

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ensaio clínico para a avaliação da segurança, tolerância e respostas imunológicas à vacina, para prevenção de hanseníase, LepVax em participantes adultos

Pesquisador: Milton Ozório Moraes

Área Temática: Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

Versão: 3

CAAE: 14448619.4.0000.5248

Instituição Proponente: FUNDACAO OSWALDO CRUZ

Patrocinador Principal: Infectious Disease Research Institute
FUNDACAO OSWALDO CRUZ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.702.309

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1293078.pdf, de 30/10/2019) e/ou do Projeto Detalhado (ProtocoloVersao1_1ComAlteracoesDestacadas.doc, postado em 14/08/2019).

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae* que ocasiona um acometimento no sistema nervoso periférico. Os danos neurológicos podem ocorrer nos neurônios motores e/ou sensoriais e podem evoluir para incapacidade motora e até desfiguração das extremidades dos membros superiores e inferiores. Os danos neuronais ocasionados são dependentes de uma complexa relação do comportamento do bacilo e da imunidade do paciente acometido pela patologia. Embora a cura bacteriana possa ser alcançada pelo tratamento com poliquimioterapia (PQT), oferecida gratuitamente pela Organização Mundial de Saúde (OMS), aos pacientes acometidos a hanseníase ainda apresenta um problema de saúde pública em muitas regiões. O declínio na incidência global proporcionado pela introdução da PQT e a ideia de erradicação da doença até o ano 2000 levaram os pesquisadores a acreditarem que grande parte

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

dos casos de hanseníase não estão sendo notificados. Estima-se que a incidência é de aproximadamente 220.000 novos casos de hanseníase anuais. Dados epidemiológicos indicam que a transmissão continua e que a doença ressurge lentamente em algumas regiões que anteriormente reportaram a sua erradicação. Atualmente as medidas para o controle e a prevenção da hanseníase são o tratamento dos casos com PQT ou a quimioprevenção dos contatos desses pacientes. No entanto, essas estratégias são limitadas. Ao contrário do tratamento com drogas, as vacinas podem fornecer proteção ativa e sustentada em ambos grupos de pessoas: os pacientes infectados e pessoas não infectadas. Uma vacina eficaz pode ser um elemento crítico de controle de uma patologia. Embora, atualmente, não exista nenhuma vacina específica contra a hanseníase disponível, a imunização com a vacina BCG, que foi desenvolvida para a tuberculose, consegue oferecer alguma proteção. Estudos clínicos de meta-análises estimaram o efeito protetor do BCG na prevenção da hanseníase (26% e 41%, respectivamente) (5, 6), mas a persistência da hanseníase em regiões com boa cobertura BCG indica que estratégias adicionais ainda são necessárias. Durante a última década, os cientistas do Infectious Disease Research Institute (IDRI), em colaboração com grupos de pesquisa clínica nas Filipinas e no Brasil, priorizaram pesquisas de antígenos de células T humanas para o desenvolvimento de vacinas contra a hanseníase, resultando no antígeno LEP-F1. O LEP-F1 (conhecido como ML89 no desenvolvimento pré-clínico) é formado pela ligação de quatro segmentos do genoma do *Mycobacterium leprae* que codificam as proteínas ML2531, ML2380, ML2055 e ML2028. Em geral, as proteínas recombinantes são pouco imunogênicas por si mesmas e requerem um adjuvante para desencadear respostas imunes adaptativas. O IDRI desenvolveu um adjuvante sintético do receptor do tipo Toll (TLR) 4 (GLA) e formulou-o em uma emulsão óleo-em-água estável (GLA-SE). Este receptor adjuvante foi combinado com sucesso com os antígenos proteicos recombinantes para a indução da produção de anticorpos e da resposta imune Th1 que tem sido associado com a proteção de várias doenças infecciosas.

HIPÓTESE

Através de estudos pré-clínicos prévios foi demonstrado que a vacina LEP-F1 + GLA-SE induz uma resposta protetora Th1. A vacina reduziu significativamente a carga infecciosa em camundongos após a imunização profilática e limitou a neuropatia associada à infecção em tatus quando administrada após a infecção. A vacinação também aumentou as frequências de células T expressando uma ou mais citocinas entre CD154, IFN- γ , TNF e IL-2 em células mononucleares no sangue periférico e amostras de sangue total pelo teste de coloração de citocinas intracelulares (ICS). Também houve um aumento da produção de IFN- γ e IL-10 em amostras de sangue total

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

analisadas pelo Luminex. A nossa estratégia é no desenvolvimento de vacinas direcionadas a pessoas que apresentam risco para a infecção pelo bacilo, os contatos de pacientes diagnosticados com a doença. Muitas delas, inclusive, já apresentam a infecção subclínica para o *Mycobacterium leprae*. Este conceito já é presente em muitos países que imunizam os pacientes de hanseníase e seus contatos com a revacinação com a BCG. Acreditamos que o estudo proposto será importante no desenvolvimento da primeira vacina projetada especificamente para o tratamento e a prevenção da hanseníase e, juntamente com a PQT e intervenções de saúde pública, nos aproxima do objetivo de eliminar a hanseníase em todo o mundo. Após a condução desse estudo, serão desenvolvidos outros estudos que apresentam uma progressão cuidadosa e ordenada dos participantes da pesquisa, começando por este com uma fase 1b com participantes saudáveis em áreas endêmicas de hanseníase e uma fase 2a com participantes que apresentam manifestações clínicas de hanseníase, mas com baixo índice baciloscópico (IB), para um estudo fase 2a com participantes apresentando hanseníase clínica e alto IB, depois fase 3 e fase 4.

METODOLOGIA

Serão incluídos no estudo 54 participantes com idade entre 18 e 55 anos, que cumprem os critérios de elegibilidade e que consentirem as suas participações, recrutados no campus da Fiocruz, Manguinhos. Desses participantes, 30 serão incluídos na fase 1b, participantes adultos saudáveis, e 24 serão incluídos na fase 2a, participantes diagnosticados com hanseníase paucibacilar (PB) em tratamento poliquimioterápico. Serão testadas duas dosagens da vacina LEP-F1+GLA-SE (2 ou 10 g de LEP-F1 e 5 g de GLA-SE) em adultos saudáveis e através dessa fase do ensaio serão estabelecidas as dosagens para a fase com a inclusão de participantes PB. Essas dosagens foram selecionadas por apresentarem resultados satisfatórios nas análises de segurança e de imunogenicidade dos dados do ensaio clínico LEPVPX-118 fase 1a, realizado nos Estados Unidos com participantes saudáveis. A segurança na dose mais baixa da vacina será demonstrada nos participantes saudáveis antes do estabelecimento das doses do antígeno para a fase com participantes PB. Além disso, a segurança de todos os participantes saudáveis será demonstrada antes da inclusão de pacientes com diagnóstico de hanseníase. Os participantes serão randomizados dentro de cada grupo para receber três doses de vacina ou placebo administrados intramuscular nos dias 0, 28 e 56 de acompanhamento do estudo. Os participantes serão monitorados por um ano após a última injeção do estudo, incluindo análises laboratoriais de segurança 7 dias após cada dose da injeção do estudo. Amostras de sangue serão obtidas para as análises imunológicas nos dias 0, 35 e 63 de acompanhamento do estudo. Todos os eventos

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.702.309

adversos serão coletados por 28 dias após cada dose da injeção do estudo (dos dias 0 a 84 de acompanhamento do cronograma do protocolo). No período de acompanhamento após o Dia 84, continuarão a ser monitorados os eventos adversos que precisam de assistência médica incluindo os eventos adversos graves (EAG) e potenciais condições médicas imuno-mediadas (PIMMC).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os participantes devem atender a TODOS os seguintes critérios listados abaixo para serem incluídos no estudo:

1. Homens e mulheres > 18 anos e < 55 anos de idade;
2. Para a fase 1b, devem estar em bom estado geral de saúde, confirmado por uma história médica e exame físico, com avaliação clínica negativa para hanseníase e para fase 2a deve ser confirmado o diagnóstico de hanseníase paucibacilar;
3. As participantes do sexo feminino em idade fértil devem ter: na triagem um teste de gravidez sérico negativo e nos dias de vacinação do estudo (D0, D28 e D56) um teste de gravidez de urina negativo. Essas não podem estar amamentando e são obrigadas a utilizar pelo menos um método contraceptivo no momento da inclusão no estudo (Dia 0) até 30 dias após a última injeção, caso tenham relações sexuais com homens;
4. Exames laboratoriais de triagem com valores normais ou clinicamente não significantes (determinado pelo Investigador Médico Responsável da Equipe e aprovado pelo Monitor Médico Independente) para: sódio, potássio, TGO, TGP, bilirrubina total, fosfatase alcalina, creatinina, glicemia, contagem de leucócitos totais, hemoglobina e contagem de plaqueta. Resultados anormais podem ser repetidos a critério do Investigador Principal.
5. Testes sorológicos negativos para: anticorpo HIV 1/2, HTLV 1/2, antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e anticorpo do vírus da hepatite C (HCV)
6. Urinálise normal ou clinicamente não significativa, conforme determinado pelo médico do estudo ou pessoa designada. Resultados anormais podem ser repetidos a critério do Investigador Principal;
7. Deve ser capaz de completar a ficha de acompanhamento;
8. Deve consentir a sua participação no estudo, sendo capaz e disposto a fazer todas as visitas de avaliação, ser acessível por telefone ou para visitas domiciliares e deve morar na região até que complete o seu acompanhamento no estudo.

Critérios de Elegibilidade para a Segunda e Terceira Dose: Todos os participantes devem cumprir

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.702.309

os critérios de elegibilidade listados nos itens 5.3.1 e 5.3.2 com exceção dos valores de segurança laboratoriais. Participantes com eventos adversos laboratoriais Grau 2 ou maior gravidade (definido pela tabela de toxicidade, anexo 3), que não retornarem para os Grau1 ou normal, anteriormente à administração da dose 2 ou 3 da vacina em estudo, não estarão elegíveis para receber essas injeções. A realização dos exames de sorologia para HIV, hepatite B e hepatite C não são necessários antes da administração das doses 2 e 3 da vacina do estudo.

Critérios para Seleção das Doses de Estudo da Vacina na Fase 2ª: A dose da vacina para a fase 2a será selecionada baseado nos resultados imunológicos dos participantes na fase 1b. Após o último participante incluído na fase 1b completar a visita de acompanhamento D63, todas as amostras de sangue total e IgG ELISA serão processados para avaliar qual dose da vacina induziu a melhor resposta imune. Além disso, será realizada a revisão dos dados de segurança apresentados por todos os participantes da fase 1b, até o D63 de acompanhamento no estudo, para confirmar que a dose escolhida é segura e que não houve nenhum motivo que justifique a suspensão do estudo.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os indivíduos que atenderem a QUALQUER um dos seguintes critérios serão considerados inelegíveis:

1. Na fase 1b, história de infecção pelo *Mycobacterium leprae*;
2. História de exposição a produtos experimentais contendo GLA-SE;
3. Histórico de tuberculose latente ativa ou documentada;
4. História de infecção prévia com outra micobactéria não tuberculosas;
5. Participação em outro protocolo experimental e/ou recebimento de quaisquer produtos experimentais nos últimos 3 meses antes da triagem;
6. Tratamento com fármacos imunossupressores (por exemplo, esteroides orais ou injetados, tais como prednisona; doses elevadas de esteroides inalados) ou terapias citotóxicas (por exemplo, fármacos quimioterápicos ou radiação) nos 6 meses anteriores à triagem;
7. Ter recebido transfusão de sangue nos últimos 3 meses antes da triagem;
8. Ter doado produtos derivados de sangue (plaquetas, sangue total, plasma, etc.) no último mês antes da triagem;
9. Ter recebido qualquer vacina 1 mês antes da triagem ou ter planejado imunizações durante o

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.702.309

período do D0 ao D63 e do D154 ao D168, de acompanhamento do estudo;

10. História de doença autoimune ou outras causas imunossupressoras;
11. História de qualquer outra doença aguda ou crônica descompensada (incluindo doenças cardiovasculares, pulmonares, neurológicas, hepáticas, reumáticas, hematológicas, metabólicas ou renais, hipertensão não controlada) ou uso de medicação que, na opinião do Investigador Principal, possa interferir a avaliação da segurança ou imunogenicidade da vacina;
12. Erupção cutânea, tatuagens ou qualquer outra condição dermatológica que possa afetar adversamente o local de injeção da vacina ou interferir na sua avaliação;
13. Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 32 ;
14. Hipertensão arterial sistêmica (sistólica > 150 ou diastólica > 95);
15. História de doença psiquiátrica com uso atual de medicação;
16. Abuso de álcool ou drogas nos últimos 6 meses antes da triagem;
17. Fumante crônico (1 maço ou mais por dia);
18. História de anafilaxia prévia ou reação alérgica grave a vacinas ou alérgenos desconhecidos;

19. Indivíduos que não queiram cooperar com todos os procedimentos preconizados no protocolo do estudo. Os sinais vitais são realizados após os participantes terem ficado sentados por cinco minutos, sem bebidas quentes ou frias ou fumando nos últimos cinco minutos. Os sinais vitais podem ser realizados até três vezes para permitir a resolução de condições transitórias. Os valores laboratoriais de triagem que são anormais, mas são considerados anormais devido a uma doença ou processo agudo, podem ser repetidos uma vez. Valores de creatinina, TGP, TGO, fosfatase alcalina, bilirrubina estiverem abaixo dos valores de referência das tabelas de toxicidade padrão da FDA (anexo 3) não são consideradas anormais para os propósitos deste estudo. Além disso, valores alterados de hemoglobina e do diferencial leucocitário não especificados nos critérios de inclusão acima (por exemplo: valores baixos de linfócitos, basófilos ou eosinófilos) não serão consideradas excludentes para este estudo e serão acompanhadas com exames laboratoriais de segurança no estudo extras ao cronograma. Os exames laboratoriais com resultados fora do padrão de referência do laboratório de segurança serão revisados pelo médico da equipe e este determinará se a anormalidade deste exame é clinicamente significativa ou não clinicamente significativa. Se for determinado que o resultado alterado não é clinicamente significativo, a equipe do estudo não será obrigada a realizar novos exames laboratoriais seguindo o resultado até a resolução ou até o valor ser determinado como clinicamente estável.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.702.309

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a segurança e a tolerabilidade da vacina LepVax, nas doses de 2 g LEP-F1 + 5 g GLA-SE e 10 g LEP-F1 + 5 g GLA-SE, com administração intramuscular, em adultos saudáveis, nos dias 0, 28 e 56.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar a imunogenicidade dos participantes à vacina LepVax, nas doses de 2 g LEP-F1 + 5 g GLA-SE e 10 g LEP-F1 + 5 g GLA-SE, pela avaliação da resposta ao LEP-F1 dos anticorpos IgG e células T, nos dias D0 e D70.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Com base nas evidências fornecidas, esperamos que os riscos deste estudo incluam o desconforto da coleta de sangue e dor, vermelhidão, calor, inchaço, endurecimento e coceira no local da injeção. Outras reações sistêmicas podem incluir febre, calafrios, erupção cutânea, mialgia, náusea, artralgia, dor de cabeça, fadiga e mal-estar. Tal como com outras vacinas, é possível uma reação alérgica incluindo a anafilaxia. Esperamos que possa haver algumas alterações transitórias leves a moderadas nos valores dos exames de bioquímica sérica e da hematologia. Para os pacientes com hanseníase da fase 2, embora todos os pacientes recrutados recebam o tratamento poliquimioterápico, aqueles que receberem a vacina podem apresentar um aumento na frequência e/ou gravidade dos episódios reacionais inflamatórios. Não pode ser descartado a possibilidade de ocorrência de outros eventos adversos no estudo, até mesmo eventos adversos graves, que ainda são desconhecidos. Não se sabe se o LEP-F1, isoladamente ou em combinação com o GLA-SE, apresenta riscos para o feto ou ao lactente.

BENEFÍCIOS

Não haverá benefício direto para os participantes com a vacina experimental. Os participantes contribuirão para o conhecimento sobre a segurança e a imunogenicidade desta vacina experimental que pode levar a um melhor tratamento da hanseníase para aqueles que vivem em partes do mundo onde a hanseníase é endêmica. Os participantes receberão um exame físico completo e testes laboratoriais de rotina para avaliar seu estado de saúde. A sociedade pode se

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.702.309

beneficiar do potencial desenvolvimento de uma nova vacina terapêutica para a hanseníase.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Resumo: Este é um ensaio clínico, fase 1/2, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, dose-escalonada, para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade do LEP-F1+GLA-SE comparado com placebo, administrados em 3 doses intramusculares, em participantes adultos de 18 a 55 anos de idade. O estudo irá incluir 30 participantes saudáveis na fase 1 e 24 participantes diagnosticados com hanseníase paucibacilar, em tratamento poliquimioterápico, na fase 2. A segurança na dose mais baixa da vacina será demonstrada nos participantes saudáveis antes do estabelecimento das doses do antígeno. Além disso, a segurança de todos os participantes saudáveis será demonstrada antes da inclusão de pacientes com diagnóstico de hanseníase. Os grupos de tratamento estão descritos na tabela abaixo. Os participantes serão randomizados dentro de cada grupo para receber três doses de vacina ou placebo administrados intramuscular nos dias 0, 28 e 56 de acompanhamento do estudo. Os participantes serão monitorados por um ano após a última injeção do estudo, incluindo análises laboratoriais de segurança 7 dias após cada dose da injeção do estudo. Amostras de sangue serão obtidas para as análises imunológicas nos dias 0, 35, 63 e 168 de acompanhamento do estudo. Todos os eventos adversos serão coletados por 28 dias após cada dose da injeção do estudo (dos dias 0 a 84 de acompanhamento do cronograma do protocolo). No período de acompanhamento após o Dia 84, continuarão a ser monitorados os eventos adversos que precisam de assistência médica incluindo os eventos adversos graves (EAG) e possíveis condições médicas relacionadas às respostas do sistema imunológico.

Placebo (puro): Placebo Solução salina de cloreto de sódio.

Braços do estudo:

Fase 1b Grupo 1 - Intervenção 2g LEP-F1 + 5g GLA-SE

Fase 1b Grupo 2 - Intervenção 10g LEP-F1 + 5g GLA-SE

Fase 1b Grupo 1 - Placebo Solução salina de cloreto de sódio

Fase 1b Grupo 2 - Placebo Solução salina de cloreto de sódio

Fase 2a Grupo 3 - Intervenção LEP-F1 (a definir dosagem pela fase 2b) + 5g GLA-SE

Fase 2a Grupo 3 - Placebo Solução salina de cloreto de sódio

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.702.309

Patrocinadores: Infectious Disease Research Institute e Fundação Oswaldo Cruz.

Número de participantes incluídos no Brasil: 54

Centros participantes: Laboratório de Hanseníase (LAHAN) e a Unidade vinculada Ambulatório Souza Araújo (ASA).

Haverá armazenamento de amostras em biorrepositório de material biológico na cidade de Seattle, Estados Unidos no laboratório Infectious Disease Research.

Previsão de início do estudo: 01/11/2019

Previsão de encerramento do estudo: 01/10/2023.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de análise de respostas ao parecer pendente nº 3.607.076 emitido pela Conep em 28/09/2019:

1. Quanto ao termo de consentimento livre e esclarecido para participantes da fase 1b do estudo (Gupo 1 e 2) – versão 1.0 de 23/07/2019, referente ao arquivo "TCLEfase1b.doc", postado na Plataforma Brasil em 14/08/2019, seguem as considerações:

1.1. Solicita-se que seja assegurado aos participantes da pesquisa, no TCLE, que, nos casos em que for necessário o uso de contraceptivos, estes serão fornecidos pelo pesquisador responsável/ patrocinador de forma gratuita, pelo tempo que for necessário ao estudo, isto é, durante o tratamento e pelo período de segurança após o fim do tratamento (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens III.2.o).

RESPOSTA: Por favor, verifique na página 6 do TCLE fase 1b versão 1.1. Texto versão 1.0: "...formas apropriadas de controle de natalidade durante a duração do estudo, não engravide ou amamente um bebê. Se você achar que engravidou durante o estudo, é importante que você comunique a equipe do estudo imediatamente e você será excluída do cronograma de vacinas do estudo. O médico do estudo encaminhará você para um acompanhamento obstétrico, cujo custo será de sua responsabilidade. A equipe do estudo irá te acompanhar durante toda a gravidez até o parto." Texto versão 1.1: "É importante que você, mulher em idade fértil, use as medidas de

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.702.309

contracepção apropriadas (método para evitar a gravidez) durante o estudo e não amamente um bebê. A escolha do melhor método contraceptivo, para você usar será uma decisão a ser tomada por você e seu médico do estudo. Se o método contraceptivo escolhido para o período necessário do estudo envolver custos como preservativos ou contraceptivo oral (pílula), por exemplo, o patrocinador os fornecerá gratuitamente pelo tempo necessário durante o estudo (desde a sua inclusão no estudo até 30 dias após a última injeção). Se houver uma exceção sobre a necessidade de método contraceptivo (nos casos em que a gravidez não seja possível, como mulheres sem útero, período pós-menopausa, procedimentos cirúrgicos anteriores de esterilização ou relacionamento homossexual), isso deve ser discutido e decidido com o médico do estudo”.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.2. Uma vez que foi mencionado que a descrição deste ensaio clínico está disponível no endereço eletrônico "<http://www.ClinicalTrials.gov>" para consulta pelo participante de pesquisa, solicita-se que seja disponibilizado no TCLE o endereço eletrônico www.ensaiosclinicos.gov.br ou da Plataforma Brasil, onde conste a descrição deste ensaio clínico em Língua Portuguesa (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.5.b).

RESPOSTA: Por favor, verifique na página 8 do TCLE fase 1b versão 1.1. Texto versão 1.0: Laboratório de Hanseníase Instituto Oswaldo Cruz – Fundação Oswaldo Cruz Av. Brasil, 4365, Manguinhos, 21040-360, Rio de Janeiro, RJ, Brasil Tel: +55-21- 2562-1527 E-mail: milton.moraes@fiocruz.br “Uma descrição deste ensaio clínico estará disponível em <http://www.ClinicalTrials.gov>, conforme exigido pela lei dos EUA.” Texto versão 1.1: “Uma descrição deste ensaio clínico estará disponível em <http://www.ClinicalTrials.gov>, em inglês conforme exigido pela lei dos EUA e em português nos sites <http://www.ensaiosclinicos.gov.br> e/ou na Plataforma Brasil <http://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf>.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.3. O documento apresenta alguns erros de digitação (p.ex. "Gupo" 1 e 2; "recebra"; "acompanhemento"). Solicita-se revisão e adequação.

RESPOSTA: Obrigada pela sugestão. Fizemos a revisão extensa no documento.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.4. Na página 1 de 10 lê-se: "Você está sendo convidado (a) a participar de um ESTUDO DE PESQUISA EXPERIMENTAL com vacina" (destaque nosso). Trata-se de um estudo ou de uma

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.702.309

pesquisa, e não “estudo de pesquisa”. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Por favor, verifique a página 1 do TCLE fase 1b versão 1.1. Texto versão 1.0: “Você está sendo convidado (a) a participar de um estudo de pesquisa experimental com vacina. ” Texto versão 1.1: “Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo com uma vacina experimental na fase 1b, quando são avaliadas segurança e melhor dosagem para o tratamento.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.5. Na página 2 de 10, item "Porque você está sendo convidado e o que precisa ter para participar deste estudo?", lê-se: "Você deve relatar todas as doenças passadas e presentes, alergias e todos os remédios que está tomando, incluindo medicamentos passados por algum médico ou que você tenha tomado por vontade própria". Segundo consta na página 41 do projeto detalhado, um dos critérios de exclusão é "Abuso de álcool ou drogas nos últimos 6 meses antes da triagem". Solicita-se incluir no TCLE que o participante será questionado sobre o uso abusivo de álcool e drogas.

RESPOSTA: Por favor, verifique a página 3 do TCLE fase 1b versão 1.1. Laboratório de Hanseníase Instituto Oswaldo Cruz – Fundação Oswaldo Cruz Av. Brasil, 4365, Manguinhos, 21040-360, Rio de Janeiro, RJ, Brasil Tel: +55-21- 2562-1527 E-mail: milton.moraes@fiocruz.br Texto versão 1.1: “Além disso, iremos perguntar sobre o seu consumo de álcool ou drogas e quantos charutos / cigarros você fuma por dia.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.6. Na página 2 de 10, item "Como será a sua participação?", lê-se: "Você receberá 3 injeções a cada 28 dias. Para esse estudo, os participantes serão selecionados de forma aleatória para compor o grupo vacina ou placebo (ingredientes sem atividade) como mostrado abaixo [...]". Visando o melhor esclarecimento do possível participante de pesquisa, solicita-se descrever de forma mais adequada o que é o placebo.

RESPOSTA: Por favor, verifique a página 3 do TCLE fase 1b versão 1.1. Texto versão 1.1: "Você receberá 3 injeções, uma a cada 28 dias. Para esse estudo, os participantes serão selecionados de forma aleatória para compor o grupo vacina ou placebo (ingrediente sem atividade - solução salina, uma mistura de cloreto de sódio (sal) na água). O placebo não contém os ingredientes ativos do medicamento sob investigação. O termo "medicamento do estudo" significa vacina e placebo neste documento."

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.702.309

1.7. Na página 3 de 10, item "Coleta De Amostras Biológicas", lê-se: "Para verificar a sua saúde será realizado um hemograma, teste para HIV, testes para hepatite B e C, sódio, potássio e enzimas do pâncreas e fígado". A Resolução CNS nº 466 de 2012, item III.2.o, estabelece que a eticidade da pesquisa deve "assegurar aos participantes da pesquisa as condições de acompanhamento, tratamento, assistência integral e orientação, conforme o caso, enquanto necessário, inclusive nas pesquisas de rastreamento.". Assim sendo, solicita-se acrescentar no TCLE as medidas que serão adotadas pelos pesquisadores caso os exames evidenciem alterações que necessitem de tratamento e acompanhamento especializado.

RESPOSTA: Por favor verifique a página 3 do TCLE fase 1b versão 1.1. Texto versão 1.1: "Se algum achado de saúde importante (como por exemplo, um resultado laboratorial na triagem, antes de você receber a primeira injeção do estudo, der alterado ou positivo) e você não atender a todos os critérios para participar deste estudo, o médico do estudo Ihe Laboratório de Hanseníase Instituto Oswaldo Cruz – Fundação Oswaldo Cruz Av. Brasil, 4365, Manguinhos, 21040-360, Rio de Janeiro, RJ, Brasil Tel: +55-21-2562-1527 E-mail: milton.moraes@fiocruz.br comunicará e encaminhará você para os cuidados adequados, dentro da instituição ou para outra que atenda tais necessidades. Se algum resultado laboratorial ficar anormal durante o estudo, o teste será repetido e o resultado será acompanhado até a normalização ou o retorno ao valor da triagem e se considerado relacionado aos procedimentos e/ou injeções do estudo, toda a assistência médica e de saúde aplicáveis serão fornecidas pelo patrocinador, gratuitamente, imediatamente, pelo tempo que for necessário.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.8. Na página 4 de 10, item "CALENDÁRIO - VISITA DE TRIAGEM", lê-se: "Mesmo que por algum motivo você não seja incluído neste estudo, você receberá o resultado de todos os exames realizados e um RESSARCIMENTO PARA TRANSPORTE E ALIMENTAÇÃO" (destaque nosso). Deve ser garantido ao participante de pesquisa e seu acompanhante o ressarcimento de despesas decorrentes da participação no estudo nos dias em que for necessária sua presença para consultas ou exames. Sendo assim, solicita-se que o trecho seja reescrito garantindo, de forma clara e afirmativa, o ressarcimento das despesas tidas pelo participante da pesquisa E DE SEU ACOMPANHANTE em decorrência de sua participação na pesquisa (inclusive da visita de triagem), podendo-se citar como exemplo, o transporte e a alimentação, mas não se restringindo a eles (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.21 e IV.3.g). Solicita-se adequação.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.702.309

RESPOSTA: Por favor, verifique a página 4 do TCLE fase 1b versão 1.1. Texto da versão 1.1: “Mesmo que por algum motivo você não seja incluído neste estudo, você receberá o resultado de todos os exames realizados e todas as despesas decorrentes dos dias de visita do estudo para você e seu acompanhante (por exemplo: para transporte e alimentação) serão cobertas pelo patrocinador do estudo”.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.9. Na página 4 de 10, no item "CALENDÁRIO - VISITA DE TRIAGEM" estão elencadas as visitas do estudo. Entretanto, o intervalo de tempo entre as visitas pode não ficar claro ao participante, como por exemplo: "Visita do Estudo 2 (DIA 2); Visita do Estudo 3 (DIA 7)". Solicita-se descrever o intervalo de tempo entre as visitas.

RESPOSTA: Por favor, verifique as páginas 4-6 do TCLE fase 1b versão 1.1.

As informações foram adicionadas conforme mostrado abaixo:

“Visita do Estudo 2 (DIA 2)

Dois dias após a primeira dose da vacina, [...]

Visita do Estudo 3 (DIA 7)

Sete dias após a primeira dose da vacina, [...]

Visita do Estudo 4 (DIA 28 - SEGUNDA INJEÇÃO)

Vinte e oito dias após a primeira dose da vacina, [...]

Visita do Estudo 5 (DIA 30)

Dois dias após a segunda dose da vacina, [...]

Visita do Estudo 6 (DIA 35)

Sete dias após a segunda dose da vacina, [...]

Visita do Estudo 7 (DIA 56 – TERCEIRA INJEÇÃO)

Vinte e oito dias após a segunda dose da vacina, [...]

Visita do Estudo 8 (DIA 58)

Dois dias após a terceira dose da vacina, [...]

Visita do Estudo 9 (DIA 63)

Sete dias após a terceira dose da vacina, [...]

Visita do Estudo 10 (Dia 84)

Vinte e oito dias após a terceira dose da vacina, [...]

Visita do Estudo 11 (Dia 168)

Seis meses após a primeira dose da vacina, [...]

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.702.309

Telefonema final do estudo (Dia 421)

Um ano e dois meses após a primeira dose da vacina. [...]"

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.10. Na página 6 de 10, item: "RESTRICÇÕES", lê-se: "Durante o estudo você NÃO PODERÁ: [...] EVITAR exercícios físicos de alta intensidade e atividade não habitual por 7 dias após cada injeção de vacina do estudo". Solicita-se esclarecer se o entendimento é de que o participante "não poderá evitar exercícios físicos de alta intensidade [...]". Solicita-se revisão do texto e, caso necessário, solicita-se adequação.

RESPOSTA: Por favor, verifique a revisão do texto na página 6 do TCLE fase 1b versão 1.1. Texto versão 1.1: "Durante o estudo será necessário: Evitar fumar enquanto estiver na visita do estudo; Evitar fazer exercícios físicos de alta intensidade e atividade não habitual por 7 dias após cada injeção de vacina do estudo. "

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.11. Ainda na página 6 de 10, no item "Risco de gestação (mulheres em idade fértil), lê-se: "É importante que você, mulher em idade fértil, use as formas apropriadas de CONTROLE DE NATALIDADE durante a duração do estudo, não engravide ou amamente um bebê" (destaque nosso). O que está sendo indicado é a necessidade de medidas contraceptivas ou para evitar a gravidez. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Por favor, verifique a página 6 do TCLE fase 1b. O seguinte texto foi alterado: "Os efeitos da vacina do estudo no feto são desconhecidos e podem ser perigosos. É importante que você, mulher em idade fértil, use as medidas de contracepção apropriadas (método para evitar a gravidez) durante o estudo e não amamente um bebê. A escolha do melhor método contraceptivo, para você usar será uma decisão a ser tomada por você e seu médico do estudo. Se o método contraceptivo escolhido para o período necessário do estudo envolver custos como preservativos ou contraceptivo oral (pílula), por exemplo, o patrocinador os fornecerá gratuitamente pelo tempo necessário durante o estudo (desde a sua inclusão no estudo até 30 dias após a última injeção). Se houver uma exceção sobre a necessidade de método contraceptivo (nos casos em que a gravidez não seja possível, como mulheres sem útero, período pós-menopausa, procedimentos cirúrgicos anteriores de esterilização ou relacionamento homossexual), isso deve ser discutido e decidido com o médico do estudo".

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.702.309

1.12. Na página 6 de 10, no item "Risco de gestação (mulheres em idade fértil), lê-se: "O MÉDICO DO ESTUDO ENCAMINHARÁ VOCÊ para um acompanhamento obstétrico, CUJO CUSTO SERÁ DE SUA RESPONSABILIDADE. A equipe do estudo irá te acompanhar durante toda a gravidez até o parto" (Destaque nosso). Considerando que a participante engravidou durante a participação no estudo e o encaminhamento ao obstetra será realizado pelo médico do estudo, não é adequado estabelecer que os custos desta assistência sejam responsabilidade da participante. Ainda, deve ser assegurado o acompanhamento e a assistência integral e gratuita, pelo tempo que for necessário das participantes que engravidarem e do conceito, se for o caso (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens III.2.r e V.6). Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Por favor, verifique a página 7 do TCLE fase 1b versão 1.1 e o texto revisado: "Se você engravidar a qualquer momento durante o estudo clínico, a equipe do estudo acompanhará você durante a gravidez e o resultado da sua gravidez. No caso de doença ou lesão decorrente do uso de medicamentos ou procedimentos realizados durante o estudo, o patrocinador fornecerá os cuidados médicos e de saúde necessários até o nascimento do bebê e acompanhará você e o bebê pelo tempo que for necessário".

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.13. Na página 7 de 10 item: "Você receberá algum pagamento?" lê-se: "Você receberá um auxílio (reembolso) pelas despesas para comparecer às visitas do estudo, tais como o custo de refeições (ou valerefeição) e transporte para vir às visitas do estudo". Solicita-se incluir no TCLE que, quando for necessário o deslocamento do participante de pesquisa, em função do estudo, será garantido o ressarcimento das despesas do participante da pesquisa e de seu acompanhante. Salienta-se que os itens ressarcidos não são apenas aqueles relacionados a transporte e alimentação, mas a todo gasto decorrente da participação no estudo (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.21 e IV.3.g).

RESPOSTA: Por favor, verifique a página 7 do TCLE fase 1b versão 1.1. Text versão 1.1: "Você e seu acompanhante receberão um reembolso pelas despesas decorrentes da participação nos dias de visita de estudo, como por exemplo o custo de refeições (ou valerefeição) e transporte. "

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.14. Na página 7, no item "O que acontece se você sofrer algum ferimento? " há a utilização inadequada da palavra "ferimento". Visando adequação às resoluções e normativas brasileiras referentes à ética em pesquisa, solicita-se a substituição da palavra "ferimento" por "danos".

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.702.309

RESPOSTA: Fizemos a adequação da linguagem. Por favor, verifique a página 8 do TCLE fase 1b versão 1.1 Texto versão 1.1: "O que acontece se você sofrer algum dano? Caso ocorra algum dano decorrente deste estudo você receberá tratamento relacionado a este evento pelo tempo que for necessário sem custos para você. "

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.15. Na página 7, item "Quais são os seus direitos como participante de pesquisa?" lê-se: " Você será avisado(a) sobre novas informações sobre este e outros estudos que possam afetar a sua decisão de ingressar neste estudo. A SUA DECISÃO NÃO AFETARÁ A POSSIBILIDADE DE PARTICIPAR EM OUTROS ESTUDOS" (destaque nosso). A frase em destaque está inadequada, pois, a decisão em participar do estudo implica em não poder participar de outro estudo no período de um ano. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: A frase em destaque foi removida e substituída no texto. Por favor verifique na página 7 do TCLE fase 1b versão 1.1 e versão atualizada do texto: "A escolha de participação neste estudo é sua, o que significa que a sua participação é voluntária. Você será avisado(a) sobre novas informações sobre este e outros estudos que possam afetar a sua decisão de participar deste estudo. A sua decisão não irá retirar nenhum dos seus benefícios. Informe à equipe do estudo se deseja saber os resultados deste estudo após ele ser concluído. Os resultados dos exames clínicos estarão disponíveis para voce e seu médico ou clínica da família a qualquer tempo. Você será informado em tempo hábil, verbalmente e por escrito, sobre qualquer nova informação, descobertas ou mudanças relacionadas à forma como a pesquisa será realizada e que podem influenciar sua vontade de continuar participando neste estudo."

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.16. Na página 8 de 10, no item "Você poderá ser retirado deste estudo?" consta em vários momentos a expressão "retirado do estudo". Conforme consta na página 29 do Manual de Pendências, "não é razoável do ponto de vista ético retirar (excluir) alguém do estudo por questões de toxicidade, gravidez ou qualquer outra situação que exija acompanhamento e assistência ao participante de pesquisa". Em respeito ao participante da pesquisa em sua dignidade e autonomia, assegurando sua vontade de contribuir e permanecer, ou não, na pesquisa, solicita-se adequação do trecho citado informando que o que ocorre é a descontinuidade da intervenção do estudo e não a retirada do participante da pesquisa. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Por favor, verifique as páginas 8 e 9 do TCLE fase 1b versão 1.1. O seguinte texto foi

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.702.309

alterado na versão 1.1: “ Você poderá ser descontinuado(a) deste estudo? Sim, você pode decidir não participar do estudo, ou o médico do estudo pode decidir interromper as injeções e procedimentos do estudo a qualquer momento deste estudo sem a sua permissão pelos seguintes motivos: Caso aconteça algum dano físico a você ou a algum participante desse estudo que justifique a suspensão da sua participação ou a suspensão deste estudo; Se o estudo for interrompido pelo Patrocinador deste estudo, pelas instituições éticas brasileiras ou outras agências regulatórias do governo; Se você não tiver condições de realizar as visitas do estudo ou realizar as avaliações do estudo. Se você decidir sair deste estudo, suas amostras de sangue não serão mais coletadas. As informações que já tivermos coletado permanecerão neste estudo. Se as suas injeções e procedimentos do estudo forem descontinuados por outros motivos que não seja a retirada do consentimento, você permanecerá em estudo e em acompanhamento e as visitas de acompanhamento serão limitadas a avaliações de segurança e coleta de sangue para imunologia (se necessário). Você continuará a ser acompanhado após a última injeção e uma pessoa da equipe do estudo ligará para você no dia 421 para verificar sua saúde. Se você for descontinuado do estudo, seu tratamento continuará na instituição da maneira mais apropriada para você, conforme avaliado pelo médico do estudo e / ou pelo seu médico Laboratório de Hanseníase Instituto Oswaldo Cruz – Fundação Oswaldo Cruz Av. Brasil, 4365, Manguinhos, 21040-360, Rio de Janeiro, RJ, Brasil Tel: +55-21- 2562-1527 E-mail: milton.moraes@fiocruz.br particular. Sua assistência médica continuará a ser gerenciada adequadamente, sem prejudicar seu relacionamento com a equipe e a instituição. “

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.17. Na página 9 de 10 lê-se: "Eu concordo em permitir que as minhas amostras coletadas sejam armazenadas para uso em futuros estudos de pesquisa relacionados aprovadas pelo Patrocinados deste Estudo e pelo Comitê de Ética". Solicita-se que conste no TCLE o local onde ficarão armazenadas as amostras biológicas coletadas. Solicita-se ainda descrever que cada nova pesquisa a ser realizada está condicionada a: (a) apresentação de novo projeto de pesquisa para ser analisado e aprovado pelo Sistema CEP/Conep e (b) reconsentimento do participante de pesquisa por meio de um TCLE específico referente ao novo projeto de pesquisa. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: A informação foi incluída eo texto alterado. Por favor verifique as páginas 9 e 10 do TCLE fase 1b versão 1.1 e o texto atualizado abaixo: "Armazenamento de amostras Os pesquisadores deste estudo também gostariam de armazenar suas amostras coletadas para

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: cone@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.702.309

possíveis pesquisas no futuro. Essas pesquisas estarão relacionadas ao desenvolvimento de vacinas para hanseníase. Caso reste alguma amostra sua após a realização dos testes do estudo, estas amostras serão armazenadas nos freezers dos laboratórios de teste [Ambulatório Souza Araújo/Laboratório de Hanseníase (ASA), Fiocruz, RJ e no Infectious Disease Research Institute (IDRI), Seattle, EUA] para análises futuras somente com a sua permissão e do sistema CEP/CONEP. Suas amostras não serão vendidas nem usadas para gerar produtos que possam ser vendidos por dinheiro. Caso os pesquisadores queiram usar as suas amostras em um novo estudo será solicitado que você assine um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido além de uma nova autorização do CEP Fiocruz/IOC e da CONEP. Segundo as normas brasileiras, as suas amostras serão armazenadas por até dez anos começando a contar pela data de aprovação do estudo pela CONEP, e esse período pode ser prorrogado por mais 5 anos. Caso os pesquisadores queiram usar as suas amostras por mais tempo, eles devem apresentar um relatório ao CEP – IOC informando o que eles planejam fazer com as amostras. Laboratório de Hanseníase Instituto Oswaldo Cruz – Fundação Oswaldo Cruz Av. Brasil, 4365, Manguinhos, 21040-360, Rio de Janeiro, RJ, Brasil Tel: +55-21- 2562-1527 E-mail: milton.moraes@fiocruz.br Você pode decidir não querer que as suas amostras sejam armazenadas para estudos futuros e a qualquer momento, você pode solicitar por escrito que suas amostras sejam destruídas. Você ainda pode participar deste estudo mesmo que você tome essa decisão.". ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Quanto ao termo de consentimento livre e esclarecido para participantes da fase 2a do estudo (Gupo 3) – versão 1.0 de 23/07/2019 referente ao arquivo "TCLEfase2a.doc", postado na Plataforma Brasil em 14/08/2019, seguem as considerações:

RESPOSTA: Realizamos uma revisão bastante minuciosa no TCLE da fase 2a (Grupo 3). Aceitamos todas as sugestões indicadas. Devido a extensão das alterações foi gerada uma nova versão do TCLE (versão 1.1 de 25/10/2019). Por favor, verifique os seguintes documentos anexados: (1) TCLE v1.1_fase2a_25_Out_19; e (2) TCLE v1.1_fase2a_25_Out_19_com_alteracoes_marcadas.

2.1. Solicita-se que seja assegurado aos participantes da pesquisa, no TCLE, que, nos casos em que for necessário o uso de contraceptivos, estes serão fornecidos pelo pesquisador responsável/ patrocinador de forma gratuita, pelo tempo que for necessário ao estudo, isto é, durante o tratamento e pelo período de segurança após o fim do tratamento (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens III.2.o).

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.702.309

RESPOSTA: Por favor, verifique a página 6 do TCLE fase 2ª versão 1.1. Texto versão 1.0: “Se você achar que engravidou durante o estudo, é importante que você comunique a equipe do estudo imediatamente e você será excluída do cronograma de vacinas do estudo. O médico do estudo encaminhará você para um acompanhamento obstétrico, cujo custo será de sua responsabilidade. A equipe do estudo irá te acompanhar durante toda a gravidez até o parto. “ Texto versão 1.1: “ A escolha do melhor método contraceptivo, para você usar será uma decisão a ser tomada por você e seu médico do estudo. Se o método contraceptivo escolhido para o período necessário do estudo envolver custos como preservativos ou contraceptivo oral (pílula), por Laboratório de Hanseníase Instituto Oswaldo Cruz – Fundação Oswaldo Cruz Av. Brasil, 4365, Manguinhos, 21040-360, Rio de Janeiro, RJ, Brasil Tel: +55-21- 2562-1527 E-mail: milton.moraes@fiocruz.br exemplo, o patrocinador fornecerá gratuitamente pelo tempo necessário durante o estudo (desde a inscrição no estudo até 30 dias após a última injeção). Se houver uma exceção sobre a necessidade de método contraceptivo (nos casos em que a gravidez não seja possível, como mulheres sem útero, período pós-menopausa, procedimentos cirúrgicos anteriores de esterilização ou relacionamento homossexual), isso deve ser discutido e decidido com o médico do estudo”.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.2. Uma vez que foi mencionado que a descrição deste ensaio clínico está disponível no endereço eletrônico “<http://www.ClinicalTrials.gov>” para consulta pelo participante de pesquisa, solicita-se que seja disponibilizado no TCLE o endereço eletrônico www.ensaiosclinicos.gov.br ou da Plataforma Brasil, onde conste a descrição deste ensaio clínico em Língua Portuguesa (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.5.b).

RESPOSTA: A informação foi adicionada. Por favor, verifique a página 7 do TCLE fase 2ª versão 1.1. O seguinte texto foi alterado: “A descrição deste ensaio clínico estará disponível em <http://www.ClinicalTrials.gov>, em inglês conforme exigido pela lei dos EUA e em português nos sites <http://www.ensaiosclinicos.gov.br> e/ou na Plataforma Brasil <http://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf>. Estes sites não incluem informações que possam identificá-los. No máximo, o site incluirá um resumo dos resultados. Você pode pesquisar estes sites a qualquer momento.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.3. No título (primeira página) há um erro de digitação (“Gupo”). Solicita-se correção.

RESPOSTA: Esse erro foi corrigido. Obrigada fizemos uma revisão detalhada para eliminar possíveis erros de digitação.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.702.309

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.4. Na página 1 de 11 lê-se: "Você está sendo convidado(a) a participar de um ESTUDO DE PESQUISA EXPERIMENTAL com vacina" (destaque nosso). Trata-se de um estudo ou de uma pesquisa, e não "estudo de pesquisa". Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Fizemos a correção, por favor, verifique a página 1 do TCLE fase 2a versão 1. 1. Texto da versão 1.1: "Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo com vacina experimental na fase 2a, onde a segurança e a melhor dosagem para o tratamento serão avaliadas.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.5. Na página 2 de 11, item "Porque você está sendo convidado e o que precisa ter para participar deste estudo?", lê-se: "Neste estudo, incluiremos nessa fase 30 PARTICIPANTES SAUDÁVEIS, entre 18 e 55 anos de ambos os sexos, no Ambulatório Souza Araújo/Laboratório de Hanseníase (ASA), Fiocruz, RJ" (destaque nosso). O TCLE em questão se refere à Fase 2 do estudo sendo destinado aos indivíduos afetados pela hanseníase e não aos indivíduos saudáveis. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Fizemos a correção. Por favor, verifique a página 2 do TCLE fase 2a versão 1.1. e o texto abaixo atualizado: " Neste estudo conduzido somente no Brasil, 24 participantes com diagnostico de hanseníase, serão incluídos, entre 18 e 55 anos de ambos os sexos, no Ambulatório Souza Araújo/Laboratório de Hanseníase (ASA), Fiocruz, RJ. "

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.6. Na página 2 de 11, item "Porque você está sendo convidado e o que precisa ter para participar deste estudo?", lê-se: "Você deve relatar todas as doenças passadas e presentes, alergias e todos os remédios que está tomando, incluindo medicamentos passados por algum médico ou que você tenha tomado por vontade própria". Segundo consta na página 41 do Projeto Detalhado, um dos critérios de exclusão é: "Abuso de álcool ou drogas nos últimos 6 meses antes da triagem". Solicita-se que seja incluído no TCLE que o participante será indagado sobre o uso abusivo de álcool e drogas.

RESPOSTA: Essa informação foi adicionado no TCLE fase 2a versão 1b. Por favor, verifique a página 3 e o texto abaixo atualizado com destaque nosso sobre o questionamento específico. "Uma avaliação médica detalhada será realizada no momento que você for recrutado(a) para o estudo e também pode ser realizada em qualquer momento durante o seu acompanhamento se os médicos do estudo julgarem que é necessário fazer essa avaliação. Os exames clínicos consistem em:

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.702.309

avaliação clínica geral e detalhada da pele, nariz, garganta, olhos, pescoço, como estão seus pulmões, como estão seu coração e veias, abdômen, músculos e como estão seus nervos. Você também terá o seu peso, sua altura, sua pressão arterial, seus batimentos cardíacos, sua respiração e temperatura medidos. ALÉM DISSO, IREMOS PERGUNTAR SOBRE O SEU CONSUMO DE ÁLCOOL OU DROGAS E QUANTOS CHARUTOS / CIGARROS VOCÊ FUMA POR DIA."

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.7. Na página 3 de 11, item "Medida Da Função Neural", lê-se: "[...] Voce será submetido ao exame denominado de eletroneuromiografia. Para a realização desse teste serão colocadas pequenas placas chamadas de eletrodos sobre a sua pele que darão choques de intensidade leve gerando um DESCONFORTO SUPORTÁVEL" (destaque nosso). O desconforto relacionado ao exame de eletromiografia é variável a depender da sensibilidade à dor de cada indivíduo. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Por favor, verifique a página 3 do TCLE fase 2a versão 1.1. O seguinte texto foi alterado: "Voce será submetido ao exame denominado de eletroneuromiografia. Para a realização desse teste serão colocadas pequenas placas chamadas de eletrodos sobre a sua pele que darão choques de intensidade leve gerando algum desconforto. "

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.8. Ainda, na página 3 de 11, item "Medida Da Função Neural", lê-se: "Em seguida lê-se: "Além disso, você também realizará um teste de sensibilidade que é chamado de QST, neste teste iremos estimular a sua pele provocando a sensação de quente e frio, com variações de temperatura de 0 a 50° C. O teste do QST NÃO PROVOCA DESCONFORTO SIGNIFICATIVO". Não se pode afirmar que a estimulação da pele com temperaturas extremas - zero graus até 50 graus Celsius – não provocará desconforto significativo nos participantes visto que a resposta individual é variável. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Por favor, verifique a página 3 do TCLE fase 2a versão 1.1 e o texto atualizado: "Além disso, você também realizará um teste de sensibilidade que é chamado de QST, neste teste iremos estimular a sua pele provocando a sensação de quente e frio, com variações de temperatura de 0 a 50° C. O teste do QST pode causar algum desconforto. "

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.9. Nas páginas 3 e 4 de 11, item Coleta De Amostras Biológicas" lê-se: "[...]. Para verificar a sua

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.702.309

saúde será realizado um hemograma, teste para HIV, testes para hepatite B e C, sódio, potássio e enzimas do pâncreas e fígado". A Resolução CNS nº 466 de 2012, item III.2.o estabelece que a eticidade da pesquisa deve "assegurar aos participantes da pesquisa as condições de acompanhamento, tratamento, assistência integral e orientação, conforme o caso, enquanto necessário, inclusive nas pesquisas de rastreamento.". Assim sendo, solicita-se acrescentar no TCLE as medidas que serão adotadas pelos pesquisadores caso os exames evidenciem alterações que necessitem de tratamento e acompanhamento especializado.

RESPOSTA: Por favor, verifique a página 3 do TCLE fase 2a versão 1.1. O seguinte texto foi incluído: "Se algum achado de saúde importante (como por exemplo, um resultado laboratorial na triagem, antes de você receber a primeira injeção do estudo, der alterado ou positivo) e você não atender a todos os critérios para participar deste estudo, o médico do estudo lhe comunicará e encaminhará você para os cuidados adequados, dentro da instituição ou para outra que atenda tais necessidades. Se algum resultado laboratorial ficar anormal durante o estudo, o teste será repetido e o resultado será acompanhado até a normalização ou o retorno ao valor da triagem e se considerado relacionado aos procedimentos e/ou injeções do estudo, toda a assistência médica e de saúde aplicáveis serão fornecidas pelo patrocinador, gratuitamente, imediatamente, pelo tempo que for necessário."

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.10. Na página 4 de 11, item "CALENDÁRIO - VISITA DE TRIAGEM" lê-se: "Mesmo que por algum motivo você não seja incluído neste estudo, você receberá o resultado de todos os exames realizados e um RESSARCIMENTO PARA TRANSPORTE E ALIMENTAÇÃO" (destaque nosso). Solicita-se incluir no TCLE que, quando for necessário o deslocamento do participante de pesquisa, em função do estudo, será garantido o ressarcimento das despesas / custos do participante da pesquisa e de seu acompanhante (inclusive da visita de triagem). Salienta-se que os itens ressarcidos não são apenas aqueles relacionados a transporte e alimentação, mas a todo gasto decorrente da participação no estudo (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.21 e IV.3.g). Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Por favor verifique a página 4 TCLE fase 2a versão 1.1. O seguinte texto foi alterado: "você receberá o resultado de todos os exames realizados e todas as despesas decorrentes dos dias de visita do estudo para você e seu acompanhante (por exemplo: para transporte e alimentação).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.702.309

2.11. Nesse item estão elencadas as visitas do estudo. Entretanto, o intervalo de tempo entre as visitas pode não ficar claro ao participante. Por exemplo: "Visita do Estudo 2 (DIA 2); Visita do Estudo 3 (DIA 7)". Solicita-se descrever o intervalo de tempo entre as visitas.

RESPOSTA: As informações foram adicionadas. Por favor, verifique a páginas 4 e 5 do TCLE fase 2a versão 1.1 e o texto atualizado abaixo:

“Visita do Estudo 2 (DIA 2)

Dois dias após a primeira dose da vacina, [...]

Visita do Estudo 3 (DIA 7)

Sete dias após a primeira dose da vacina, [...]

Visita do Estudo 4 (DIA 28 - SEGUNDA INJEÇÃO)

Vinte e oito dias após a primeira dose da vacina, [...]

Visita do Estudo 5 (DIA 30)

Dois dias após a segunda dose da vacina, [...]

Visita do Estudo 6 (DIA 35)

Sete dias após a segunda dose da vacina, [...]

Visita do Estudo 7 (DIA 56 – TERCEIRA INJEÇÃO)

Vinte e oito dias após a segunda dose da vacina, [...]

Visita do Estudo 8 (DIA 58)

Dois dias após a terceira dose da vacina, [...]

Visita do Estudo 9 (DIA 63)

Sete dias após a terceira dose da vacina, [...]

Visita do Estudo 10 (Dia 84)

Vinte e oito dias após a terceira dose da vacina, [...]

Laboratório de Hanseníase

Instituto Oswaldo Cruz – Fundação Oswaldo Cruz

Av. Brasil, 4365, Mangueiras, 21040-360, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Tel: +55-21- 2562-1527 E-mail: milton.moraes@fiocruz.br

Visita do Estudo 11 (Dia 168)

Seis meses após a primeira dose da vacina, [...]

Telefonema final do estudo (Dia 421)

Um ano e dois meses após a primeira dose da vacina. [...]"

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.702.309

2.12. Na página 6 de 11 item: "RESTRICÇÕES" lê-se: "Durante o estudo você NÃO PODERÁ: [...] EVITAR exercícios físicos de alta intensidade e atividade não habitual por 7 dias após cada injeção de vacina do estudo". Solicita-se esclarecer se o entendimento de que o participante "não poderá evitar exercícios físicos de alta intensidade [...]". Solicita-se revisão do texto e, caso necessário, solicita-se adequação.

RESPOSTA: Por favor, verifique a página 6 do TCLE fase 2a versão 1.1 e o texto que foi adequado: "Durante o estudo será necessário: Evitar fumar enquanto estiver na visita do estudo; Evitar fazer exercícios físicos de alta intensidade e atividade não habitual por 7 dias após cada injeção da vacina do estudo. "

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.13. Ainda na página 6 de 11, item "Risco de gestação (mulheres em idade fértil), lê-se: "É importante que você, mulher em idade fértil, use as formas apropriadas de CONTROLE DE NATALIDADE durante a duração do estudo, não engravide ou amamente um bebê" (destaque nosso). O que está sendo indicado é a necessidade de medidas contraceptivas ou para evitar a gravidez. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Por favor, verifique a página 6 do TCLE fase 2a versão 1.1 e o texto baixo que foi adequado: "Os efeitos da vacina do estudo no feto são desconhecidos e podem ser perigosos. É importante que você, mulher em idade fértil, use as medidas de contracepção apropriadas (método para evitar a gravidez) durante o estudo e não amamente um bebê. "

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.14. No mesmo item lê-se: "O MÉDICO DO ESTUDO ENCAMINHARÁ VOCÊ para um acompanhamento obstétrico, CUJO CUSTO SERÁ DE SUA RESPONSABILIDADE. A equipe do estudo irá te acompanhar durante toda a gravidez até o parto" (destaque nosso). Considerando que a participante engravidou durante a participação no estudo e o encaminhamento ao obstetra será realizado pelo médico do estudo, não é adequado estabelecer que os custos desta assistência sejam responsabilidade da participante. Ainda, deve ser assegurado o acompanhamento e a assistência integral e gratuita, pelo tempo que for necessário das participantes que engravidarem e do conceito, se for o caso (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens III.2.r e V.6). Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Por favor, verifique a página 7 do TCLE fase 2a versão 1.1 e o texto abaixo atualizado:

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.702.309

“Se você achar que engravidou durante o estudo, é importante que você comunique a equipe do estudo imediatamente e você será descontinuada do calendário de vacinas do estudo. Se você engravidar a qualquer momento durante o estudo clínico, a equipe do estudo acompanhará você durante a gravidez e o resultado da sua gravidez. No caso de doença ou lesão decorrente do uso de medicamentos ou procedimentos realizados durante o estudo, o patrocinador fornecerá os cuidados médicos e de saúde necessários até o nascimento do bebê e acompanhará você e o bebê pelo tempo que for necessário.”
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.15. Na página 7 de 11, item "Você receberá algum pagamento?" lê-se: "Você receberá um auxílio (reembolso) pelas despesas para comparecer às visitas do estudo, tais como o custo de refeições (ou valerefeição) e transporte para vir às visitas do estudo". Solicita-se incluir no TCLE que, quando for necessário o deslocamento do participante de pesquisa, em função do estudo, será garantido o ressarcimento das despesas do participante da pesquisa e de seu acompanhante. Salienta-se que os itens ressarcidos não são apenas aqueles relacionados a transporte e alimentação, mas a todo gasto decorrente da participação no estudo (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.21 e IV.3.g).

RESPOSTA: Por favor, verifique a página 8 do TCLE fase 2a versão 1.1. O seguinte texto foi alterado: "Você e seu acompanhante receberão um reembolso pelas despesas decorrentes da participação nos dias de visita de estudo, como por exemplo o custo de refeições (ou valerefeição) e transporte.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.16. Na página 8 de 11, "item "O que acontece se você sofrer algum ferimento?", há a utilização inadequada da palavra "ferimento". Visando adequação às resoluções e normativas brasileiras referentes à ética em pesquisa, solicita-se substituir a palavra "ferimento" por "danos".

RESPOSTA: Foi feita a substituição da palavra conforme sugerido. Por favor, verifique a página 8 do TCLE fase 2a versão 1.1. O seguinte texto foi alterado: "O que acontece se você sofrer algum dano? Caso ocorra algum dano decorrente deste estudo você receberá tratamento relacionado a este evento pelo tempo que for necessário sem custos para você. "

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.17. Ainda, na página 8 de 11, item: "Quais são os seus direitos como participante de pesquisa?", lê-se: "Você será avisado(a) sobre novas informações sobre este e outros estudos que possam

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.702.309

afetar a sua decisão de ingressar neste estudo. A SUA DECISÃO NÃO AFETARÁ A POSSIBILIDADE DE PARTICIPAR EM OUTROS ESTUDOS" (destaque nosso). A frase em destaque está inadequada, pois, a decisão em participar do estudo implica em não poder participar de outro estudo no período de um ano. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Por favor, verifique a página 8 do TCLE fase 2 a versão 1.1. O seguinte texto foi adicionado: "A sua decisão não irá retirar nenhum dos seus benefícios".

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.18. Na página 8 de 11, no item "Você poderá ser retirado deste estudo?" consta em vários momentos a expressão "retirado do estudo". Conforme consta na página 29 do Manual de Pendências, "não é razoável do ponto de vista ético retirar (excluir) alguém do estudo por questões de toxicidade, gravidez ou qualquer outra situação que exija acompanhamento e assistência ao participante de pesquisa". Em respeito ao participante da pesquisa em sua dignidade e autonomia, assegurando sua vontade de contribuir e permanecer, ou não, na pesquisa, solicita-se adequação do trecho citado informando que o que ocorre é a descontinuidade da intervenção do estudo e não a retirada do participante da pesquisa. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Esse item foi todo alterado. Por favor verifique a página 8 do TCLE fase 2a versão 1.1 e o item a seguir: "Você poderá ser descontinuado(a) antecipadamente deste estudo? Sim, você pode decidir não participar do estudo, ou o médico do estudo pode decidir interromper as injeções e procedimentos do estudo a qualquer momento deste estudo sem a sua permissão pelos seguintes motivos: Caso aconteça algum dano físico a você ou algum participante desse estudo que justifique a suspensão da sua participação ou a suspensão deste estudo; Se o estudo for interrompido pelo Patrocinador deste estudo, pelas instituições éticas brasileiras ou outras agências governamentais regulatórias; Se você não tiver condições de realizar as visitas do estudo ou realizar as avaliações do estudo. Se você decidir sair deste estudo, suas amostras de sangue não serão mais coletadas. As informações que já tivermos coletado permanecerão neste estudo. Se as suas injeções e procedimentos do estudo forem descontinuados por outros motivos que não seja a retirada do consentimento, você permanecerá em estudo e em acompanhamento e as visitas de acompanhamento serão limitadas a avaliações de segurança e coleta de sangue para imunologia (se necessário). Você continuará a ser acompanhado após a última injeção e uma pessoa da equipe do estudo ligará para você no dia 421 para verificar sua saúde. Se você for descontinuado do estudo, seu tratamento continuará na instituição da maneira mais apropriada para você, conforme avaliado pelo médico do estudo e / ou pelo seu médico particular. Sua

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.702.309

assistência médica continuará a ser gerenciada adequadamente, sem prejudicar seu relacionamento com a equipe e a instituição. “

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.19. Na página 9 de 11 lê-se: "Eu concordo em permitir que as minhas amostras coletadas sejam armazenadas para uso em futuros estudos de pesquisa relacionados aprovadas pelo Patrocinados deste Estudo e pelo Comitê de Ética". Solicita-se que conste no TCLE o local onde ficarão armazenadas as amostras biológicas coletadas. Solicita-se descrever que cada nova pesquisa a ser realizada está condicionada a: (a) apresentação de novo projeto de pesquisa para ser analisado e aprovado pelo Sistema CEP/Conep e (b) reconsentimento do participante de pesquisa por meio de um TCLE específico referente ao novo projeto de pesquisa. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: O item Armazenamento de Amostras do TCLE fase 2a versão 1.1 foi totalmente alterado. Por favor verifique abaixo: “Armazenamento de amostras Os pesquisadores deste estudo também gostariam de armazenar suas amostras coletadas para possíveis pesquisas no futuro. Essas pesquisas estarão relacionadas ao desenvolvimento de vacinas para hanseníase. “ Caso reste alguma amostra sua após a realização dos testes do estudo, estas amostras serão armazenadas nos freezers dos laboratórios de teste [Ambulatório Souza Araújo/Laboratório de Hanseníase (ASA), Fiocruz, RJ e no Infectious Disease Research Institute (IDRI), Seattle, EUA] para análises futuras somente com a sua permissão e do sistema CEP/CONEP. Suas amostras não serão vendidas nem usadas para gerar produtos que possam ser vendidos por dinheiro. Caso os pesquisadores queiram usar as suas amostras em um novo estudo será solicitado que você assine um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido além de uma nova autorização do CEP Fiocruz/IOC e da CONEP. Segundo as normas brasileiras, as suas amostras serão armazenadas por até dez anos começando a contar pela data de aprovação do estudo pela CONEP, e esse período pode ser prorrogado por mais 5 anos. Caso os pesquisadores queiram usar as suas amostras por mais tempo, eles devem apresentar um relatório ao CEP Fiocruz – IOC informando o que eles planejam fazer com as amostras. Você pode decidir não querer que as suas amostras sejam armazenadas para estudos futuros e a qualquer momento, você pode solicitar por escrito que suas amostras sejam destruídas. Você ainda pode participar deste estudo mesmo que você tome essa decisão.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.20. Na página 56 do projeto detalhado lê-se: "Somente para a fase 2a, avaliar a evolução da hanseníase (FOTOGRAFIA DAS LESÕES e testes neurológicos)" (destaque nosso). Solicita-se que

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.702.309

conste do TCLE a menção da realização das fotografias e a solicitação da autorização do participante para o uso destas imagens.

RESPOSTA: Essa informação foi adicionada ao TCLE fase 2a versão 1.1. Por favor, verifique as páginas 3-5. Os seguintes textos foram adicionados: "Fotografias de suas lesões também serão tiradas 5 vezes durante o estudo. [...] Nós também iremos coletar aproximadamente quatro colheres de sopa de sangue, realizar uma avaliação neural e tirar fotografias da lesão. " O seguinte texto foi incluído na página 10: "Eu autorizo o uso de imagens de minhas lesões de pele em reuniões ou publicações científicas considerando a confidencialidade de minhas informações pessoais. Assinale uma resposta: () Sim () Não "

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. Quanto ao projeto detalhado referente ao arquivo "ProtocoloVersao1_1ComAlteracoesDestacadas.doc", postado na Plataforma Brasil em 14/08/2019:

3.1. Na página 41 de 121, nos critérios de exclusão, lê-se: "Abuso de álcool ou drogas nos últimos 6 meses antes da triagem". Solicita-se esclarecer como e quem será responsável pela coleta desta informação e ainda, considerando a necessária assistência responsável, qual será a conduta dos pesquisadores em caso de resposta positiva.

RESPOSTA: Obrigada pela sugestão. O médico do estudo irá coletar essa informação juntamente com todo o histórico médico do voluntário(a). Por favor, verifique essa informação na página 39 do protocolo. Abaixo segue a informação com destaque nosso: "Histórico médico: Será obtido por entrevistas com os participantes; Os participantes serão consultados sobre o histórico de distúrbios médicos significativos da cabeça, olhos, ouvidos, nariz, garganta, boca, sistema cardiovascular, pulmões, trato gastrointestinal, fígado, pâncreas, rim, sistema nervoso, sangue, glândulas linfáticas, sistema endócrino, sistema musculoesquelético, pele e trato genital/reprodutivo. Será solicitado o histórico de alergias, câncer, Laboratório de Hanseníase Instituto Oswaldo Cruz – Fundação Oswaldo Cruz Av. Brasil, 4365, Manguinhos, 21040-360, Rio de Janeiro, RJ, Brasil Tel: +55-21- 2562-1527 E-mail: milton.moraes@fiocruz.br imunodeficiência, transtorno psiquiátrico, ABUSO DE SUBSTÂNCIAS e doença autoimune. A coleta de informações do histórico médico incluirá planos para vacinação." Consideramos essa informação importante e adicionamos essa informação nos TCLEs. Por favor, verifique a página 3 de ambos TCLEs fase 1b e 2a. Abaixo segue o trecho que foi adicionado, com destaque nosso para essa informação: "Uma

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.702.309

avaliação médica detalhada será realizada no momento que você for recrutado(a) para o estudo e também pode ser realizada em qualquer momento durante o seu acompanhamento se os médicos do estudo julgarem que é necessário fazer essa avaliação. Os exames clínicos consistem em: avaliação clínica geral e detalhada da pele, nariz, garganta, olhos, pescoço, como estão seus pulmões, como estão seu coração e veias, abdômen, músculos e como estão seus nervos. Você também terá o seu peso, sua altura, sua pressão arterial, seus batimentos cardíacos, sua respiração e temperatura medidos. ALÉM DISSO, IREMOS PERGUNTAR SOBRE O SEU CONSUMO DE ÁLCOOL OU DROGAS E QUANTOS CHARUTOS / CIGARROS VOCÊ FUMA POR DIA.” Conforme descrito nos TCLEs qualquer achado de saúde importante encontrado pelo médico do estudo e mesmo que o voluntário não atenda a todos os critérios para participar do estudo resultará na seguinte ação: “o médico do estudo lhe comunicará e encaminhará você para os cuidados adequados, dentro da instituição ou para outra que atenda tais necessidades.” Por favor, verifique a página 4 dos TCLEs fase 1b e 2a

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3.2. Na página 61 de 121, “item 7.2. Visita de Término Precoce”, lê-se: “Se o participante for EXCLUÍDO do estudo antes de completar o cronograma preconizado no protocolo deverão ser realizados, se possível, os seguintes exames:”. Conforme consta na página 29 do Manual de Pendências, “não é razoável do ponto de vista ético retirar (excluir) alguém do estudo por questões de toxicidade, gravidez ou qualquer outra situação que exija acompanhamento e assistência ao participante de pesquisa”. Em respeito ao participante da pesquisa em sua dignidade e autonomia, assegurando sua vontade de contribuir e permanecer, ou não, na pesquisa, solicita-se adequação do trecho citado informando que o que ocorre é a descontinuidade da intervenção do estudo e não a retirada do participante da pesquisa. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Obrigada pela sugestão. Foi realizada adequação, por favor verifique na página 38 do Protocolo do estudo, arquivo Protocolo_IDRI_LEPVPX_119_versao 1ponto2. Segue abaixo o texto no protocolo com essa informação: “Os participantes aos quais as injeções e procedimentos do estudo foram descontinuados por outros motivos que não a retirada do consentimento, permanecerão no estudo em acompanhamento de visitas limitadas para avaliações de segurança e coleta de sangue para imunologia. Eles continuarão a ser acompanhados por 28 dias após a última injeção, e uma visita será realizada no Dia 421.” Por ser esse um ponto importante do estudo também adicionamos essa informação no TCLE. Por favor, verifique a página 6 e 7 do TCLE fase 1b e TCLE fase 2a. Segue abaixo o texto que foi adicionado: “Você poderá ser descontinuado(a)

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.702.309

antecipadamente deste estudo? Sim, você pode decidir não participar do estudo, ou o médico do estudo pode decidir interromper as injeções e procedimentos do estudo a qualquer momento deste estudo sem a sua permissão pelos seguintes motivos: Caso aconteça algum dano físico a você ou algum participante desse estudo que justifique a suspensão da sua participação ou a suspensão deste estudo; Se o estudo for interrompido pelo Patrocinador deste estudo, pelas instituições éticas brasileiras ou outras agências governamentais regulatórias; Se você não tiver condições de realizar as visitas do estudo ou realizar as avaliações do estudo. Se você decidir sair deste estudo, suas amostras de sangue não serão mais coletadas. As informações que já tivermos coletado permanecerão neste estudo. Se as suas injeções e procedimentos do estudo forem descontinuados por outros motivos que não seja a retirada do consentimento, você permanecerá em estudo e em acompanhamento e as visitas de acompanhamento serão limitadas a avaliações de segurança e coleta de sangue para imunologia (se necessário). Você continuará a ser acompanhado após a última injeção e uma pessoa da equipe do estudo ligará para você no dia 421 para verificar sua saúde. Laboratório de Hanseníase Instituto Oswaldo Cruz – Fundação Oswaldo Cruz Av. Brasil, 4365, Manguinhos, 21040-360, Rio de Janeiro, RJ, Brasil Tel: +55-21- 2562-1527 E-mail: milton.moraes@fiocruz.br Se você for descontinuado do estudo, seu tratamento continuará na instituição da maneira mais apropriada para você, conforme avaliado pelo médico do estudo e / ou pelo seu médico particular. Sua assistência médica continuará a ser gerenciada adequadamente, sem prejudicar seu relacionamento com a equipe e a instituição.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3.3 Na página 66 de 121 item "Recrutamento" lê-se: " Sorologias: anticorpos para HIV 1/2, HBsAg anticorpos para o vírus da hepatite C, QuantiFERON®-TB Gold;". A Resolução CNS nº 466 de 2012, item III.2.o estabelece que a eticidade da pesquisa deve "assegurar aos participantes da pesquisa as condições de acompanhamento, tratamento, assistência integral e orientação, conforme o caso, enquanto necessário, inclusive nas pesquisas de rastreamento. Assim sendo, solicita-se esclarecer as medidas que serão adotadas pelos pesquisadores caso os exames evidenciem alterações que necessitem de tratamento e acompanhamento especializado.

RESPOSTA: Obrigada pela sugestão. Incluímos essa informação no TCLE. Por favor, verifique a página 4 em ambos TCLEs fase 1b e fase 2a e verifique abaixo o texto que foi incluído: “Serão coletadas amostras de sangue e urina para a realização de exames que irão verificar a sua saúde e também para medir como a vacina está reagindo no seu corpo. Para verificar a sua saúde será realizado um hemograma, teste para HIV, testes para hepatite B e C, sódio, potássio e enzimas do

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.702.309

pâncreas e fígado. Se algum achado de saúde importante (como por exemplo, um resultado laboratorial na triagem, antes de você receber a primeira injeção do estudo, der alterado ou positivo) e você não atender a todos os critérios para participar deste estudo, o médico do estudo lhe comunicará e encaminhará você para os cuidados adequados, dentro da instituição ou para outra que atenda tais necessidades. Se algum resultado laboratorial ficar anormal durante o estudo, o teste será repetido e o resultado será acompanhado até a normalização ou o retorno ao valor da triagem e se considerado relacionado aos procedimentos e/ou injeções do estudo, toda a assistência médica e de saúde aplicáveis serão fornecidas pelo patrocinador, gratuitamente, imediatamente, pelo tempo que for necessário.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1293078.pdf	30/10/2019 18:52:24		Aceito
Outros	Resumo_de_Alteracoes_LEPVPX119_V1ponto1_V1ponto2.doc	30/10/2019 18:51:07	Verônica Schmitz Pereira	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Recurso_CONEP_Paracer_3607076.pdf	30/10/2019 18:50:10	Verônica Schmitz Pereira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEv1ponto1_fase2a_25_Out_19_com_alteracoes.doc	30/10/2019 18:47:06	Verônica Schmitz Pereira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEv1ponto1_fase2a_25_Out_19.doc	30/10/2019 18:46:52	Verônica Schmitz Pereira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLEv1ponto1_fase1b_25_Out_19_com_alteracoes.doc	30/10/2019 18:45:58	Verônica Schmitz Pereira	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.702.309

Ausência	TCLEv1ponto1_fase1b_25_Out_19_com alteracoes.doc	30/10/2019 18:45:58	Verônica Schmitz Pereira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEv1ponto1_fase1b_25_Out_19.doc	30/10/2019 18:45:47	Verônica Schmitz Pereira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_IDRI_LEPVPX_119_versao_1 ponto2.doc	30/10/2019 18:40:28	Verônica Schmitz Pereira	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CONEP_3607076.pdf	30/10/2019 18:38:45	Verônica Schmitz Pereira	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	30/10/2019 18:38:28	Verônica Schmitz Pereira	Aceito
Outros	Ficha_De_Acompanhamento.pdf	16/08/2019 20:19:40	Maria Regina Reis Amendoeira	Aceito
Outros	FichaDeAcompanhamento.pdf	14/08/2019 17:45:49	Verônica Schmitz Pereira	Aceito
Outros	FolhetoDeDivulgacao.pdf	14/08/2019 17:44:11	Verônica Schmitz Pereira	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	14/08/2019 17:34:13	Verônica Schmitz Pereira	Aceito
Outros	Curriculo_medico_responsavel.pdf	23/05/2019 16:51:09	tatiana camilo ribeiro de senna	Aceito
Outros	Curriculo_Investigador_Principal.pdf	23/05/2019 16:50:47	tatiana camilo ribeiro de senna	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Formulario_compromisso_investigador.pdf	23/05/2019 16:50:07	tatiana camilo ribeiro de senna	Aceito
Declaração do Patrocinador	Declaracao_nao_patenteamento_IDRI.pdf	23/05/2019 16:49:45	tatiana camilo ribeiro de senna	Aceito
Orçamento	Orcamento_estudo_LEPVPX119.pdf	17/05/2019 11:12:48	tatiana camilo ribeiro de senna	Aceito
Outros	Termo_de_anuencia_Fiocruz_LepVax.pdf	17/05/2019 11:07:30	tatiana camilo ribeiro de senna	Aceito
Outros	certificadoASA_LAHAN.pdf	17/05/2019 10:51:20	tatiana camilo ribeiro de senna	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura_LEP_F1_GLA_SE.pdf	17/05/2019 10:48:22	tatiana camilo ribeiro de senna	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Esclarecimento_IDRI_FIOCRUZ_materiais_biologicos.pdf	17/05/2019 10:45:00	tatiana camilo ribeiro de senna	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_sobre_o_Nao_Patenteamento.pdf	17/05/2019 10:44:09	tatiana camilo ribeiro de senna	Aceito
Declaração de Manuseio Material	Declaracao_Biorrepositorio_no_exterior.pdf	17/05/2019 10:41:17	tatiana camilo ribeiro de senna	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.702.309

Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_Biorreepositorio_no_exterior.pdf	17/05/2019 10:41:17	tatiana camilo ribeiro de senna	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Autorizacao_de_Criacao_de_Biorrepositorio.pdf	17/05/2019 10:40:41	tatiana camilo ribeiro de senna	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Acordo_IDRI_FIOCRUZ_biorrepositorio.pdf	17/05/2019 10:39:14	tatiana camilo ribeiro de senna	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_suporte_em_caso_de_emergencia_hospitalar.pdf	17/05/2019 10:38:22	tatiana camilo ribeiro de senna	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_Infraestrutura_e_Instalacoes.pdf	17/05/2019 10:37:54	tatiana camilo ribeiro de senna	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 13 de Novembro de 2019

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br