PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ensaio clínico randomizado, controlado, aberto e paralelo para avaliar a eficácia e a segurança da infiltração intra-articular do Concentrado de Medula Óssea (CMO) ou Células-Tronco Mesenquimais (CTMs) de medula óssea autólogos associados ao Plasma Rico em Plaquetas (PRP) em pacientes com osteoartrite primária de joelho

Pesquisador: DANIEL OKSMAN

Área Temática: Novos procedimentos terapêuticos invasivos;

Versão: 2

CAAE: 77815617.2.0000.8114

Instituição Proponente: INSTITUTO PREVENT SENIOR - IPS

Patrocinador Principal: PREVENT SENIOR PRIVATE OPERADORA DE SAUDE LTDA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.359.118

Apresentação do Projeto:

O envelhecimento da população no mundo e no Brasil repercute diretamente na demanda com a saúde.

Sabe-se que a prevalência de condições crônicas e incapacidades funcionais são mais elevadas nessa população, com cerca de 85% dos idosos apresentando pelo menos uma doença crônica decorrente da dificuldade de locomoção, problemas articulares, ósseos e musculares (Franco et al., 2009). Entre as doenças crônico-degenerativas de alta prevalência no Brasil está a osteoartrite (OA), que afeta de 6% a 12% da população adulta e mais de um terço das pessoas acima de 65 anos de idade (Rosis et al., 2010). No Brasil, as afecções musculoesqueléticas compreendem 65% das causas de incapacidade, ficando atrás somente para as doenças cardiovasculares e mentais (Marques e Kondo, 1998). Estima-se que 4% da população brasileira apresente OA, sendo o joelho a segunda articulação mais acometida pela doença, com 37% dos casos (Senna et al., 2004).

Trata-se de um estudo prospectivo intervencional, de etapa clínica expandida, randomizado, controlado, aberto e paralelo para avaliar a eficácia e a segurança da infiltração intra-articular do Concentrado de Medula Óssea (CMO) ou Células-Tronco Mesenquimais (CTMs) de medula óssea

autólogos associados ao Plasma Rico em Plaquetas (PRP) comparado ao tratamento padrão (infiltração intra-articular de AH), em um total de 256 participantes de ambos os sexos com idade entre 49 e 75 anos com diagnóstico clínico e radiológico de osteoartrite primária de joelho grau leve a moderado (II a III), observados por um período de 12 meses.

A oesteoartrite (OA) é um distúrbio articular crônico que leva à degeneração da cartilagem em adultos, causando dor, rigidez, deformidades e progressiva perda de função. O tratamento da OA de joelho visa promover o alívio da dor e melhora da capacidade funcional. O Ácido Hialurônico (AH) é um polissacarídeo de alta viscosidade que ajuda no controle da dor e na mobilidade do joelho. Os recursos terapêuticos que utilizam CélulasTronco Mesenquimais (CTMs) para o tratamento de OA vêm sendo considerados desde 2003, quando foi demonstrada a associação da infiltração intra-articular de CTMs com a regeneração articular da cartilagem, devido à formação de osteófitos e condroblastos, e produção de citocinas e fatores de crescimento. Além disso, estudos recentes têm demonstrado bons resultados com a aplicação direta do Concentrado de Medula Óssea (CMO), sem o isolamento e expansão de CTMs, para o tratamento de osteoartrite do joelho. O aspirado de medula óssea é composto por diversas células nucleadas, incluindo CTMs, além de diversos fatores de crescimento. A associação de CMO ou CTMs com o Plasma Rico em Plaquetas (PRP) é descrito sendo mais eficaz quando comparado com a utilização das CTMs separadamente. Embora o potencial terapêutico do PRP na OA tenha sido comprovado por diversos estudos, ele ainda é capaz de induzir proliferação das CTMs, ativar mecanismos regeneradores de matriz, e estimular a proliferação de condrócitos e síntese de colágeno. De forma geral, o tratamento da OA com CTMs autólogas tem se mostrado eficiente na redução da dor, e seguro, não sendo relatados eventos adversos sérios e os eventos adversos relatados não apresentam diferença significativa comparados aos grupos controle. Desta forma, neste estudo clínico prospectivo, intervencional, randomizado, controlado, aberto e paralelo, buscaremos avaliar a eficácia da infiltração intra-articular de CTMs ou CMO autólogos associados ao PRP no tratamento da dor, medida pelo questionário WOMAC, em pacientes com OA primária de joelho de intensidade leve a moderada, comparada à infiltração intra-articular de AH. Para isto, 256 participantes de ambos os sexos, com idade entre 49 e 75 anos e diagnóstico clínico e radiológico de AO, elegíveis pelos critérios de inclusão e exclusão do estudo, e com comprovada voluntariedade, serão alocados de maneira randomizada em 1 dos 4 grupos de tratamento por infiltração intra-articular (1- 1x AH; 2- 3x PRP; 3- 1x CTM+PRP + 2x PRP; 4- 1x CMO+PRP + 2x PRP. Intervalos semanais de aplicação. N=64/grupo). Durante as visitas programadas, serão realizados exames clínicos, de

imagem, laboratoriais e
aplicação de instrumentos (questionários) para avaliar a eficácia e segurança dos procedimentos; analisando a capacidade funcional,percepção de rigidez e nível de atividade física, critérios de densidade de massa óssea e sinais de progressão da AO, e a ocorrência de efeitos adversos graves ou não graves. A duração total do estudo será de 12 meses, sendo realizada uma análise interina dos resultados após 6 meses do procedimento.
Considerando o impacto da OA de joelho na população e a ausência de resultados dos ensaios clínicos controlados que comprovem o sucesso e/ou a superioridade do tratamento utilizando AH, PRP e CTMs torna-se fundamental o desenvolvimento de um ensaio clínico randomizado, controlado, para avaliar a eficácia e segurança do tratamento com CMO e CTM associados ao PRP em pacientes com osteoartrite primária de joelho e compará-los com o controle AH.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO Avaliar a eficácia da infiltração intra-articular de Células-Tronco Mesenquimais de medula óssea (CTMs) ou Concentrado de Medula Óssea (CMO) autólogos associados ao Plasma Rico em Plaquetas (PRP) no tratamento da dor, medida pelo questionário WOMAC, em pacientes com osteoartrite primária de joelho de intensidade leve a moderada, comparada à infiltração intra-articular de
Ácido Hialurônico (AH).
OBJETIVOS SECUNDÁRIOS 1) Avaliar, após 12 meses do tratamento, a percepção da rigidez e nível de atividade física nos participantes de todos os braços do estudo. 2) Avaliar, após 12 meses do tratamento, sinais de progressão da osteoartrite através de exames de imagem (Panorâmico de membros inferiores, Raio-X e Ressonância Magnética de Joelho) nos participantes de todos os braços do estudo; 3) Avaliar, após 12 meses do tratamento, critérios de densidade de massa óssea e sinais de progressão da osteoartrite através de exames de imagem (RX e RNM de joelho) nos participantes de todos os braços do estudo; 4) Avaliar, após 12 meses do tratamento, a segurança do uso intra-articular dos produtos sob investigação através da análise das taxas de ocorrência de eventos adversos graves e não graves nos participantes de todos os braços do estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador refere como riscos dor ou desconfortos no joelho como: inchaço, dor temporária ou duradoura, infecção no local da punção, hematomas (mancha roxa) no local de punção, e em alguns casos raros pode ocorrer o surgimento de tumores. Na realização dos exames de imagem, o participante da pesquisa receberá doses mínimas de radiação e, durante a ressonância

magnética, será aplicado contraste que poderá causar uma reação alérgica. Como os efeitos da terapia no bebê durante a gestação e amamentação ainda não são conhecidos é contra indicado que as participantes engravidem durante o estudo. Todos esses riscos são colocados no TCLE.

O pesquisador garante a confidencialidade dos dados.

O benefício esperado neste estudo é a redução na dor em pacientes com osteoartrite articular de joelho, contribuindo para o conhecimento de terapias com células tronco mesenquimais. Além da possibilidade de ampliação do tratamento a outros pacientes com osteoartrose e outras doenças articulares trazendo bem estar e qualidade de vida para os participantes e população idosa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não houveram mudanças significativas no projeto em geral em relação ao que foi comentado no parecer passado (nº 2.330.606). O pesquisador anexou uma carta resposta ao parecer anterior onde respondeu de maneira satisfatória todas as recomendações e pendencias apresentadas no mesmo, portanto não temos considerações a fazer.

Foram encontradas algumas inconsistências no texto após a mudança no titulo solicitada no parecer anterior. Por serem correções simples o relator entrou em contato com o pesquisador que enviou novo arquivo anexado pelo relator.

Consideramos a versão do 1.2 do projeto, 1.3 das brochuras e 1.2 do TCLE, todas de 31/10/17 como as versões que devem ser utilizadas no desenvolvimento da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados. Inclusive termos adicionais o que demonstra a preocupação dos pesquisadores em deixar evidente a possibilidade de realização do estudo pela Instituição.

Recomendações:

Sem novas recomendações. Solicitamos novamente que o pesquisador notifique o sistema CEP/CONEP quando os acordos entre a instituição proponente e o laboratório que irá realizar o processamento das amostras sejam concluídos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto de pesquisa apresentou informações suficientes e não foram observados óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto “Ensaio clínico randomizado, controlado, aberto e paralelo para avaliar a eficácia e a segurança da infiltração intra-articular do Concentrado de Medula Óssea (CMO) ou Células-Tronco Mesenquimais (CTMs) de medula óssea autólogos associados ao Plasma Rico em Plaquetas (PRP)

em pacientes com osteoartrite primária de joelho" encontra-se aprovado. Solicitamos que envie um comunicado ao CEP quando a pesquisa se iniciar.

Segundo a Resolução CNS 466/12 cabe ao pesquisador desenvolver o projeto conforme delineado; elaborar e apresentar os relatórios parciais e final; apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa; encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	5_Projeto_Terapia_celular_Versao_1_2_31_10_17.docx	31/10/2017 11:40:22	PATRICIA ESPINDOLA BRETAS BERBARE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_START_Versao1_2_311017.docx	31/10/2017 11:40:10	PATRICIA ESPINDOLA BRETAS BERBARE	Aceito
Brochura Pesquisa	4_Brochura_Concentrado_de_Medula_Versao_1_3_31_10_17.docx	31/10/2017 11:39:59	PATRICIA ESPINDOLA BRETAS BERBARE	Aceito
Brochura Pesquisa	3_Brochura_Plasma_Rico_em_Plaqueta_Versao_1_3_31_10_17.docx	31/10/2017 11:38:58	PATRICIA ESPINDOLA BRETAS BERBARE	Aceito
Brochura Pesquisa	1_Brochura_Acido_Hialuronico_Versao_1_3_31_10_17.docx	31/10/2017 11:38:44	PATRICIA ESPINDOLA BRETAS BERBARE	Aceito
Brochura Pesquisa	2_Brochura_Celula_Tronco_Mesenquimal_Versao_1_3_31_10_17.docx	31/10/2017 11:38:32	PATRICIA ESPINDOLA BRETAS BERBARE	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1001771.pdf	27/10/2017 19:34:56		Aceito
Declaração de Pesquisadores	23_Decl_pesquisadores27_10_17.pdf	27/10/2017 19:06:45	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	22_Decl_encerramento_suspensao27_10_17.pdf	27/10/2017 19:06:15	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Orçamento	21_Decl_custos27_10_17.pdf	27/10/2017 19:05:14	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	20_Decl_planomonitoriaauditoria27_10_17.pdf	27/10/2017 19:04:46	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito

Declaração de Pesquisadores	19_Decl_riscosebeneficios27_10_17.pdf	27/10/2017 19:04:22	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	18_Decl_analisecriticariscosestudo27_10_17.pdf	27/10/2017 19:03:55	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	17_Decl_confidencialidadepesquisadoreequipe27_10_17.pdf	27/10/2017 19:03:22	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	16_Decl_PRPCMO27_10_17.pdf	27/10/2017 19:02:51	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	15_Decl_aplicacoesPRP27_10_17.pdf	27/10/2017 19:02:19	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	14_Decl_biorrepositorio27_10_17.pdf	27/10/2017 19:00:34	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	13_Decl_utilizacaomaterialbiologico27_10_17.pdf	27/10/2017 19:00:06	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	12_Decl_acessoresultadoslaboratoriais27_10_17.pdf	27/10/2017 18:59:42	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	11_Decl_normativasdepesquisa27_10_17.pdf	27/10/2017 18:58:56	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	10_Decl_codigoeticamedica27_10_17.pdf	27/10/2017 18:58:27	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	09_Decl_aprovacaoCEM27_10_17.pdf	27/10/2017 18:57:57	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	08_Decl_cienciadesenvolvestudoCEM27_10_17.pdf	27/10/2017 18:57:24	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	07_cartaencaminhamentoCEM27_10_17.pdf	27/10/2017 18:57:05	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	06_Decl_justificativaformatoTCLE27_10_17.pdf	27/10/2017 18:56:31	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	05_cartaencaminhamentoCEP27_10_17.pdf	27/10/2017 18:55:52	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	04_Decl_infraHSMMooca_27_10_17.pdf	27/10/2017 18:55:01	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Declaração de Instituição e	03_Decl_infraNMAMooca_27_10_17.pdf	27/10/2017 18:54:39	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito

Continuação do Parecer: 2.359.118

Infraestrutura	03_Decl_infraNMAMooca_27_10_17.pdf	27/10/2017 18:54:39	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	02_Decl_InfraJdPaulista_e_ParceriaCDB271017.pdf	27/10/2017 18:54:07	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Declaração do Patrocinador	01_Decl_Cienciadesenvestudodiretoria_27_10_17.pdf	27/10/2017 18:53:35	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Cronograma	00Cronogramaestudo27_10_17.pdf	27/10/2017 17:05:16	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Brochura Pesquisa	4_Brochura_Concentrado_de_Medula_CMO_Versao_1_2_26_10_17.pdf	27/10/2017 17:03:36	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Brochura Pesquisa	3_Brochura_Plasma_Rico_em_Plaqueta_PRP_Versao_1_2_26_10_17.pdf	27/10/2017 17:03:05	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Brochura Pesquisa	2_Brochura_Celula_Tronco_Mesenquimal_CTM_Versao_1_2_26_10_17.pdf	27/10/2017 17:02:41	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Brochura Pesquisa	1_Brochura_Acido_Hialuronico_AH_Versao_1_2_26_10_17.pdf	27/10/2017 17:01:32	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_START_Versao1_2_171017.pdf	27/10/2017 16:59:32	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Outros	6_Ficha_Clinica_Versao_1_1_26_10_17.pdf	27/10/2017 16:56:45	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	5_Projeto_Terapia_celular_Versao_1_1_26_10_17.pdf	27/10/2017 16:46:32	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Outros	RespostaParecerPrevent27_10_17.pdf	27/10/2017 16:44:40	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Tabelas_Brochuras_Terapia_Celular.pdf	28/09/2017 08:00:23	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Guia_para_participantes.pdf	28/09/2017 08:00:03	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	7_Desenho_e_lista_de_randomizacao.pdf	28/09/2017 07:59:40	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	5c_Anexo_III_FORMULARIO_EAS_CONEP_2011.pdf	28/09/2017 07:59:11	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	5b_Anexo_II_manual_guia_instrumento_WOMAC.pdf	28/09/2017 07:58:54	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	5a_Anexo_I_WOMAC.pdf	28/09/2017 07:57:54	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	28/09/2017 07:36:10	LUIZ PHELLIPE DELL AQUILA	Aceito

Endereço: Rua Lourenço Marques, 158
Bairro: VILA OLIMPIA **CEP:** 04.547-100
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)4085-9070 **E-mail:** cepps@preventsenior.com.br

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Sim

SAO PAULO, 31 de Outubro de 2017

Assinado por:
PATRICIA ESPINDOLA BRETAS BERBARE
(Coordenador)

Endereço: Rua Lourenço Marques, 158
Bairro: VILA OLIMPIA **CEP:** 04.547-100
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)4085-9070 **E-mail:** cepps@preventsenior.com.br