoft, M.D., Kian Ti Yu, M.D., et al. Enzyme-Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis I. N Engl J Med 2001; 344:182-188. DOI: 10.1056/NEJM200101183440304
Publicação resultado Fase II	18/01/2001	Emil D. Kakkis, M.D., Ph.D., Joseph Muenzer, M.D., Ph.D., George E. Tiller, M.D., Ph.D., Lewis Waber, M.D., Ph.D., John Belmont, M.D., Ph.D., Merry Passage, M.S., Barbara Izykowski, R.N., Jeffrey Phillips, M.D., Robin Doroshov, M.D., Irv Walot, M.D., Richard Hoft, M.D., Kian Ti Yu, M.D., et al. Enzyme-Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis I. N Engl J Med 2001; 344:182-188. DOI: 10.1056/NEJM200101183440304
Publicação resultado Fase III	01/05/2004	Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, Rapoport DM, Berger KI, Swiedler SJ, Kakkis ED, Braakman T, Chadbourne E, Walton-Bowen K, Cox GF. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). J Pediatr. 2004 May;144(5):581-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.046. PMID: 15126990.
Publicação revisão sistemática	30/09/2007	EI Dib RP, Pastores GM. Laronidase for treating mucopolysaccharidosis type I. Genet Mol Res. 2007 Sep 30;6(3):667-74. PMID: 18050087.

## Search strategies – Levetiracetam for epilepsy in children

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	("Myoclonic Epilepsy, Juvenile"[Mesh]) OR ("Epilepsy, Juvenile Myoclonic"[Text Word]) OR ("Impulsive Petit Mal, Janz"[Text Word]) OR ("Janz Syndrome"[Text Word]) OR ("Juvenile Myoclonic Epilepsy"[Text Word]) OR ("Impulsive Petit Mal Epilepsy"[Text Word]) OR ("Janz Impulsive Petit Mal"[Text Word]) OR ("Janz Juvenile Myoclonic Epilepsy"[Text Word]) OR ("Juvenile Myoclonic Epilepsy of Janz"[Text Word]) OR ("JME (Juvenile Myoclonic Epilepsy)"[Text Word]) OR ("JMEs (Juvenile Myoclonic Epilepsy)"[Text Word]) OR ("Myoclonic Epilepsy, Adolescent"[Text Word]) OR ("Epilepsy, Adolescent Myoclonic"[Text Word]) OR ("Petit Mal, Impulsive, Janz"[Text Word]) OR ("Myoclonic Epilepsy, Juvenile,	1349	20/01/2022

		1"[Text Word]) OR ("Petit Mal, Impulsive"[Text Word]) OR ("Epilepsy, Myoclonic Juvenile"[Text Word]) OR ("Juvenile Epilepsy, Myoclonic"[Text Word]) OR ("Myoclonic Juvenile Epilepsy"[Text Word]) OR ("Adolescent Myoclonic Epilepsy"[Text Word]) OR ("Epilepsy, Myoclonic, Juvenile"[Text Word])		
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((("Myoclonic Epilepsy, Juvenile"[Mesh]) OR ("Epilepsy, Juvenile Myoclonic"[Text Word]) OR ("Impulsive Petit Mal, Janz"[Text Word]) OR ("Janz Syndrome"[Text Word]) OR ("Juvenile Myoclonic Epilepsy"[Text Word]) OR ("Impulsive Petit Mal Epilepsy"[Text Word]) OR ("Janz Impulsive Petit Mal"[Text Word]) OR ("Janz Juvenile Myoclonic Epilepsy"[Text Word]) OR ("Juvenile Myoclonic Epilepsy of Janz"[Text Word]) OR ("JME (Juvenile Myoclonic Epilepsy)"[Text Word]) OR ("JMEs (Juvenile Myoclonic Epilepsy)"[Text Word]) OR ("Myoclonic Epilepsy, Adolescent"[Text Word]) OR ("Epilepsy, Adolescent Myoclonic"[Text Word]) OR ("Petit Mal, Impulsive, Janz"[Text Word]) OR ("Myoclonic Epilepsy, Juvenile, 1"[Text Word]) OR ("Petit Mal, Impulsive"[Text Word]) OR ("Epilepsy, Myoclonic Juvenile"[Text Word]) OR ("Juvenile Epilepsy, Myoclonic"[Text Word]) OR ("Myoclonic Juvenile Epilepsy"[Text Word]) OR ("Adolescent Myoclonic Epilepsy"[Text Word]) OR ("Epilepsy, Myoclonic, Juvenile"[Text Word])) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type]))) AND (allchild[Filter]))	118	20/01/2022
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	levetiracetam   Epilepsy	132	20/01/2022

## Results – Levetiracetam for epilepsy in children

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	11/01/2002	Pellock JM, Glauser TA, Bebin EM, Fountain NB, Ritter FJ, Coupez RM, Shields WD. Pharmacokinetic study of levetiracetam in children. <i>Epilepsia</i> . 2001 Dec;42(12):1574-9. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.41300.x. PMID: 11879369.
Publication of phase II clinical trial results	24/05/2002	Glauser TA, Pellock JM, Bebin EM, Fountain NB, Ritter FJ, Jensen CM, Shields WD. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open-label trial. <i>Epilepsia</i> . 2002 May;43(5):518-24. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.13101.x. PMID: 12027913.
Publication of phase III clinical trial results	26/04/2006	Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, Mitchell WG, Van Orman CB, Gauer LJ, Lu Z; N159 Study Group. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. <i>Neurology</i> . 2006 Jun 13;66(11):1654-60. doi: 10.1212/01.wnl.0000217916.00225.3a. Epub 2006 Apr 26. PMID: 16641323.
Publication of systematic review	19/04/2011	Costa J, Fareleira F, Ascensão R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. <i>Epilepsia</i> . 2011 Jul;52(7):1280-91. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03047.x. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21729036.

## Search strategies – Maraviroc for HIV

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	(("Maraviroc"[Mesh]) OR ("Maraviroc"[Text Word]) OR ("4,4-Difluoro-N-((1S)-3-(exo-3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-8-azabicyclo(3.2.1)oct-8-yl)-1-phenylpropyl)cyclohexanecarboxamide"[Text Word]) OR ("Selzentry"[Text Word]) OR ("UK-427,857"[Text Word]) OR ("UK 427,857"[Text Word])	1235	15/01/2022
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	(("Maraviroc"[Mesh]) OR ("Maraviroc"[Text Word]) OR ("4,4-Difluoro-N-((1S)-3-(exo-3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-8-azabicyclo(3.2.1)oct-8-yl)-1-phenylpropyl)cyclohexanecarboxamide"[Text Word]) OR ("Selzentry"[Text Word]) OR ("UK-427,857"[Text Word]) OR ("UK 427,857"[Text Word]) OR ("UK427,857"[Text Word]) OR ("UK-427857"[Text Word]) OR ("UK 427857"[Text Word]) OR ("UK427857"[Text Word]) OR) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type]))))))	215	15/01/2022
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	maraviroc   Hiv	134	15/01/2022

## Results – Maraviroc for HIV

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	15/02/2003	Abel S, E. Van der Ryst, G. J. Muirhead, M. Rosario, A. Edgington, G. Weissgerber. Pharmacokinetics of Single and Multiple Oral Doses of UK-427,857-A Novel CCR5 Antagonist in Healthy Volunteers. 10th CROI, Boston, USA. February 2003. Abstract 547. Available in: <a href="https://www.natap.org/2003/Retro/day21.htm">https://www.natap.org/2003/Retro/day21.htm</a> . Access at: January 15 <sup>th</sup> 2022.
Publication of phase II clinical trial results	05/10/2005	Fätkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, Plettenberg A, Staszewski S, Hoepelman AI, Saag MS, Goebel FD, Rockstroh JK, Dezube BJ, Jenkins TM, Medhurst C, Sullivan JF, Ridgway C, Abel S, James IT, Youle M, van der Ryst E. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. Nat Med. 2005 Nov;11(11):1170-2. doi: 10.1038/nm1319. Epub 2005 Oct 5. PMID: 16205738.
Publication of phase III clinical trial results	02/10/2008	Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, Nadler J, Clotet B, Karlsson A, Wohlfeiler M, Montana JB, McHale M, Sullivan J, Ridgway C, Felstead S, Dunne MW, van der Ryst E, Mayer H; MOTIVATE Study Teams. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. N Engl J Med. 2008 Oct 2;359(14):1429-41. doi: 10.1056/NEJMoa0803152. PMID: 18832244; PMCID: PMC3078519.
Publication of systematic review	22/11/2011	Pichenot M, Deuffic-Burban S, Cuzin L, Yazdanpanah Y. Efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials. HIV Med. 2012 Mar;13(3):148-55. doi: 10.1111/j.1468-1293.2011.00953.x. Epub 2011 Nov 22. PMID: 22107456.

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	(((("Memantine"[Mesh]) OR ("Memantine"[Text Word]) OR ("Memantin"[Text Word]) OR ("1,3-Dimethyl-5-aminoadamantane"[Text Word]) OR ("1-Amino-3,5-dimethyladamantane"[Text Word]) OR ("Namenda"[Text Word]) OR ("Ebixa"[Text Word]) OR ("Memantine Hydrochloride"[Text Word]) OR ("Axura"[Text Word]) OR ("D-145"[Text Word]) OR ("D 145"[Text Word]) OR ("D145"[Text Word])))) AND (((("Alzheimer Disease"[Mesh]) OR ("Alzheimer Disease"[Text Word]) OR ("Alzheimer Dementia"[Text Word]) OR ("Alzheimer Dementias"[Text Word]) OR ("Dementia, Alzheimer"[Text Word]) OR ("Alzheimer's Disease"[Text Word]) OR ("Dementia, Senile"[Text Word]) OR ("Senile Dementia"[Text Word]) OR ("Dementia, Alzheimer Type"[Text Word]) OR ("Alzheimer Type Dementia"[Text Word]) OR ("Alzheimer-Type Dementia (ATD)"[Text Word]) OR ("Alzheimer Type Dementia (ATD)"[Text Word]) OR ("Dementia, Alzheimer-Type (ATD)"[Text Word]) OR ("Alzheimer Type Senile Dementia"[Text Word]) OR ("Primary Senile Degenerative Dementia"[Text Word]) OR ("Dementia, Primary Senile Degenerative"[Text Word]) OR ("Alzheimer Sclerosis"[Text Word]) OR ("Sclerosis, Alzheimer"[Text Word]) OR ("Alzheimer Syndrome"[Text Word]) OR ("Alzheimer's Diseases"[Text Word]) OR ("Alzheimer Diseases"[Text Word]) OR ("Alzheimers Diseases"[Text Word]) OR ("Senile Dementia, Alzheimer Type"[Text Word]) OR ("Acute Confusional Senile Dementia"[Text Word]) OR ("Senile Dementia, Acute Confusional"[Text Word]) OR ("Dementia, Presenile"[Text Word]) OR ("Presenile Dementia"[Text Word]) OR ("Alzheimer Disease, Late Onset"[Text Word]) OR ("Late Onset Alzheimer Disease"[Text Word]) OR ("Alzheimer's Disease, Focal Onset"[Text Word]) OR ("Focal Onset Alzheimer's Disease"[Text Word]) OR ("Familial Alzheimer Disease (FAD)"[Text Word]) OR ("Alzheimer Disease, Familial (FAD)"[Text Word]) OR ("Familial Alzheimer Diseases (FAD)"[Text Word]) OR ("Alzheimer Disease, Early Onset"[Text Word]) OR ("Presenile Alzheimer Dementia"[Text Word]) OR ("Early Onset Alzheimer Disease"[Text Word]))))	1809	06/02/2022
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	(((("Memantine"[Mesh]) OR ("Memantine"[Text Word]) OR ("Memantin"[Text Word]) OR ("1,3-Dimethyl-5-aminoadamantane"[Text Word]) OR ("1-Amino-3,5-dimethyladamantane"[Text Word]) OR ("Namenda"[Text Word]) OR ("Ebixa"[Text Word]) OR ("Memantine Hydrochloride"[Text Word]) OR ("Axura"[Text Word]) OR ("D-145"[Text Word]) OR ("D 145"[Text Word]) OR ("D145"[Text Word])))) AND (((("Alzheimer Disease"[Mesh]) OR ("Alzheimer Disease"[Text Word]) OR ("Alzheimer Dementia"[Text Word]) OR ("Alzheimer Dementias"[Text Word]) OR ("Dementia, Alzheimer"[Text Word]) OR ("Alzheimer's Disease"[Text Word]) OR ("Dementia, Senile"[Text Word]) OR ("Senile Dementia"[Text Word]) OR ("Dementia, Alzheimer Type"[Text Word]) OR	634	06/02/2022

		("Alzheimer Type Dementia"[Text Word]) OR ("Alzheimer-Type Dementia (ATD)"[Text Word]) OR ("Alzheimer Type Dementia (ATD)"[Text Word]) OR ("Dementia, Alzheimer-Type (ATD)"[Text Word]) OR ("Alzheimer Type Senile Dementia"[Text Word]) OR ("Primary Senile Degenerative Dementia"[Text Word]) OR ("Dementia, Primary Senile Degenerative"[Text Word]) OR ("Alzheimer Sclerosis"[Text Word]) OR ("Sclerosis, Alzheimer"[Text Word]) OR ("Alzheimer Syndrome"[Text Word]) OR ("Alzheimer's Diseases"[Text Word]) OR ("Alzheimer Diseases"[Text Word]) OR ("Alzheimers Diseases"[Text Word]) OR ("Senile Dementia, Alzheimer Type"[Text Word]) OR ("Acute Confusional Senile Dementia"[Text Word]) OR ("Senile Dementia, Acute Confusional"[Text Word]) OR ("Dementia, Presenile"[Text Word]) OR ("Presenile Dementia"[Text Word]) OR ("Alzheimer Disease, Late Onset"[Text Word]) OR ("Late Onset Alzheimer Disease"[Text Word]) OR ("Alzheimer's Disease, Focal Onset"[Text Word]) OR ("Focal Onset Alzheimer's Disease"[Text Word]) OR ("Familial Alzheimer Disease (FAD)"[Text Word]) OR ("Alzheimer Disease, Familial (FAD)"[Text Word]) OR ("Familial Alzheimer Diseases (FAD)"[Text Word]) OR ("Alzheimer Disease, Early Onset"[Text Word]) OR ("Presenile Alzheimer Dementia"[Text Word]) OR ("Early Onset Alzheimer Disease"[Text Word])) AND (((("Systematic Review"[Title/Abstract])) OR (("Review"[Publication Type])) OR (("Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms])) OR (("Systematic Review"[Publication Type]))))		
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	memantine   Alzheimer Disease	74	06/02/2022

## Results – memantine for Alzheimer disease

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	Not found	Not found
Publication of phase II clinical trial results	15/08/1991	Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. A double-blind, placebo controlled trial. <i>Arzneimittelforschung</i> . 1991 Aug;41(8):773-80. PMID: 1781796.
Publication of phase III clinical trial results	14/02/1999	Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). <i>Int J Geriatr Psychiatry</i> . 1999 Feb;14(2):135-46. doi: 10.1002/(sici)1099-1166(199902)14:2<135::aid-gps906>3.0.co;2-0. PMID: 10885864.
Publication of systematic review	21/07/2003	Areosa SA, Sherriff F. Memantine for dementia. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2003;(1):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154. Update in: <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2003;(3):CD003154. PMID: 12535459.

## Estratégias de buscas - Rasagilina para doença de Parkinson

Marcador	Base	Estratégia	Resultados	Data da busca



Marcador	Data	Referência
Publicação resultado Fase I	15/10/2004	Thébault JJ, Guillaume M, Levy R. Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: a potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor. <i>Pharmacotherapy</i> . 2004 Oct;24(10):1295-305. doi: 10.1592/phco.24.14.1295.43156. PMID: 15628826.
Publicação resultado Fase II	01/10/2000	Rabey JM, Sagi I, Huberman M, Melamed E, Korczyn A, Giladi N, Inzelberg R, Djaldetti R, Klein C, Berecz G; Rasagiline Study Group. Rasagiline mesylate, a new MAO-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: a double-blind study as adjunctive therapy to levodopa. <i>Clin Neuropharmacol</i> . 2000 Nov-Dec;23(6):324-30. doi: 10.1097/00002826-200011000-00005. PMID: 11575866.
Publicação resultado Fase III	15/12/2002	Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. <i>Arch Neurol</i> . 2002 Dec;59(12):1937-43. doi: 10.1001/archneur.59.12.1937. PMID: 12470183.
Publicação revisão sistemática	01/09/2007	Chen JJ, Swope DM, Dashtipour K. Comprehensive review of rasagiline, a second-generation monoamine oxidase inhibitor, for the treatment of Parkinson's disease. <i>Clin Ther</i> . 2007 Sep;29(9):1825-49. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.09.021. PMID: 18035186.

## Search strategies – nusinersen for spinal muscular atrophy

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("nusinersen"[Supplementary Concept]) OR ("nusinersen"[Text Word]) OR ("ASO-10-27"[Text Word]) OR ("ISIS-SMN(Rx)"[Text Word]) OR ("ISIS-SMNRx"[Text Word]) OR ("ISIS 396443"[Text Word]) OR ("SPINRAZA"[Text Word]))) AND (((("Muscular Atrophy, Spinal"[Mesh]) OR ("Muscular Atrophy, Spinal"[Text Word]) OR ("Atrophy, Spinal Muscular"[Text Word]) OR ("Spinal Amyotrophy"[Text Word]) OR ("Amyotrophies, Spinal"[Text Word]) OR ("Amyotrophy, Spinal"[Text Word]) OR ("Spinal Amyotrophies"[Text Word]) OR ("Spinal Muscular Atrophy"[Text Word]) OR ("Distal Spinal Muscular Atrophy"[Text Word]) OR ("Spinal Muscular Atrophy, Distal"[Text Word]) OR ("Hereditary Motor Neuronopathy"[Text Word]) OR ("Hereditary Motor Neuronopathies"[Text Word]) OR ("Motor Neuronopathies, Hereditary"[Text Word]) OR ("Motor Neuronopathy, Hereditary"[Text Word]) OR ("Neuronopathies, Hereditary Motor"[Text Word]) OR ("Neuronopathy, Hereditary Motor"[Text Word]) OR ("Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy"[Text Word]) OR ("Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal Form"[Text Word]) OR ("Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal"[Text Word]) OR ("Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type"[Text Word]) OR ("Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy"[Text Word]) OR ("Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy"[Text Word]) OR ("Spinal Muscular Atrophy, Oculopharyngeal"[Text Word]) OR ("Progressive Muscular Atrophy"[Text Word]) OR ("Atrophies, Progressive Muscular"[Text Word]) OR ("Atrophy, Progressive Muscular"[Text Word]) OR ("Muscular Atrophies, Progressive"[Text Word]) OR ("Muscular Atrophy, Progressive"[Text Word]) OR ("Progressive Muscular Atrophies"[Text Word]) OR ("Progressive	493	06/02/2022

		<p>Myelopathic Muscular Atrophy"[Text Word]) OR ("Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive"[Text Word]) OR ("Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy"[Text Word]) OR ("Proximal Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive"[Text Word]) OR ("Bulbospinal Neuronopathy"[Text Word]) OR ("Bulbospinal Neuronopathies"[Text Word]) OR ("Neuronopathies, Bulbospinal"[Text Word]) OR ("Neuronopathy, Bulbospinal"[Text Word]) OR ("Myelopathic Muscular Atrophy"[Text Word]) OR ("Atrophy, Myelopathic Muscular"[Text Word]) OR ("Muscular Atrophy, Myelopathic"[Text Word]) OR ("Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy"[Text Word]) OR ("Adult Onset Spinal Muscular Atrophy"[Text Word]) OR ("Muscular Atrophy, Adult Spinal"[Text Word]) OR ("Bulbo-Spinal Atrophy, X-Linked"[Text Word]) OR ("Spinal Muscular Atrophies of Childhood"[Text Word]) OR ("Adult Spinal Muscular Atrophy"[Text Word]))</p>		
<p>Publication of systematic review</p>	<p>MEDLINE (via PubMed)</p>	<p>((("nusinersen"[Supplementary Concept]) OR ("nusinersen"[Text Word]) OR ("ASO-10-27"[Text Word]) OR ("ISIS-SMN(Rx)"[Text Word]) OR ("ISIS-SMNRx"[Text Word]) OR ("ISIS 396443"[Text Word]) OR ("SPINRAZA"[Text Word]))) AND (((("Muscular Atrophy, Spinal"[Mesh]) OR ("Muscular Atrophy, Spinal"[Text Word]) OR ("Atrophy, Spinal Muscular"[Text Word]) OR ("Spinal Amyotrophy"[Text Word]) OR ("Amyotrophies, Spinal"[Text Word]) OR ("Amyotrophy, Spinal"[Text Word]) OR ("Spinal Amyotrophies"[Text Word]) OR ("Spinal Muscular Atrophy"[Text Word]) OR ("Distal Spinal Muscular Atrophy"[Text Word]) OR ("Spinal Muscular Atrophy, Distal"[Text Word]) OR ("Hereditary Motor Neuronopathy"[Text Word]) OR ("Hereditary Motor Neuronopathies"[Text Word]) OR ("Motor Neuronopathies, Hereditary"[Text Word]) OR ("Motor Neuronopathy, Hereditary"[Text Word]) OR ("Neuronopathies, Hereditary Motor"[Text Word]) OR ("Neuronopathy, Hereditary Motor"[Text Word]) OR ("Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy"[Text Word]) OR ("Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal Form"[Text Word]) OR ("Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal"[Text Word]) OR ("Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type"[Text Word]) OR ("Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy"[Text Word]) OR ("Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy"[Text Word]) OR ("Spinal Muscular Atrophy, Oculopharyngeal"[Text Word]) OR ("Progressive Muscular Atrophy"[Text Word]) OR ("Atrophies, Progressive Muscular"[Text Word]) OR ("Atrophy, Progressive Muscular"[Text Word]) OR ("Muscular Atrophies, Progressive"[Text Word]) OR ("Muscular Atrophy, Progressive"[Text Word]) OR ("Progressive Muscular Atrophies"[Text Word]) OR ("Progressive Myelopathic Muscular Atrophy"[Text Word]) OR ("Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive"[Text Word]) OR ("Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy"[Text Word]) OR ("Proximal Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive"[Text Word]) OR ("Bulbospinal Neuronopathy"[Text Word]) OR ("Bulbospinal Neuronopathies"[Text Word]) OR ("Neuronopathies, Bulbospinal"[Text Word]) OR ("Neuronopathy, Bulbospinal"[Text Word]) OR ("Myelopathic Muscular Atrophy"[Text Word]) OR ("Atrophy, Myelopathic Muscular"[Text</p>	<p>121</p>	<p>06/02/2022</p>

		Word]) OR ("Muscular Atrophy, Myelopathic"[Text Word]) OR ("Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy"[Text Word]) OR ("Adult Onset Spinal Muscular Atrophy"[Text Word]) OR ("Muscular Atrophy, Adult Spinal"[Text Word]) OR ("Bulbo-Spinal Atrophy, X-Linked"[Text Word]) OR ("Spinal Muscular Atrophies of Childhood"[Text Word]) OR ("Adult Spinal Muscular Atrophy"[Text Word])))) AND (((("Systematic Review"[Title/Abstract]) OR ("Review"[Publication Type])) OR ("Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms])) OR ("Systematic Review"[Publication Type]))))		
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	nusinersen   Spinal Muscular Atrophy	38	06/02/2022

## Results – nusinersen for spinal muscular atrophy

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	10/02/2016	Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, De Vivo DC, Norris DA, Bennett CF, Bishop KM. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. <i>Neurology</i> . 2016 Mar 8;86(10):890-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000002445. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26865511; PMCID: PMC4782111.
Publication of phase II clinical trial results	17/12/2016	Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, Yamashita M, Rigo F, Hung G, Schneider E, Norris DA, Xia S, Bennett CF, Bishop KM. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. <i>Lancet</i> . 2016 Dec 17;388(10063):3017-3026. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31408-8. Epub 2016 Dec 7. PMID: 27939059.
Publication of phase III clinical trial results	28/07/2017	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR) - ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02193074
Publication of systematic review	15/01/2018	Clinical Review Report: Nusinersen (Spinraza): (Biogen Canada Inc.): Indication: Treatment of patients with 5q SMA [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Jan. PMID: 30475554.

## Search strategies – Olanzapine for bipolar disorder

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("Olanzapine"[Mesh]) OR ("Olanzapine"[Text Word]) OR ("2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno(2,3-b)(1,5)benzodiazepine"[Text Word]) OR ("LY-170052"[Text Word]) OR ("LY 170052"[Text Word]) OR ("LY170052"[Text Word]) OR ("Zyprexa"[Text Word]) OR ("Zolafren"[Text Word]) OR ("LY 170053"[Text Word]) OR ("Olanzapine Pamoate"[Text Word]) ) AND ((("Olanzapine"[Mesh]) OR ("Olanzapine"[Text Word]) OR ("2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno(2,3-b)(1,5)benzodiazepine"[Text Word]) OR ("LY-170052"[Text Word]) OR ("LY 170052"[Text Word]) OR ("LY170052"[Text Word]) OR ("Zyprexa"[Text Word]) OR ("Zolafren"[Text Word]) OR ("LY 170053"[Text Word]) OR ("Olanzapine Pamoate"[Text Word])))) AND ((("Bipolar Disorder"[Mesh]) OR ("Bipolar Disorder"[Text Word]) OR ("Bipolar Disorders"[Text Word]) OR ("Disorder, Bipolar"[Text Word]) OR ("Affective	1334	31/01/2022

		Psychosis, Bipolar"[Text Word]) OR ("Bipolar Affective Psychosis"[Text Word]) OR ("Psychoses, Bipolar Affective"[Text Word]) OR ("Psychosis, Bipolar Affective"[Text Word]) OR ("Manic-Depressive Psychosis"[Text Word]) OR ("Manic Depressive Psychosis"[Text Word]) OR ("Psychosis, Manic-Depressive"[Text Word]) OR ("Psychosis, Manic Depressive"[Text Word]) OR ("Bipolar Mood Disorder"[Text Word]) OR ("Bipolar Mood Disorders"[Text Word]) OR ("Disorder, Bipolar Mood"[Text Word]) OR ("Mood Disorder, Bipolar"[Text Word]) OR ("Psychoses, Manic-Depressive"[Text Word]) OR ("Psychoses, Manic Depressive"[Text Word]) OR ("Depression, Bipolar"[Text Word]) OR ("Bipolar Depression"[Text Word]) OR ("Manic Depression"[Text Word]) OR ("Depression, Manic"[Text Word]) OR ("Depressions, Manic"[Text Word]) OR ("Manic Disorder"[Text Word]) OR ("Disorder, Manic"[Text Word]) OR ("Manic Disorders"[Text Word]))		
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((("Olanzapine"[Mesh]) OR ("Olanzapine"[Text Word]) OR ("2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno(2,3-b)(1,5)benzodiazepine"[Text Word]) OR ("LY-170052"[Text Word]) OR ("LY 170052"[Text Word]) OR ("LY170052"[Text Word]) OR ("Zyprexa"[Text Word]) OR ("Zolafren"[Text Word]) OR ("LY 170053"[Text Word]) OR ("Olanzapine Pamoate"[Text Word]) ) AND ((("Olanzapine"[Mesh]) OR ("Olanzapine"[Text Word]) OR ("2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno(2,3-b)(1,5)benzodiazepine"[Text Word]) OR ("LY-170052"[Text Word]) OR ("LY 170052"[Text Word]) OR ("LY170052"[Text Word]) OR ("Zyprexa"[Text Word]) OR ("Zolafren"[Text Word]) OR ("LY 170053"[Text Word]) OR ("Olanzapine Pamoate"[Text Word]))) AND ((("Bipolar Disorder"[Mesh]) OR ("Bipolar Disorder"[Text Word]) OR ("Bipolar Disorders"[Text Word]) OR ("Disorder, Bipolar"[Text Word]) OR ("Affective Psychosis, Bipolar"[Text Word]) OR ("Bipolar Affective Psychosis"[Text Word]) OR ("Psychoses, Bipolar Affective"[Text Word]) OR ("Psychosis, Bipolar Affective"[Text Word]) OR ("Manic-Depressive Psychosis"[Text Word]) OR ("Manic Depressive Psychosis"[Text Word]) OR ("Psychosis, Manic-Depressive"[Text Word]) OR ("Psychosis, Manic Depressive"[Text Word]) OR ("Bipolar Mood Disorder"[Text Word]) OR ("Bipolar Mood Disorders"[Text Word]) OR ("Disorder, Bipolar Mood"[Text Word]) OR ("Mood Disorder, Bipolar"[Text Word]) OR ("Psychoses, Manic-Depressive"[Text Word]) OR ("Psychoses, Manic Depressive"[Text Word]) OR ("Depression, Bipolar"[Text Word]) OR ("Bipolar Depression"[Text Word]) OR ("Manic Depression"[Text Word]) OR ("Depression, Manic"[Text Word]) OR ("Depressions, Manic"[Text Word]) OR	460	31/01/2022

		("Manic Disorder"[Text Word]) OR ("Disorder, Manic"[Text Word]) OR ("Manic Disorders"[Text Word])) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type])]))))		
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	olanzapine   Bipolar Disorder	84	31/01/2022

## Results – Olanzapine for bipolar disorder

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	15/10/1997	Callaghan JT, Cerimele BJ, Kassahun KJ, Nyhart EH Jr, Hoyes-Beehler PJ, Kondraske GV. Olanzapine: interaction study with imipramine. J Clin Pharmacol. 1997 Oct;37(10):971-8. doi: 10.1002/j.1552-4604.1997.tb04272.x. PMID: 9505989.
Publication of phase II clinical trial results	01/05/1999	Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, Petty F, Centorrino F, Wang R, Grundy SL, Greaney MG, Jacobs TG, David SR, Toma V. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. Am J Psychiatry. 1999 May;156(5):702-9. doi: 10.1176/ajp.156.5.702. PMID: 10327902.
Publication of phase III clinical trial results	15/01/2002	Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA Jr, Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Kupfer DJ, Baker RW, Risser RC, Keeter EL, Feldman PD, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. Arch Gen Psychiatry. 2002 Jan;59(1):62-9. doi: 10.1001/archpsyc.59.1.62. PMID: 11779284.
Publication of systematic review	20/01/2003	Rendell JM, Gijsman HJ, Keck P, Goodwin GM, Geddes JR. Olanzapine alone or in combination for acute mania. Cochrane Database Syst Rev. 2003;2003(3):CD004040. doi: 10.1002/14651858.CD004040. PMID: 12918000; PMCID: PMC6984669.

## Search strategies – Paricalcitol for secondary hyperparathyroidism

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("paricalcitol" [Supplementary Concept]) OR (paricalcitol"[Text Word]) OR (19-nor-1alpha,25-dihydroxyvitamin D2"[Text Word]) OR ("19-nor-1,25-(OH)2D2"[Text Word]) OR ("Zemplar"[Text Word]) OR ("paricalcitol-d6"[Text Word])) AND (("Hyperparathyroidism, Secondary"[Mesh]) OR (Secondary Hyperparathyroidism"[Text Word]) OR (Hyperparathyroidisms, Secondary"[Text Word]) OR ("Secondary Hyperparathyroidisms"[Text Word]))	180	06/02/2022

Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((("paricalcitol" [Supplementary Concept]) OR (paricalcitol"[Text Word]) OR (19-nor-1alpha,25-dihydroxyvitamin D2"[Text Word]) OR ("19-nor-1,25-(OH)2D2"[Text Word]) OR ("Zemplar"[Text Word]) OR ("paricalcitol-d6"[Text Word])) AND (("Hyperparathyroidism, Secondary"[Mesh]) OR (Secondary Hyperparathyroidism"[Text Word]) OR (Hyperparathyroidisms, Secondary"[Text Word]) OR ("Secondary Hyperparathyroidisms"[Text Word]))) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type]))))))	50	06/02/2022
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	Paricalcitol   Secondary Hyperparathyroidism	50	06/02/2022

## Results – Paricalcitol for secondary hyperparathyroidism

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	01/10/1998	Cato A 3rd, Cady WW, Soltanek C, Qasawa B, Chang M, Stoll R. Effect of hemodialysis on the pharmacokinetics of 19-nor-1alpha,25-dihydroxyvitamin D2. Am J Kidney Dis. 1998 Oct;32(2 Suppl 2):S55-60. doi: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9808144. PMID: 9808144.
Publication of phase II clinical trial results	01/08/1998	Martin KJ, González EA, Gellens M, Hamm LL, Abboud H, Lindberg J. 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 1998 Aug;9(8):1427-32. doi: 10.1681/ASN.V981427. PMID: 9697664.
Publication of phase III clinical trial results	01/04/2003	Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Battle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2003 Apr;63(4):1483-90. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00878.x. PMID: 12631365.
Publication of systematic review	07/10/2009	Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD008175. doi: 10.1002/14651858.CD008175. PMID: 19821446.

## Search strategies – Quetiapine for bipolar disorder

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("Quetiapine Fumarate"[Mesh]) OR ("Quetiapine Fumarate"[Text Word]) OR ("Ethanol, 2-(2-(4-dibenzo(b,f)(1,4)thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy)-, (E)-2-butenedioate (2:1) (salt)"[Text Word]) OR ("Seroquel"[Text Word]) OR ("ICI 204,636"[Text Word]) OR ("ICI-204636"[Text Word]) OR ("ICI 204636"[Text Word]) OR ("Quetiapine"[Text Word]) OR ("2-(2-(4-dibenzo(b,f)(1,4)thiazepine-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy)ethanol"[Text Word])) AND (("Bipolar Disorder"[Mesh]) OR ("Bipolar Disorder"[Text Word]) OR ("Bipolar Disorders"[Text Word]) OR ("Disorder, Bipolar"[Text Word]) OR ("Affective Psychosis, Bipolar"[Text Word]) OR ("Bipolar	1138	31/01/2022

		<p>Affective Psychosis"[Text Word]) OR ("Psychoses, Bipolar Affective"[Text Word]) OR ("Psychosis, Bipolar Affective"[Text Word]) OR ("Manic-Depressive Psychosis"[Text Word]) OR ("Manic Depressive Psychosis"[Text Word]) OR ("Psychosis, Manic-Depressive"[Text Word]) OR ("Psychosis, Manic Depressive"[Text Word]) OR ("Bipolar Mood Disorder"[Text Word]) OR ("Bipolar Mood Disorders"[Text Word]) OR ("Disorder, Bipolar Mood"[Text Word]) OR ("Mood Disorder, Bipolar"[Text Word]) OR ("Psychoses, Manic-Depressive"[Text Word]) OR ("Psychoses, Manic Depressive"[Text Word]) OR ("Depression, Bipolar"[Text Word]) OR ("Bipolar Depression"[Text Word]) OR ("Manic Depression"[Text Word]) OR ("Depression, Manic"[Text Word]) OR ("Depressions, Manic"[Text Word]) OR ("Manic Disorder"[Text Word]) OR ("Disorder, Manic"[Text Word]) OR ("Manic Disorders"[Text Word]))</p>		
<p>Publication of systematic review</p>	<p>MEDLINE (via PubMed)</p>	<p>((("Quetiapine Fumarate"[Mesh]) OR ("Quetiapine Fumarate"[Text Word]) OR ("Ethanol, 2-(2-(4-dibenzo(b,f)(1,4)thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy)-, (E)-2-butenedioate (2:1) (salt)"[Text Word]) OR ("Seroquel"[Text Word]) OR ("ICI 204,636"[Text Word]) OR ("ICI-204636"[Text Word]) OR ("ICI204636"[Text Word]) OR ("ICI 204636"[Text Word]) OR ("Quetiapine"[Text Word]) OR ("2-(2-(4-dibenzo(b,f)(1,4)thiazepine-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy)ethanol"[Text Word])) AND (("Bipolar Disorder"[Mesh]) OR ("Bipolar Disorder"[Text Word]) OR ("Bipolar Disorders"[Text Word]) OR ("Disorder, Bipolar"[Text Word]) OR ("Affective Psychosis, Bipolar"[Text Word]) OR ("Bipolar Affective Psychosis"[Text Word]) OR ("Psychoses, Bipolar Affective"[Text Word]) OR ("Psychosis, Bipolar Affective"[Text Word]) OR ("Manic-Depressive Psychosis"[Text Word]) OR ("Manic Depressive Psychosis"[Text Word]) OR ("Psychosis, Manic-Depressive"[Text Word]) OR ("Psychosis, Manic Depressive"[Text Word]) OR ("Bipolar Mood Disorder"[Text Word]) OR ("Bipolar Mood Disorders"[Text Word]) OR ("Disorder, Bipolar Mood"[Text Word]) OR ("Mood Disorder, Bipolar"[Text Word]) OR ("Psychoses, Manic-Depressive"[Text Word]) OR ("Psychoses, Manic Depressive"[Text Word]) OR ("Depression, Bipolar"[Text Word]) OR ("Bipolar Depression"[Text Word]) OR ("Manic Depression"[Text Word]) OR ("Depression, Manic"[Text Word]) OR ("Depressions, Manic"[Text Word]) OR ("Manic Disorder"[Text Word]) OR ("Disorder, Manic"[Text Word]) OR ("Manic Disorders"[Text Word]))) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH</p>	<p>362</p>	<p>31/01/2022</p>



Publicação de revisões sistemáticas	MEDLINE (via PubMed)	(((((("Rituximab"[MeSH Terms] OR "rituximab"[Title/Abstract] OR "cd20 antibody rituximab"[Title/Abstract] ) OR "Mabthera"[Title/Abstract]) OR "idec c2b8 antibody"[Title/Abstract] OR "idec c2b8 antibody"[Title/Abstract] OR "idec c2b8"[All Fields]) OR "idec c2b8"[Title/Abstract] OR "idec c2b8"[Title/Abstract] OR "GP2013"[Title/Abstract] OR "Rituxan"[Title/Abstract])) AND (((("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR "Rheumatoid Arthritis"[Title/Abstract] OR "Arthritis"[MeSH Terms] OR "Arthritis"[Title/Abstract])) AND (((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms] OR "Systematic Review"[Publication Type]))	738	10/05/2020
Registros de ensaios clínicos de fase I, II e III.	ClinicalTrials.gov	rituximab   Arthritis, Rheumatoid	114	10/05/2020

## Resultados – Rituximabe para artrite reumatoide

Marcador	Data	Referência
Publicação resultado Fase I	17/06/2004	Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. <i>N Engl J Med.</i> 2004;350(25):2572-2581. doi:10.1056/NEJMoa032534
Publicação resultado Fase II	28/04/2006	The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment: Results of a Phase IIb Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial
Publicação resultado Fase III	31/08/2006	Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. <i>Arthritis Rheum.</i> 2006;54(9):2793-2806. doi:10.1002/art.22025
Publicação revisão sistemática	07/10/2009	Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Review)

## Search strategies – Simeprevir for hepatitis C

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("Simeprevir"[Mesh]) OR ("Simeprevir"[Text Word]) OR ("N-(17-(2-(4-isopropylthiazole-2-yl)-7-methoxy-8-methylquinolin-4-yloxy)-13-methyl-2,14-dioxo-3,13-diazatricyclo(13.3.0.04,6)octadec-7-ene-4-carbonyl)(cyclopropyl)sulfonamide"[Text Word]) OR ("TMC 435350"[Text Word]) OR ("435350, TMC"[Text Word]) OR ("TMC435350"[Text Word]) OR ("TMC-435350"[Text Word]) OR ("TMC 435"[Text Word]) OR ("435, TMC"[Text Word]) OR ("TMC435"[Text Word]) OR ("TMC-435"[Text Word]) OR ("Olysio"[Text Word])) AND (((("Hepatitis C"[Mesh]) OR ("Parenterally-Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis"[Text Word]) OR ("Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis"[Text Word]) OR ("PT-NANBH"[Text Word]) OR ("Hepatitis, Viral,	649	26/01/2022

		Non-A, Non-B, Parenterally-Transmitted"[Text Word]))))		
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((("Simeprevir"[Mesh]) OR ("Simeprevir"[Text Word]) OR ("N-(17-(2-(4-isopropylthiazole-2-yl)-7-methoxy-8-methylquinolin-4-yloxy)-13-methyl-2,14-dioxo-3,13-diazatricyclo(13.3.0.04,6)octadec-7-ene-4-carbonyl)(cyclopropyl)sulfonamide"[Text Word]) OR ("TMC 435350"[Text Word]) OR ("435350, TMC"[Text Word]) OR ("TMC435350"[Text Word]) OR ("TMC-435350"[Text Word]) OR ("TMC 435"[Text Word]) OR ("435, TMC"[Text Word]) OR ("TMC435"[Text Word]) OR ("TMC-435"[Text Word]) OR ("Olysio"[Text Word])) AND ((("Hepatitis C"[Mesh]) OR ("Parenterally-Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis"[Text Word]) OR ("Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis"[Text Word]) OR ("PT-NANBH"[Text Word]) OR ("Hepatitis, Viral, Non-A, Non-B, Parenterally-Transmitted"[Text Word]))) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type])))))))	153	26/01/2022
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	simeprevir   Hepatitis C	100	26/01/2022

## Results – Simeprevir for hepatitis C

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	21/10/2009	Reesink HW, Fanning GC, Farha KA, Weegink C, Van Vliet A, Van 't Klooster G, Lenz O, Aharchi F, Mariën K, Van Remoortere P, de Kock H, Broeckaert F, Meyvisch P, Van Beirendonck E, Simmen K, Verloes R. Rapid HCV-RNA decline with once daily TMC435: a phase I study in healthy volunteers and hepatitis C patients. <i>Gastroenterology</i> . 2010 Mar;138(3):913-21. doi: 10.1053/j.gastro.2009.10.033. Epub 2009 Oct 21. PMID: 19852962.
Publication of phase II clinical trial results	01/10/2011	Manns M, Reesink H, Berg T, Dusheiko G, Flisiak R, Marcellin P, Moreno C, Lenz O, Meyvisch P, Peeters M, Sekar V, Simmen K, Verloes R. Rapid viral response of once-daily TMC435 plus pegylated interferon/ribavirin in hepatitis C genotype-1 patients: a randomized trial. <i>Antivir Ther</i> . 2011;16(7):1021-33. doi: 10.3851/IMP1894. PMID: 22024518.
Publication of phase III clinical trial results	05/03/2014	Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, Horban A, Brown A, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Scott J, De La Rosa G, Kalmeijer R, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. <i>Gastroenterology</i> . 2014 Jun;146(7):1669-79.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.051. Epub 2014 Mar 3. PMID: 24602923.
Publication of systematic review	13/08/2014	Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. <i>JAMA</i> . 2014 Aug 13;312(6):631-40. doi: 10.1001/jama.2014.7085. PMID: 25117132.

## Estratégias de buscas - Sofosbuvir para hepatite C

Marcador	Base	Estratégia	Resultados	Data da busca
Publicações dos resultados dos ensaios clínicos de fase I, II e III	MEDLINE (via PubMed)	((((((("Sofosbuvir"[Mesh]) OR ("PSI 7977"[Text Word])) OR ("PSI7977"[Text Word])) OR ("PSI-7977"[Text Word])) OR ("GS-7977"[Text Word])) OR ("GS 7977"[Text Word])) OR ("GS7977"[Text Word])) OR ("Sovaldi"[Text Word])) OR (Sofosbuvir[Text Word]))	2788	06/06/2020
Publicação de revisões sistemáticas	MEDLINE (via PubMed)	((((((("Sofosbuvir"[Mesh]) OR ("PSI 7977"[Text Word])) OR ("PSI7977"[Text Word])) OR ("PSI-7977"[Text Word])) OR ("GS-7977"[Text Word])) OR ("GS 7977"[Text Word])) OR ("GS7977"[Text Word])) OR ("Sovaldi"[Text Word])) OR (Sofosbuvir[Text Word])) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type]))) AND (review[Filter] OR systematicreviews[Filter])))	486	06/06/2020
Registros de ensaios clínicos de fase I, II e III	ClinicalTrials.gov	"sofosbuvir" OR "PSI 7977" OR "GS 7977"	391	06/06/2020

## Estratégias de buscas - Sofosbuvir para hepatite C

Marcador	Data	Referência
Publicação resultado Fase I	21/12/2012	Denning J, Cornpropst M, Flach SD, Berrey MM, Symonds WT. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of GS-9851, a nucleotide analog polymerase inhibitor for hepatitis C virus, following single ascending doses in healthy subjects. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2013 Mar;57(3):1201-8. doi: 10.1128/AAC.01262-12. Epub 2012 Dec 21. PMID: 23262999; PMCID: PMC3591883.  Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Denning JM, Albanis E, Cornpropst M, Berrey MM, Symonds WT. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of GS-9851, a nucleotide analog polymerase inhibitor, following multiple ascending doses in patients with chronic hepatitis C infection. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2013 Mar;57(3):1209-17. doi: 10.1128/AAC.01263-12. Epub 2012 Dec 21. PMID: 23263000; PMCID: PMC3591915.
Publicação resultado Fase II	23/11/2012	Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, Nelson DR, Dejesus E, McHutchison JG, Cornpropst MT, Mader M, Albanis E, Jiang D, Hebnar CM, Symonds WT, Berrey MM, Lalezari J. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: a randomized, 28-day, dose-ranging trial. <i>J Hepatol.</i> 2013 Apr;58(4):663-8. doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.018. Epub 2012 Nov 23. PMID: 23183528.

Publicação resultado Fase III	23/04/2013	Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med. 2013;368(20):1867-1877. doi:10.1056/NEJMoa1214854  Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. 2013;368(20):1878-1887. doi:10.1056/NEJMoa1214853
Publicação revisão sistemática	10/06/2014	Liu X, Wang Y, Zhang G, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based therapy for the treatment of chronic hepatitis C in treatment-naïve and treatment-experienced patients. Int J Antimicrob Agents. 2014;44(2):145-151. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.04.018

## Search strategies – Tacrolimus for heart transplantation

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (PubMed)	((("Tacrolimus"[Mesh]) OR ("Tacrolimus"[Text Word]) OR ("Prograf"[Text Word]) OR ("Prograft"[Text Word]) OR ("FR-900506"[Text Word]) OR ("FR 900506"[Text Word]) OR ("FR900506"[Text Word]) OR ("Anhydrous Tacrolimus"[Text Word]) OR ("Tacrolimus, Anhydrous"[Text Word]) OR ("Tacrolimus Anhydrous"[Text Word]) OR ("Anhydrous, Tacrolimus"[Text Word]) OR ("FK-506"[Text Word]) OR ("FK 506"[Text Word]) OR ("FK506"[Text Word])) AND (((("Heart Transplantation"[Mesh]) OR ("Heart Transplantation"[Text Word]) OR ("Grafting, Heart"[Text Word]) OR ("Graftings, Heart"[Text Word]) OR ("Heart Grafting"[Text Word]) OR ("Heart Graftings"[Text Word]) OR ("Transplantation, Heart"[Text Word]) OR ("Heart Transplantations"[Text Word]) OR ("Transplantations, Heart"[Text Word]) OR ("Cardiac Transplantation"[Text Word]) OR ("Cardiac Transplantations"[Text Word]) OR ("Transplantations, Cardiac"[Text Word]) OR ("Transplantation, Cardiac"[Text Word])))))	1172	25/01/2022
Publication of systematic review	MEDLINE (PubMed)	((("Tacrolimus"[Mesh]) OR ("Tacrolimus"[Text Word]) OR ("Prograf"[Text Word]) OR ("Prograft"[Text Word]) OR ("FR-900506"[Text Word]) OR ("FR 900506"[Text Word]) OR ("FR900506"[Text Word]) OR ("Anhydrous Tacrolimus"[Text Word]) OR ("Tacrolimus, Anhydrous"[Text Word]) OR ("Tacrolimus Anhydrous"[Text Word]) OR ("Anhydrous, Tacrolimus"[Text Word]) OR ("FK-506"[Text Word]) OR ("FK 506"[Text Word]) OR ("FK506"[Text Word])) AND (((("Heart Transplantation"[Mesh]) OR ("Heart Transplantation"[Text Word]) OR ("Grafting, Heart"[Text Word]) OR ("Graftings, Heart"[Text Word]) OR ("Heart Grafting"[Text Word]) OR ("Heart Graftings"[Text Word]) OR ("Transplantation, Heart"[Text Word]) OR ("Heart Transplantations"[Text Word]) OR ("Transplantations, Heart"[Text Word]) OR ("Cardiac Transplantation"[Text Word]) OR ("Cardiac Transplantations"[Text Word]) OR ("Transplantations, Cardiac"[Text Word]) OR ("Transplantation, Cardiac"[Text Word]))))) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract]) OR	115	25/01/2022



		<p> Polyneuropathies, Familial"[Text Word]) OR  ("Amyloid Polyneuropathy, Familial"[Text Word]) OR  ("Familial Amyloid Polyneuropathy"[Text Word]) OR  ("Polyneuropathies, Familial Amyloid"[Text Word])  OR ("Polyneuropathy, Familial Amyloid"[Text Word])  OR ("Familial Amyloid Polyneuropathy, Type  VI"[Text Word]) OR ("Type VI Familial Amyloid  Polyneuropathy"[Text Word]) OR ("Amyloid  Polyneuropathy, British Type"[Text Word]) OR  ("British Type Amyloid Polyneuropathy"[Text Word])  OR ("Cerebral Amyloid Angiopathy, British  Type"[Text Word]) OR ("Amyloid Polyneuropathy,  Iowa Type"[Text Word]) OR ("Iowa Type Amyloid  Polyneuropathy"[Text Word]) OR ("Type III Familial  Amyloid Polyneuropathy"[Text Word]) OR ("Familial  Amyloid Polyneuropathy, Type III"[Text Word]) OR  ("Familial Amyloid Neuropathy, Portuguese  Type"[Text Word]) OR ("Portuguese Type Familial  Amyloid Neuropathy"[Text Word]) OR ("Portuguese  Polyneuritic Amyloidosis"[Text Word]) OR  ("Amyloidoses, Portuguese Polyneuritic"[Text  Word]) OR ("Amyloidosis, Portuguese  Polyneuritic"[Text Word]) OR ("Polyneuritic  Amyloidoses, Portuguese"[Text Word]) OR  ("Portuguese Polyneuritic Amyloidoses"[Text Word])  OR ("Polyneuritic Amyloidosis, Portuguese"[Text  Word]) OR ("Wohllwill-Corino Andrade  Syndrome"[Text Word]) OR ("Wohllwill Corino  Andrade Syndrome"[Text Word]) OR ("Familial  Amyloid Neuropathy, Andrade Type"[Text Word])  OR ("Familial Portuguese Polyneuritic  Amyloidosis"[Text Word]) OR ("Wohllwill-Andrade  Syndrome"[Text Word]) OR ("Wohllwill Andrade  Syndrome"[Text Word]) OR ("Amyloid Neuropathy  Type 1"[Text Word]) OR ("Neuropathic Amyloid  Syndrome"[Text Word]) OR ("Amyloid Syndrome,  Neuropathic"[Text Word]) OR ("Amyloid Syndromes,  Neuropathic"[Text Word]) OR ("Neuropathic  Amyloid Syndromes"[Text Word]) OR ("Type I  Familial Amyloid Polyneuropathy"[Text Word]) OR  ("Familial Amyloid Polyneuropathy, Type I"[Text  Word]) OR ("Familial Amyloid Polyneuropathy,  Appalachian Type"[Text Word]) OR ("Appalachian  Type Familial Amyloid Polyneuropathy"[Text Word])  OR ("Familial Amyloid Polyneuropathy, Jewish  Type"[Text Word]) OR ("Jewish Type Familial  Amyloid Polyneuropathy"[Text Word]) OR ("Familial  Amyloid Polyneuropathy, Type IV"[Text Word]) OR  ("Type IV Familial Amyloid Polyneuropathy"[Text  Word]) OR ("Familial Amyloid Polyneuropathy, Type  V"[Text Word]) OR ("Familial Amyloid Neuropathy,  Finnish Type"[Text Word]) OR ("Finnish Type  Familial Amyloid Neuropathy"[Text Word]) OR  ("Type V Familial Amyloid Polyneuropathy"[Text  Word]) OR ("Amyloid Polyneuropathy, Swiss  Type"[Text Word]) OR ("Swiss Type Amyloid  Polyneuropathy"[Text Word]) OR ("Type II Familial  Amyloid Polyneuropathy"[Text Word]) OR ("Familial  Amyloid Polyneuropathy, Type II"[Text Word])) </p>		
--	--	--	--	--

<p>Publication of systematic review</p>	<p>MEDLINE (via PubMed)</p>	<p>((("tafamidis"[Supplementary Concept]) OR ("tafamidis"[Text Word]) OR ("Vyndamax"[Text Word]) OR ("Vyndaquel"[Text Word]) OR ("FX 1006A"[Text Word]) OR ("FX1006A"[Text Word]) OR ("FX-1006A"[Text Word]) OR ("tafamidis meglumine"[Text Word]))) AND (((("Amyloid Neuropathies, Familial"[Mesh]) OR ("Amyloid Neuropathies, Familial"[Text Word]) OR ("Amyloid Neuropathy, Familial"[Text Word]) OR ("Familial Amyloid Neuropathies"[Text Word]) OR ("Familial Amyloid Neuropathy"[Text Word]) OR ("Neuropathies, Familial Amyloid"[Text Word]) OR ("Neuropathy, Familial Amyloid"[Text Word]) OR ("Hereditary Neuropathic Amyloidosis"[Text Word]) OR ("Amyloidoses, Hereditary Neuropathic"[Text Word]) OR ("Amyloidosis, Hereditary Neuropathic"[Text Word]) OR ("Hereditary Neuropathic Amyloidoses"[Text Word]) OR ("Neuropathic Amyloidoses, Hereditary"[Text Word]) OR ("Neuropathic Amyloidosis, Hereditary"[Text Word]) OR ("Familial Amyloid Polyneuropathies"[Text Word]) OR ("Amyloid Polyneuropathies, Familial"[Text Word]) OR ("Amyloid Polyneuropathy, Familial"[Text Word]) OR ("Familial Amyloid Polyneuropathy"[Text Word]) OR ("Polyneuropathies, Familial Amyloid"[Text Word]) OR ("Polyneuropathy, Familial Amyloid"[Text Word]) OR ("Familial Amyloid Polyneuropathy, Type VI"[Text Word]) OR ("Type VI Familial Amyloid Polyneuropathy"[Text Word]) OR ("Amyloid Polyneuropathy, British Type"[Text Word]) OR ("British Type Amyloid Polyneuropathy"[Text Word]) OR ("Cerebral Amyloid Angiopathy, British Type"[Text Word]) OR ("Amyloid Polyneuropathy, Iowa Type"[Text Word]) OR ("Iowa Type Amyloid Polyneuropathy"[Text Word]) OR ("Type III Familial Amyloid Polyneuropathy"[Text Word]) OR ("Familial Amyloid Polyneuropathy, Type III"[Text Word]) OR ("Familial Amyloid Neuropathy, Portuguese Type"[Text Word]) OR ("Portuguese Type Familial Amyloid Neuropathy"[Text Word]) OR ("Portuguese Polyneuritic Amyloidosis"[Text Word]) OR ("Amyloidoses, Portuguese Polyneuritic"[Text Word]) OR ("Amyloidosis, Portuguese Polyneuritic"[Text Word]) OR ("Polyneuritic Amyloidoses, Portuguese"[Text Word]) OR ("Portuguese Polyneuritic Amyloidoses"[Text Word]) OR ("Polyneuritic Amyloidosis, Portuguese"[Text Word]) OR ("Wohlwill-Corino Andrade Syndrome"[Text Word]) OR ("Wohlwill Corino Andrade Syndrome"[Text Word]) OR ("Familial Amyloid Neuropathy, Andrade Type"[Text Word]) OR ("Familial Portuguese Polyneuritic Amyloidosis"[Text Word]) OR ("Wohlwill-Andrade Syndrome"[Text Word]) OR ("Wohlwill Andrade Syndrome"[Text Word]) OR ("Amyloid Neuropathy Type 1"[Text Word]) OR ("Neuropathic Amyloid Syndrome"[Text Word]) OR ("Amyloid Syndrome, Neuropathic"[Text Word]) OR ("Amyloid Syndromes, Neuropathic"[Text Word]) OR ("Neuropathic Amyloid Syndromes"[Text Word]) OR ("Type I Familial Amyloid Polyneuropathy"[Text Word]) OR ("Familial Amyloid Polyneuropathy, Type I"[Text Word]) OR ("Familial Amyloid Polyneuropathy, Appalachian Type"[Text Word]) OR ("Appalachian Type Familial Amyloid Polyneuropathy"[Text Word]) OR ("Familial Amyloid Polyneuropathy, Jewish</p>	<p>68</p>	<p>06/02/2022</p>
---	---------------------------------	---	-----------	-------------------

		Type"[Text Word]) OR ("Jewish Type Familial Amyloid Polyneuropathy"[Text Word]) OR ("Familial Amyloid Polyneuropathy, Type IV"[Text Word]) OR ("Type IV Familial Amyloid Polyneuropathy"[Text Word]) OR ("Familial Amyloid Polyneuropathy, Type V"[Text Word]) OR ("Familial Amyloid Neuropathy, Finnish Type"[Text Word]) OR ("Finnish Type Familial Amyloid Neuropathy"[Text Word]) OR ("Type V Familial Amyloid Polyneuropathy"[Text Word]) OR ("Amyloid Polyneuropathy, Swiss Type"[Text Word]) OR ("Swiss Type Amyloid Polyneuropathy"[Text Word]) OR ("Type II Familial Amyloid Polyneuropathy"[Text Word]) OR ("Familial Amyloid Polyneuropathy, Type II"[Text Word])))) AND (((("Systematic Review"[Title/Abstract]) OR ("Review"[Publication Type])) OR ("Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms])) OR ("Systematic Review"[Publication Type]))))		
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	tafamidis   Amyloid Neuropathies, Familial	6	06/02/2022

## Results – tafamidis for Amyloid Neuropathies, Familial

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	Not found	Not found
Publication of phase II clinical trial results	25/07/2012	Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, Suhr OB, Campistol JM, Conceição IM, Schmidt HH, Trigo P, Kelly JW, Labaudinière R, Chan J, Packman J, Wilson A, Grogan DR. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. <i>Neurology</i> . 2012 Aug 21;79(8):785-92. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182661eb1. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22843282; PMCID: PMC4098875.
Publication of phase III clinical trial results	25/07/2012	Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, Suhr OB, Campistol JM, Conceição IM, Schmidt HH, Trigo P, Kelly JW, Labaudinière R, Chan J, Packman J, Wilson A, Grogan DR. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. <i>Neurology</i> . 2012 Aug 21;79(8):785-92. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182661eb1. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22843282; PMCID: PMC4098875.
Publication of systematic review	12/12/2018	Planté-Bordeneuve V, Lin H, Gollob J, Agarwal S, Betts M, Fahrbach K, Chitnis M, Polydefkis M. An indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. <i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2019 Mar;20(4):473-481. doi: 10.1080/14656566.2018.1554648. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30489166.

## Search strategies – Telaprevir for hepatitis C

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((telaprevir [Supplementary Concept]) OR ("telaprevir"[Text Word]) OR ("incivek"[Text Word]) OR ("VX 950"[Text Word]) OR ("VX950 cpd"[Text Word]) OR ("VX-950"[Text Word])) AND (("Hepatitis C"[Mesh]) OR ("Parenterally-Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis"[Text Word]) OR ("Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis"[Text Word]) OR ("PT-NANBH"[Text Word]) OR	1189	18/01/2022

		("Hepatitis, Viral, Non-A, Non-B, Parenterally-Transmitted"[Text Word]))		
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((telaprevir [Supplementary Concept]) OR ("telaprevir"[Text Word]) OR ("incivek"[Text Word]) OR ("VX 950"[Text Word]) OR ("VX950 cpd"[Text Word]) OR ("VX-950"[Text Word])) AND (("Hepatitis C"[Mesh]) OR ("Parenterally-Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis"[Text Word]) OR ("Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis"[Text Word]) OR ("PT-NANBH"[Text Word]) OR ("Hepatitis, Viral, Non-A, Non-B, Parenterally-Transmitted"[Text Word]))) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type]))))))	379	18/01/2022
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	telaprevir   Hepatitis C	112	18/01/2022

## Results – Telaprevir for hepatitis C

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	10/02/2006	Chu, H.-M.; McNair, L.; Purdy, S. Results of a phase I single-dose escalation study of the hepatitis Cc protease inhibitor VX950 in healthy volunteer. <i>Hepatology</i> 2004, 40, 735A. <a href="https://doi.org/10.1002/hep.1840400508">https://doi.org/10.1002/hep.1840400508</a>
Publication of phase II clinical trial results	30/04/2009	Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, Bourlière M, Gharakhanian S, Bengtsson L, McNair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, Alam J, Pawlotsky JM, Zeuzem S; PROVE2 Study Team. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. <i>N Engl J Med.</i> 2009 Apr 30;360(18):1839-50. doi: 10.1056/NEJMoa0807650. PMID: 19403903.  McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ; PROVE1 Study Team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. <i>N Engl J Med.</i> 2009 Apr 30;360(18):1827-38. doi: 10.1056/NEJMoa0806104. Erratum in: <i>N Engl J Med.</i> 2009 Oct 8;361(15):1516. PMID: 19403902.
Publication of phase III clinical trial results	23/06/2011	Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. <i>N Engl J Med.</i> 2011 Jun 23;364(25):2405-16. doi: 10.1056/NEJMoa1012912. PMID: 21696307.  Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M; REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. <i>N Engl J Med.</i> 2011 Jun 23;364(25):2417-28. doi: 10.1056/NEJMoa1013086. PMID: 21696308.
Publication of systematic review	15/03/2012	Lee LY, Tong CY, Wong T, Wilkinson M. New therapies for chronic hepatitis C infection: a systematic review of evidence from clinical trials. <i>Int J Clin Pract.</i> 2012 Apr;66(4):342-55. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02895.x. PMID: 22420497.

## Search strategies – tenofovir and emtricitabine for HIV pre-exposure prophylaxis

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination"[Mesh]) OR ("Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination Disoproxil Fumarate Drug Combination"[Text Word]) OR ("Emtricitabine and Tenofovir"[Text Word]) OR ("Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination"[Text Word]) OR ("Emtricitabine Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination"[Text Word]) OR ("Truvada"[Text Word])) AND (("Pre-Exposure Prophylaxis"[Mesh]) OR ("Pre-Exposure Prophylaxis"[Text Word]) OR ("Pre-Exposure Prophylaxi"[Text Word]) OR ("Prophylaxi, Pre-Exposure"[Text Word]) OR ("Prophylaxis, Pre-Exposure"[Text Word]) OR ("Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)"[Text Word]) OR ("Pre Exposure Prophylaxis (PrEP)"[Text Word]) OR ("Pre-Exposure Prophylaxi (PrEP)"[Text Word]) OR ("Prophylaxi, Pre-Exposure (PrEP)"[Text Word]) OR ("Prophylaxis, Pre-Exposure (PrEP)"[Text Word]))))	196	17/01/2022
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((("Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination"[Mesh]) OR ("Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination Disoproxil Fumarate Drug Combination"[Text Word]) OR ("Emtricitabine and Tenofovir"[Text Word]) OR ("Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination"[Text Word]) OR ("Emtricitabine Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination"[Text Word]) OR ("Truvada"[Text Word])) AND (("Pre-Exposure Prophylaxis"[Mesh]) OR ("Pre-Exposure Prophylaxis"[Text Word]) OR ("Pre Exposure Prophylaxi"[Text Word]) OR ("Prophylaxi, Pre-Exposure"[Text Word]) OR ("Prophylaxis, Pre-Exposure"[Text Word]) OR ("Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)"[Text Word]) OR ("Pre Exposure Prophylaxis (PrEP)"[Text Word]) OR ("Pre-Exposure Prophylaxi (PrEP)"[Text Word]) OR ("Prophylaxi, Pre-Exposure (PrEP)"[Text Word]) OR ("Prophylaxis, Pre-Exposure (PrEP)"[Text Word])) AND (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR "Systematic Review"[Publication Type])]))))	23	17/01/2022
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	Emtricitabine tenofovir   pre-exposure prophylaxis	104	17/01/2022

## Results – tenofovir and emtricitabine for HIV pre-exposure prophylaxis

Marker event	Date	Reference
--------------	------	-----------

Publication of phase I clinical trial results	15/06/2007	Blum MR, Chittick GE, Begley JA, Zong J. Steady-state pharmacokinetics of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate administered alone and in combination in healthy volunteers. <i>J Clin Pharmacol</i> . 2007 Jun;47(6):751-9. doi: 10.1177/0091270007300951. PMID: 17519400.
Publication of phase II clinical trial results	N/A	Not found
Publication of phase III clinical trial results	23/11/2010	Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, Goicochea P, Casapía M, Guanira-Carranza JV, Ramirez-Cardich ME, Montoya-Herrera O, Fernández T, Veloso VG, Buchbinder SP, Charialertsak S, Schechter M, Bekker LG, Mayer KH, Kallás EG, Amico KR, Mulligan K, Bushman LR, Hance RJ, Ganoza C, Defechereux P, Postle B, Wang F, McConnell JJ, Zheng JH, Lee J, Rooney JF, Jaffe HS, Martinez AI, Burns DN, Glidden DV; iPrEx Study Team. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. <i>N Engl J Med</i> . 2010 Dec 30;363(27):2587-99. doi: 10.1056/NEJMoa1011205. Epub 2010 Nov 23. PMID: 21091279; PMCID: PMC3079639.
Publication of systematic review	31/07/2016	Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koechlin FM, Rodolph M, Hodges-Mameletzis I, Grant RM. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. <i>AIDS</i> . 2016 Jul 31;30(12):1973-83. doi: 10.1097/QAD.0000000000001145. PMID: 27149090; PMCID: PMC4949005.

## Search strategies – teriflunomide for multiple sclerosis

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("teriflunomide"[Supplementary Concept]) OR ("teriflunomide"[Text Word]) OR ("(Z)-2-cyano-3-hydroxy-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-butenamide"[Text Word]) OR ("(2Z)-2-cyano-3-hydroxy-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-butenamide"[Text Word]) OR ("2-cyano-3-hydroxy-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-butenamide"[Text Word]) OR ("2-hydroxyethylidene-cyanoacetic acid-4-trifluoromethyl anilide"[Text Word]) OR ("RS 61980"[Text Word]) OR ("Aubagio"[Text Word]) OR ("HMR1726"[Text Word]) OR ("HMR-1726"[Text Word]) OR ("A 771726"[Text Word]) OR ("A 1726"[Text Word]) OR ("A771726"[Text Word]) OR ("A-771726"[Text Word]) OR ("A77 1726"[Text Word]))) AND (((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR ("Multiple Sclerosis"[Text Word]) OR ("Sclerosis, Multiple"[Text Word]) OR ("Disseminated Sclerosis"[Text Word]) OR ("MS (Multiple Sclerosis)"[Text Word]) OR ("Multiple Sclerosis, Acute Fulminating"[Text Word]) OR ("Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Text Word]) OR ("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Text Word]) OR ("Sclerosis, Disseminated"[Text Word])))	563	06/02/2022
Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((("teriflunomide"[Supplementary Concept]) OR ("teriflunomide"[Text Word]) OR ("(Z)-2-cyano-3-hydroxy-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-butenamide"[Text Word]) OR ("(2Z)-2-cyano-3-hydroxy-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-butenamide"[Text Word]) OR ("2-cyano-3-hydroxy-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-butenamide"[Text Word]) OR ("2-hydroxyethylidene-cyanoacetic acid-4-trifluoromethyl anilide"[Text Word]) OR ("RS 61980"[Text Word]) OR ("Aubagio"[Text Word]) OR ("HMR1726"[Text Word]) OR ("HMR-1726"[Text Word]) OR ("A 771726"[Text Word]) OR ("A 1726"[Text Word]) OR ("A771726"[Text Word]) OR ("A77 1726"[Text Word])))	211	06/02/2022

		("A-771726"[Text Word]) OR ("A77 1726"[Text Word])) AND (((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR ("Multiple Sclerosis"[Text Word]) OR ("Sclerosis, Multiple"[Text Word]) OR ("Disseminated Sclerosis"[Text Word]) OR ("MS (Multiple Sclerosis)"[Text Word]) OR ("Multiple Sclerosis, Acute Fulminating"[Text Word]) OR ("Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Text Word]) OR ("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Text Word]) OR ("Sclerosis, Disseminated"[Text Word])))) AND (((("Systematic Review"[Title/Abstract]) OR ("Review"[Publication Type])) OR ("Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms])) OR ("Systematic Review"[Publication Type]))		
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	teriflunomide   Multiple Sclerosis	66	06/02/2022

## Results – teriflunomide for multiple sclerosis

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	Not found	Not found
Publication of phase II clinical trial results	28/03/2006	O'Connor PW, Li D, Freedman MS, Bar-Or A, Rice GP, Confavreux C, Paty DW, Stewart JA, Scheyer R; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group; University of British Columbia MS/MRI Research Group. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. <i>Neurology</i> . 2006 Mar 28;66(6):894-900. doi: 10.1212/01.wnl.0000203121.04509.31. PMID: 16567708.
Publication of phase III clinical trial results	06/10/2011	O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. <i>N Engl J Med</i> . 2011 Oct 6;365(14):1293-303. doi: 10.1056/NEJMoa1014656. PMID: 21991951.
Publication of systematic review	12/12/2012	He D, Xu Z, Dong S, Zhang H, Zhou H, Wang L, Zhang S. Teriflunomide for multiple sclerosis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2012 Dec 12;12:CD009882. doi: 10.1002/14651858.CD009882.pub2. Update in: <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2016;3:CD009882. PMID: 23235682.

## Estratégias de buscas - Tocilizumabe para artrite reumatoide

Marcador	Base	Estratégia	Resultados	Data da busca
Publicações dos resultados dos ensaios clínicos de fase I, II e III.	MEDLINE (via PubMed)	(((((((((((((tocilizumab[Supplementary Concept]) OR ("tocilizumab"[Title/Abstract]) OR ("RHPM-1"[Title/Abstract]) OR ("RG-1569"[Title/Abstract]) OR ("R-1569"[Title/Abstract]) OR ("MSB11456"[Title/Abstract]) OR ("MSB-11456"[Title/Abstract]) OR ("atlizumab"[Title/Abstract]) OR ("MRA"[Title/Abstract]) OR ("RO-4877533"[Title/Abstract]) OR ("Actemra"[Title/Abstract]) OR ("roactemra"[Title/Abstract]) OR ("roactemra"[Title/Abstract]) AND (((("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR "Rheumatoid Arthritis"[Title/Abstract]) OR "Arthritis"[MeSH Terms]) OR "Arthritis"[Title/Abstract]))))))))))))	1921	09/05/2020

Publicação de revisões sistemáticas	MEDLINE (via PubMed)	((((((((tocilizumab[Supplementary Concept]) OR ("tocilizumab"[Title/Abstract]) OR ("RHPM-1"[Title/Abstract]) OR ("RG-1569"[Title/Abstract]) OR ("R-1569"[Title/Abstract]) OR ("MSB11456"[Title/Abstract]) OR ("MSB-11456"[Title/Abstract]) OR ("atlizumab"[Title/Abstract]) OR ("MRA"[Title/Abstract]) OR ("RO-4877533"[Title/Abstract]) OR ("Actemra"[Title/Abstract]) OR ("roactemra"[Title/Abstract]) OR ("roactemra"[Title/Abstract]))) AND (((("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR "Rheumatoid Arthritis"[Title/Abstract] OR "Arthritis"[MeSH Terms] OR "Arthritis"[Title/Abstract]))) AND (((("Systematic Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms] OR "Systematic Review"[Publication Type])))	526	09/05/2020
Registros de ensaios clínicos de fase I, II e III.	ClinicalTrials.gov	"Arthritis, Rheumatoid"   "tocilizumab" OR "roactemra"	218	13/05/2020

## Resultados – Tocilizumabe para artrite reumatoide

Marcador	Data	Referência
Publicação resultado Fase I	12/12/2002	Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2002;46(12):3143-3150. doi:10.1002/art.10623
Publicação resultado Fase II	12/12/2002	Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2002;46(12):3143-3150. doi:10.1002/art.10623
Publicação resultado Fase III	03/05/2007	Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2007;66(9):1162-1167. doi:10.1136/ard.2006.068064
Publicação revisão sistemática	28/10/2008	Plushner SL. Tocilizumab: an interleukin-6 receptor inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. <i>Ann Pharmacother.</i> 2008;42(11):1660-1668. doi:10.1345/aph.1L268

## Search strategies – ustekinumab for psoriasis

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("Ustekinumab"[Mesh]) OR ("Ustekinumab"[Text Word]) OR ("Stelara"[Text Word]) OR ("CNTO 1275"[Text Word]) OR ("CNTO-1275"[Text Word]))) AND (((("Psoriasis"[Mesh]) OR ("Psoriasis"[Text Word]) OR ("Psoriasis"[Text Word]) OR ("Pustulosis of Palms and Soles"[Text Word]) OR ("Pustulosis Palmaris et Plantaris"[Text Word]) OR ("Palmoplantaris Pustulosis"[Text Word]) OR ("Pustular Psoriasis of Palms and Soles"[Text Word]) OR ("Arthritis, Psoriatic"[Text Word])))	1590	11/02/2022

Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((("Ustekinumab"[Mesh]) OR ("Ustekinumab"[Text Word]) OR ("Stelara"[Text Word]) OR ("CNTO 1275"[Text Word]) OR ("CNTO-1275"[Text Word]))) AND (((("Psoriasis"[Mesh]) OR ("Psoriasis"[Text Word]) OR ("Psoriasis"[Text Word]) OR ("Pustulosis of Palms and Soles"[Text Word]) OR ("Pustulosis Palmaris et Plantaris"[Text Word]) OR ("Palmoplantaris Pustulosis"[Text Word]) OR ("Pustular Psoriasis of Palms and Soles"[Text Word]) OR ("Arthritis, Psoriatic"[Text Word]))) AND (((("Systematic Review"[Title/Abstract]) OR ("Review"[Publication Type])) OR ("Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms])) OR ("Systematic Review"[Publication Type])))	470	11/02/2022
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	ustekinumab   Psoriasis	88	11/02/2022

## Results – ustekinumab for psoriasis

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	01/12/2004	Kauffman CL, Aria N, Toichi E, McCormick TS, Cooper KD, Gottlieb AB, Everitt DE, Frederick B, Zhu Y, Graham MA, Pendley CE, Mascelli MA. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. <i>J Invest Dermatol.</i> 2004 Dec;123(6):1037-44. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23448.x. PMID: 15610511.
Publication of phase II clinical trial results	08/02/2007	Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Dooley LT, Lebwohl M; CNTO 1275 Psoriasis Study Group. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. <i>N Engl J Med.</i> 2007 Feb 8;356(6):580-92. doi: 10.1056/NEJMoa062382. PMID: 17287478.
Publication of phase III clinical trial results	31/05/2008	Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB; PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). <i>Lancet.</i> 2008 May 17;371(9625):1665-74. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4. Erratum in: <i>Lancet.</i> 2008 May 31;371(9627):1838. PMID: 18486739.
Publication of systematic review	11/08/2009	Scanlon JV, Exter BP, Steinberg M, Jarvis CI. Ustekinumab: treatment of adult moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. <i>Ann Pharmacother.</i> 2009 Sep;43(9):1456-65. doi: 10.1345/aph.1M151. Epub 2009 Aug 11. PMID: 19671802.

## Search strategies – vedolizumab for ulcerative colitis

Marker event	Data source	Search strategy	Result	Search date
Publication of phase I, II and III clinical trial results	MEDLINE (via PubMed)	((("vedolizumab"[Supplementary Concept]) OR ("vedolizumab"[Text Word]) OR ("Entyvio"[Text Word]) OR ("MLN0002"[Text Word]) OR ("MLN02"[Text Word]) OR ("MLN-0002"[Text Word]) OR ("MLN-02"[Text Word]))) AND (((("Colitis, Ulcerative"[Mesh]) OR ("Colitis, Ulcerative"[Text Word]) OR ("Idiopathic Proctocolitis"[Text Word]) OR ("Ulcerative Colitis"[Text Word]) OR ("Colitis Gravis"[Text Word]) OR ("Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis Type"[Text Word])))	795	12/02/2022

Publication of systematic review	MEDLINE (via PubMed)	((("vedolizumab"[Supplementary Concept]) OR ("vedolizumab"[Text Word]) OR ("Entyvio"[Text Word]) OR ("MLN0002"[Text Word]) OR ("MLN02"[Text Word]) OR ("MLN-0002"[Text Word]) OR ("MLN-02"[Text Word]))) AND (((("Colitis, Ulcerative"[Mesh]) OR ("Colitis, Ulcerative"[Text Word]) OR ("Idiopathic Proctocolitis"[Text Word]) OR ("Ulcerative Colitis"[Text Word]) OR ("Colitis Gravis"[Text Word]) OR ("Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis Type"[Text Word]))) AND (((("Systematic Review"[Title/Abstract]) OR ("Review"[Publication Type]) OR ("Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms]) OR ("Systematic Review"[Publication Type]))))	262	12/02/2022
Phase I, II and III clinical trial registries	ClinicalTrials.gov	vedolizumab   Ulcerative Colitis	79	12/02/2022

## Results – vedolizumab for ulcerative colitis

Marker event	Date	Reference
Publication of phase I clinical trial results	15/04/2000	Feagan B, McDonald JWD, Greenberg G, et al. An ascending dose trial of a humanised a4b7 antibody in ulcerative colitis. <i>Gastroenterology</i> 2000;118:Suppl:A874 Doi: 10.1016/S0016-5085(00)85637-1
Publication of phase II clinical trial results	16/06/2005	Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JW, Dubé R, Cohen A, Steinhart AH, Landau S, Aguzzi RA, Fox IH, Vandervoort MK. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. <i>N Engl J Med.</i> 2005 Jun 16;352(24):2499-507. doi: 10.1056/NEJMoa042982. PMID: 15958805.
Publication of phase III clinical trial results	22/08/2013	Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. <i>N Engl J Med.</i> 2013 Aug 22;369(8):699-710. doi: 10.1056/NEJMoa1215734. PMID: 23964932.
Publication of systematic review	20/05/2014	Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, Bonovas S. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. <i>Ann Intern Med.</i> 2014 May 20;160(10):704-11. doi: 10.7326/M13-2403. PMID: 24842416.

### Atendimento aos pressupostos da regressão linear múltipla

Descreve-se, a seguir, o atendimento aos pressupostos<sup>1,2</sup> para a realização da regressão linear múltipla. A normalidade dos dados do tempo total foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Um valor p maior que 0,05 foi considerado indicativo de normalidade. Variáveis qualitativas e quantitativas foram transformadas em variáveis binárias (*dummy*). Observa-se que existe número de registros ( $n = 49$ ) por variável suficiente para a sua realização<sup>3,4</sup>. Houve o atendimento ao pré-requisito de independência dos resíduos, avaliado por meio do teste de Durbin-Watson<sup>2</sup> (valor encontrado = 1,968, dentro dos valores aceitáveis entre 1,5 e 2,5).

Não foram observadas autocorrelações entre as variáveis (tabela S1). Ademais, a ausência de multicolinearidade foi avaliada por meio do Fator de inflação de variação (VIF, do inglês *variance inflation factor*) e dos valores de Tolerance. Valores de VIF acima de 10 ou valores de Tolerance abaixo de 0,1 sugerem a detecção de multicolinearidade<sup>5</sup>. Na tabela S2, observa-se que o maior valor de VIF foi 3,15 e o menor valor de Tolerance foi 0,317, o que indicam o atendimento ao pressuposto da ausência de multicolinearidade.

Todos os valores de resíduos estão contidos no intervalo de -3 a 3 desvios-padrão, o que sinaliza a ausência de *outliers* (tabela S3). Os resíduos estão normalmente distribuídos, conforme observado no histograma (figura S1) e no gráfico P-P plot (figura S2).

Por fim, a figura 3 apresenta o diagrama dos valores previstos padronizados (eixo x) pelos valores dos resíduos padronizados (eixo Y), e foi utilizado para avaliar o pré-requisito da homocedasticidade – isto é, a premissa de variância constante. A distribuição atende ao padrão de distribuição aleatório em torno de um valor médio de zero<sup>2</sup>.

### Referências

- 1 Katz MH. Multivariable Analysis: A Primer for Readers of Medical Research. *Ann Intern Med* 2003; **138**: 644.
- 2 Skrepnek GH. Regression Methods in the Empiric Analysis of Health Care Data. *J Manag Care Pharm* 2005; **11**: 240–251.

- 3 Austin PC, Steyerberg EW. The number of subjects per variable required in linear regression analyses. *J Clin Epidemiol* 2015; **68**: 627–636.
- 4 Hanley JA. Simple and multiple linear regression: sample size considerations. *J Clin Epidemiol* 2016; **79**: 112–119.
- 5 P. Vatcheva K, Lee M. Multicollinearity in Regression Analyses Conducted in Epidemiologic Studies. *Epidemiol* 2016; **06**. doi:10.4172/2161-1165.1000227.

Tabela S1 – Correlação entre variáveis.

		Tempo total	agravo_infecc	agravo_rara	conitec_cat_nsus	conitec_cat_sus	competidor_3	competidor_0	Custo anual mediano com 2 categorias (<=mediana ou >mediana)	Contribuições da CP categorizadas em <481 ou >482	fármaco_categoria
Pearson Correlatio n	Tempo total	1,000	-,449	,005	-,080	,261	-,296	-,082	-,461	-,072	,163
	agravo_infec	-,449	1,000	-,210	-,238	,156	,212	,174	,009	-,279	,383
	agravo_rara	,005	-,210	1,000	,163	-,004	-,379	-,485	,379	,283	-,122
	conitec_cat_nsus	-,080	-,238	,163	1,000	-,718	-,226	-,108	,058	,424	-,073
	conitec_cat_sus	,261	,156	-,004	-,718	1,000	-,018	-,113	-,310	-,208	,201
	competidor_3	-,296	,212	-,379	-,226	-,018	1,000	,678	,062	-,465	,224
	competidor_0	-,082	,174	-,485	-,108	-,113	,678	1,000	-,058	-,462	,230
	Custo anual mediano com 2 categorias (<=mediana ou >mediana)	-,461	,009	,379	,058	-,310	,062	-,058	1,000	,284	-,224
	Contribuições da CP categorizadas em <481 ou >482	-,072	-,279	,283	,424	-,208	-,465	-,462	,284	1,000	-,274
Sig. (1- tailed)	fármaco_categoria	,163	,383	-,122	-,073	,201	,224	,230	-,224	-,274	1,000
	Tempo total	.	,001	,486	,293	,035	,019	,287	,000	,310	,132
	agravo_infec	,001	.	,074	,050	,142	,072	,116	,475	,026	,003
	agravo_rara	,486	,074	.	,131	,488	,004	,000	,004	,024	,202
	conitec_cat_nsus	,293	,050	,131	.	,000	,059	,231	,346	,001	,310
	conitec_cat_sus	,035	,142	,488	,000	.	,450	,220	,015	,076	,083
	competidor_3	,019	,072	,004	,059	,450	.	,000	,337	,000	,061
	competidor_0	,287	,116	,000	,231	,220	,000	.	,346	,000	,056
	Custo anual mediano com 2 categorias (<=mediana ou >mediana)	,000	,475	,004	,346	,015	,337	,346	.	,024	,061

Contribuições da CP categorizadas em <481 ou >482	,310	,026	,024	,001	,076	,000	,000	,024	.	,028
fármaco_categoria	,132	,003	,202	,310	,083	,061	,056	,061	,028	.

Tabela S2 – Coeficientes de efeito, significâncias estatísticas, intervalos de confiança e estatísticas de colinearidade.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B		Collinearity Statistics	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	Tolerance	VIF
1	(Constant)	19,597	1,353		14,484	,000	16,875	22,319		
	agravo_infec	-11,546	3,349	-,449	-3,448	,001	-18,282	-4,809	1,000	1,000
2	(Constant)	15,556	3,004		5,178	,000	9,505	21,607		
	agravo_infec	-12,593	3,256	-,490	-3,868	,000	-19,151	-6,035	,943	1,061
	conitec_cat_nsus	1,869	3,507	,096	,533	,597	-5,194	8,932	,468	2,138
	conitec_cat_sus	7,768	3,378	,407	2,300	,026	,964	14,571	,484	2,067
3	(Constant)	15,554	3,821		4,071	,000	7,848	23,260		
	agravo_infec	-12,164	3,172	-,473	-3,835	,000	-18,561	-5,768	,913	1,095
	conitec_cat_nsus	,531	3,548	,027	,150	,882	-6,625	7,687	,420	2,382
	conitec_cat_sus	7,312	3,391	,383	2,157	,037	,474	14,150	,441	2,267
	competidor_3	-7,512	3,151	-,395	-2,384	,022	-13,866	-1,159	,506	1,977
	competidor_0	6,468	3,349	,314	1,932	,060	-,285	13,221	,527	1,898
4	(Constant)	22,734	4,210		5,399	,000	14,237	31,231		
	agravo_infec	-11,855	2,904	-,461	-4,083	,000	-17,715	-5,995	,912	1,096
	conitec_cat_nsus	-2,082	3,357	-,107	-,620	,538	-8,857	4,693	,393	2,547
	conitec_cat_sus	3,073	3,398	,161	,904	,371	-3,784	9,929	,368	2,719
	competidor_3	-6,518	2,901	-,343	-2,247	,030	-12,372	-,664	,500	2,002
	competidor_0	4,444	3,134	,216	1,418	,164	-1,882	10,769	,503	1,987
	Custo anual mediano com 2 categorias (<=mediana ou > mediana)	-6,974	2,279	-,367	-3,060	,004	-11,574	-2,375	,809	1,236
5	(Constant)	23,189	4,236		5,475	,000	14,635	31,742		
	agravo_infec	-12,334	2,944	-,480	-4,190	,000	-18,279	-6,389	,888	1,127
	conitec_cat_nsus	-,750	3,614	-,038	-,208	,837	-8,048	6,548	,339	2,951
	conitec_cat_sus	3,690	3,454	,193	1,068	,292	-3,286	10,666	,356	2,809
	competidor_3	-7,114	2,962	-,374	-2,402	,021	-13,096	-1,132	,479	2,087
	competidor_0	3,826	3,196	,186	1,197	,238	-2,628	10,279	,484	2,064
	Custo anual mediano com 2 categorias (<=mediana ou > mediana)	-6,055	2,459	-,319	-2,462	,018	-11,022	-1,088	,695	1,439
	Contribuições da CP categorizadas em <481 ou >482	-3,108	3,120	-,148	-,996	,325	-9,409	3,194	,529	1,891

6	(Constant)	22,397	3,939		5,686	,000	14,436	30,359		
	<b>agravo_infec</b>	<b>-15,146</b>	<b>2,913</b>	<b>-,589</b>	<b>-5,199</b>	<b>,000</b>	<b>-21,034</b>	<b>-9,258</b>	<b>,780</b>	<b>1,283</b>
	conitec_cat_nsus	-3,160	3,463	-,162	-,912	,367	-10,160	3,840	,317	3,150
	conitec_cat_sus	1,323	3,316	,069	,399	,692	-5,380	8,026	,332	3,010
	<b>competidor_3</b>	<b>-7,830</b>	<b>2,760</b>	<b>-,412</b>	<b>-2,837</b>	<b>,007</b>	<b>-13,408</b>	<b>-2,252</b>	<b>,475</b>	<b>2,105</b>
	competidor_0	3,070	2,977	,149	1,031	,309	-2,946	9,087	,480	2,082
	<b>Custo anual mediano com 2 categorias (&lt;=mediana ou &gt;mediana)</b>	<b>-5,462</b>	<b>2,291</b>	<b>-,287</b>	<b>-2,384</b>	<b>,022</b>	<b>-10,092</b>	<b>-,831</b>	<b>,689</b>	<b>1,451</b>
	Contribuições da CP categorizadas em <481 ou >482	-2,215	2,912	-,105	-,761	,451	-8,101	3,671	,522	1,915
	<b>fármaco_categoria</b>	<b>6,285</b>	<b>2,272</b>	<b>,328</b>	<b>2,766</b>	<b>,009</b>	<b>1,693</b>	<b>10,878</b>	<b>,715</b>	<b>1,399</b>

a. Dependent Variable: Tempo total

Tabela S3 – Estatística dos resíduos.

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	N
Predicted Value	3,315486	33,075844	17,712358	7,4275190	49
Residual	-13,4434214	19,6013393	0E-7	6,0757289	49
Std. Predicted Value	-1,938	2,068	,000	1,000	49
Std. Residual	-2,020	2,945	,000	,913	49

Dependent Variable: Tempo total

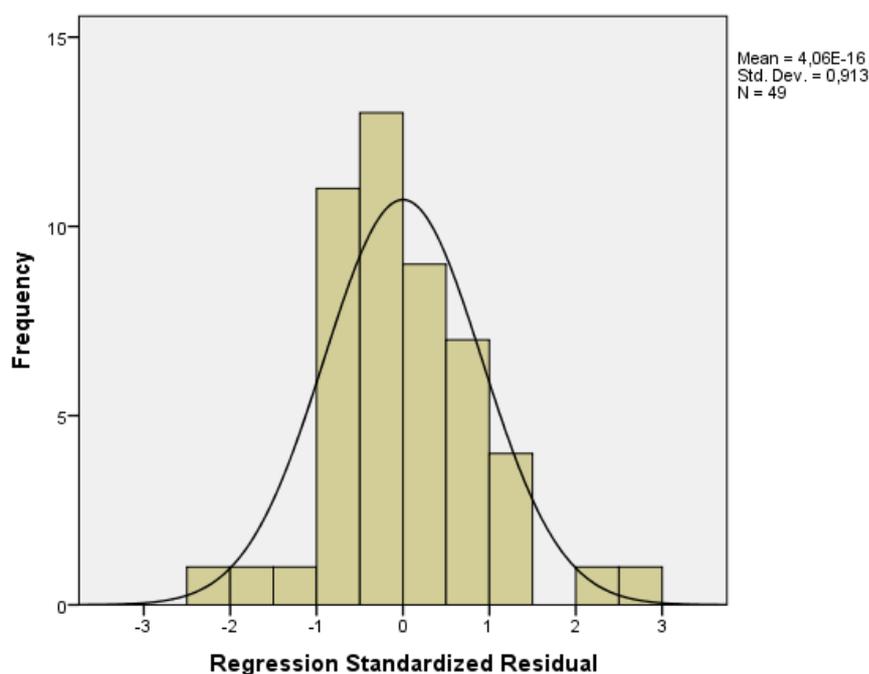


Figura S9 – Histograma da frequência dos resíduos padronizados da variável dependente (tempo total).

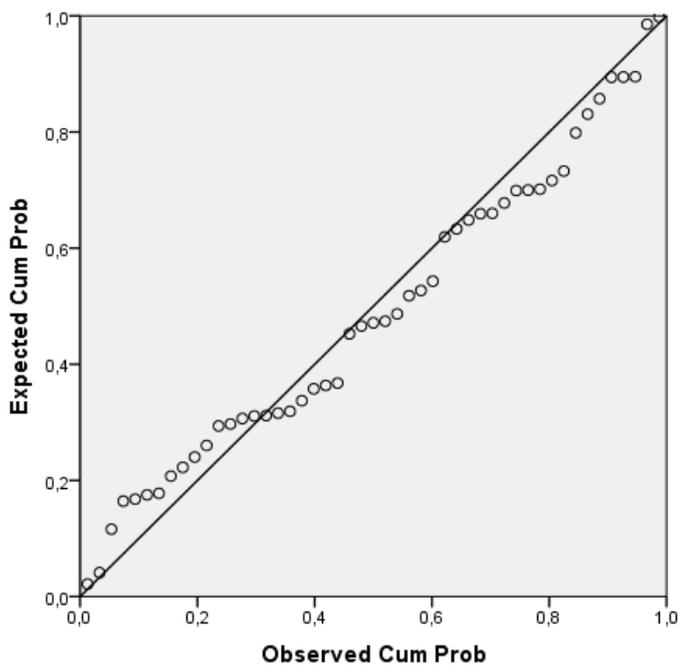


Figura S10 – Curva normal P-P para os resíduos padronizados de regressão

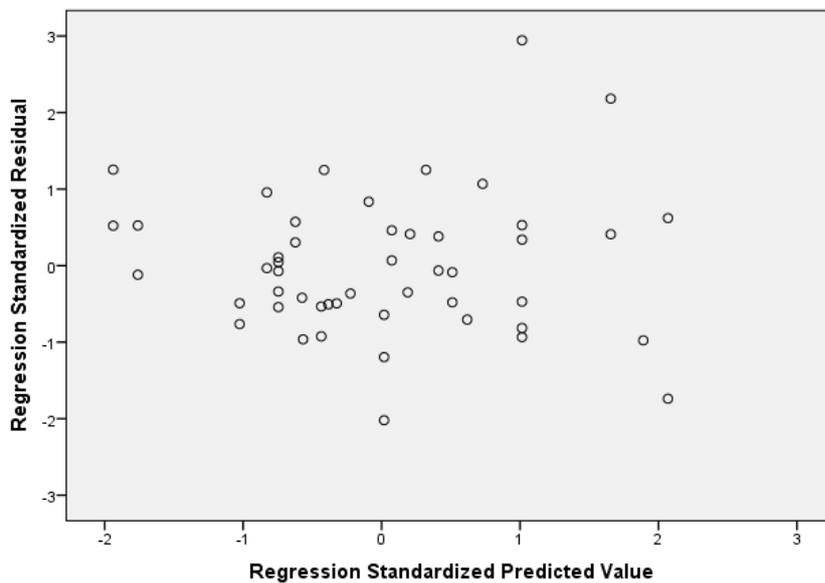


Figura S11 – Diagrama dos valores previstos padronizados (eixo x) pelos valores dos resíduos padronizados.

Quadro S2 – Medicamentos excluídos e motivos da exclusão

<b>Medicamento</b>	<b>Relatório Conitec com indicação</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
Abatacepte	Relatório 133 - Abatacepte subcutâneo para o tratamento da artrite reumatoide moderada a grave	Nova apresentação farmacêutica
Abiraterona	Relatório 481 - Abiraterona para câncer de próstata metastático resistente à castração em pacientes com uso prévio de quimioterapia	Procedimento oncológico
Ácido ursodesoxicólico	Relatório 392 - Ácido ursodesoxicólico para colangite biliar	Aquisição estadual
Ácido zoledrônico	Relatório 416 - Ácido zoledrônico para doença de Paget	Aquisição estadual
Aflibercepte	Relatório 486 - Aflibercepte para Edema Macular Diabético	Procedimento hospitalar
Alfainterferona	Relatório 17 - Alfainterferona para quimioterapia adjuvante do melanoma cutâneo em estágio clínico III	Procedimento oncológico
Alfapeginterferona 2a	Relatório 229 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções	Atualização de diretriz clínica sem relatório padronizado
Alfapeginterferona 2b	Relatório 229 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções	Atualização de diretriz clínica sem relatório padronizado
Alfataliglicerase	Relatório 264 - Alfataliglicerase para o tratamento da doença de Gaucher	Ampliação da população elegível
Alteplase	Relatório 373 - Alteplase para tratamento da embolia pulmonar aguda	Procedimento oncológico
Ambrisentana	Relatório 90 - Ambrisentana e Bosentana para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar na falha primária, secundária ou contra-indicação da sildenafil	Aquisição estadual
Azatioprina	Relatório 85 - Azatioprina para artrite reumatoide	Aquisição estadual
Azitromicina	Relatório 131 - Azitromicina 250mg para tratamento ou quimioprofilaxia da coqueluche	Nova apresentação farmacêutica
Beclometasona	Relatório 30 – Medicamentos para tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica	Aquisição municipal
Bosentana	Relatório 90 - Ambrisentana e Bosentana para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar na falha primária, secundária ou contra-indicação da sildenafil	Aquisição estadual
Brentuximabe	Relatório 424 - Brentuximabe vedotina para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de hodgkin cd30+ refratário ou recidivado após transplante autólogo de células-tronco	Procedimento oncológico
Budesonida	Relatório 30 – Medicamentos para tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica	Aquisição estadual
Ceftriaxona	Relatório 153 - Ceftriaxona 500mg injetável para o tratamento de sífilis	Aquisição municipal
Ceftriaxona	Relatório 154 - Ceftriaxona 500mg injetável para o tratamento de gonorreia resistente à ciprofloxacina	Aquisição municipal

<b>Medicamento</b>	<b>Relatório Conitec com indicação</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
Cipionato de hidrocortisona	Relatório 146 - Cipionato de hidrocortisona em comprimidos de 10mg e 20mg para o tratamento da hiperplasia adrenal congênita	Sem registro na Anvisa
Clindamicina	Relatório 456 - Clindamicina 300 mg associada com rifampicina 300 mg para o tratamento de hidradenite supurativa moderada	Aquisição municipal
Clindamicina tópica	Relatório 457 - Clindamicina 1% tópica para o tratamento de lesões superficiais na hidradenite supurativa	Aquisição municipal
Clobetasol	Relatório 10 – Clobetasol para tratamento da psoríase	Aquisição estadual
Clofazimina	Relatório 399 - Clofazimina para hanseníase paucibacilar	Ampliação da população elegível
Cloranfenicol suspensão	Relatório 96 - Doxicilina injetável e o Cloranfenicol suspensão para terapêutica da febre maculosa brasileira e outras riquetsioses	Nova apresentação farmacêutica
Cloridrato de erlotinibe	Relatório 63 - Cloridrato de erlotinibe para o tratamento do câncer de pulmão de células não-pequenas avançado ou metastático mutação EGFR	Procedimento oncológico
Cloridrato de hidroxocobalamina	Relatório 187 - Cloridrato de hidroxocobalamina na concentração de 5g injetável no tratamento de intoxicações por cianeto	Sem registro na Anvisa
Clozapina	Relatório 140 - Clozapina, Lamotrigina, Olanzapina, Quetiapina e Risperidona para o Tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar	Indicação não aprovada em bula
Darunavir	Relatório 227 - Ampliação de uso dos medicamentos antirretrovirais dolutegravir (DTG) e darunavir (DRV), já disponibilizados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da infecção pelo HIV	Ampliação da população elegível
Darunavir	Relatório 139 - Darunavir de 600mg, comprimidos revestidos, como terapia antirretroviral para adultos infectados pelo HIV/Aids	Nova apresentação farmacêutica
Desmopressina	Relatório 302 - Desmopressina oral para o tratamento de diabetes insípido central	Nova apresentação farmacêutica
Dolutegravir	Relatório 227 - Ampliação de uso dos medicamentos antirretrovirais dolutegravir (DTG) e darunavir (DRV), já disponibilizados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da infecção pelo HIV	Ampliação da população elegível
Dolutegravir sódico	Relatório 488 - Dolutegravir para o tratamento de pacientes coinfectados com HIV e tuberculose	Ampliação da população elegível
Doxiciclina	Relatório 254 - Ampliação de uso dos medicamentos doxiciclina, estreptomicina e rifampicina para o tratamento da brucelose humana	Uso prévio indicado em diretriz clínica do SUS
Doxiciclina	Relatório 155 - Doxiciclina 100mg comprimidos para tratamento da doença inflamatória pélvica (DIP)	Uso prévio indicado em diretriz clínica do SUS
Doxiciclina	Relatório 156 - Doxiciclina 100mg comprimidos para tratamento de donoviose	Uso prévio indicado em diretriz clínica do SUS

<b>Medicamento</b>	<b>Relatório Conitec com indicação</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
Doxiciclina	Relatório 157 - Doxiciclina 100mg comprimidos para tratamento de sífilis	Uso prévio indicado em diretriz clínica do SUS
Doxiciclina injetável	Relatório 96 - Doxiciclina injetável e o Cloranfenicol suspensão para terapêutica da febre maculosa brasileira e outras riquetsioses	Sem registro na Anvisa
Eculizumabe	Relatório 413 - Eculizumabe para o tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna	Aquisição regular não encontrada
Eltrombopague olamina	Relatório 404 - Eltrombopague olamina no tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI)	Aquisição estadual
Emicizumabe	Relatório 500 - Emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores ao fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância	Procedimento hospitalar
Entecavir	Relatório 229 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções	Atualização de diretriz clínica sem relatório padronizado
Etravirina	Relatório 255 - Antirretroviral etravirina 200mg para o tratamento da infecção pelo HIV	Nova apresentação farmacêutica
Everolimo	Relatório 200 - Uso de imunossupressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplantes pulmonares	Indicação não aprovada em bula
Fator VIII recombinante	Relatório 48 – Fator VIII de origem recombinante para profilaxia primária e tratamento de pacientes com hemofilia A	Nova apresentação farmacêutica
Fenoterol	Relatório 30 – Medicamentos para tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)	Aquisição estadual
Fingolimode	Relatório 257 - Fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer	Ampliação da população elegível
Formoterol	Relatório 30 – Medicamentos para tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)	Aquisição estadual
Fumarato de dimetila	Relatório 505 - Fumarato de dimetila para tratamento de primeira linha da esclerose múltipla remitente recorrente	Ampliação da população elegível
Gefitinibe	Relatório 62 - Gefitinibe para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático com mutação EGFR, em primeira linha	Procedimento oncológico
Glatirâmer	Relatório 418 - Acetato de Glatirâmer 40mg no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente	Nova apresentação farmacêutica
Hidroxiureia	Relatório 57 – Hidroxiureia para crianças com doença falciforme	Aquisição estadual
Imiquimode	Relatório 326 - Podofilotoxina 1,5 mg/g e imiquimode 50 mg/g para condilomas acuminados decorrentes de infecção por papilomavírus humano (HPV)	Aquisição municipal
Insulinas análogas de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca)	Relatório 440 - Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I	Aquisição regular não encontrada

<b>Medicamento</b>	<b>Relatório Conitec com indicação</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
Isoniazida	Relatório 370 - Isoniazida 300 mg para a infecção latente por Mycobacterium tuberculosis	Ampliação da população elegível
Lamotrigina	Relatório 140 - Clozapina, Lamotrigina, Olanzapina, Quetiapina e Risperidona para o Tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar	Aquisição estadual
Levetiracetam	Relatório 289 - Levetiracetam para o tratamento de convulsões em pacientes com microcefalia	Ampliação da população elegível
Levetiracetam	Relatório 290 - Levetiracetam para o tratamento da Epilepsia	Ampliação da população elegível
Medicamentos otológicos	Relatório 253 - Medicamentos tópicos para Otite Externa Aguda	Aquisição municipal
Mesilato de imatinibe	Relatório 120 - Mesilato de imatinibe para o tratamento da síndrome hipereosinofílica	Procedimento oncológico
Mesilato de imatinibe	Relatório 117 - Mesilato de imatinibe para quimioterapia adjuvante do tumor do estroma gastrointestinal	Procedimento hospitalar
Metotrexato injetável	Relatório 67 - Metotrexato injetável para o tratamento da espondilite ancilosa	Indicação não aprovada em bula
Metotrexato injetável	Relatório 75 - Metotrexato injetável para o tratamento da psoríase	Nova apresentação farmacêutica
Miltefosina	Relatório 365 - Miltefosina para o tratamento da leishmaniose tegumentar em primeira linha de tratamento]	Sem registro na Anvisa
Naproxeno	Relatório 86 - Naproxeno para Artrite reumatoide	Aquisição estadual
Naproxeno	Relatório 135 - Naproxeno para o tratamento da Artrite Psoriásica	Aquisição estadual
Naproxeno	Relatório 27 - Naproxeno para tratamento da espondilite ancilosa	Aquisição estadual
Naproxeno	Relatório 298 - Ampliação do uso do naproxeno para osteoartrite de joelho e quadril	Aquisição estadual
Omalizumabe	Relatório 499 - Omalizumabe para o tratamento de asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa ação	Aquisição estadual
Pentoxifilina	Relatório 199 - Pentoxifilina 400mg em associação ao antimonial para o tratamento da leishmaniose tegumentar mucosa	Indicação não aprovada em bula
Pertuzumabe	Relatório 319 - Pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado ao trastuzumabe e docetaxel	Procedimento oncológico
Podofilotoxina	Relatório 326 - Podofilotoxina 1,5 mg/g e imiquimode 50 mg/g para condilomas acuminados decorrentes de infecção por papilomavírus humano (HPV)	Aquisição municipal
Raltegravir	Relatório 295 - Raltegravir em primeira linha de tratamento de pessoas vivendo com HIV/Aids	Ampliação da população elegível

<b>Medicamento</b>	<b>Relatório Conitec com indicação</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
Raltegravir	Relatório 126 - Antirretroviral raltegravir para uso pediátrico	Ampliação da população elegível
Rifampicina	Relatório 456 - Clindamicina 300 mg associada com rifampicina 300 mg para o tratamento de hidradenite supurativa moderada	Aquisição municipal
Rifampicina	Relatório 254 - Ampliação de uso dos medicamentos doxiciclina, estreptomicina e rifampicina para o tratamento da brucelose humana	Uso prévio indicado em diretriz clínica do SUS
Rifampicina	Relatório 165 - Quimioprofilaxia de contatos de doentes de hanseníase com rifampicina em dose única	Ampliação da população elegível
Rifampicina/isoniazida	Relatório 369 - Rifampicina 300 mg + isoniazida 150 mg para o tratamento da tuberculose sensível	Nova apresentação farmacêutica
Rifampicina/isoniazida	Relatório 474 - Doses Fixas Pediátricas RHZ (Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg + Pirazinamida 150 mg) e RH (Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg) comprimidos dispersíveis para tratamento da tuberculose em crianças menores de 10 anos	Nova apresentação farmacêutica
Rifampicina/isoniazida/ pirazinamida	Relatório 474 - Doses Fixas Pediátricas RHZ (Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg + Pirazinamida 150 mg) e RH (Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg) comprimidos dispersíveis para tratamento da tuberculose em crianças menores de 10 anos	Nova apresentação farmacêutica
Risperidona	Relatório 123 - Risperidona no Transtorno do Espectro do Autismo (TEA)	Aquisição estadual
Risperidona	Relatório 140 - Clozapina, Lamotrigina, Olanzapina, Quetiapina e Risperidona para o Tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar	Aquisição estadual
Risperidona	Relatório 201 - Risperidona no comportamento agressivo em adultos com transtornos do espectro do autismo (TEA)	Aquisição estadual
Rituximabe	Relatório 81 - Rituximabe para o tratamento de linfoma não hodgkin de células b, folicular, cd20 positivo, em 1ª e 2ª linha	Procedimento oncológico
Rivastigmina adesivo transdérmico	Relatório 224 - Rivastigmina via transdérmica (adesivo) para o tratamento de pacientes com demência leve e moderadamente grave do tipo Alzheimer	Nova apresentação farmacêutica
Sacubitril/valsartana	Relatório 454 - Sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida	Aquisição estadual
Salbutamol	Relatório 30 – Medicamentos para tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)	Aquisição municipal
Salmeterol	Relatório 30 – Medicamentos para tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)	Aquisição estadual
Sapropterina	Relatório 402 - Sapropterina para o tratamento da fenilcetonúria	Aquisição estadual
Sildenafil	Relatório 28 – Sildenafil para tratamento do fenômeno de raynaud na esclerose sistêmica	Indicação não aprovada em bula

<b>Medicamento</b>	<b>Relatório Conitec com indicação</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
Sirolimo	Relatório 200 - Uso de imunossupressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplantes pulmonares	Indicação não aprovada em bula
Sirolimo	Relatório 175 - Everolimo, sirolimo e tacrolimo para imunossupressão em transplante cardíaco	Indicação não aprovada em bula
Somatropina	Relatório 303 - Ampliação de concentrações de somatropina para o tratamento de pacientes com síndrome de Turner e de pacientes com deficiência de hormônio de crescimento – Hipopituitarismo	Nova apresentação farmacêutica
Sulfato de estreptomicina	Relatório 254 - Ampliação de uso dos medicamentos doxiciclina, estreptomicina e rifampicina para o tratamento da brucelose humana	Uso prévio indicado em diretriz clínica do SUS
Sunitinibe	Relatório 406 - Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático	Procedimento oncológico
Tacrolimo	Relatório 200 - Uso de imunossupressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplantes pulmonares	Indicação não aprovada em bula
Tacrolimo	Relatório 29 – Tacrolimo para o tratamento da síndrome nefrótica primária	Indicação não aprovada em bula
Tenofovir	Relatório 229 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfeções	Atualização de diretriz clínica sem relatório padronizado
Tetraciclina	Relatório 458 - Tetraciclina 500 mg para o tratamento de hidradenite supurativa leve	Aquisição municipal
Trastuzumabe	Relatório 07 - Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama inicial	Procedimento oncológico
Trastuzumabe	Relatório 08 - Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama avançado	Procedimento oncológico
Trastuzumabe	Relatório 287 - Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivometastático em primeira linhade tratamento	Procedimento oncológico
Vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis	Relatório 46 - Vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) - dTpa - para vacinação de gestantes	Ampliação da população elegível
Vacina adsorvida hepatite A (inativada)	Relatório 22 - Vacina de Hepatite A	Ampliação da população elegível
Vacina contra influenza	Relatório 33 – Vacina contra influenza para portadores de DPOC	Ampliação da população elegível
Vacina meningocócica ACWY	Relatório 490 - Vacina meningocócica ACWY (conjugada) e vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) para pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) que utilizem eculizumabe	Ampliação da população elegível
Vacina tetraviral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela)	Relatório 21 - Vacina Tetraviral (varicela, sarampo, caxumba e rubéola)	Ampliação da população elegível
Zidovudina	Relatório 173 - Antirretroviral zidovudina para uso no tratamento de leucemia/linfoma de células T associado ao HTLV-1	Indicação não aprovada em bula

Quadro S3 – Amostra selecionada e respectiva coleta de dados

Medicamento	Indicação	Nº relatório Conitec	Class. doença	Tipo da molécula	Solicitação na Conitec	Cat. demandante	Genérico	Medicamento órfão	Competidores	Uso associado	Nº contrib. Consulta Púb	Custo anual paciente (R\$)	Diretriz prévia	T1 (anos)	T2 (anos)	T3 (anos)	Tempo total (anos)
Abatacepte	Artrite reumatoide	12	0	0	1	0	0	0	2	1	218	37.909,82	1	5,13	6,75	0,60	12,48
Acetato de lanreotida	Acromegalia	19	2	1	1	1	0	1	1	0	8	29.990,23	1	20,84	7,99	1,41	30,24
Adalimumabe	Uveítes	394	0	0	0	1	0	1	0	0	94	16.123,41	1	14,16	6,76	1,06	21,98
Adalimumabe	Psoríase	385	0	0	1	2	0	0	0	0	1390	16.123,41	1	5,69	11,66	0,97	18,31
Adalimumabe	Hidradenite supurativa	395	0	0	0	1	0	0	0	0	531	10.365,05	0	13,96	7,54	1,09	22,59
Alfa- alglicosidase	Doença de Pompe	481	2	0	1	2	0	0	0	0	389	995.037,42	0	6,86	12,87	1,60	21,33
Alfaelossulfase	Mucopolissacaridos e tipo IVa	411	2	0	1	1	0	1	0	0	1331	1.689.682,06	0	2,95	6,20	2,19	11,34
Alfatiglicerase	Doença de Gaucher	124	2	0	1	2	0	1	2	0	19	370.918,09	1	4,08	2,71	0,30	7,09
Biotina	Deficiência de biotinidase	6	2	1	1	2	0	1	0	0	0	1.185,22	0	31,02	6,13	7,39	44,53
Boceprevir	Hepatite viral C	1	1	1	1	0	0	0	2	1	25	50.778,34	1	3,86	2,03	0,90	6,79
Certolizumabe pegol	Artrite reumatoide	12	0	0	1	0	0	0	2	1	218	21.948,48	1	8,77	3,19	0,94	12,90
Certolizumabe pegol	Doença de Crohn	239	0	0	0	1	0	0	1	1	31	17.202,92	1	6,55	10,02	1,04	17,61
Certolizumabe pegol	Espondiloartrite Axial	317	0	0	0	1	0	0	2	1	102	13.661,85	1	2,71	4,61	1,00	8,33
Certolizumabe pegol	Artrite psoriásica	486	0	0	0	1	0	0	2	1	81	12.437,20	1	2,78	6,16	1,99	10,93
Cinacalcete	Hiperparatireoidismo secundário	176	0	1	1	0	0	0	1	1	392	12.353,50	1	12,67	10,68	1,90	25,25
Citrato de tofacitinibe	Artrite reumatoide	241	0	1	1	1	0	0	2	1	341	18.850,10	1	5,52	4,52	1,98	12,02
Clozapina	Psicose	218	0	1	0	2	1	0	0	1	4	119,92	1	18,17	12,34	2,23	32,74

Medicamento	Indicação	Nº relatório Conitec	Class. doença	Tipo da molécula	Solicitação na Conitec	Cat. demandante	Genérico	Medicamento órfão	Competidores	Uso associado	Nº contrib. Consulta Púb	Custo anual paciente (R\$)	Diretriz prévia	T1 (anos)	T2 (anos)	T3 (anos)	Tempo total (anos)
Daclatasvir	Hepatite viral C	164	1	1	1	2	0	0	2	1	328	16.769,21	1	3,14	1,56	0,32	5,02
Dolutegravir sódico	HIV	182	1	1	1	1	0	0	1	1	268	8.693,25	1	4,38	4,96	1,32	10,65
Enoxaparina sódica	Tromboembolismo venoso	335	0	1	1	2	1	0	1	1	83	3.623,67	1	15,33	19,63	2,25	37,21
Etanercepte	Psoríase	385	0	0	1	2	1	0	0	0	1390	16.402,46	1	5,39	14,57	0,97	20,93
Everolimo	Transplante hepático	174	0	1	1	2	1	0	2	1	24	12.003,73	0	14,19	3,72	1,90	19,82
Everolimo	Transplante cardíaco	175	0	1	1	2	1	0	2	1	4	4.433,62	0	4,35	17,17	5,99	27,51
Fingolimode	Esclerose Múltipla	113	0	1	1	1	0	0	0	0	530	32.118,27	1	9,39	3,54	0,64	13,57
Fumarato de Dimetila	Esclerose Múltipla	286	0	1	1	1	0	0	2	0	1813	21.554,91	1	10,99	4,43	1,47	16,89
Galsulfase	Mucopolissacaridos e tipo VI	412	2	0	1	1	0	1	0	0	2380	1.432.426,98	0	4,83	11,00	2,10	17,93
Golimumabe	Artrite reumatoide	12	0	0	1	0	0	0	2	1	218	42.142,06	1	4,17	3,54	0,85	8,57
Idursulfase	Mucopolissacaridos e tipo II	311	2	0	1	2	0	1	0	0	625	928.418,61	0	1,83	10,62	1,17	13,62
Insulina análoga de ação rápida (asparte)	Diabetes mellitus tipo I	245	0	0	1	1	0	0	1	1	1092	314,98	1	9,29	17,46	1,67	28,42
Laronidase	Mucopolissacaridos e tipo I	293	0	0	1	2	0	1	0	0	348	403.763,77	0	4,66	12,84	1,21	18,71
Levetiracetam	Epilepsia mioclônica juvenil	282	0	1	1	1	0	0	2	1	105	2.265,92	1	13,78	7,29	2,23	23,30
Maraviroque	HIV	14	1	1	1	0	0	0	2	1	54	35.232,46	1	5,71	5,39	0,56	11,66
Memantina	Doença de Alzheimer	310	0	1	1	2	1	0	2	1	22	111,77	1	12,21	14,59	1,96	28,76
Mesilato de rasagilina	Doença de Parkinson	280	0	1	1	1	0	0	2	1	42	1.536,43	1	7,51	10,34	2,49	20,33

Medicamento	Indicação	Nº relatório Conitec	Class. doença	Tipo da molécula	Solicitação na Conitec	Cat. demandante	Genérico	Medicamento órfão	Competidores	Uso associado	Nº contrib. Consulta Púb	Custo anual paciente (R\$)	Diretriz prévia	T1 (anos)	T2 (anos)	T3 (anos)	Tempo total (anos)
Nusinersena	Atrofia Muscular Espinhal 5q	449	2	1	1	1	0	1	0	0	41787	1.121.721,64	0	1,57	2,18	0,65	4,40
Olanzapina	Transtorno afetivo bipolar	140	0	1	0	2	1	0	2	1	88	1.340,28	0	4,31	16,01	1,79	22,11
Paricalcitol	Hiperparatireoidismo secundário	176	0	1	1	2	1	0	1	1	392	5.103,21	1	4,73	14,78	1,99	21,50
Quetiapina	Transtorno afetivo bipolar	140	0	1	0	2	1	0	2	1	88	4.438,69	0	5,66	12,16	1,21	19,03
Rituximabe	Artrite reumatoide	12	0	0	1	0	0	0	2	1	218	27.477,98	1	2,24	7,09	0,60	9,93
Simeprevir	Hepatite viral C	164	1	1	1	2	0	0	2	1	328	11.466,67	1	5,46	0,97	0,40	6,83
Sofosbuvir	Hepatite viral C	164	1	1	1	2	0	1	2	1	328	45.209,47	1	2,38	1,14	0,32	3,84
Tacrolimo	Transplante cardíaco	175	0	1	0	2	1	0	2	1	4	11.651,44	0	28,71	10,43	5,71	44,85
Tafamidis meglumina	Polineuropatia Amiloidótica Familiar	339	2	1	1	1	0	1	0	0	834	171.623,73	0	4,35	3,78	1,76	9,89
Telaprevir	Hepatite viral C	1	1	1	1	2	0	0	2	1	25	75.306,66	1	5,76	1,80	0,57	8,13
Tenofovir/entricitabina	HIV	273	1	1	1	2	0	0	0	0	147	1.104,27	0	10,10	0,84	0,56	11,49
Teriflunomida	Esclerose múltipla	259	0	1	1	1	0	0	2	0	863	26.649,08	1	8,13	5,40	1,58	15,11
Tocilizumabe	Artrite reumatoide	12	0	0	1	0	0	0	2	1	218	44.979,84	1	6,19	4,73	0,77	11,70
Ustekinumabe	Psoríase	385	0	0	1	2	0	0	1	0	1390	27.444,47	1	4,91	10,23	1,65	16,79
Vedolizumabe	Retocolite ulcerativa	480	0	0	1	1	0	0	1	0	1525	27.914,18	1	15,33	5,95	1,67	22,95

Legenda: Classificação da doença [0 = Não infecciosa; 1 = Infecciosa; 2 = rara]; Tipo da molécula [0 = Biológico; 1 = Sintético]; Solicitação na Conitec [0 = Ampliação de Uso; 1 = Incorporação]; Categoria do demandante [0 = Mista; 1 = Não-SUS; 2 = SUS]; Número de competidores terapêuticos [0 = Nenhum competidor; 1 = 1 ou 2 competidores; 2 = Maior ou igual a 3 competidores]; Demais variáveis [0 = Não; 1 = Sim].

### Resultados dos testes estatísticos e resumo dos modelos

A tabela S4 exibe a ordem da inserção das variáveis independentes no modelo, enquanto a tabela S5 apresenta um resumo dos modelos. Pode-se observar que o modelo 6 explica cerca de 60% da variação do tempo total ( $R^2 = 0,599$  e  $R^2$  ajustado =  $0,519$ ,  $p = 0,009$ ). Os resultados do teste de ANOVA para cada modelo estão apresentados na tabela 6. O resultado do teste para o modelo adotado foi estatisticamente significativo [ $F(8,40) = 7,472$ ,  $p < 0,001$ ].

Tabela S4 – Ordem de entrada das variáveis independentes no modelo<sup>a</sup>.

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	agravo_infec	.	Forward (Criterion: Probability-of-F-to-enter $\leq ,050$ )
2	conitec_cat_sus, conitec_cat_nsus <sup>b</sup>	.	Enter
3	competidor_0, competidor_3 <sup>b</sup>	.	Enter
4	Custo anual mediano com 2 categorias ( $\leq$ mediana ou $>$ mediana) <sup>b</sup>	.	Enter
5	Contribuições da CP categorizadas em $<481$ ou $>482$ <sup>b</sup>	.	Enter
6	fármaco_categoria <sup>b</sup>	.	Enter

a. Dependent Variable: Tempo total

b. All requested variables entered.

Tabela S5 – Resumo dos modelos<sup>9</sup>.

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics					Durbin-Watson
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change	
1	,449 <sup>a</sup>	,202	,185	8,6635184	,202	11,888	1	47	,001	
2	,565 <sup>b</sup>	,319	,273	8,1794221	,117	3,864	2	45	,028	
3	,634 <sup>c</sup>	,402	,332	7,8413345	,083	2,982	2	43	,061	
4	,715 <sup>d</sup>	,511	,441	7,1745582	,109	9,364	1	42	,004	
5	,723 <sup>e</sup>	,522	,441	7,1752495	,012	,992	1	41	,325	
6	,774 <sup>f</sup>	,599	,519	6,6556276	,077	7,652	1	40	,009	1,968

a. Predictors: (Constant), agravo\_infec

b. Predictors: (Constant), agravo\_infec, conitec\_cat\_sus, conitec\_cat\_nsus

c. Predictors: (Constant), agravo\_infec, conitec\_cat\_sus, conitec\_cat\_nsus, competidor\_0, competidor\_3

d. Predictors: (Constant), agravo\_infec, conitec\_cat\_sus, conitec\_cat\_nsus, competidor\_0, competidor\_3, Custo anual mediano com 2 categorias (<=mediana ou > mediana)

e. Predictors: (Constant), agravo\_infec, conitec\_cat\_sus, conitec\_cat\_nsus, competidor\_0, competidor\_3, Custo anual mediano com 2 categorias (<=mediana ou > mediana), Contribuições da CP categorizadas em <481 ou >482

f. Predictors: (Constant), agravo\_infec, conitec\_cat\_sus, conitec\_cat\_nsus, competidor\_0, competidor\_3, Custo anual mediano com 2 categorias (<=mediana ou > mediana), Contribuições da CP categorizadas em <481 ou >482, fármaco\_categoria

g. Dependent Variable: Tempo total

Tabela S6 – Resultados do teste de ANOVA.

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	892,303	1	892,303	11,888	,001 <sup>b</sup>
	Residual	3527,658	47	75,057		
	Total	4419,961	48			
2	Regression	1409,328	3	469,776	7,022	,001 <sup>c</sup>
	Residual	3010,633	45	66,903		
	Total	4419,961	48			
3	Regression	1776,040	5	355,208	5,777	,000 <sup>d</sup>
	Residual	2643,921	43	61,487		
	Total	4419,961	48			
4	Regression	2258,041	6	376,340	7,311	,000 <sup>e</sup>
	Residual	2161,920	42	51,474		
	Total	4419,961	48			
5	Regression	2309,109	7	329,873	6,407	,000 <sup>f</sup>
	Residual	2110,852	41	51,484		
	Total	4419,961	48			
6	Regression	2648,066	8	331,008	7,472	,000 <sup>g</sup>
	Residual	1771,895	40	44,297		
	Total	4419,961	48			

a. Dependent Variable: Tempo total

b. Predictors: (Constant), agravo\_infec

c. Predictors: (Constant), agravo\_infec, conitec\_cat\_sus, conitec\_cat\_nsus

d. Predictors: (Constant), agravo\_infec, conitec\_cat\_sus, conitec\_cat\_nsus, competidor\_0, competidor\_3

e. Predictors: (Constant), agravo\_infec, conitec\_cat\_sus, conitec\_cat\_nsus, competidor\_0, competidor\_3, Custo anual mediano com 2 categorias (<=mediana ou > mediana)

f. Predictors: (Constant), agravo\_infec, conitec\_cat\_sus, conitec\_cat\_nsus, competidor\_0, competidor\_3, Custo anual mediano com 2 categorias (<=mediana ou > mediana), Contribuições da CP categorizadas em <481 ou >482

g. Predictors: (Constant), agravo\_infec, conitec\_cat\_sus, conitec\_cat\_nsus, competidor\_0, competidor\_3, Custo anual mediano com 2 categorias (<=mediana ou > mediana), Contribuições da CP categorizadas em <481 ou >482, fármaco\_categoria