

Boletim FÁrmacos: *Ensaaios Clínicos*

*Boletim eletrônico para fomentar
o acesso e uso adequado de medicamentos*

<http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/>



**SALUD
Y FÁRMACOS**

Volume 3, número 4, novembro 2025



Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos é um boletim eletrônico da organização **Salud y Fármacos** que é publicado em português, em parceria com a **Cátedra UNESCO de Bioética e Saúde Coletiva da UFSC**, quatro vezes por ano: no último dia de cada um dos meses de: fevereiro, maio, agosto, novembro.

Editores

Fernando Hellmann, Brasil
Núria Homedes Beguer, EUA

Assessores de Ensaios Clínicos

Juan Erviti, Espanha
Gianni Tognoni, Itália
Emma Verástegui, México
Claude Verges, Panamá

Assessor de Publicidade e Promoção

Adriane Fugh-Berman

Correspondentes

Rafaela Sierra, América Central
StevenOrozco Arcila, Colômbia
Raquel Abrantes, Brasil
Renato Ferreira da Silva, Portugal

Equipe de Tradutores

Roberto Galeano
Fernando Hellmann

Webmaster

People Walking

Editores Associados

Albert Figueras, Espanha
Alejandro Goyret, Uruguai
Anahí Dresser, México
Benito Marchand, Equador
Bruno Schlemper Junior, Brasil
Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Albin Chaves, Costa Rica
Duilio Fuentes, Peru
Eduardo Hernández, México
Federico Tobar, Panamá
Francisco Debesa García, Cuba
Francisco Rossi, Colômbia
Gabriela Minaya, Peru
Hernán Collado, Costa Rica
José Humberto Duque, Colômbia
Luis Justo, Argentina
Óscar Lanza, Bolívia
René Leyva, México
Sergio Gonorazky, Argentina
Xavier Seuba, Espanha

Boletim Fármacos solicita comunicações, notícias e artigos de pesquisa sobre qualquer tema relacionado ao acesso e uso de medicamentos; incluindo farmacovigilância; política de medicamentos; ensaios clínicos; ética em pesquisa; dispensação e farmácia; comportamento da indústria; boas práticas e práticas questionáveis no uso e promoção de medicamentos. Também publica notícias sobre congressos e workshops que serão ou já foram realizados sobre o uso adequado de medicamentos. **Boletim Fármacos** inclui uma seção que apresenta resumos de artigos publicados sobre estes tópicos e uma seção bibliográfica de livros.

Os materiais enviados para publicação em um dos números em português devem ser recebidos trinta dias antes da publicação. As submissões devem ser enviadas de preferência por e-mail, de preferência em formato Word ou RTF, para Fernando Hellmann (fernando.hellmann@ufsc.br). Para resenhas de livros envie uma cópia para Fernando Hellmann, Rua Heitor Luz, 97 Ap 1004. CEP 88015-500 Florianópolis, SC, Brasil. ISSN 2996-7309 DOI: 10.5281/zenodo.17388135

Índice

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)

Novidades sobre a Covid

- Vieses de saúde subjacentes em receptores de vacina contra o SARS-CoV-2 previamente infectados: um estudo de coorte**
U Riedmann, A Chalupka, L Richter, D Werber, M Sprenger, P Willeit et al. 1
- Questões éticas e o papel dos comitês de ética durante as pesquisas sobre a COVID-19 na era pandêmica: foco em um comitê de ética italiano**
L Tattoli, B Abenante, P Cavallo Perin, M Maddalena, F Lupariello. 1
- Testando uma vacina experimental durante uma emergência de saúde pública: lições de um caso peruano**
C Lanata, T Ochoa, E Bancalari, N Baylor, K Edwards, R Faden, S Madhi, H Nohyneck, Ch Weijer. 2

Ferramentas Úteis

- Transparency CORE (Núcleo de Transparência): Kit de Ferramentas para Relato de Custos de Ensaios Clínicos**
Médicos sin Frontera, Technical Brief, abril de 2025 3
- Uma ferramenta da Organização Mundial da Saúde para avaliar sistemas de supervisão ética em pesquisa**
CH Coleman, A Khadem, JC Reeder, HB Sillo, R Gaspar, A Reis. 4
- Código Prepared: Um código de conduta internacional para a pesquisa durante pandemias**
Consortio Internacional, Proyecto Prepared, 5 de junio de 2025 4

Globalização dos Ensaios Clínicos

- Entrevista sobre os ensaios clínicos na América Latina: Riscos e dilemas éticos da “inovação científica”**
Salud y Fármacos 5
- Novo estudo mostra que a China se tornou uma potência global em pesquisa clínica**
T Bruckner 9

Ensaios Clínicos e Ética

- Brasil: Lei que regulamenta pesquisas científicas com seres humanos é questionada no STF**
Cezar Camil 10
- Vulnerabilidade na ética em pesquisa: uma revisão sistemática de diretrizes e documentos de políticas**
A Grigis, G Beretta, P Borry, V Sanchini. 11
- EUA: A ordem de suspensão de trabalhos do governo Trump provavelmente afetou 32 ensaios clínicos financiados pela USAID**
Public Citizen, 10 de junio de 2025 12
- Abuso de prisioneiros afrodescendentes em estudos sobre malária**
Salud y Fármacos 12
- EUA: Institutos Nacionais de Saúde cancelam estudos sobre a vacina contra a AIDS**
Salud y Fármacos 13
- As tribulações da Moderna no Reino Unido**
Salud y Fármacos 14

Ensaios Clínicos Questionados

- Editorial: A integridade dos ensaios clínicos randomizados: declarações de consenso de Hong Kong ao Cairo**
KS Khan, A Bueno-Cavanillas, J Zamora. 14

| | |
|---|----|
| Uma avaliação do portfólio de ensaios clínicos de selinexor: estudo transversal A Elfar, A Tran, J Case, C Wayant, G Hughes, R McIntire, B Gardner, C Ladd, A Peña, J Tuia, et al. | 16 |
| Amianto no talco, testes em prisioneiros: um relato sobre os perigosos experimentos da Johnson & Johnson Gardiner Harris | 17 |
| O exercício é ótimo, mas não é um remédio contra o câncer J Mandrola | 18 |
| Ensaio para ampliar as indicações de tratamentos, sem contribuir para o avanço do conhecimento J Mandrola | 20 |
| Dúvidas sobre o ticagrelor: imprecisões surgem em estudos-chave do medicamento bilionário da AstraZeneca P Doshi | 22 |

Comitês de Ética em Pesquisa

| | |
|---|----|
| Orientação prática para compreender as nuances da distribuição de benefícios e o que isso significa para os comitês de ética em pesquisa em saúde sul-africanos: Parte 1. L Prinsen | 23 |
| Alemanha. O comitê especializado de ética começa a funcionar Agencia Reguladora Alemana (BfArM), Comunicado de prensa, 30 de junio de 2025 | 24 |

Políticas, Regulação, Registro e Divulgação de Resultados

| | |
|---|----|
| CONSORT 2025: explicação e detalhamento: diretriz atualizada para a publicação de ensaios clínicos randomizados S Hopewell, AW Chan, GS Collins, et al. | 24 |
| Declaração SPIRIT 2025: Diretriz atualizada para protocolos de ensaios clínicos randomizados AW Chan, I Boutron, S Hopewell, D Moher, et al. | 25 |
| Relato de resultados resumidos em registros de ensaios clínicos: diretriz atualizada da OMS An-Wen Chan et al. | 26 |
| Nova diretriz sobre a inclusão de pessoas grávidas e em período de amamentação em ensaios clínicos EMA, 4 de junio de 2025 | 26 |
| A EMA atualiza a diretriz para a publicação de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano Salud y Fármacos | 27 |
| ICH E20 – Desenhos adaptativos para ensaios clínicos – Diretriz científica EMA, 30 de junio de 2025 | 27 |
| A maioria dos patrocinadores cumpre os requisitos pós-comercialização Salud y Fármacos | 28 |
| FDA suspende novos ensaios clínicos que enviavam células de norte-americanos a laboratórios estrangeiros em países hostis para engenharia genética Declaración de la FDA, 18 de junio de 2025 | 29 |

Recrutamento, Consentimento Informado e Perspectivas dos Pacientes

| | |
|--|----|
| As relações na pesquisa: perspectivas dos participantes sobre o consentimento para biobancos R Thompson, K Lyle, G Samuel, <i>et al.</i> | 29 |
| Lacuna entre a pesquisa e o direito dos pacientes à informação completa e oportuna Salud y Fármacos | 30 |
| Riscos e benefícios de envolver jovens que vivem com HIV na pesquisa: perspectivas de jovens quenianos, cuidadores e especialistas no tema. E Gillette, W Nyandiko, A Chory, <i>et al.</i> | 30 |

| | |
|---|----|
| Revisão do que dizem as diretrizes éticas de pesquisa sobre o pagamento a voluntários saudáveis N Hasler, T Henning, M Suleman. | 31 |
| Genética revolucionaria, riesgos emergentes: avances y dilemas en la era de las terapias génicas Salud y fármacos | 31 |
| Mortes e eventos adversos graves em alguns participantes de ensaios clínicos Salud y Fármacos | 32 |

Gestão dos Ensaios Clínicos, Metodologia, Custos e Conflitos de Interesse

| | |
|---|----|
| Princípios da Common Sense Oncology para o desenho, a análise e a divulgação dos resultados de ensaios clínicos randomizados de fase 3 B Gyawali et al. | 33 |
| Análise de custos do ensaio clínico TB-PRACTECAL que avaliou novos regimes de tratamento da tuberculose D Gotham, M Martin, MJ Barber, E Kazounis, C Batts, R Scourse, et al. | 35 |
| O problema com os ensaios clínicos pragmáticos J. Mandrola | 36 |
| Diferenças entre as populações de ensaios clínicos e as populações das bulas aprovadas de novos medicamentos nos Estados Unidos e na Europa (2012–2023): um estudo transversal KN Vokinger, M Serra-Burriel, CEG Glaus, L Welti, JS Ross, AS Kesselheim | 37 |
| Estratégias para analisar os resultados de ensaios clínicos randomizados globais Salud y Fármacos | 38 |

Novidades sobre a Covid

Vieses de saúde subjacentes em receptores de vacina contra o SARS-CoV-2 previamente infectados: um estudo de coorte

(*Underlying health biases in previously infected SARS-CoV-2 vaccination recipients: A cohort study*).

U Riedmann, A Chalupka, L Richter, D Werber, M Sprenger, P Willeit, M Rijksen, J Lodron, TB Høeg, JP Ioannidis, S Pilz

J Infect. 2025 Jun;90(6):106497. doi: 10.1016/j.jinf.2025.106497

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40315999/>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: vacinação contra a COVID; pessoas saudáveis; mortalidade relacionada à COVID; vieses em estudos observacionais; vies de vacinação

Objetivos: Estudos observacionais podem superestimar ou subestimar a efetividade das vacinas contra o SARS-CoV-2 (VE), dependendo de indivíduos mais saudáveis (efeito do vacinado saudável – *healthy vaccine effect*, HVE) ou mais doentes serem vacinados preferencialmente. Para avaliar essa questão, comparamos a mortalidade por causas não relacionadas à COVID-19 entre indivíduos vacinados e não vacinados.

Métodos: Trata-se de um estudo observacional retrospectivo de abrangência nacional, envolvendo toda a população adulta da Áustria com infecção prévia documentada por SARS-CoV-2, acompanhada de 2021 a 2023. Foram utilizadas análises de regressão de Cox para calcular as razões de risco (HRs) de acordo com o número de doses de vacina recebidas. Também foram realizadas análises pareadas, nas quais, a cada dia, indivíduos recém-vacinados foram pareados com indivíduos não

vacinados com base em idade, sexo e residência em instituição de longa permanência.

Resultados: Entre 4.324.485 indivíduos elegíveis, as diferenças no risco de mortalidade por causas não relacionadas à COVID-19 entre vacinados e não vacinados foram mais pronunciadas nos períodos iniciais e diminuíram posteriormente. As análises pareadas para as duas primeiras semanas após a vacinação mostraram HRs inferiores a 0,5 para vacinados em comparação com não vacinados, independentemente do número de doses. Achados semelhantes foram observados para mortes por causas não relacionadas à COVID-19, por todas as causas e por câncer. No geral, as mortes por COVID-19 foram significativamente menores entre os vacinados (VE de 26% a 53%).

Conclusões: O efeito do vacinado saudável (HVE) para as vacinas contra o SARS-CoV-2 foi forte nas primeiras semanas após a vacinação e diminuiu ao longo do tempo. Esse efeito deve ser considerado ao estimar a efetividade vacinal.

Questões éticas e o papel dos comitês de ética durante as pesquisas sobre a COVID-19 na era pandêmica: foco em um comitê de ética italiano (Ethical issues and the role of the ethics committees during covid-19 research in pandemic era: a focus on an Italian ethics committee)

L Tattoli, B Abenante, P Cavallo Perin, M Maddalena, F Lupariello.

Frontiers in Public Health, 2025; 13

<https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2025.1537863> (livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: segurança dos participantes em ensaios, direitos dos participantes, qualidade dos estudos clínicos, situações de emergência, comitês de ética em pesquisa, ética da pesquisa durante pandemias

Os Comitês Independentes de Ética em Pesquisa (CEPs) são responsáveis por proteger os direitos e a segurança dos participantes envolvidos em estudos de pesquisa. Também promovem os valores da ética em pesquisa e garantem a qualidade dos estudos clínicos. Em situações de emergência, espera-se um aumento significativo nas atividades de pesquisa, mas é fundamental manter tanto a qualidade dos estudos quanto o respeito aos direitos dos participantes.

No início da pandemia de SARS-CoV-2, a Organização Mundial da Saúde recomendou uma abordagem “acelerada” para as aprovações dos CEPs, com o objetivo de agilizar e otimizar os procedimentos de revisão, evitando atrasos em pesquisas consideradas cruciais para enfrentar a emergência global.

Os autores avaliaram a atividade do Comitê Interempresarial de Ética (IEC) de Turim, Itália, de janeiro de 2020 a dezembro de 2022, comparando protocolos relacionados à COVID-19 com

aqueles não relacionados à doença. Foram aplicadas análises estatísticas para verificar se havia diferenças significativas na distribuição das variáveis entre os dois grupos de estudos. As características dos 1.667 protocolos analisados — incluindo desenho do estudo, financiamento e inclusão de menores — foram examinadas. Diferenças estatísticas foram identificadas em três variáveis: tipo de estudo, apoio finanCEPro e distribuição dos protocolos revisados segundo a especialidade médica dos proponentes.

Os resultados ressaltam a necessidade de atenção cuidadosa aos princípios éticos durante emergências, especialmente diante do grande volume de projetos analisados pelo comitê. Diversos desafios foram enfrentados, como a demanda por aprovações rápidas de estudos propostos, a necessidade de reconhecer o valor social das pesquisas sobre COVID-19 garantindo ao mesmo tempo planejamento adequado e validade científica, a revisão de estudos não relacionados à COVID-19 e a obrigação de proteger a dignidade e os direitos dos participantes de pesquisa. É essencial assegurar que os padrões de revisão ética não sejam comprometidos.

Testando uma vacina experimental durante uma emergência de saúde pública: lições de um caso peruano

(*Testing an experimental vaccine during a public health emergency: Lessons from a Peruvian case*)

C Lanata, T Ochoa, E Bancalari, N Baylor, K Edwards, R Faden, S Madhi, H Nohyneck, Ch Weijer.

Vaccine, 2025;56: 2025, 127176, ISSN 0264-410X, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127176>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X25004736> (livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: violação de princípios éticos em pesquisa clínica, processos de regulação de ensaios, ensaios clínicos com vacina experimental no Peru, vacinas contra a COVID

Destaques

- Teste de uma vacina experimental contra o SARS-CoV-2, como resposta à COVID-19 no Peru, envolveu a vacinação de pessoas que não participavam do ensaio clínico.
- A Academia Nacional de Medicina do Peru criou uma comissão para identificar o que não foi feito corretamente e recomendar medidas para evitar que um caso semelhante ocorra no futuro.
- Seis princípios éticos foram violados e cinco procedimentos regulatórios não foram devidamente cumpridos.
- Testar uma vacina experimental durante uma emergência sanitária, sob forte pressão política, cria um ambiente em que os procedimentos regulatórios existentes e os princípios éticos podem ser contornados.

Resumo

Introdução

O governo peruano buscou uma vacina como resposta à COVID-19. Foi aprovado um ensaio clínico para avaliar uma vacina inativada contra o SARS-CoV-2. Um programa de notícias nacional revelou que o presidente do Peru havia recebido a vacina fora do ensaio clínico, gerando um protesto em todo o país. A Academia Nacional de Medicina do Peru criou então uma comissão para identificar os procedimentos inadequados e oferecer orientações sobre como evitar que um caso semelhante ocorra novamente.

Métodos

Os membros da comissão revisaram todos os documentos e fontes de informação disponíveis publicamente e elaboraram um relatório final.

Resultados

Foram identificadas seis violações de princípios éticos: 1) 3.200 doses de vacina foram usadas para vacinar pessoas fora do ensaio clínico; 2) indivíduos influentes foram vacinados fora do ensaio clínico; 3) a condução do estudo foi monitorada por uma organização contratada (CRO) com conflito de interesses; 4) foi realizado um estudo adicional com a vacina sem protocolo aprovado; 5) o ensaio clínico controlado por placebo continuou mesmo após a disponibilidade de uma vacina aprovada; 6) os resultados do ensaio clínico não foram divulgados.

Foram também identificadas cinco falhas em procedimentos regulatórios: 1) ausência de supervisão do ensaio clínico por uma agência de monitoramento de alta qualidade externa ao Peru; 2) uma universidade atuou como patrocinadora de uma vacina produzida por uma empresa estrangeira; 3) revisões e aprovações aceleradas; 4) falta de supervisão adequada pelos órgãos reguladores locais e pela CRO do estudo; 5) ausência de

participação do Comitê Independente de Monitoramento de Dados (Data Safety Monitoring Board).

Conclusões

A emergência sanitária da COVID-19 criou um ambiente em que os princípios éticos e regulatórios vigentes foram contornados sob pressão política. Os órgãos e agências reguladoras devem alertar os países sobre os riscos de conduzir ensaios clínicos durante uma emergência de saúde pública e garantir que os procedimentos éticos e regulatórios apropriados sejam seguidos.

Resposta da Universidade Cayetano Heredia

O Dr. Carlos Cáceres apresenta elementos centrais sobre os aspectos éticos do estudo da vacina Sinopharm e a resposta institucional da universidade em uma carta à revista *Vaccine*, disponível neste

link: <https://drive.google.com/file/d/1CKIT9AQUOsOca7xnCOF666qHIO64Pi3/view>, que reproduzimos a seguir.

Em abril de 2025, a revista *Vaccine* publicou o artigo “*Testing an experimental vaccine during a public health emergency: Lessons from a Peruvian case*”, de Lanata e colaboradores, baseado em um relatório preparado pelos mesmos autores a pedido da Academia Nacional de Medicina em 2023. Esse artigo apresentou uma lista dos principais problemas éticos observados durante a implementação dos ensaios clínicos das vacinas Sinopharm no Peru.

Posteriormente, em junho de 2025, a mesma revista publicou uma carta ao editor assinada pelo Dr. Carlos Cáceres Palacios, vice-reitor de pesquisa da Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). A carta inicia afirmando que a universidade assumiu integralmente suas responsabilidades em relação ao estudo e que não busca se justificar. Em seguida, o autor propõe oferecer informações adicionais de contexto que permitam compreender melhor a complexidade ética da situação, acrescentar dados complementares e descrever as ações adotadas pela universidade em resposta aos acontecimentos de 2021.

O Dr. Cáceres destaca que o estudo Sinopharm ocorreu em condições excepcionais de pandemia, em uma sociedade que não funcionava de modo normal, com regras pouco claras e grande confusão. O estudo foi articulado entre os governos do Peru e da China, com forte participação dos ministérios da Saúde e das Relações Exteriores do Peru, além da Embaixada da China. Foram selecionados pesquisadores da UPCH e da UNMSM, mas o estudo não poderia começar sem um patrocinador, conforme exigido pela regulação de ensaios clínicos, já que a empresa chinesa não possuía registro ou representante local. Solicitou-se então à UPCH que atuasse como patrocinadora; a universidade não dispunha de uma estrutura regulatória completa, mas aceitou devido à urgência sanitária. Além disso, o Instituto Nacional de Saúde (INS) havia criado o Comitê Nacional Transitório de Ética em Pesquisa (CNTEI) como o único responsável pela avaliação ética de estudos sobre COVID-

19, o que impediu o Comitê Institucional de Ética da UPCH de atuar, eliminando um ator fundamental no monitoramento ético do estudo.

O Dr. Cáceres também explica que a vacina de Beijing — uma das variantes estudadas — havia demonstrado eficácia em dois estudos prévios, mas foi tratada de forma ambígua: como produto experimental e, ao mesmo tempo, como vacina candidata. O governo chinês ofereceu um lote adicional de 3.200 doses para “proteger a equipe de pesquisa”, incluindo vacinas destinadas à embaixada.

Funcionários públicos do Ministério da Saúde (MINSA) e do Ministério das Relações Exteriores se inscreveram para recebê-las. A confusão de regras naquele momento, agravada pela gravidade da pandemia e pela intervenção irregular de autoridades do mais alto nível do Estado, levou o CNTEI e o INS a aprovarem sua inclusão no protocolo de forma expedita. Apesar das irregularidades administrativas e do uso arbitrário das vacinas adicionais, o Dr. Cáceres afirma que os procedimentos com os participantes permaneceram íntegros. Corrigindo um ponto considerado impreciso no artigo, ele explica que, assim que o MINSA autorizou a vacinação geral, decisões cruciais — como o levantamento do sigilo duplo (cego) para permitir a vacinação de participantes do grupo placebo ou do braço que recebeu a vacina Wuhan — foram amplamente discutidas com autoridades públicas, a Defensoria do Povo e representantes dos voluntários. Em maio de 2021, foi concedida autorização não apenas para quebrar o cego, mas também para importar novas doses da vacina Beijing, possibilitando a vacinação dos participantes.

O Dr. Cáceres informa ainda que o estudo foi concluído após os ajustes necessários no protocolo e que, embora a universidade não pudesse publicar os resultados devido ao

contrato com a empresa chinesa, apresentou o relatório final ao INS, confiando que este o publicaria, conforme determina a legislação — o que de fato ocorreu em 2024.

O vice-reitor enfatiza que a informação apresentada não pretende justificar os acontecimentos de 2020 e 2021, e detalha duas frentes de medidas adotadas: primeiro, as ações corretivas relacionadas ao estudo, como reestruturação da equipe de pesquisa, contratação de auditoria internacional, reforço do Comitê de Monitoramento de Dados (DSMB) e substituição da CRO. Em segundo lugar, as mudanças estruturais no Vice-Reitorado de Pesquisa (VRI), com a criação da Direção Universitária de Assuntos Regulatórios da Pesquisa (DUARI), que passou a contar com unidades especializadas em avaliação ética, integridade científica, biossegurança, ensaios clínicos e controle de qualidade, formando o marco regulatório mais robusto do país no âmbito universitário.

Segundo o Dr. Cáceres, “a experiência crítica de 2021 representou uma oportunidade para aprender, refletir e fortalecer profundamente nossas capacidades institucionais”.

O caso também foi recentemente debatido durante a Jornada de Ética em Pesquisa em Ensaios Clínicos, organizada pela DUARI/VRI, como parte de um processo de reflexão aberta sobre as lições aprendidas e os padrões éticos que devem orientar a pesquisa em contextos complexos.

A publicação do Dr. Cáceres reafirma o compromisso da Universidad Peruana Cayetano Heredia com uma ciência responsável, rigorosa e guiada pelos mais altos princípios éticos.

A carta completa do Dr. Cáceres pode ser lida neste link: <https://drive.google.com/file/d/1CKIT9AQUOsOca7xnCOF666qHIO64Pi3/view>

Ferramentas Úteis

Transparency CORE (Núcleo de Transparência): Kit de Ferramentas para Relato de Custos de Ensaios Clínicos

(*Transparency CORE: Clinical Trial Cost Reporting Toolkit*)

Médicos sem Fronteira, Technical Brief, abril de 2025

<https://msfaccess.org/transparency-core-clinical-trial-cost-reporting-toolkit>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: custos de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos, transparência nos custos de ensaios clínicos, financiamento da biomedicina, ferramentas de transparência sobre os custos de pesquisa

Os ensaios clínicos são amplamente reconhecidos como o componente mais caro da pesquisa e desenvolvimento (P&D) de um produto médico, embora seus custos reais permaneçam não divulgados. A transparência dos custos dos ensaios clínicos é necessária para orientar políticas de precificação e desenvolver formas inovadoras de financiar a P&D biomédica — medidas que podem promover maior acesso a produtos médicos.

Reconhecendo a importância da transparência nos custos de ensaios clínicos, Médicos Sem Fronteiras (*Médecins Sans Frontières* – MSF) adotou, em 2022, uma Política de Transparência em Ensaios Clínicos (CTTP) [1], comprometendo-

se com o compartilhamento aberto de informações e custos relacionados a ensaios clínicos conduzidos ou apoiados pela organização. Para testar a implementação dessa política, a MSF tomou medidas para publicar os custos do ensaio clínico TB-PRACTECAL [2], um estudo multicêntrico, randomizado e controlado, destinado a avaliar a eficácia e a segurança de um regime de tratamento totalmente oral de seis meses para pessoas que vivem com tuberculose (TB).

O processo de desenvolvimento e execução de uma metodologia para identificar todos os custos relacionados ao TB-PRACTECAL também permitiu a criação do kit de ferramentas “**Transparency CORE**”, destinado a facilitar a análise e a publicação de custos de ensaios clínicos futuros. O kit é composto por:

- um **manual**, que fornece os procedimentos operacionais padrão para o cálculo dos custos de um ensaio e as diferentes categorias de custos envolvidas [3]; e
- um **modelo em Excel** para o relato e a análise dos custos. (Disponível neste link: [https://msfaccess.org/sites/default/files/2024-04/Transparency CORE toolkit costing template.xlsx](https://msfaccess.org/sites/default/files/2024-04/Transparency%20CORE%20toolkit_costing_template.xlsx))

Incentivamos os patrocinadores e executores de ensaios clínicos a utilizarem o kit de ferramentas e a aprimorá-lo, de modo a facilitar a publicação de dados de custos e contribuir para uma maior transparência na P&D de produtos médicos.

Uma ferramenta da Organização Mundial da Saúde para avaliar sistemas de supervisão ética em pesquisa

(*A World Health Organization tool for assessing research ethics oversight systems*)

CH Coleman, A Khadem, JC Reeder, HB Sillo, R Gaspar, A Reis.

Bull World Health Organ. 2025 Jun 1;103(6):403-409. doi: 10.2471/BLT.24.292219.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12161159/> (*livre acesso em inglês*)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: supervisão ética da pesquisa; ferramenta da OMS para supervisão ética; avaliação da qualidade dos sistemas; Ética e Governança em Saúde da OMS

Resumo

Embora a maioria dos países possua sistemas de supervisão ética para pesquisas em saúde que envolvem participantes humanos, os mecanismos para avaliar a qualidade desses sistemas não são utilizados regularmente, especialmente em contextos com poucos recursos.

Para enfrentar essa lacuna, as unidades de Fortalecimento de Sistemas Regulatórios, Regulação e Segurança e de Ética e Governança em Saúde da Organização Mundial da Saúde (OMS) lançaram recentemente uma ferramenta de referência (benchmarking) para a supervisão ética de pesquisas em saúde envolvendo seres humanos.

A ferramenta fornece um conjunto simples e de fácil mensuração de indicadores para avaliar a qualidade dos sistemas de supervisão ética em pesquisa, sem necessidade de grandes investimentos de recursos. Ela é composta por 48 indicadores distribuídos em três áreas: (i) contexto nacional; (ii) comitês de ética em pesquisa; e (iii) instituições que

Referências

1. MSF. MSF Clinical Trial Transparency Policy 2022 https://msfaccess.org/sites/default/files/2022-11/R%26D_MSf_Clinical%20Trial%20TransparencyPolicy_2022_ENG.pdf
2. MSF. In precedent-setting move towards drug-development cost transparency, MSF reveals cost of its landmark TB clinical trial: €34 million. 25 de abril de 2024 <https://msfaccess.org/precedent-setting-move-towards-drug-development-cost-transparency-msf-reveals-cost-its-landmark-tb>
3. MSF. Transparency CORE: Clinical Trial Cost Reporting ToolkitA user manual. Abril 2024 https://msfaccess.org/sites/default/files/2024-04/Transparency%20CORE%20toolkit_manual.pdf

conduzem pesquisas em saúde com seres humanos, como centros médicos acadêmicos.

Os indicadores relacionados ao contexto nacional devem ser avaliados em uma única análise, aplicável ao país como um todo. Já os indicadores referentes aos comitês de ética em pesquisa e às instituições de pesquisa devem ser avaliados individualmente, entidade por entidade.

Alguns países podem optar por avaliar uma amostra representativa de comitês de ética e instituições; alternativamente, as autoridades nacionais podem solicitar que os comitês e instituições realizem autoavaliações e relatem os resultados.

Os próprios comitês de ética ou instituições também podem utilizar a ferramenta da OMS de forma independente, como parte de um processo de aprimoramento da qualidade.

A OMS está trabalhando com parceiros globais para disseminar a ferramenta e apoiar sua implementação em escala mundial.

Espera-se que o uso amplo da ferramenta fortaleça a coerência das políticas de supervisão ética e facilite a realização de pesquisas multinacionais.

Código Prepared: Um código de conduta internacional para a pesquisa durante pandemias

Consortio Internacional, Proyecto Prepared, 5 de junio de 2025

<https://prepared-project.eu/wp-content/uploads/2025/07/The-Prepared-CodeSpanish.pdf> (*livre acesso em espanhol*)

Os desafios éticos e de integridade na pesquisa durante pandemias não são únicos, mas se amplificam significativamente em tempos de crise.

O Código PREPARED, destinado a pesquisadores/as, comitês de ética em pesquisa e escritórios de integridade científica, é aplicado ao longo de toda uma pandemia.

O código foi elaborado por um consórcio internacional e baseia-se em revisões de literatura realizadas em inglês, chinês, francês, alemão, hindi, japonês, coreano, russo e espanhol.

Foi aprimorado a partir de uma análise sob a perspectiva dos direitos humanos e de amplas consultas com as partes interessadas. Em todas as etapas, foram incorporadas contribuições de populações marginalizadas.

O CÓDIGO PREPARED:

- Reconhece e considera a Declaração de Helsinque como a principal fonte de orientação ética na pesquisa durante pandemias.
- Oferece apoio a todo o espectro de disciplinas de pesquisa.
- Apresenta declarações concisas e claras para facilitar o acesso.
- Combina orientações sobre ética e integridade da pesquisa.
- Complementa o Código TRUST e o Código Europeu de Conduta para a Integridade na Pesquisa, reconhecendo que os riscos de uma pesquisa não equitativa e as violações de integridade podem aumentar durante uma crise.
- Relaciona cada artigo aos valores de equidade, respeito, cuidado e honestidade.

VISÃO

A pesquisa durante pandemias deve ser confiável, e seus resultados devem ser acessíveis a todas e todos.

Nota de SyF: O código apresenta 27 artigos organizados em torno desses valores: equidade, respeito, cuidado, honestidade. O Código PREPARED complementa outros Referenciais éticos internacionais, como a Declaração de Helsinque, o Código TRUST e o Código Europeu de Conduta para a Integridade na Pesquisa, oferecendo orientações práticas para situações de crise sanitária. Seu objetivo é promover uma cultura global de pesquisa responsável, colaborativa e transparente durante pandemias, assegurando que a ciência sirva ao bem público e aos direitos humanos. Mais informações, materiais formativos e vídeos estão disponíveis em:

<https://preparedcode.uclanycprus.ac.cy>

Globalização dos Ensaios Clínicos

Entrevista sobre os ensaios clínicos na América Latina: Riscos e dilemas éticos da “inovação científica”

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)

Na América Latina, a expansão dos ensaios clínicos patrocinados pela indústria farmacêutica transnacional tem levantado sérias questões éticas e regulatórias.

A Colômbia se consolida como um centro regional para esse tipo de pesquisa. Nesse panorama complexo e cheio de tensões entre inovação, economia e bioética, propomos uma série de reflexões que apresentamos em formato de entrevista. Natalia Castrillón entrevista Nuria Homedes (NH) e Bernardo Useche (BU).

1. Por que é necessário realizar tantos ensaios clínicos? A “inovação científica” tem realmente uma contribuição significativa?

NH. Não se sabe exatamente quantos ensaios clínicos são iniciados globalmente em um determinado ano, mas são milhares. Apenas na Colômbia, a cada ano, registram-se mais de 60 ensaios clínicos financiados pela indústria farmacêutica. Também sabemos que as agências regulatórias de referência (FDA, EMA) aprovam — em um bom ano — de 40 a 50 novos produtos, mas, desses, segundo as próprias agências e boletins independentes sobre medicamentos, apenas um ou dois acrescentam algum valor terapêutico aos tratamentos existentes.

Há anos em que nenhum dos medicamentos recém-aprovados é superior ao tratamento padrão, e há anos em que surge um medicamento realmente revolucionário. O que geralmente ocorre é que esses novos medicamentos são mais caros que os já existentes.

Outro ponto a considerar é que, de acordo com dados da própria indústria, apenas cerca de 10% dos produtos testados em ensaios clínicos com seres humanos (da Fase I à Fase III) acabam sendo aprovados pelas agências reguladoras de referência. Ou seja, muitas moléculas ficam pelo caminho. Esses percentuais variam

por especialidade — são mais positivos em doenças respiratórias e piores no caso de produtos oncológicos. Esses números poderiam melhorar com o uso da farmacogenômica.

No entanto, a maioria dos ensaios clínicos realizados na América Latina é de Fase III, e a taxa de sucesso desses ensaios é de cerca de 50%. Assim, podemos presumir que apenas metade dos produtos experimentais testados em ensaios de Fase III na região será aprovada pelas agências reguladoras de referência — e, levando em conta que apenas metade dos participantes recebe o medicamento experimental (a outra metade costuma receber o tratamento habitual ou placebo), fica claro que apenas uma parte dos participantes se beneficia.

Também é importante lembrar que alguns efeitos adversos de medicamentos só se tornam conhecidos quando aumenta o número de pessoas que os utilizam. Por isso, há quem recomende não consumir medicamentos novos até sete anos após sua aprovação, para que haja tempo de conhecer seu perfil de segurança¹. As informações disponíveis indicam que a maioria dos produtos que se revelam inseguros quando usados pela população geral é retirada do mercado dentro desse período.

2. Quais são os riscos para os participantes?

NH. O principal risco para os participantes é o uso de um produto experimental — ou seja, eles fazem parte de um experimento. Essa palavra praticamente desapareceu do vocabulário usado para falar de ensaios clínicos², inclusive em países de língua espanhola, devido às conotações negativas de dizer que se está se fazendo “experimentação em seres humanos”. Costumamos nos referir aos ensaios como protocolos, projetos ou estudos.

¹ Sidney M Wolfe. The seven-year rule for safer prescribing. *Aust Prescr* 2012;35:138-9 <https://australianprescriber.tg.org.au/articles/the-seven-year-rule-for-safer-prescribing-1.html>

² Elliott, C. Whatever Happened to Human Experimentation? *Hastings Center Report*, 2016;46: 8-11. <https://doi.org/10.1002/hast.531>

Outro risco identificado pela agência reguladora de ensaios clínicos do Peru é que os participantes nem sempre seguem as orientações do pesquisador principal ou do coordenador do estudo. Isso não ocorre por má intenção, mas por ignorância ou para “não incomodar”. Eles desconhecem a importância de seguir corretamente as instruções e o impacto disso nos resultados. Às vezes, quando se sentem mal após tomar o medicamento à noite ou no fim de semana, não informam à equipe de pesquisa para não incomodar³.

A agência peruana descobriu que muitos participantes tomavam outros medicamentos ou produtos de medicina tradicional e não informavam o médico pesquisador. Alguns recorriam a prontuários sem mencionar que participavam de um ensaio clínico; outros tomavam apenas metade da dose prescrita. Essas informações nem sempre eram compartilhadas com o pesquisador, pois temiam ser excluídos do “projeto” (protocolo)⁴.

Vale destacar que os participantes costumam estar muito satisfeitos com o atendimento, a privacidade e os exames realizados. Sentem-se bem cuidados e, muitas vezes, não têm consciência dos riscos envolvidos no produto experimental ou nos procedimentos clínicos realizados.

3. O termo de consentimento informado não orienta os participantes a procurar o centro de pesquisa nesses casos?

NH. Sim, o termo de consentimento informado prevê isso, mas muitos participantes o assinam sem ler. E, quando leem, é reconhecido que não entendem. Fazem o que lhes é dito porque confiam no médico — e, em alguns casos, há indução indevida por parte do recrutador.

No estudo realizado no Peru, alguns entrevistados relataram: “O médico me disse que, se eu fosse sua filha, me inscreveria no ensaio”; “Disse que, se eu participasse, me curaria”; ou “Que, se participasse, teria acesso ao melhor tratamento; caso contrário, apenas ao do setor público.”⁵

Às vezes, o participante lê o termo apenas ao chegar em casa — mas esses documentos são cada vez mais longos, cheios de termos técnicos que nem mesmo membros de Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) compreendem. É muito difícil transmitir todas as informações necessárias em um único documento.

A maioria dos entrevistados sabia que deveria ir ao centro de pesquisa caso se sentisse mal, mas não o fez para não incomodar ou porque não associou o problema à participação no ensaio.

4. Quem supervisiona o comportamento do paciente que participa dos ensaios clínicos?

NH. A regulamentação da maioria dos países latino-americanos exige que os CEP acompanhem os participantes, mas isso é feito com base apenas nos documentos fornecidos pelo pesquisador principal, pelo patrocinador ou pelas agências reguladoras. Eles não conversam diretamente com os participantes, o que os

impede de acessar informações importantes — como as descobertas pela agência peruana.

Apenas dois hospitais de uma província de Buenos Aires contrataram profissionais para verificar se os participantes compreendem o termo de consentimento antes de assiná-lo, mas não há acompanhamento posterior. Esse acompanhamento seria essencial tanto para assegurar a integridade dos dados coletados quanto para proteger os participantes. Alguns CEP têm interesse em adotar esse tipo de monitoramento, mas não têm tempo nem recursos — e a atividade não é remunerada.

5. Como os médicos garantem que os pacientes seguem suas recomendações e a frequência de dosagem?

NH. Isso depende do protocolo. Existem várias metodologias para tentar documentar a adesão ao tratamento, mas o problema é que os participantes desejam agradar o pesquisador — querem permanecer no estudo e, por isso, nem sempre compartilham todas as informações.

Os entrevistados no estudo do Peru relataram: “Por favor, não conte ao pesquisador, senão ele me expulsará do estudo.”

A pessoa encarregada de entrevistar os participantes precisa conquistar sua confiança — ser alguém em quem eles possam confiar, que não os “delate” e que demonstre preocupação genuína com sua segurança e saúde.

6. Diante da acessibilidade dos novos medicamentos aprovados e de sua posterior comercialização, quais são os principais desafios para a América Latina?

NH. Há alguns anos, em 2015 e 2016, revisamos os medicamentos aprovados pela FDA em 2012 que haviam sido testados na América Latina — eram 33 — e descobrimos que 30% não haviam sido registrados nem comercializados em nenhum dos países latino-americanos onde foram testados. As empresas farmacêuticas simplesmente não tinham interesse em comercializar esses medicamentos nesses países e, portanto, não os registraram. Em alguns casos, chegaram a registrá-los, mas não os colocaram no mercado, esperando que as condições fossem mais favoráveis. Apenas 25% dos medicamentos (n=8) foram comercializados em todos os países onde haviam sido testados. Entre esses medicamentos, apenas um custava menos que um salário mínimo mensal; a imensa maioria custava mais de cinco salários mínimos, e em um caso chegou a custar 899 vezes o salário mínimo mensal.⁶

Além disso, boletins independentes de medicamentos haviam avaliado a vantagem comparativa de 26 desses novos medicamentos em relação aos tratamentos existentes. Dez foram classificados como “não usar”; apenas cinco foram considerados possivelmente superiores para populações especiais, geralmente pequenas; e apenas três desses medicamentos haviam sido comercializados nos países onde foram testados.

³ Minaya G, Fuentes D, Ugalde A, Homedes N. A missing piece in clinical trial inspections in Latin America: interviews with research subjects in Peru. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*; 2017;12(4) 232–245. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28728496/>

⁴ ibid

⁵ Ibid

⁶ Homedes N, Ugalde A. Ensayos clínicos en América latina: implicancias para la sustentabilidad y seguridad de los mercados farmacéuticos y el bienestar de los sujetos. *Salud Colectiva* 2016; 12(3): 317-345 <https://revistas.unla.edu.ar/saludcolectiva/article/view/1073>

Em outras palavras, a maioria dos medicamentos testados na América Latina, quando comercializados, se mostrou inacessível para a maioria da população e dos sistemas de saúde da região. Além disso, a maioria não é superior aos tratamentos existentes.⁷

7. Quais são as principais fragilidades estruturais que a senhora identificou nos comitês de ética em pesquisa clínica na América Latina e como eles podem ser fortalecidos para priorizar a saúde pública em detrimento dos interesses comerciais?

NH. As fragilidades que identificamos na América Latina não são exclusivas da região — também estão presentes em países de alta renda. O primeiro problema é que um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) pode ser constituído com apenas cinco membros. Na maioria dos casos, os CEP são maiores (entre 7 e 15 pessoas), para garantir quórum. Esses comitês avaliam todos os tipos de projetos: desde ensaios clínicos com medicamentos financiados pela indústria, até teses de estudantes e ensaios com dispositivos médicos.

Além disso, trata-se de uma função mal remunerada, e com frequência os membros trabalham de forma voluntária (ad honorem). Como resultado, nem todos os CEP que analisam protocolos de ensaios clínicos com medicamentos contam com especialistas clínicos na área em que o produto será aplicado, nem com metodologistas especializados em ensaios clínicos. Assim, embora esses comitês possam avaliar teses de estudantes, muitos não têm a capacidade técnica necessária para avaliar o desenho dos ensaios clínicos apresentados pela indústria, que normalmente são muito bem elaborados.

Os CEP têm a possibilidade de consultar especialistas externos, mas poucos o fazem.

Outro problema é que os ensaios clínicos são um negócio. Isso não aparece nos formulários de consentimento informado, embora haja debate sobre se deveria constar. Tanto os pesquisadores principais quanto os centros de pesquisa se beneficiam economicamente da realização de ensaios clínicos. Muitos CEP incluem membros que realizam ou já realizaram ensaios patrocinados pela indústria e, portanto, têm um viés — nem sempre reconhecido — de favorecer seus colegas. É o conhecido “hoje por você, amanhã por mim.”

Também se sabe que, em alguns casos, os administradores de hospitais ou centros de pesquisa impõem sua vontade para que determinados ensaios sejam realizados.

É importante destacar que a maioria dos CEP não tem acesso aos contratos entre o patrocinador e o pesquisador e/ou o centro de pesquisa, o que os impede de avaliar se há cláusulas que possam induzir violações dos critérios de inclusão ou a manutenção de pacientes que deveriam ser retirados do estudo.

O resultado final é que os CEP tendem a aprovar os ensaios clínicos apresentados pela indústria, o que contrasta com as

observações de metodologistas de renome sobre a qualidade duvidosa do desenho de muitos desses ensaios.

Os países, por sua vez, competem para aprovar o mais rapidamente possível os ensaios patrocinados pela indústria, a fim de atrair mais estudos. Membros de CEP entrevistados em vários países da América Latina (Argentina, México, Costa Rica, Panamá, Peru e Colômbia) afirmaram que, ao avaliar ensaios clínicos financiados pela indústria, não costumam solicitar alterações, pois isso atrasaria o recrutamento de participantes e poderia prejudicar o pesquisador e a instituição.⁸

Em resumo, a maioria dos CEP — embora não todos — tende a aprovar os ensaios clínicos patrocinados pela indústria. A proporção de estudos rejeitados é muito baixa e, em geral, se deve a problemas administrativos.

Uma possível solução seria profissionalizar os CEP que recebem ensaios clínicos patrocinados, de modo que sua avaliação seja feita por especialistas na área temática. Isso não eliminaria os CEP institucionais, que poderiam aceitar ou rejeitar o parecer do CEP especializado, mantendo-se responsáveis por monitorar e proteger os participantes.

8. Que condições deveriam ser estabelecidas para que a Colômbia se consolidasse como centro regional de ensaios clínicos sem comprometer a soberania farmacêutica nem a proteção dos participantes?

Na verdade, acho que não deveria se consolidar. Não vejo vantagens nisso...

9. Como a Colômbia e outros países da América Latina se beneficiam da realização de ensaios clínicos?

Agências internacionais e governos argumentam que é importante realizar ensaios clínicos para: (1) dinamizar a economia e (2) desenvolver a capacidade de pesquisa.

No entanto, não encontramos evidências que sustentem esses argumentos.

Segundo dados da própria indústria, em 2016, cada ensaio clínico realizado em um país latino-americano gerava entre um e dois milhões de dólares. No caso da Colômbia, isso representaria cerca de US\$ 140 milhões (talvez o dobro, considerando externalidades)⁹. No entanto, isso não representa lucro líquido, pois é preciso descontar os gastos do INVIMA com a aprovação e supervisão dos ensaios, bem como os custos operacionais dos CEP.

Também é necessário considerar os custos médicos das pessoas que participam dos ensaios e sofrem eventos adversos, frequentemente cobertos pelo erário público ou por seguradoras, além do tempo do pessoal de saúde envolvido no recrutamento e na verificação dos critérios de inclusão. Em muitos casos, esses custos não são pagos pelos patrocinadores, recaindo sobre o setor público, sobre as seguradoras ou sendo absorvidos pelos próprios profissionais.

⁷ Ibid

⁸ Puede leer los resultados de estas entrevistas en <https://www.saludyfarmacos.org/publicaciones/informes/>

⁹ Pugatch Consilium. Challenges and Opportunities -Developing the biotechnology sector in Colombia. 2016. https://www.pugatch-consilium.com/reports/Challenges%20and%20Opportunities_v6.pdf

Até onde sabemos, ninguém calculou o montante total investido pelos países para permitir que a indústria realize ensaios clínicos. Assim, o benefício líquido desses ensaios para a economia colombiana — ou de qualquer outro país — é desconhecido.

Outro argumento frequentemente usado é que os ensaios clínicos contribuem para o desenvolvimento científico. No entanto, temos sérias reservas quanto a essa afirmação, pois o que os cientistas realmente precisam aprender é a elaborar projetos de pesquisa e analisar os dados obtidos.

A grande maioria dos que participam de ensaios patrocinados pela indústria não participa do desenho da pesquisa nem da análise dos resultados — limitam-se a coletar dados. Isso não é capacitação científica; é apenas administração de um projeto desenhado em países de alta renda, onde também são analisados os dados coletados na Colômbia.

Para fortalecer de fato as capacidades de pesquisa, seria necessário investir em bolsas de estudos de doutorado, tanto na Colômbia quanto no exterior.

10. Perguntamos ao Dr. Bernardo Useche: Como as reflexões feitas pela Dra. Homedes sobre os ensaios clínicos podem ser compreendidas no contexto da política farmacêutica na Colômbia?

BU. A Dra. Homedes realizou uma análise que revela informações importantes e pouco conhecidas sobre os ensaios clínicos conduzidos por multinacionais farmacêuticas. Dois pontos, em especial, chamam a atenção: (1) O fato de que são muito poucos os produtos farmacêuticos resultantes desses experimentos clínicos que, uma vez aprovados e lançados no mercado, realmente trazem algo novo ao tratamento de pacientes que já dispõem de medicamentos existentes. (2) Que esses ensaios clínicos são um excelente negócio, no qual a indústria, os centros de pesquisa, os investigadores e as agências ou profissionais que recrutam participantes se beneficiam, enquanto os pacientes pouco ou nada ganham com isso.

O caso de Carolina Jiménez, na Colômbia, é ilustrativo: apesar do que estava previsto no termo de consentimento informado, a participante não foi informada dos resultados do ensaio clínico que comprometiam gravemente sua saúde¹⁰.

Na Colômbia, cresce o número de ensaios clínicos realizados pela indústria em busca de novos medicamentos patenteáveis, aproveitando-se das vantagens concedidas pelos tratados de livre

comércio com a Europa e os Estados Unidos. Além disso, o governo de Gustavo Petro, por meio de um decreto presidencial recente, manteve em vigor as normas de propriedade intelectual estabelecidas nesses tratados¹¹.

De acordo com o relatório da Associação Colombiana de Centros de Pesquisa Clínica (ACIC) de 2024, 160 centros de pesquisa estavam conduzindo 332 ensaios clínicos, aos quais se somaram naquele ano outros 29 estudos, totalizando US\$ 73 milhões. Desses 361 experimentos, 89 foram patrocinados pela Merck Sharp & Dohme, 37 pela Novartis, 27 pela AstraZeneca e 19 pela Bristol Myers¹².

Segundo a Associação de Laboratórios Farmacêuticos de Pesquisa e Desenvolvimento (AFIDRO), até 28 de agosto de 2025, já havia mil estudos clínicos em andamento na Colômbia¹³.

As multinacionais farmacêuticas, por meio da AFIDRO, pretendem “consolidar a Colômbia como um hub regional de pesquisa” na América Latina. Na minha opinião, com essa estratégia, a indústria busca ampliar sua posição dominante em um mercado em expansão entre a população idosa, competir com a China¹⁴ — que se consolidou como potência mundial em pesquisa clínica — e compensar a perda de rentabilidade decorrente do controle de preços imposto nos Estados Unidos pelo presidente Trump, por meio de várias ordens¹⁵ executivas presidenciais¹⁶.

Parte integrante dessa estratégia é o lobby para que os governos latino-americanos aumentem o orçamento da saúde. Segundo a diretora-executiva da Associação Colombiana da Indústria Farmacêutica (ASCIF), na Colômbia, os medicamentos já representam entre 25% e 30% da Unidade de Pagamento por Capitação (UPC).

(Nota de SyF: A UPC é o valor que o Estado colombiano paga por cada cidadão; esse valor varia conforme o ciclo de vida, o regime de afiliação ao sistema de seguridade social — contributivo ou subsidiado — e a área geográfica.)

Considerando que os produtores de medicamentos patenteados buscam obter uma fatia maior dos recursos públicos, é possível prever que, na medida em que essa projeção se concretize, a sustentabilidade financeira do sistema de saúde colombiano será seriamente comprometida.

Não há dúvida de que as multinacionais continuarão a ser atores-chave no mercado farmacêutico latino-americano, mas torna-

¹⁰ Palacios C. La Country me usó como conejillo. El Tiempo, 29 de agosto de 2025. <https://www.eltiempo.com/opinion/columnistas/la-country-me-uso-como-conejillo-3485283>

¹¹ Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto Presidencial 858 de 2025, artículo 2.11.2.4.2.

Mecanismos de participación para la investigación, desarrollo y producción nacional de Tecnologías Estratégicas en Salud. <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=261736>

¹² Asociación Colombiana de Centros de Investigación Clínica (ACIC). Resumen de la Medición del aporte económico de la investigación clínica en Colombia, Estudio 2024. <https://aciccolombia.org/wp-content/uploads/2025/03/INFOGRAFIA.pdf>

¹³ Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación y Desarrollo (AFIDRO). La investigación clínica. Consultado 28-08-2025. <https://afidro.org/la-investigacion-clinica/>

¹⁴ Bruckner T. New study shows that China is now a global powerhouse of clinical research. TranspariMed, 26 de mayo de 2025. <https://www.transparimed.org/single-post/new-study-shows-that-china-is-now-a-global-powerhouse-of-clinical-research>

¹⁵ Presidency Executive Order 14273 of April 15, 2025; <https://www.federalregister.gov/documents/2025/04/18/2025-06837/lowering-drug-prices-by-once-again-putting-americans-first>

¹⁶ Presidency Executive Order 14297 of May 12, 2025; <https://www.federalregister.gov/presidential-documents/executive-orders/donald-trump/2025>

se fundamental fortalecer a indústria nacional. Trata-se de uma questão de segurança e soberania farmacêutica.

Novo estudo mostra que a China se tornou uma potência global em pesquisa clínica

(New study shows that China is now a global powerhouse of clinical research)

T Bruckner

TranspariMed, 26 de mayo de 2025

<https://www.transparimed.org/single-post/new-study-shows-that-china-is-now-a-global-powerhouse-of-clinical-research>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: China potência em pesquisa clínica, registro de ensaios clínicos; deficiências na qualidade do registro de informações

A China é agora o principal centro mundial de ensaios clínicos. Um novo estudo [1], baseado em dados de múltiplos registros de ensaios clínicos, mostra que, em 2023, foram registrados na China mais de 11.000 ensaios clínicos intervencionistas — aproximadamente 50% a mais do que nos Estados Unidos.

É claro que um número maior de ensaios não equivale necessariamente a um maior avanço no conhecimento científico útil. Por exemplo, o Reino Unido destacou-se por ter gerado evidências sólidas e úteis sobre possíveis tratamentos para a covid-19, justamente porque concentrou seus esforços em um pequeno número de ensaios amplos e bem desenhados.

No entanto, o novo estudo deixa claro que a China é agora uma potência mundial em pesquisa clínica.

Preocupação com a transparência

Isso é preocupante, pois há indícios de que a transparência nos ensaios clínicos realizados na China pode ser consideravelmente menor do que na Europa ou nos Estados Unidos.

Estudos recentes, conduzidos por um bolsista da TranspariMED, revelaram que a legislação chinesa não exige que empresas e universidades publiquem os resultados de seus ensaios clínicos [2], e encontraram indícios de deficiências na divulgação de informações por parte das empresas biofarmacêuticas chinesas que operam no exterior [3].

Da mesma forma, o novo estudo revelou que muitos ensaios clínicos realizados na China e em outros países do leste da Ásia não estão sendo registrados prospectivamente [1].

Lacunas de dados em ensaios clínicos na Ásia Oriental

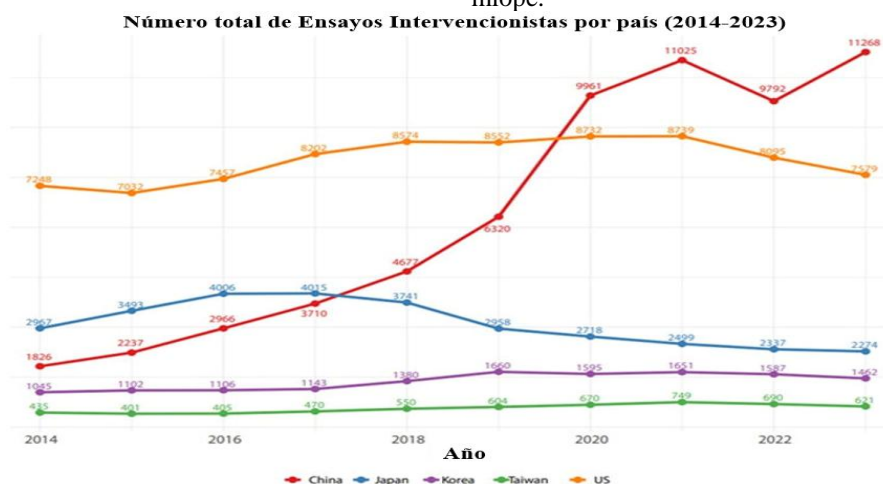
Os autores do novo estudo também tentaram documentar quantos resultados de ensaios clínicos nunca foram publicados na China, Japão, Coreia do Sul e Taiwan, mas descobriram que:

“Um dos problemas importantes foi a dificuldade para determinar se o estudo havia sido concluído. Os dados foram extraídos de vários registros da plataforma *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*, mas as diferenças nos formatos dos diferentes registros impediram a recuperação da informação sobre a conclusão do estudo, restando apenas informações sobre o status de recrutamento.”

“Ao acessar as páginas da web (URL) do registro original, é possível fazer uma revisão direta de cada registro, e foi fácil encontrar a informação sobre a conclusão do estudo em *ClinicalTrials.gov*. No entanto, no caso de outros registros, foi difícil identificar com clareza o status ou as datas de conclusão do estudo. Portanto, não pudemos avaliar comparativamente as taxas de notificação de resultados dos ensaios registrados em diferentes países.”

Uma revisão recente da Cochrane [4], baseada em dados de mais de 200 estudos, constatou que — em nível global — 47% dos resultados de ensaios clínicos não são publicados, mas os estudos revisados provinham majoritariamente do Atlântico Norte, o que não responde à pergunta sobre o que ocorre com os ensaios chineses (ou indianos, ou japoneses).

Essa persistente lacuna de conhecimento se deve, em parte, à infraestrutura deficiente de registro, mas também ao fato de que a maioria dos cientistas, reguladores e metapesquisadores ainda se concentram na Europa e nos Estados Unidos, de forma um tanto míope.



Fonte: Traduzido pela equipe editorial de Salud y FÁrmacos a partir do gráfico de Bruckner, T. New study shows that China is now a global powerhouse of clinical research. *TranspariMed*, 26 de maio de 2025..

<https://www.transparimed.org/single-post/new-study-shows-that-china-is-now-a-global-powerhouse-of-clinical-research>

O desastre do registro global

Essas deficiências persistentes na infraestrutura do registro global minaram os esforços de resposta à covid-19 em todo o mundo [5] e continuam a impedir a obtenção de uma visão abrangente sobre a pesquisa médica em andamento e sobre as novas descobertas científicas.

(Por exemplo, por que foi necessário um estudo complexo para descobrir quantos ensaios clínicos estão sendo realizados na Ásia Oriental e em quais áreas de doenças eles se concentram?)
A equipe do estudo concluiu que:

“Muitos estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados, não foram registrados prospectivamente... Um problema crítico que surgiu durante nossa análise foi a necessidade de melhorar o controle de qualidade dos registros de ensaios...”

“A inconsistência no formato entre os registros, incluindo variações na forma como as informações foram registradas, gerou desafios significativos para a padronização dos dados e, conseqüentemente, para a comparação do que ocorre em diferentes países. Por exemplo, as categorias relacionadas ao desenho do estudo, como alocação e randomização, foram consideravelmente diferentes entre os diversos registros.”

“No ChiCTR [o registro chinês], os tamanhos de amostra previstos para o grupo controle e para os braços de intervenção múltipla são apresentados em formato de texto, e não como um número total. Isso exigiu um esforço adicional durante a extração dos dados. Se não houver uma padronização adequada dos dados dos ensaios e um fortalecimento do controle de qualidade, aumenta o risco de se obter registros de ensaios imprecisos ou incompletos, o que pode levar a interpretações equivocadas.”

Portanto, é crucial contar com melhores protocolos de registro e controles de qualidade adequados, não apenas para garantir a precisão e integridade dos dados, mas também para

promover a colaboração global e a transparência nos ensaios clínicos.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou recentemente uma nova diretriz sobre a notificação de resultados em registros de ensaios clínicos [6], que inclui o requisito de que os registros contenham um campo específico para as datas de conclusão dos estudos.

No entanto, ainda não está claro quando os numerosos registros que alimentam a base de dados global da OMS adotarão a nova diretriz.

Referências

1. Lee EH, Lee S, Shin JI, Ioannidis JPA. Registered clinical trial trends evolved differently in East Asia vs the United States during 2014-2023. *J Clin Epidemiol.* 2025 Jul;183:111791. doi: 10.1016/j.jclinepi.2025.111791. Epub 2025 Apr 17. PMID: 40250534.
2. Chen, Y.; Walters, J.; Bruckner, T. Clinical Trial Registration and Reporting in China and the United States: Legal and Regulatory Frameworks, Compliance and Enforcement. *Preprints* 2023, 2023101108. <https://doi.org/10.20944/preprints202310.1108.v1>
3. Till Bruckner, Yixuan Chen, Carolina Cruz, Christie Ebube Dike, Belen Chavarria, Shiyu Chen, Ernest Dela Dzidzornu, Martin Ringsten. Publication status and disclosure gaps in a cohort of 71 clinical trials assessing the safety and efficacy of 3 COVID-19 vaccines developed by Chinese biopharmaceutical companies: An observational cohort study. *medRxiv* 2024.03.17.24304386; doi: <https://doi.org/10.1101/2024.03.17.24304386>
4. Showell MG, Cole S, Clarke MJ, DeVito NJ, Farquhar C, Jordan V. Time to publication for results of clinical trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2024, Issue 11. Art. No.: MR000011. DOI: 10.1002/14651858.MR000011.pub3. Accessed 17 August 2025.
5. Brucker T, Vidal J. Covid-19 Clinical Trial Integrity. Impact on global health and the future European regulatory agenda *Transparimed, HAI.* Mayo 2022 <https://haiweb.org/wp-content/uploads/2022/05/COVID-19-Clinical-Trial-Integrity-May-2022.pdf>
6. Chan, An-Wen et al. Reporting summary results in clinical trial registries: updated guidance from WHO *The Lancet Global Health*, Volume 13, Issue 4, e759 - e768

Ensaios Clínicos e Ética

Brasil: Lei que regulamenta pesquisas científicas com seres humanos é questionada no STF

Cezar Camil

Supremo Tribunal Federal. Brasília, 19 de setembro de 2025

<https://noticias.stf.jus.br/posts/noticias/lei-que-regulamenta-pesquisas-cientificas-com-seres-humanos-e-questionada-no-stf/>

Publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: ADI 7875, Supremo Tribunal Federal, Sociedade Brasileira de Bioética, Lei 14.874/2024, ética em pesquisa, vulnerabilidade, acesso pós-estudo, direito à saúde, vício de iniciativa, controle social, consentimento informado, SUS.

A Sociedade Brasileira de Bioética entrou com ação no Supremo Tribunal Federal (STF) contra a lei que regulamenta pesquisas científicas com seres humanos. A Ação Direta de Inconstitucionalidade (ADI) 7875 [1] foi distribuída ao ministro Cristiano Zanin.

A entidade sustenta que a Lei 14.874/2024 restringe o direito de indivíduos em condição de vulnerabilidade ao acesso contínuo a tratamentos eficazes após o término dos estudos, o que violaria princípios constitucionais como o direito fundamental à saúde.

Na ação, a entidade também sustenta que a norma, de origem parlamentar, criou órgão vinculado ao Ministério da Saúde, usurpando competência reservada ao Poder Executivo, levando à sua inconstitucionalidade devido ao vício de iniciativa. Argumenta, ainda, que a legislação impõe ao Sistema Único de Saúde (SUS) e a instituições públicas custos adicionais sem previsão orçamentária e fragiliza garantias de autonomia e

consentimento informado de participantes de pesquisas, especialmente em situações de emergência.

Outro ponto destacado é a ausência de participação social efetiva na governança da ética em pesquisa, em desacordo com a diretriz constitucional de controle social no SUS.

Vulnerabilidade na ética em pesquisa: uma revisão sistemática de diretrizes e documentos de políticas

(*Vulnerability in research ethics: A systematic review of policy guidelines and documents*).

A Grigis, G Beretta, P Borry, V Sanchini.

PLoS One 2025; 20(7): e0327086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0327086>

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0327086> (livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: ética em pesquisa, revisão sistemática ética de ensaios clínicos, conceito ético de vulnerabilidade, população vulnerável

Resumo

Contexto

A história da pesquisa envolvendo seres humanos demonstrou a importância de oferecer a todos uma oportunidade igual de participar de estudos, ao mesmo tempo em que se protege aqueles que requerem atenção especial. Essa consideração é particularmente relevante quando se trata de indivíduos vulneráveis. No entanto, ainda há discordâncias quanto ao significado de *vulnerabilidade*, à identificação e definição de *populações vulneráveis* e à forma como esses conceitos devem ser operacionalizados em documentos normativos para implementar medidas adequadas, preventivas e respeitadas para todos os que se enquadram nessa categoria.

Objetivos

Seguindo as orientações do *PRISMA-Ethics*, realizamos uma revisão sistemática de documentos de políticas para oferecer uma visão abrangente sobre como a vulnerabilidade é conceituada e operacionalizada na ética em pesquisa. O objetivo foi investigar o significado e a definição de vulnerabilidade na ética da pesquisa, sua justificativa normativa, o conjunto de sujeitos a que se refere e as disposições correspondentes.

Métodos

Nossa busca concentrou-se em três fontes principais: (1) três listas de referência que oferecem cobertura abrangente de documentos e diretrizes de ética em pesquisa (*International Compilation of Human Research Standards, Listing of Social-behavioral Research Standards e Ethics Legislation, Regulation and Conventions*); (2) bases de dados (*PubMed e Web of Science*); e (3) literatura cinzenta (*Google Scholar*), para garantir a completude dos documentos incluídos. As expressões de busca foram desenvolvidas pelo último autor (VS) em consulta com o coautor principal (GB). Todo o processo de triagem foi realizado separadamente pelo primeiro autor (AG) e pelo coautor principal (GB). A busca inicial foi conduzida em abril de 2023 e repetida

Referência

Brasil. Supremo Tribunal Federal (STF). *Ação Direta de Inconstitucionalidade nº 7875 – Medida Liminar*. Relator: Min. Cristiano Zanin. Requerente: Sociedade Brasileira de Bioética – SBB. Requerido: Presidente da República. Brasília, DF, 2025. Disponível em: <https://portal.stf.jus.br/processos/detalhe.asp?incidente=7374850>. Acesso em: 18 out. 2025.

em maio de 2025, a fim de excluir resultados obsoletos. Foram incluídos documentos de políticas em inglês, no campo da ética em pesquisa com seres humanos, que abordassem o tema da vulnerabilidade. Os critérios de elegibilidade abrangeram tanto documentos de aplicação nacional quanto internacional.

Para a análise e síntese dos dados, os autores seguiram as etapas da metodologia *QUAGOL*: leitura dos documentos (AG), destaque das partes relevantes (AG), elaboração de um resumo das seções destacadas (AG), avaliação e verificação dos resumos em relação às etapas anteriores (AG, GB, VS), criação de um esquema compreensivo (AG, GB, VS) e descrição dos resultados (AG, GB, VS). Nenhuma ferramenta automatizada foi utilizada em qualquer fase da revisão.

Resultados e discussão

Setenta e nove documentos de políticas foram incluídos na revisão. Os resultados foram organizados em quatro subseções, correspondentes a quatro perguntas de pesquisa. A análise desse número expressivo e diversificado de documentos permitiu identificar vários padrões recorrentes que caracterizam a forma como a vulnerabilidade é descrita e abordada nos documentos normativos. Com base em nossas experiências como bioeticistas, especialistas em ética em pesquisa, em biotecnologia e em coordenação de ensaios clínicos, identificamos temas centrais, como: a tendência de identificar e definir grupos vulneráveis, em vez de fornecer uma definição geral de vulnerabilidade, e a tendência de relacionar a vulnerabilidade principalmente ao processo de consentimento informado.

Conclusões

Somente uma compreensão adequada do significado de vulnerabilidade, de suas implicações e de suas justificativas normativas tornará possível assegurar uma participação justa e eticamente legítima na pesquisa para todos os sujeitos envolvidos. Como limitação do estudo, destacamos que apenas publicações redigidas em inglês, ou oficialmente traduzidas para o inglês, foram incluídas na revisão.

EUA: A ordem de suspensão de trabalhos do governo Trump provavelmente afetou 32 ensaios clínicos financiados pela USAID (Trump Administration Stop-Work Order Likely Affected 32 USAID-Funded Clinical Trials)

Public Citizen, 10 de junho de 2025

<https://www.citizen.org/news/trump-administration-stop-work-order-likely-affected-32-usaid-funded-clinical-trials/>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: financiamento USAID, suspensão de ensaios pela administração Trump, administração Trump e ensaios clínicos, ajuda externa dos EUA

A ordem de suspensão de trabalhos emitida em janeiro de 2025 pelo governo Trump provavelmente afetou 32 ensaios clínicos financiados pela USAID, conduzidos em 25 países e envolvendo até 94 mil participantes, segundo um novo relatório da organização Public Citizen.

Os ensaios clínicos abrangiam temas de saúde como doenças infecciosas, saúde infantil e programas de nutrição, além de saúde reprodutiva. A Public Citizen constatou que o congelamento do financiamento resultou em demissões de equipes, preocupações com a segurança dos pacientes e desperdício de tempo e de recursos dos contribuintes norte-americanos.

Alguns dados principais:

- Mais da metade dos ensaios (17 de 32) pesquisavam especificamente as doenças infecciosas mais letais do mundo: infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), tuberculose e malária.
- Os ensaios financiados pela USAID afetados foram realizados em cinco continentes, principalmente na África (13 países) e na Ásia (nove países).
- Entre oito ensaios para os quais pessoas de contato forneceram informações adicionais, sete foram interrompidos antes do recrutamento de participantes ou após a conclusão da análise de dados; um ensaio relatou pequenos problemas de segurança com os pacientes.
- Os locais de estudo mais frequentemente mencionados entre todos os ensaios foram: África do Sul (9 vezes); Quênia e Estados Unidos (6 vezes cada); e Uganda, Zâmbia e Zimbábue (4 vezes cada).
- O congelamento também atrasou a análise de dados e a publicação dos resultados, além de reduzir a confiança na pesquisa médica.

No momento, é impossível conhecer todos os efeitos da ordem de suspensão. Os registros públicos sobre projetos financiados pela USAID foram apagados, e os pesquisadores afetados relatam em falar ou foram proibidos de discutir plenamente os impactos. Nenhum responsável pelos ensaios aceitou fornecer informações sem garantia de anonimato.

A suspensão repentina e sem justificativa médica dos ensaios clínicos representou uma grave violação da ética em pesquisa, com potencial para colocar em risco a saúde dos participantes e a integridade científica dos estudos.

“A condução ética de ensaios clínicos é uma obrigação de pesquisadores, instituições de pesquisa e financiadores — não uma escolha”, afirmou Nina Zeldes, Ph.D., pesquisadora em saúde do Health Research Group da Public Citizen e autora principal do relatório. “Os pesquisadores ficaram impossibilitados de proteger o bem-estar dos participantes e de cumprir suas obrigações éticas sem violar a ordem de suspensão.”

Os outros autores do relatório são Greg Dudzik, M.D., MPH e Robert Steinbrook, M.D., respectivamente pesquisador e diretor do Health Research Group da Public Citizen.

“Os amplos efeitos da ordem de suspensão de trabalhos do governo Trump devem servir como um alerta para o Congresso e para futuras administrações”, disse Steinbrook. “Interromper abruptamente os ensaios foi um ato escandaloso.”

Referência

1. Zeldes Nina, Dudzik Greg, Steinbrook Robert. USAID-Funded Clinical Trials Affected by the Trump Administration’s Stop-Work Order. Public Citizen, 10 de junho de 2025. <https://www.citizen.org/article/usaid-funded-clinical-trials-affected-by-the-trump-administrations-stop-work-order/>

Abuso de prisioneiros afrodescendentes em estudos sobre malária

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)

Tags: exploração de prisioneiros afrodescendentes, fármacos antimaláricos, estudos sobre malária, ensaios com prisioneiros

A revista *Science* publicou uma entrevista com James Tabery sobre a participação de prisioneiros afrodescendentes em estudos que buscavam compreender como a genética influencia as reações a medicamentos antimaláricos [1]. A entrevista está relacionada a um artigo publicado no *JAMA* [2]. A seguir, resumimos o artigo publicado em *Science*.

Na década de 1940, a Faculdade de Medicina da Universidade de Chicago, o Exército dos Estados Unidos e o Departamento de Estado conduziram um estudo sobre malária na penitenciária de Stateville, que impulsionou o desenvolvimento da primaquina.

A prática de infectar deliberadamente os presos com o parasita da malária para testar tratamentos gerou forte reação pública contra o consentimento coercitivo em prisões. Até recentemente,

acreditava-se que os experimentos haviam incluído principalmente prisioneiros de ascendência europeia.

James Tabery e seus colegas revelaram que, para estudar as reações adversas ao medicamento, os pesquisadores de Stateville introduziram o parasita da malária em prisioneiros afrodescendentes sabidamente sensíveis à primaquina e lhes administraram doses excessivas, cientes de que a maioria teria uma reação adversa.

Os prisioneiros com um distúrbio genético conhecido como deficiência de G6PD sofreram efeitos colaterais dolorosos, como náuseas, fadiga e, em alguns casos, falência de órgãos. Esses resultados, segundo Tabery, lançaram as bases da medicina de precisão, isto é, da ideia moderna de adaptar o tratamento à genética do paciente.

Além do sofrimento a que foram submetidos, os prisioneiros afrodescendentes receberam remuneração inferior à dos de ascendência europeia, e os dados publicados os identificavam (iniciais, altura e peso).

Durante a primeira década do estudo, os pesquisadores de Stateville inscreveram apenas prisioneiros brancos, pois temiam que os afrodescendentes não apresentassem a mesma reação que buscavam induzir e, assim, pudessem distorcer os resultados.

Por volta de 1950, os pesquisadores já tinham um medicamento eficaz, a primaquina, mas algumas pessoas apresentavam reações adversas graves, potencialmente fatais, que ocorriam com mais frequência entre os prisioneiros afrodescendentes. Isso levou a um segundo estudo, que durou 25 anos. Nesse estudo, “um grupo relativamente pequeno de homens afrodescendentes, sabidamente suscetíveis a essa reação adversa, foi exposto repetidamente à primaquina, com coleta contínua de amostras de sangue para determinar a causa genética”.

Segundo Tabery, esses estudos contribuíram para o desenvolvimento da ética em pesquisa, pois “a comunidade científica e médica começou a entender que o conceito de consentimento em contextos altamente coercitivos, como as prisões, não é tão claro quanto se acreditava”.

Ao redirecionar o foco da pesquisa antimalárica da década de 1940 — com prisioneiros brancos — para os estudos posteriores sobre sensibilidade à primaquina com prisioneiros afrodescendentes, observa-se que a questão não era apenas que os segundos tiveram uma experiência mais dolorosa, mas que havia implicações éticas mais amplas do que o mero consentimento. Por exemplo, os pesquisadores trouxeram familiares dos prisioneiros afrodescendentes para rastrear a

linhagem genética da sensibilidade à primaquina, o que questiona como as dinâmicas coercitivas podem ultrapassar os muros da prisão. Além disso, os pesquisadores pagaram menos aos participantes afrodescendentes dos estudos de reações adversas do que aos participantes brancos do estudo original sobre malária.

Embora a base genética da sensibilidade a certos medicamentos seja conhecida desde 1956, sua aplicação clínica ainda é limitada por custos e problemas logísticos — como ocorre com o teste de sensibilidade à primaquina em regiões endêmicas de malária.

“Uma lição importante para cientistas e geneticistas que buscam recrutar populações diversas para participar da pesquisa é que devemos ter muita cautela ao prometer que a participação ajudará a combater desigualdades em saúde nessas comunidades.”

Isso é especialmente relevante em países de baixa e média renda, onde, apesar de se saber que fatores genéticos influenciam as respostas aos medicamentos, os sistemas de saúde não estão preparados para realizar tais testes.

Fonte Original

1. Annika Inampudi. Historical records expose role of Black inmates in unethical malaria studies decades ago. *Science*, 11 Jun 2025 <https://www.science.org/content/article/historical-records-expose-role-black-inmates-unethical-malaria-studies-decades-ago>

Referência

2. Allen H, Tabery J. The Black Prisoners of Stateville: Race, Research, and Reckoning at the Dawn of Precision Medicine. *JAMA*. 2025;334(3):209–211. doi:10.1001/jama.2025.8024 <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2835218>

EUA: Institutos Nacionais de Saúde cancelam estudos sobre a vacina contra a AIDS

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)

Tags: vacina contra a AIDS, financiamento de vacinas, Scripps Research, avaliação de vacinas

Segundo a revista *Science* [1], o Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases – NIAID*) informou que não renovará o financiamento de dois importantes consórcios de pesquisa, liderados pela Scripps Research e pela Universidade Duke, que investigam vacinas contra a AIDS.

O NIAID também notificou três de suas Unidades de Avaliação de Vacinas em Primatas de que não lhes concederá contratos para testar as vacinas desenvolvidas por esses consórcios nem aquelas financiadas por outras subvenções dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) em macacos.

Os consórcios, formados inicialmente em 2005, contam com mais de uma dúzia de instituições parceiras. Segundo *Science* [1], ainda não se sabe se a decisão partiu dos NIH ou do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA (DHHS).

Embora os pesquisadores que atuam nesse campo reconheçam que a vacina contra o vírus causador da AIDS ainda está distante, as pesquisas em andamento forneceram novas pistas e renovaram o otimismo, e muitos cientistas afirmam que os avanços deveriam ser acompanhados de forma rigorosa.

Sem o financiamento dos NIH, é provável que os grupos de pesquisa que até agora vinham trabalhando em colaboração se dissolvam, comprometendo os progressos alcançados.

Tudo indica que o financiamento para estudos relacionados ao HIV/AIDS continuará, mas os projetos terão que seguir abordagens científicas mais convencionais, não podendo ser tão inovadores quanto os desenvolvidos por esses dois consórcios. Ainda assim, é provável que os recursos destinados ao desenvolvimento de vacinas contra o HIV sejam drasticamente reduzidos.

Fonte Original

1. John Cohen. ‘Devastating’: NIH cancels future funding plans for HIV vaccine consortia. Researchers decry agency’s decision just as new leads reinvigorate search for long-sought vaccine. *Science*, 30 de

mayo de 2025. <https://www.science.org/content/article/devasting-nih-cancels-future-funding-plans-hiv-vaccine-consortia>

As tribulações da Moderna no Reino Unido

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)

Tags: reputação da indústria, Autoridade do Código de Práticas de Medicamentos Prescritos do Reino Unido, código de conduta da indústria, Associação da Indústria Farmacêutica Britânica, multa à Moderna

A Moderna está sendo auditada pela Autoridade do Código de Práticas de Medicamentos com Prescrição do Reino Unido (*UK's Prescription Medicines Code of Practice Authority* – PMCPA), a organização responsável por garantir que os membros da Associação da Indústria Farmacêutica Britânica (*Association of the British Pharmaceutical Industry* – ABPI) cumpram o seu código de conduta.

Em 2023, o Bradford Teaching Hospitals NHS Foundation Trust publicou anúncios voltados a crianças com mais de 12 anos, oferecendo um certificado e um ursinho de pelúcia com a frase “*Participe da pesquisa*”. A PMCPA descobriu que um funcionário sênior da Moderna havia contribuído para o design desses materiais e multou a empresa em US\$ 56.000, considerando que a ação prejudicou a reputação da indústria.

Em outubro de 2024, a Moderna recebeu outra multa, de US\$ 17.850, por causa de uma mensagem no WhatsApp que oferecia US\$ 1.872 a menores de idade que participassem do ensaio clínico *NextCOVE Covid*. Embora a empresa tenha posteriormente reduzido o pagamento para US\$ 231, ao menos um site continuou divulgando a oferta original.

A PMCPA concluiu que o pagamento era “*muito superior ao que seria considerado um reembolso razoável*” e que a Moderna havia comprometido a credibilidade da indústria.

Quando o grupo ativista UsForThem leu o relatório da PMCPA, percebeu que a Moderna havia declarado ter tomado conhecimento da mensagem de WhatsApp apenas em janeiro de

2024, mas o grupo afirmou ter trocado cartas com a empresa sobre o assunto já em agosto de 2023. O UsForThem comunicou essa discrepância à PMCPA.

Ao ser novamente questionada, a Moderna reiterou que só tomou conhecimento da mensagem em 2024. A PMCPA considerou que a recusa da empresa em investigar a denúncia demonstrava falta de transparência e que a Moderna não estava mantendo os padrões esperados dos membros da ABPI. Em resposta, a empresa descreveu as medidas corretivas que implementou para melhorar sua conformidade com as normas.

Desde que ingressou na ABPI, em janeiro de 2023, a PMCPA já investigou nove queixas contra a Moderna e emitiu cinco decisões de desacreditação, levando o conselho de apelações a determinar que a empresa deve passar por uma auditoria. As auditorias da PMCPA podem resultar em novas auditorias ou na exigência de que a empresa submeta previamente seus materiais à revisão antes do uso público.

O conselho de apelações também pode denunciar a empresa à diretoria da ABPI, que tem autoridade para suspender ou expulsar membros da associação — embora suspensões sejam raras.

Fonte Original

1. Moderna, nuevamente declarada responsable de desacreditar a la industria farmacéutica por falta de transparencia 'inacceptable'. *Consalud* 35, 8 de mayo de 2025 <https://www.consalud.es/salud35/internacional/moderna-nuevamente-declarada-responsable-de-desacreditar-a-la-industria-farmacéutica-por-falta-de-transparencia-inacceptable.html>
2. Media reports Moderna risking UK suspension due to cash, toys offered to children. *MENAFN*, 28 de abril de 2025. <https://menafn.com/1109480322/Media-reports-Moderna-risking-UK-suspension-due-to-cash-toys-offered-to-children>

Ensaios Clínicos Questionados

Editorial: A integridade dos ensaios clínicos randomizados: declarações de consenso de Hong Kong ao Cairo

(*Editorial: The integrity of randomized clinical trials: consensus statements from Hong Kong to Cairo*)

KS Khan, A Bueno-Cavanillas, J Zamora.

Front. Res. Metr. Anal. 2025;10:1588882. doi: 10.3389/frma.2025.1588882

<https://www.frontiersin.org/journals/research-metrics-and-analytics/articles/10.3389/frma.2025.1588882/full> (*livre acesso em inglês*)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: integridade na pesquisa, princípios e padrões éticos, princípios genéricos de integridade em pesquisa, integridade dos ensaios clínicos randomizados, guias de boas práticas do Cairo

A integridade da pesquisa exige que os pesquisadores e centros de investigação sigam princípios e padrões éticos e profissionais [1]. Em 2019, a Conferência Mundial sobre Integridade em Pesquisa aprovou os Princípios de Hong Kong para

pesquisadores e instituições [2]. Esses princípios genéricos de integridade e padrões de pesquisa devem ser aplicados aos estudos de biomedicina e ciências da vida, que sustentam a pesquisa em saúde e constituem a base de evidências sobre a qual se apoia a Medicina Baseada em Evidências (MBE).

Na hierarquia das evidências, os ensaios clínicos randomizados (ECR) ocupam os níveis mais altos, mas o crescente número de

retratações e de expressões de preocupação sobre sua implementação gerou dúvidas sobre se a MBE tem sido afetada pela incorporação de evidências problemáticas [3].

O desenho dos ECR minimiza o risco de viés de seleção ao alocar aleatoriamente os participantes em grupos experimentais ou de controle e acompanhá-los para comparar os resultados. Daí decorre que a integridade no desenho, condução, análise e publicação dos ECR é essencial para garantir a confiabilidade das evidências que fundamentam a MBE.

Reconhece-se, portanto, a necessidade de especificar princípios genéricos de integridade nessa disciplina. Os pesquisadores envolvidos no desenho e execução dos ECR precisam de políticas e diretrizes sólidas e específicas para assegurar a integridade da pesquisa. O tema desta edição da *Frontiers*, “*A integridade dos ensaios clínicos randomizados*”, aborda questões relacionadas à integridade em diversas etapas do ciclo dos ECR.

Globalmente, existem cerca de 48.000 periódicos científicos, em inglês e outros idiomas (aproximadamente 30%, ou 16.000, são da área biomédica), com crescimento anual de cerca de 3% [4]. Entre as publicações submetidas à revisão por pares, a maior parte das críticas se dirige à pesquisa biomédica e clínica.

Todos os anos, são publicados entre 25.000 e 30.000 ECR apenas nas revistas indexadas na base de dados *PubMed* [3]. Ensaios com problemas de integridade contaminam o ecossistema da pesquisa biomédica e das ciências da vida, afetando as diretrizes clínicas elaboradas por associações profissionais e as autorizações de comercialização concedidas por órgãos reguladores de medicamentos e dispositivos médicos.

A MBE é prejudicada pelo fato de que nem todos os ECR publicados são conduzidos com o mesmo rigor científico. É preciso concentrar esforços nos ECR, pois eles contribuem diretamente para a prática clínica e para as recomendações de políticas públicas. Ensaios clínicos com deficiências continuam sendo citados e utilizados em revisões de evidências, e, quando são retratados, raramente se corrigem as revisões sistemáticas e diretrizes de prática clínica [5].

Os artigos publicados nesta edição sobre “A integridade dos ensaios clínicos randomizados” abrangem uma ampla gama do ciclo de vida dos ECR. Por exemplo, um reanálise dos registros do Registro Chinês de Ensaios Clínicos (ChiCTR) destacou problemas de qualidade, um desafio global sem fronteiras geográficas [6].

Adotar uma conduta responsável na realização de ECR requer enfrentar desafios, definir papéis, assegurar o desenvolvimento profissional e fortalecer ambientes institucionais adequados [7]. Em relação à publicação dos ECR, uma análise de ensaios sobre traumatismo cranioencefálico, registrados no *ClinicalTrials.gov*, revelou lacunas de informação preocupantes [8]. Já no estágio pós-publicação, verificou-se que o número de citações de artigos retratados na área de reprodução assistida é baixo, sendo o plágio o problema mais comum, e os ECR o tipo de publicação mais frequentemente retratado nesse campo [9].

Analisar os problemas ao longo do ciclo de vida da pesquisa é fundamental, pois não se pode esperar que a revisão por pares e as avaliações editoriais eliminem ECR com falhas de integridade em seu desenho e execução. É preciso agir em todas as fases, envolvendo todas as partes interessadas e promovendo uma visão compartilhada de responsabilidade na pesquisa [10].

A avaliação da integridade dos artigos durante a revisão por pares e nas sínteses de evidências é limitada pela falta de validação das listas de verificação de integridade dos ECR [11, 12]. É importante reconhecer que a integridade da pesquisa é um conceito multidimensional, que vai além da verificação de manuscritos já concluídos. Ela abrange todo o processo: concepção e desenho dos ECR, aprovação ética e consentimento, execução e análise conforme o protocolo aprovado e o plano estatístico registrado, além da apresentação e correção dos resultados publicados.

Garantir a integridade em cada uma dessas etapas é responsabilidade de pesquisadores, instituições acadêmicas, agências de fomento e editoras, entre outros atores. Para isso, são necessárias diretrizes específicas de integridade para os ECR.

No caso dos ECR, a guia genérica de integridade contida nos Princípios de Hong Kong (2019) [2] e em suas versões posteriores apresenta limitações [10]. Essas recomendações visam promover uma conduta responsável em todas as disciplinas científicas, mas, como a cultura de pesquisa é específica de cada área, sua natureza genérica limita a aplicabilidade.

Por exemplo, um documento de 2023 mostrou que os códigos de conduta das universidades australianas envolvidas em pesquisa médica e sanitária não enfatizaram adequadamente o registro de protocolos, o fornecimento de códigos de análise e a prevenção do “p-hacking”, entre outros princípios de transparência e abertura [13].

Nesse contexto, um grupo internacional de especialistas, representando todo o espectro de partes interessadas, desenvolveu as Declarações de Consenso do Cairo especificamente sobre a integridade dos ECR.

As partes envolvidas vieram de todos os continentes habitados, de países desenvolvidos e em desenvolvimento, e incluíram pesquisadores clínicos, representantes de consumidores, associações profissionais, financiadores e editores científicos.

As Declarações de Integridade do Cairo são guias de boas práticas de pesquisa, baseadas em consenso internacional sustentadas pela literatura científica, para as etapas-chave de todo o ciclo de vida dos ECR [14, 15].

Estabelecer consenso será um esforço contínuo, que exigirá revisões e atualizações à medida que novas evidências surjam e que a disciplina de pesquisa em ECR evolua. A atualização recente da Declaração de Helsinque, promovida pela Associação Médica Mundial, incorporando novas cláusulas sobre integridade em pesquisa, é um sinal de que o avanço segue na direção correta [16].

Espera-se que esta edição da revista, dedicada à integridade dos ensaios clínicos randomizados, ao enfatizar a importância de definir o que constitui conduta responsável em cada disciplina, represente um passo importante rumo à produção de pesquisa útil para fortalecer a MBE.

Além disso, deve ter um impacto mais amplo, promovendo uma cultura de integridade na pesquisa biomédica e nas ciências da vida. Para além dos benefícios à MBE e à pesquisa em saúde, defender a integridade científica é um investimento essencial para recuperar e manter a credibilidade dos cientistas como um grupo profissional respeitado e valorizado pela sociedade.

Referências

1. Steneck, N. H. (2006). Fostering integrity in research: definitions, current knowledge, and future directions. *Sci. Eng. Ethics* 12, 53–74. doi: 10.1007/PL00022268
2. Moher, D., Bouter, L., Kleinert, S., Glasziou, P., Sham, M. H., Barbour, V., et al. (2020). The Hong Kong principles for assessing researchers: fostering research integrity. *PLoS Biol.* 18:e3000737. doi: 10.1371/journal.pbio.3000737
3. Khan, K. S. (2024). Integrity of Randomized Clinical Trials: How to Prevent Research Misconduct and Ensure Transparency. Boca Raton, FL: CRC Press. doi: 10.1201/9781003461401
4. Bhosale, U. (2021). 2021 STM Report: Global Research Trends and Transformation in Open Access Publishing. Enago Academy. Available online at: <https://www.enago.com/academy/2021-stm-report-global-research-trends/> (accessed March 1, 2025).
5. Kataoka, Y., Banno, M., Tsujimoto, Y., Ariie, T., Taito, S., Suzuki, T., et al. (2022). Retracted randomized controlled trials were cited and not corrected in systematic reviews and clinical practice guidelines. *J. Clin. Epidemiol.* 150, 90–97. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.06.015
6. Li, S, et al. Re-analysis of the current status of clinical trial registration in China. *Front. Med.* 2025; Vol 11. <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2024.1394803/full>
7. Peralta G, Sánchez-Santiago B. Navigating the challenges of clinical trial professionals in the healthcare sector. *Front. Med* 2024; Vol 11. <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2024.1400585/full>
8. Guo R, et al. Characteristic of clinical trials related to traumatic brain injury registered on [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) over the past two decades (2004–2023). *Front. Med* 2024; Vol 11. <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2024.1435762/full>
9. Minetto S, et al. Surveillance of clinical research integrity in medically assisted reproduction: a systematic review of retracted publications. *Front Public Health* 2023; Vol 11. <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2023.1210951/full>
10. Butt, F. A., Nunez-Nunez, M., Juhász, B., Bueno-Cavanillas, A., and Khan, K. S. (2024). The quality and reporting of recommendation documents to enhance the integrity of clinical trials: a systematic review and critical appraisal. *Semergen* 51:102333. doi: 10.1016/j.semereg.2024.102333
11. Khan, K. S., Cairo Consensus Group on Research Integrity (2023). International multi-stakeholder consensus statement on clinical trial integrity. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 130, 1096–1111. doi: 10.1111/1471-0528.17451
12. Núñez-Núñez, M., Cano-Ibáñez, N., Zamora, J., Bueno-Cavanillas, A., Khan, K. S. (2023). Assessing the integrity of clinical trials included in evidence syntheses. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 20:6138. doi: 10.3390/ijerph20126138
13. Ong, Y. K., Double, K. L., Bero, L., and Diong, J. (2023). Responsible research practices could be more strongly endorsed by Australian university codes of research conduct. *Res. Integr. Peer Rev.* 8:5. doi: 10.1186/s41073-023-00129-1
14. Khan, K. S., Mohamed, F., and Chien, P. F. W. (2023). Integrity of randomized clinical trials: performance of integrity tests and checklists requires assessment. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 163, 733–743. doi: 10.1002/ijgo.14837
15. Khan, K. S., Fawzy, M., Chien, P., Geary, M., Bueno-Cavanillas, A., Nunez-Nunez, M., et al. (2025). International multistakeholder consensus statement on post-publication integrity issues in randomized clinical trials by Cairo Consensus Group. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 169, 1093–1115. doi: 10.1002/ijgo.16118
16. World Medical Association (2025). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human participants. *JAMA* 333, 71–74. doi: 10.1001/jama.2024.21972

Uma avaliação do portfólio de ensaios clínicos de selinexor: estudo transversal

(An evaluation of selinexor's clinical trial portfolio: a cross-sectional study)

A Elfar, A Tran, J Case, C Wayant, G Hughes, R McIntire, B Gardner, C Ladd, A Peña, J Tuia, A Haslam, V Prasad et al.

Ther Adv Hematol 2025;16:1–15 <https://doi.org/10.1177/20406207251329174>

<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/20406207251329174> (livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2025; 3(4)

Tags: selinexor indicado para linfoma difuso e mieloma múltiplo; selinexor não melhora a sobrevida global; alta toxicidade do selinexor; perfil risco/benefício do selinexor

Resumo

Contexto. O desenvolvimento de medicamentos oncológicos é um processo complexo e oneroso. O selinexor obteve aprovação acelerada como tratamento para o linfoma difuso de grandes células B recidivante ou refratário e para o mieloma múltiplo. Embora tenha mostrado resultados promissores inicialmente, também apresentou toxicidades de alto grau durante os ensaios clínicos. Por isso, é necessário realizar uma análise abrangente dos estudos que avaliaram esse fármaco.

Objetivo. Avaliar os ensaios clínicos publicados com selinexor para examinar seu perfil de risco/benefício, considerando taxas de resposta, sobrevida e toxicidade.

Desenho: Estudo transversal.

Métodos. Foi realizada uma busca em bases de dados para identificar ensaios clínicos que utilizassem critérios de resposta relacionados à administração de selinexor em adultos. Dois pesquisadores coletaram, de forma cega e independente, as características dos ensaios, a mediana da sobrevida livre de progressão (SLP), a sobrevida global (SG), as taxas de resposta objetiva (TRO) e os eventos adversos (EA) de grau 3 a 5. Resultados. Dos 753 artigos identificados, 40 foram incluídos na análise final.

Nos ensaios que relataram dados de SLP com grupo controle, a diferença mediana foi de 4,4 meses a favor do selinexor. Entretanto, os estudos que informaram sobre SG mostraram uma diferença mediana negativa de -2,4 meses em relação ao controle.

Nas 53 medições de TRO, a mediana ponderada da taxa de resposta objetiva foi de 36,4%, e a diferença mediana da TRO foi de 4,8% a favor do selinexor.

Também foram documentados 4.153 eventos adversos de grau 3 a 5.

Conclusão. O selinexor aumentou a SLP e melhorou a resposta objetiva em comparação com o grupo controle, indicando atividade farmacológica. No entanto, não houve melhora na SG nem uma redução aceitável dos eventos adversos graves em nenhuma indicação específica, sugerindo baixa probabilidade pré-existente de benefício clínico. Nossa análise risco/benefício fornece evidências relevantes sobre os resultados desfavoráveis e a elevada toxicidade associada ao selinexor. Portanto, recomenda-se maior rigor na avaliação de novos ensaios clínicos com esse fármaco, levando em consideração o conjunto de dados analisado.

Amianto no talco, testes em prisioneiros: um relato sobre os perigosos experimentos da Johnson & Johnson

(Asbestos in talcum, testing on prisoners: An account of Johnson & Johnson's dangerous practices)

Gardiner Harris

Scroll In, 11 de junho de 2025

<https://scroll.in/article/1082836/asbestos-in-talcum-testing-on-prisoners-an-account-of-johnson-johnsons-dangerous-practices>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: amianto em talco, asbesto em talco, experimentos da Johnson & Johnson, Gardiner Harris, ensaios com prisioneiros

Trecho do livro *Os segredos sombrios da Johnson & Johnson (The Dark Secrets of Johnson & Johnson)*, de Gardiner Harris.

Durante anos, a FDA manteve reuniões informais com fabricantes de talco para tratar do problema do asbesto (amianto) nessa indústria. No entanto, à medida que a atenção pública crescia, os funcionários da agência decidiram que persuadir as empresas discretamente não era suficiente.

Em agosto de 1971, a agência convidou diversos fabricantes, cientistas e representantes de outras agências governamentais a Washington, D.C., para participar de um encontro formal. Entre os convidados estavam representantes da Johnson & Johnson e da Pfizer, funcionários da FDA, do Escritório de Minas, do Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional (NIOSH), do Serviço Geológico dos EUA, além de Langer e alguns de seus colegas do Mount Sinai (Nota da SyF: um renomado centro médico localizado em Nova York).

O objetivo declarado da reunião era “discutir em detalhe os métodos analíticos para determinar a presença de pequenas quantidades de material semelhante ao asbesto no talco, especialmente nos talcos de grau cosmético”.

A tecnologia para medir concentrações de asbesto evoluía rapidamente, e a FDA buscava estabelecer consenso sobre quais equipamentos usar e como aplicá-los. Os reguladores também esperavam chegar a um acordo sobre o que seria considerado uma quantidade excessiva de asbesto.

Nenhuma decisão firme foi tomada, mas a FDA concluiu que era necessário compreender melhor a magnitude do problema. Assim, em dezembro de 1971, a agência contratou o professor Seymour Z. Lewin, da Universidade de Nova York, para analisar o talco de consumo. Em setembro de 1972, Lewin começou a compartilhar seus resultados: das 102 amostras de produtos comerciais contendo talco, cerca de 40% estavam

contaminadas com asbesto, incluindo os produtos Baby Powder e Shower to Shower, da J&J.

Na mesma época, o NIOSH publicou análises de nove marcas populares de talco para bebês usando microscopia eletrônica, indicando possível contaminação por fibras de asbesto.

A FDA compartilhou os resultados de Lewin privadamente com a J&J e outros fabricantes, sem divulgá-los publicamente. Nashed, cientista da J&J que já havia visitado a FDA, respondeu dizendo que eliminar totalmente o asbesto do talco era impossível, e argumentou que pequenas quantidades não seriam nocivas à saúde humana.

Não se sabe se Nashed acreditava realmente nisso — ele faleceu em 1988 —, mas estudos realizados nos 12 anos anteriores já haviam demonstrado que mesmo pequenas quantidades de asbesto podiam causar doenças e morte.

A J&J contratou o Dr. Albert M. Kligman, professor de dermatologia da Universidade da Pensilvânia, para investigar o que aconteceria — em coelhos e em humanos — se fossem injetadas amostras de talco e asbesto.

Kligman era, no mínimo, um pesquisador controverso. Durante anos, realizou testes dolorosos com talco infantil da Johnson, curativos, xampus e outros produtos farmacêuticos em prisioneiros afro-americanos e crianças com deficiência mental.

Em 10 de dezembro de 1971, Kligman enviou uma carta a Hildick-Smith descrevendo seus resultados: ao injetar amostras de crisotila em coelhos, observou reação granulomatosa intensa com necrose, resultando posteriormente na formação de cistos.

Apesar desses achados, Kligman prosseguiu e injetou amostras de crisotila em dez prisioneiros negros, na região lombar. Notou que, entre dez e vinte dias, os locais das injeções estavam bastante inflamados e, aos trinta dias, a irritação havia diminuído. Não há registro sobre se os prisioneiros posteriormente desenvolveram câncer.

Em 2021, a J&J finalmente expressou arrependimento por patrocinar tais experimentos, afirmando: “De forma alguma eles refletem os valores ou práticas que seguimos hoje.”

A investigação da FDA continuou.

Um laboratório particular de Chicago analisou amostras de talco infantil da J&J dos mesmos lotes utilizados por Lewin e afirmou não encontrar crisotila, contrariando seus resultados. No entanto, encontrou pequenas quantidades de tremolita — 0,5% em um lote e 0,2–0,3% em outros. Quando a J&J enviou o relatório do laboratório à FDA, as informações sobre a tremolita haviam sido removidas. (“NÃO UTILIZAR ESTE RELATÓRIO”, escreveu à mão alguém da J&J na capa do documento original).

Na carta de encaminhamento, a J&J afirmou que os resultados “demonstravam claramente que as amostras analisadas não continham amianto crisotila”.

Em junho de 1972, Jerome Kretchmer, Administrador de Proteção Ambiental da cidade de Nova York, declarou que, após um ano de alertas, pouco havia sido feito para remover o asbesto de produtos de uso infantil. Em coletiva de imprensa, citou nomes.

Segundo o *New York Times*, Kretchmer afirmou: “A administração ambiental da cidade identificou duas marcas de talco com altos níveis de fibra de asbesto, que podem causar câncer de pulmão anos após a inalação do pó.”

Ele informou que duas marcas apresentavam entre 5% e 25% de fibras de asbesto, mas não as identificou até concluir novas análises. Posteriormente, uma carta de 8 de junho, enviada a um

consumidor, James R. Marshall, mencionava as marcas Landers e Johnson & Johnson, afirmando ainda que “praticamente todos os pós de talco continham asbesto”.

A alegação de Kretchmer de que os talcos da J&J continham até 25% de asbesto era incorreta — as quantidades eram muito menores. Indignado, Nashed ligou para Robert M. Schaffner, da FDA, afirmando que os relatórios da empresa “comprovavam a ausência de asbesto” — o que era parcialmente verdadeiro, pois a J&J havia omitido os dados sobre a tremolita.

No dia seguinte, o *Times* publicou uma correção intitulada “Alerta sobre talco classificado como falso”, citando Schaffner e Langer, que confirmou que análises mais recentes encontraram apenas traços de asbesto no talco da J&J. Schaffner declarou que, de 40 amostras analisadas pela FDA, 39 continham 1% ou menos de asbesto, e concluiu:

“À luz dessa investigação, não concordamos com a advertência sobre o talco.”

Apesar disso, a controvérsia sobre a tremolita continuou crescendo. A J&J adotou uma estratégia de desacreditar cientistas e relatórios que revelassem a contaminação, enquanto internamente debatia se essa postura era sustentável.

A empresa contratou o Dr. Fred D. Pooley, professor do Departamento de Exploração Mineral da Universidade de Cardiff (País de Gales), e colegas para analisar o talco italiano usado nos produtos vendidos no exterior. O estudo encontrou pequenas quantidades de tremolita, entre outras impurezas.

Gardiner Harris publicou um livro sobre o tema: *The Dark Secrets of Johnson & Johnson*. Penguin Random House.

O exercício é ótimo, mas não é um remédio contra o câncer (*Exercise is Great but It's Not a Cancer Drug*)

J Mandrola

Sensible Medicine, 2 de junho de 2025

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: exercício melhora a evolução do câncer, ensaio CHALLENGE, exercício reduz riscos do câncer de cólon, Ensaios Clínicos Questionados

O ensaio CHALLENGE causou grande alvoroço nas redes sociais por concluir que o exercício é uma terapia contra o câncer. Mas o fato de você gostar de uma conclusão não é motivo para deixar de pensar.

O ensaio CHALLENGE [1] avaliou o impacto de um programa estruturado de exercícios na evolução do câncer. O *New England Journal of Medicine* publicou o estudo, mais de 100 meios de comunicação o repercutiram e centenas o divulgaram nas redes sociais.

Portanto, já se pode imaginar que os resultados foram positivos — e, de fato, extremamente positivos. E quem, pergunto, não adoraria a conclusão de que o exercício vence o câncer?

O ensaio: a ideia de estudar o impacto do exercício estruturado na evolução do câncer surgiu de estudos observacionais que

relataram associações entre atividade física e resultados oncológicos, bem como de estudos pré-clínicos que sugeriram (ainda que de forma fraca) que o exercício poderia reduzir o crescimento tumoral, possivelmente por mecanismos metabólicos ou imunológicos.

Os autores do estudo CHALLENGE decidiram avaliar os efeitos de um programa de exercícios estruturado em pacientes com câncer de cólon que haviam concluído o tratamento adjuvante com quimioterapia. Os critérios de inclusão no ensaio eram: não estar morrendo de câncer de cólon, ter completado a quimioterapia e possuir capacidade funcional suficientemente boa para realizar todos os exercícios.

Pouco mais de 900 pacientes foram randomizados para receber recomendações gerais de saúde ou participar do programa estruturado, que era intensivo. O programa incluía 17 “técnicas baseadas em evidências” para induzir a mudança de comportamento, entre elas sessões presenciais obrigatórias e frequentes de apoio comportamental e sessões supervisionadas

de exercício. Ênfase especial foi dada ao caráter presencial e obrigatório.

Durante os seis meses seguintes, os pacientes continuaram com atividades semelhantes, mas puderam participar de algumas sessões por telefone. Nos dois anos finais, os participantes compareceram a 24 sessões mensais obrigatórias de apoio comportamental — presenciais ou remotas — combinadas com uma sessão supervisionada de exercício. O suplemento do artigo que descreve em detalhes o programa de exercícios estruturado ocupa 50 páginas.

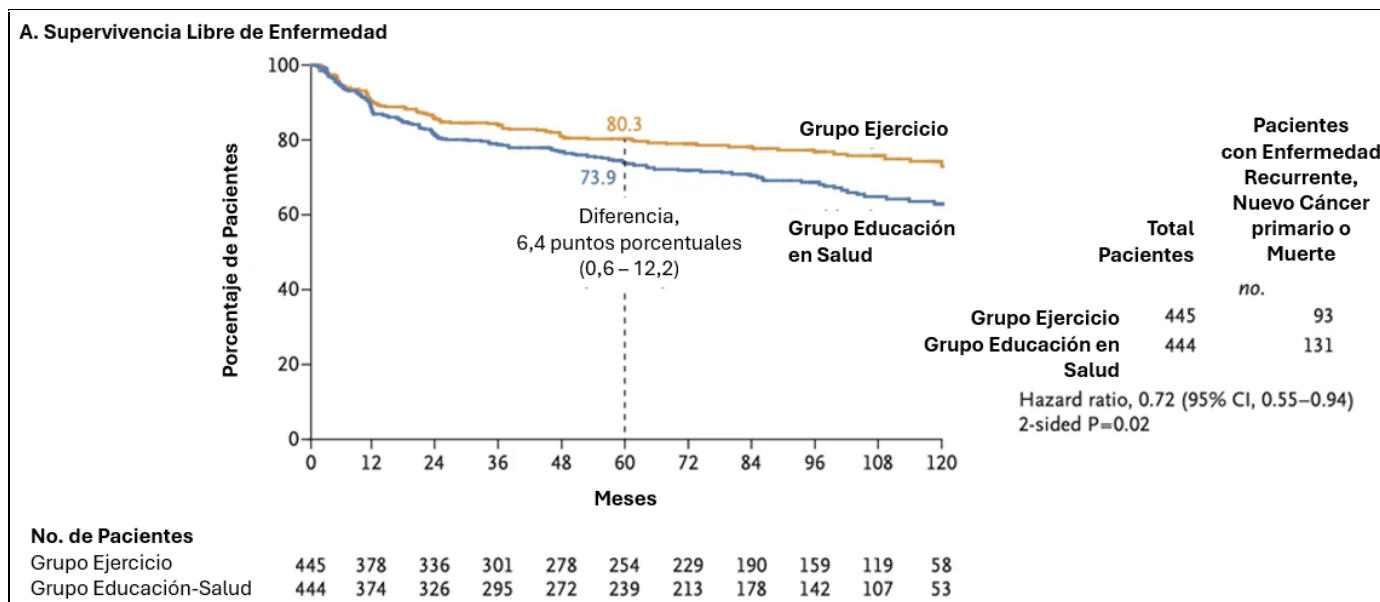
O desfecho primário foi a sobrevida livre de doença, algo aparentemente simples, mas que na prática combina diversos fatores: ausência de recorrência do câncer de cólon, surgimento

de um novo câncer de cólon primário, outro câncer primário ou morte por qualquer causa.

Os resultados foram surpreendentes.

Após uma mediana de acompanhamento de quase 8 anos, o risco relativo de recidiva ou morte relacionada ao câncer de cólon foi, em média, 28% menor no grupo do exercício estruturado em comparação ao grupo que recebeu apenas educação em saúde. Em outras palavras, neste ensaio, o exercício estruturado foi associado a uma redução estatisticamente significativa no risco de recidiva/morte em relação à educação em saúde (HR 0,72; IC95% 0,55–0,94; p=0,02).

A sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 80,3% no grupo de exercício e de 73,9% no grupo de educação em saúde (diferença: 6,4 pontos percentuais; IC95%: 0,6 a 12,2).



Fonte: Traduzido pela equipe editorial de Salud y Fármacos a partir do gráfico original de: Courneya KS, et al. *Structured Exercise after Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer*. *N Engl J Med* 2025;393:13–25. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2502760>

Os fatores determinantes do desfecho primário incluíram: a recorrência do câncer e a sobrevida global.

De fato, a redução do risco relativo de morte em 37% (HR: 0,63; IC95%: 0,43–0,94) foi ainda maior do que a redução observada no desfecho composto. Vale destacar que o exercício também pareceu reduzir a recorrência do câncer de cólon (65 versus 81 pacientes), assim como a ocorrência de novos cânceres primários (23 versus 42 pacientes).

Os autores concluíram que esse programa estruturado de exercícios, com duração de três anos, resultou em uma sobrevida livre de doença significativamente mais longa, e os achados foram consistentes com uma maior sobrevida global.

Comentários e avaliação

A primeira coisa que devo dizer é que adoro o exercício — tanto na minha vida pessoal quanto como cardiologista. Também valorizo o esforço dos autores em estudar o impacto do exercício em um ensaio clínico randomizado rigoroso (ECR).

Embora eu desejasse que o relatado fosse verdadeiro, há pelo menos sete razões para ser cauteloso. Elas se referem

principalmente a problemas de validade interna, mas também existem questões importantes de validade externa.

Primeiro, antes de analisar os métodos, a redução de 37% na mortalidade por todas as causas é inverossímil e rivaliza com muitas terapias oncológicas de eficácia comprovada. Por exemplo, é semelhante à redução da mortalidade obtida com o trastuzumabe (Herceptin) no câncer de mama HER2+: um achado revolucionário.

Segundo, se postulamos que o exercício traz um benefício tão grande na mortalidade, deveríamos observar algum efeito mensurável desse exercício. No entanto, o estudo CHALLENGE não relatou quase nenhuma diferença entre os grupos nos parâmetros típicos de atividade física. Não houve diferenças no peso corporal, na circunferência da cintura ou no teste de caminhada de seis minutos — apenas uma distância 30 metros maior.

Terceiro, as curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença começam a se separar aos 12 meses, enquanto as curvas de mortalidade só divergem após quatro anos. Não sou oncolologista, mas uma diferença tão pequena na dose de exercício

(como demonstra a ausência de medidas objetivas) não é suficiente para reduzir as recorrências de câncer tão rapidamente. Esse achado sugere que a randomização foi subótima, o que não surpreende, considerando que o ensaio, ambicioso e complexo, levou 15 anos para completar o recrutamento dos participantes.

Quarto, a falta de adesão ao regime de exercícios torna a hipótese ainda menos plausível. Após três anos, quase metade dos pacientes designados ao grupo de exercício não completou o protocolo na esteira, e um terço não concluiu o teste de caminhada de seis minutos. Esses pacientes foram incluídos na análise por intenção de tratar, o que tende a reduzir as diferenças entre os grupos em termos de prática de exercício.

Quinto, originalmente os autores projetaram o ensaio para detectar diferenças em três anos. Para alcançar poder estatístico suficiente, seriam necessários 380 eventos. Devido ao recrutamento lento e a uma taxa de eventos menor do que a esperada, o prazo foi estendido para uma análise em cinco anos. Mesmo assim, houve muito menos eventos do que o necessário para o desfecho primário (224 versus 380). Isso reduz o poder estatístico e aumenta a possibilidade de falsos positivos — algo coerente com a inverossimilhança biológica. Além disso, as curvas de Kaplan-Meier mostram que a maior parte da separação ocorre após três anos. Um artigo mais sólido teria incluído os resultados pré-especificados aos três anos, que talvez não fossem significativos.

Sexto, embora as cinco primeiras preocupações se refiram à condução e ao desenho do estudo, há também o desafio inerente aos ensaios intervencionistas: oferecer níveis diferentes de atenção aos dois grupos. No CHALLENGE, o grupo de exercício estruturado recebeu uma quantidade extraordinária de acompanhamento, tanto para induzir mudanças comportamentais

quanto para incentivar a prática de exercício. Isso aumenta a probabilidade de viés de desempenho, como demonstram as grandes diferenças nos questionários de qualidade de vida.

Sétimo, há sérios desafios quanto à validade externa ou à generalização dos resultados do CHALLENGE. A dificuldade de recrutar participantes (o que levou 15 anos) evidencia a complexidade e a intensidade do programa comportamental e de exercícios. Os autores não informam quantos pacientes foram avaliados para, ao fim, recrutar esses 900. Suspeito que tenham sido muitos. Além disso, os participantes eram relativamente jovens (idade média de 61 anos), não obesos e com bom desempenho funcional basal. Mesmo que aceitemos os resultados como apresentados, eles só poderiam ser aplicados a uma fração dos pacientes com câncer de cólon.

O custo e as implicações para o sistema de saúde de adotar esse protocolo seriam enormes. Assim como os ensaios regulatórios de medicamentos ou dispositivos exigem múltiplos estudos positivos, deveríamos aplicar o mesmo critério ao CHALLENGE.

Foi um grande esforço. A história é encantadora. Mas o fato de gostarmos da conclusão não é motivo para deixar de pensar.

Referências

1. Courneya KS, Vardy JL, O'Callaghan CJ, Gill S, Friedenreich CM, Wong RKS, Dhillon HM, Coyle V, Chua NS, Jonker DJ, Beale PJ, Haider K, Tang PA, Bonaventura T, Wong R, Lim HJ, Burge ME, Hubay S, Sanatani M, Campbell KL, Arthuso FZ, Turner J, Meyer RM, Brundage M, O'Brien P, Tu D, Booth CM; CHALLENGE Investigators. Structured Exercise after Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2025 Jul 3;393(1):13-25. doi: 10.1056/NEJMoa2502760. Epub 2025 Jun 1. PMID: 40450658.

Ensaios para ampliar as indicações de tratamentos, sem contribuir para o avanço do conhecimento

(Trials That Attempt to Expand Treatment Indications but Do Not Increase Knowledge)

J Mandrola

Sensible Medicine, 13 de abril de 2025

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: incentivos inadequados em cardiologia; promoção de intervenções em saúde; Colégio Americano de Cardiologia

Minha última coluna está em theheart.org | Medscape Cardiology.

A primeira pergunta que faço ao analisar um estudo clínico é o seu propósito. Ou seja: ele foi realizado para resolver uma questão importante ou para promover uma intervenção?

Dois estudos apresentados na recente reunião do Colégio Americano de Cardiologia são excelentes exemplos dos incentivos inadequados que cercam a ciência médica.

Nesta coluna [1], escrita para médicos, analiso os ensaios DapaTAVI e STRIDE.

No estudo DapaTAVI [2], os pesquisadores randomizaram pacientes que receberam um implante de válvula aórtica transcaterter (TAVI ou TAVR, em inglês). Um grupo recebeu

dapagliflozina, um inibidor de SGLT2, enquanto o outro grupo recebeu o cuidado padrão (sem comprimido placebo).

Os pacientes submetidos à TAVI são idosos e apresentam múltiplas condições que predisõem ao acúmulo de líquido, o que exige tratamento com diuréticos.

Após um ano, 15% dos pacientes do grupo dapagliflozina apresentaram um evento do desfecho primário — morte ou insuficiência cardíaca (visita urgente ou hospitalização) —, frente a 20,1% no grupo controle. Essa taxa, 28% menor, atingiu significância estatística, resultando em uma vitória para a dapagliflozina, um inibidor de SGLT2.

Os problemas que tive com o ensaio foram:

- O grupo controle não recebeu comprimido placebo. Isso significa que pacientes e médicos conheciam a alocação do tratamento.

- O fator determinante do desfecho primário positivo não foi a morte, mas um evento de insuficiência cardíaca. Isso é um problema, pois é o médico quem decide que um paciente deve fazer uma “visita urgente” ou ser hospitalizado. O conhecimento do tratamento ao qual o paciente foi alocado pode enviesar a decisão. Por exemplo, uma opção para pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca é tomar em casa um comprimido adicional de diurético oral, o que não seria considerado evento nos desfechos.
- Outro problema com o uso de “hospitalização por insuficiência cardíaca” é que pacientes idosos podem ser internados por diversos motivos. Os autores não informam o total de hospitalizações, de modo que não podemos saber se a redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca reduz a carga para o sistema de saúde.

Entretanto, minha principal crítica se concentra na ideia básica do ensaio. Sabemos que os fármacos iSGLT2 são diuréticos bastante potentes, o que significa que removem líquido do corpo por meio dos rins.

Na coluna, sustento que poderíamos administrar um iSGLT2 a qualquer paciente após qualquer procedimento cardíaco e provavelmente reduziríamos eventos de insuficiência cardíaca. No estudo, havia sido feita uma TAVI, mas o fármaco poderia ser administrado após uma ablação, a colocação de stent ou uma cirurgia de bypass.

Portanto, o DapaTAVI não deveria ser utilizado para ampliar a indicação dos iSGLT2. Ainda assim, mais de 40 veículos de comunicação cobriram o ensaio, quase todos com manchetes positivas.

O ensaio STRIDE foi pior [3]. Tratou-se de um estudo patrocinado e conduzido pelos produtores de semaglutida, comparando semaglutida versus placebo em pacientes com doença arterial periférica com claudicação (dor muscular ao exercício por suprimento sanguíneo insuficiente).

O desfecho primário foi o tempo de caminhada em esteira. Como a maioria pode imaginar, o tempo de caminhada em esteira é altamente suscetível a treinamento e motivação. Quem nunca correu 400 metros a mais sob orientação? Quando se usa um desfecho desse tipo, o cegamento deve ser adequado — é um requisito obrigatório.

E aqui reside a falha fatal do estudo. Pacientes que tomam semaglutida muito provavelmente sabem que a estão tomando: perdem peso, sentem saciedade com facilidade e, frequentemente, náuseas.

A diferença no tempo de caminhada foi modesta — nem mesmo 30 metros a mais em comparação com placebo. Ainda assim, alcançou significância estatística, tornando o STRIDE um estudo

positivo e justificando sua publicação na influente revista LANCET.

O aumento no tempo de caminhada é semelhante ao do antigo genérico cilostazol. Mesmo assim, mais de 35 veículos cobriram o ensaio com manchetes positivas [4].

No entanto, o modesto aumento no tempo de exercício com semaglutida poderia dever-se ao efeito placebo. Uma forma de saber se houve quebra do cegamento em um ensaio seria um simples teste de cegamento. Isso não foi realizado no STRIDE.

Conclusão:

A prática baseada em evidências se apoia em ensaios clínicos. Elogio os pesquisadores que realizam ensaios. Contudo, entristece-me que estudos desenhados para serem positivos cheguem ao grande palco de um congresso e sejam publicados em revistas médicas importantes.

As causas subjacentes a esse problema são complexas. Uma delas é, sem dúvida, o interesse pelo lucro. O STRIDE é um bom exemplo de ensaio desenhado pela indústria para ampliar a indicação de seu fármaco. Na minha opinião, ele não chega a esse patamar.

O governo espanhol financiou o DapaTAVI. Neste caso, o problema subjacente consiste em realizar ensaios com resultados positivos. Apostaria alto que o DapaTAVI seria positivo. Quando, na realidade, ele traz apenas resultados moderadamente positivos para um desfecho subjetivo e propenso a vieses, a ciência médica não avança.

Não tenho solução para esse problema, salvo aguçar minhas habilidades de avaliação crítica para não me deixar enganar.

Referências

1. Johan Mandrolia. Little Learned From Trials That Are Positive by Design - Medscape - April 10, 2025. <https://www.medscape.com/viewarticle/little-learned-trials-are-positive-design-2025a10008jc>
2. Raposeiras-Roubin S, Amat-Santos IJ, Rossello X, González Ferreiro R et al, DapaTAVI Investigators. Dapagliflozin in Patients Undergoing Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med.* 2025 Apr 10;392(14):1396-1405. doi: 10.1056/NEJMoa2500366. Epub 2025 Mar 29. PMID: 40162639.
3. Bonaca, Marc P et al. Semaglutide and walking capacity in people with symptomatic peripheral artery disease and type 2 diabetes (STRIDE): a phase 3b, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, Volume 405, Issue 10489, 1580 – 1593.
4. Michael Walter. A practice-changing trial’: Semaglutide linked to key benefits for PAD patients with diabetes. *Cardiovascular Business*, March 29, 2025. <https://cardiovascularbusiness.com/topics/clinical/pharmaceuticals/semaglutide-peripheral-artery-disease-pad-diabetes>

Dúvidas sobre o ticagrelor: imprecisões surgem em estudos-chave do medicamento bilionário da AstraZeneca*(Ticagrelor doubts: inaccuracies uncovered in key studies for AstraZeneca's billion dollar drug)*

P Doshi

BMJ 2025;389:r1201 doi: [10.1136/bmj.r1201](https://doi.org/10.1136/bmj.r1201), 19 de Juno de 2025<https://www.bmj.com/content/389/bmj.r1201>Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)***Tags:** ticagrelor, imprecisões em estudos, AstraZeneca, fármaco bilionário, dúvidas sobre o ticagrelor**Resumo****O que descobrimos**

Neste ano, o medicamento cardiovascular bilionário ticagrelor (*Brilinta*, *Brilique*) será comercializado como genérico.

Em dezembro passado, uma investigação do *BMJ* revelou sérios problemas na integridade dos dados do emblemático ensaio PLATO [1], que envolveu 18.000 pacientes [2], levantando dúvidas sobre a suposta superioridade do fármaco em relação a concorrentes mais baratos.

Neste novo artigo, o *BMJ* ampliou a investigação, analisando dois estudos fundamentais sobre função plaquetária que, segundo a AstraZeneca, explicariam o sucesso do ticagrelor no tratamento da síndrome coronariana aguda. No entanto, foram encontradas falhas graves de informação, que colocam em questão tanto a aprovação do ticagrelor quanto seu uso clínico durante a última década.

Principais achados:

- Os resultados do desfecho primário de ambos os ensaios foram relatados incorretamente na revista *Circulation*;
- Mais de 60 das 282 leituras das máquinas de plaquetas usadas nos estudos não constavam nas bases de dados enviadas à FDA;
- Um pesquisador que participou ativamente do ensaio não foi listado como autor, enquanto outro, citado como autor, afirmou ao *BMJ* não ter participado;
- A maioria dos pesquisadores, incluindo o investigador principal, recusou entrevistas ou não pôde ser localizada.

Referência

1. Doshi P. Doubts over landmark heart drug trial: ticagrelor PLATO study. *BMJ*2024;387:q2550. doi:10.1136/bmj.q2550 <https://www.bmj.com/content/387/bmj.q2550>
2. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators; Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327

Nota de Salud y Fármacos. Um comentário publicado no *Medscape* [1] destaca que, após 15 anos de mercado, as versões genéricas do antiplaquetário ticagrelor estão prestes a ser lançadas. O medicamento foi promovido como mais rápido e eficaz que seu concorrente mais acessível, o clopidogrel (Plavix), tornando-se um dos maiores sucessos comerciais da AstraZeneca e sendo incorporado rapidamente às diretrizes de cardiologia em todo o mundo.

Além das críticas ao PLATO, Doshi analisou também os ensaios ONSET/OFFSET e RESPOND, publicados na revista *Circulation*, e documentou que:

- Os critérios primários de avaliação foram relatados de forma incorreta;
- A AstraZeneca não enviou todos os dados à FDA;
- Alguns centros de estudo podem não ter recebido treinamento adequado [1].

Doshi escreveu:

“Segundo os revisores da FDA, a agência concedeu aprovação em 2011 mesmo sem evidências favoráveis, e agora minhas investigações sobre PLATO, ONSET/OFFSET e RESPOND sugerem que até os dados apresentados à FDA e publicados no *NEJM* e *Circulation* não são confiáveis.”

Ele solicita, portanto, que a FDA reavalie a aprovação do ticagrelor [1].

Problemas de integridade dos dados:

- RESPOND: Avaliava se o ticagrelor poderia tornar responsivos os pacientes resistentes ao clopidogrel. Os resultados originais não foram estatisticamente significativos ($p=0,157$), mas foram publicados em *Circulation* como significativos ($p=0,005$) após uma mudança não declarada na definição do desfecho primário [1].
- ONSET/OFFSET: Relatou que o ticagrelor produziu uma inibição plaquetária mais rápida e intensa que o clopidogrel. No entanto, vários pacientes foram excluídos do análise, e os dados remanescentes foram apresentados como população por intenção de tratar. Além disso, foram utilizados dados transformados em uma análise não publicada [1].
- Doshi teve acesso a algumas leituras originais e constatou que mais de 60 das 282 medições não estavam nas bases enviadas à FDA. Nessas leituras, os níveis de atividade plaquetária eram significativamente mais altos do que os relatados em *Circulation*.
- O Dr. Victor Serebruany (Universidade Johns Hopkins), crítico do ticagrelor, declarou ao *BMJ* que a omissão dessas leituras mostra que o medicamento pode causar fortes oscilações de inibição plaquetária, aumentando o risco de trombose ou sangramento. Segundo ele, “Se os médicos soubessem o que ocorreu nesses ensaios, nunca teriam começado a usar ticagrelor.” [1]

Falhas no ensaio PLATO e possível viés de cegamento PLATO foi um ensaio global realizado em 43 países. Nos Estados Unidos, os centros foram supervisionados por contratantes independentes, e os pacientes tratados com ticagrelor tiveram piores resultados: risco 27% maior de eventos cardíacos graves em relação ao clopidogrel.

Já em países europeus como Hungria e Polônia, supervisionados diretamente pela AstraZeneca, os resultados favoreceram o ticagrelor [2].

Um comitê independente avaliava mortes e infartos. Doshi descobriu que 45 infartos foram adicionados ao grupo do clopidogrel, enquanto nenhum foi adicionado ao grupo do ticagrelor. Em 20 mortes, os avaliadores não chegaram a um consenso, e 17 ocorreram no grupo clopidogrel; em 6 casos, a classificação final foi alterada em favor do ticagrelor, sem justificativa. Esse padrão unilateral de alterações levanta a questão:

“O ensaio foi realmente cego?”

Embora o comitê de adjudicação devesse desconhecer a alocação dos pacientes, o viés a favor do ticagrelor sugere quebra do cegamento [2].

Histórico e críticas adicionais

O ticagrelor enfrentou resistência desde o início. Seu primeiro pedido de aprovação foi rejeitado pela FDA. O então diretor médico, Dr. Thomas Marciniak, classificou a submissão da AstraZeneca como:

“Uma das piores que já vi.”

Ele alertou que pacientes tratados com ticagrelor submetidos a intervenção coronariana percutânea precoce tiveram piores resultados do que os tratados com clopidogrel. Suas advertências, porém, foram ignoradas [2].

Em 2013, o medicamento foi alvo de investigação do Departamento de Justiça dos EUA, a pedido de Serebruany. O caso foi encerrado em 2014 sem medidas adicionais [1]. Por fim, uma revisão conduzida pelo Dr. Eric Bates (Universidade de Michigan), coautor das diretrizes americanas que recomendam o ticagrelor, concluiu que “O consenso clínico e o apoio das diretrizes ao ticagrelor em relação ao clopidogrel podem estar superestimados.”

Bates agora defende a revisão das diretrizes, especialmente quanto à recomendação do ticagrelor [1].

Referências

- Owens B. BMJ Investigation Finds More Concerns in Ticagrelor Trials. Medscape. June 20, 2025. <https://www.medscape.com/viewarticle/investigation-bmj-raises-more-concerns-about-ticagrelor-2025a1000gh3>
- Demasi, Maryanne. [Part 1: BMJ Investigation reveals serious flaws in trials of blockbuster anti-clotting drug](#) The anti-clotting drug ticagrelor was approved on flawed studies—and remains widely used today despite evidence of scientific misconduct and regulatory failure. Maryanne Demasi Substack, 6 de julho de 2025

Comitês de Ética em Pesquisa

Orientação prática para compreender as nuances da distribuição de benefícios e o que isso significa para os comitês de ética em pesquisa em saúde sul-africanos: Parte 1. (Practical guidance in understanding the nuance of benefit sharing and what this means for South African health research ethics committees: Part 1.)

L Prinsen

South African Journal of Bioethics and Law, 202518(1), e2814. DOI:10.7196.

<https://journals.co.za/doi/pdf/10.7196/SAJBL.2025.v18i1.2814> (livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: nuances da distribuição de benefícios, comitês de ética em pesquisa, saúde na África do Sul

Quando se realiza pesquisa em saúde, a distribuição de benefícios é um tema complexo e polêmico que apresenta desafios práticos.

Este artigo analisa a terminologia e o papel das diferentes partes interessadas em múltiplos níveis, trazendo perspectivas muito importantes para os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) sul-africanos. Explora a clareza terminológica necessária para definir “benefício” e “distribuição de benefícios”, especialmente segundo o marco conceitual sugerido pelo grupo DS-I Africa Law.

O artigo destaca deficiências significativas nas Diretrizes de Saúde do Departamento Nacional de Saúde, pois, ao tratar da distribuição de benefícios, carecem de especificidade, o que gera confusão regulatória. Além disso, analisa a relevância de quatro leis sul-africanas:

1. A Lei de Direitos de Propriedade Intelectual em Pesquisa e Desenvolvimento com Financiamento Público (The

- Intellectual Property Rights from Publicly Financed Research and Development Act – IPRA),
2. A Lei dos Conhecimentos Indígenas (Indigenous Knowledge Act – IKA),
3. A Lei Nacional de Gestão Ambiental: Biodiversidade (National Environmental Management: Biodiversity Act – NEMBA) e
4. A Lei Nacional de Saúde (National Health Act – NHA).

Cada uma dessas leis aborda a distribuição de benefícios em diferentes contextos. Esses marcos legislativos são discutidos para ajudar os CEPs a garantir a adoção de práticas éticas de distribuição de benefícios e para esclarecer a legalidade e aplicabilidade dessa distribuição.

Em conclusão, este artigo recomenda a implementação da terminologia e das distinções aqui apresentadas. O texto oferece uma explicação básica que pode ajudar os CEPs a lidar com as complexidades da distribuição de benefícios no contexto da pesquisa sul-africana.

Alemanha. **O comitê especializado de ética começa a funcionar** (*Specialized ethics committee begins work*)

Agencia Reguladora Alemana (BfArM), Comunicado de prensa, 30 de junio de 2025

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2025/pm08-2025.html?nn=470400>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: comitê especializado de ética, proteção de participantes em estudos, proteção de participantes em ensaios, Alemanha referência em pesquisa clínica, acesso oportuno a novos fármacos

O Comitê de Ética Especializado para Procedimentos Especiais entrará em funcionamento em 1º de julho. Isso representa um marco importante para a Lei de Pesquisa Médica e para a estratégia farmacêutica, que buscam fortalecer a pesquisa clínica na Alemanha.

O Comitê de Ética Especializado complementa os comitês de ética existentes, estabelecidos por legislação estadual, e será responsável pela avaliação ética de ensaios clínicos específicos, especialmente de procedimentos de grande complexidade. O escritório desse comitê independente está localizado no Instituto Federal de Medicamentos e Dispositivos Médicos (BfArM).

O objetivo do Comitê de Ética Especializado é garantir a proteção dos participantes desses estudos, ao mesmo tempo que agiliza os procedimentos e facilita o avanço científico. A partir de 1º de julho de 2025, o comitê será responsável pelas seguintes solicitações de aprovação de ensaios clínicos:

- Ensaios clínicos em que medicamentos novos são testados pela primeira vez em humanos,
- Ensaios clínicos com medicamentos de terapia avançada,
- Ensaios clínicos que envolvem o Grupo de Resposta a Emergências da Agência Europeia de Medicamentos (EMA),
- Ensaios clínicos que utilizam determinados tipos de protocolo (“estudos complexos” realizados segundo um protocolo mestre, por exemplo, estudos de plataforma, cesta ou guarda-chuva),
- Estudos de desempenho que utilizam um teste diagnóstico complementar para o uso seguro e eficaz de um medicamento complementar.

Interdisciplinar e independente

A comissão é interdisciplinar: seus 98 membros atuais trazem experiência médica, jurídica, ética e estatística. Também há representação de pessoas não especializadas. O Ministério Federal da Saúde, em consulta com o Ministério Federal de

Pesquisa, Tecnologia e Espaço e as principais autoridades sanitárias estaduais, nomeia os membros por um período de cinco anos.

Em sua primeira reunião, a comissão elegeu a Dra. Ulrike Artmeier-Brandt, anestesiológica, como presidente. Também foram eleitos como suplentes:

- Prof. Dr. Wolfgang Berdel (Hematologia e Oncologia)
- Prof. Dr. sc. med. Ulrich Fetzner (Cirurgia)
- Prof. Dr. Uwe Fuhr (Farmacologia Clínica)
- Prof. Dr. med. Sebastian Harder (Farmacologia Clínica)
- Prof. Dr. Martin Hellmich (Biometria / Estatística / Desenho Experimental)
- Prof. Dr. med. Martin Hildebrandt (Hematologia e Oncologia Interna, Medicina Transfusional)
- Prof. Dr. rer. biol. hum. Dr. med. Mahir Karakas, MBA (Medicina Interna / Cardiologia)
- Prof. Dr. phil. Dirk Lanzerath (Filosofia)

O trabalho da comissão é independente e voluntário. O órgão já adotou um regulamento interno que estabelece, entre outros pontos, os processos de tomada de decisão e a adesão à independência e à confidencialidade. A comissão recebe apoio organizacional de uma secretaria, localizada no BfArM. Componente importante da Lei de Pesquisa Médica.

A criação do Comitê de Ética Especializado implementa um elemento central da Lei de Pesquisa Médica. O objetivo da lei é fortalecer a Alemanha como polo de pesquisa clínica, reduzir a burocracia e agilizar os procedimentos, mantendo, ao mesmo tempo, os mais altos padrões éticos e científicos.

O comitê colabora estreitamente com outros comitês e instituições de ética. Isso não apenas melhora a qualidade da avaliação ética, mas também contribui para garantir que as terapias inovadoras cheguem aos pacientes com maior rapidez.

Para mais informações sobre a Comissão, visite:

www.bfarm.de/sekby

Políticas, Regulação, Registro e Divulgação de Resultados

CONSORT 2025: explicação e detalhamento: diretriz atualizada para a publicação de ensaios clínicos randomizados

(*CONSORT 2025 explanation and elaboration: updated guideline for reporting randomised trials*)

S Hopewell, AW Chan, GS Collins, et al.

BMJ. 2025;389:e081124. doi: 10.1136/bmj-2024-081124. PMID: 40228832; PMCID: PMC11995452.

<https://www.bmj.com/content/389/bmj-2024-081124> (*livre acesso em inglês*)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: relatórios de ensaios clínicos randomizados, CONSORT 2025, qualidade dos ensaios randomizados, qualidade dos ensaios clínicos randomizados

Resumo

A avaliação crítica da qualidade dos ensaios clínicos randomizados só é possível se o desenho, a condução, a análise e

os resultados forem relatados de forma completa e precisa. Sem uma comunicação transparente dos métodos e resultados, os leitores não poderão avaliar plenamente a confiabilidade e a validade das conclusões do estudo.

A declaração CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) tem como objetivo melhorar a qualidade da publicação e fornece um conjunto mínimo de itens que devem ser incluídos em um relatório de ensaio clínico randomizado. O CONSORT foi publicado pela primeira vez em 1996 e atualizado em 2001 e 2010.

O CONSORT é composto por uma lista de verificação com itens essenciais que devem constar nos relatórios de ensaios clínicos randomizados e por um diagrama que documenta o fluxo de participantes ao longo do estudo. A declaração CONSORT foi atualizada (CONSORT 2025) para refletir os avanços

metodológicos recentes e incorporar o feedback dos usuários finais, garantindo que continue adequada aos seus propósitos.

Neste documento, apresentamos a versão atualizada do CONSORT — explicação e detalhamento — que foi amplamente revisada e descreve a fundamentação científica e o raciocínio por trás de cada item da lista de verificação do CONSORT 2025, além de oferecer exemplos publicados de boas práticas de relato.

O objetivo é aprimorar o uso, a compreensão e a disseminação do CONSORT 2025, além de orientar autores sobre como melhorar a comunicação de seus ensaios e garantir que os relatórios sejam completos e transparentes.

Declaração SPIRIT 2025: Diretriz atualizada para protocolos de ensaios clínicos randomizados

(SPIRIT 2025 statement: Updated guideline for protocols of randomised trials)

AW Chan, I Boutron, S Hopewell, D Moher, et al.

PLoS Med. 2025;22(4):e1004589. DOI: 10.1371

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40294521/> (livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: ensaios clínicos randomizados, Declaração SPIRIT 2025, protocolos padrão, recomendações SPIRIT, Recomendações para Ensaios de Intervenção

Resumo

Importância: O protocolo de um ensaio clínico randomizado é a base para o planejamento, a condução, a publicação e a revisão externa do estudo. No entanto, os protocolos variam quanto à sua completude e frequentemente não abordam elementos-chave do desenho e da execução. A declaração SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) foi publicada pela primeira vez em 2013 como um guia para melhorar a completude dos protocolos de ensaios clínicos. Atualizações periódicas que incorporem as evidências mais recentes e as melhores práticas são necessárias para garantir que a orientação permaneça relevante para os usuários.

Objetivo: Atualizar sistematicamente as recomendações SPIRIT para os itens mínimos que devem ser abordados no protocolo de um ensaio clínico randomizado.

Desenho: Foi realizada uma revisão de escopo e desenvolvido um banco de dados específico do projeto, reunindo evidências empíricas e teóricas para gerar uma lista de possíveis alterações à lista de verificação SPIRIT 2013. Essa lista foi enriquecida com recomendações de autores principais de extensões existentes do SPIRIT/CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) — como Harms, Outcomes e Non-pharmacological Treatment — e de outras diretrizes de relato (TIDieR). As possíveis modificações foram avaliadas em uma pesquisa Delphi de três rodadas, seguida por uma reunião de consenso.

Achados: No total, 317 pessoas participaram do processo Delphi de consenso e 30 especialistas compareceram à reunião de

consenso. O processo resultou na adição de dois novos itens ao protocolo, na revisão de cinco itens, na exclusão/fusão de cinco itens e na integração de itens-chave de outras diretrizes de relato relevantes. As mudanças notáveis incluem uma nova seção sobre ciência aberta, ênfase adicional na avaliação de danos e na descrição das intervenções e comparadores, e um novo item sobre como pacientes e o público serão envolvidos no desenho, na condução e na publicação dos resultados do ensaio. A versão atualizada da declaração SPIRIT 2025 consiste em uma lista de verificação baseada em evidências com 34 itens mínimos a serem abordados em um protocolo de ensaio, acompanhada de um diagrama que ilustra o cronograma de inclusão, intervenções e avaliações dos participantes. Para facilitar a implementação, também foi desenvolvida uma versão expandida da lista SPIRIT 2025 e um documento complementar de explicação e detalhamento.

Conclusões e relevância: A ampla adoção e adesão à versão atualizada da declaração SPIRIT 2025 têm o potencial de aprimorar a transparência e a completude dos protocolos de ensaios clínicos, em benefício de pesquisadores, participantes, pacientes, financiadores, comitês de ética em pesquisa, periódicos, registros de ensaios, formuladores de políticas, órgãos reguladores e demais avaliadores.

Referência

- Hróbjartsson A, Boutron I, Hopewell S, Moher D, Schulz K F, Collins G S et al. SPIRIT 2025 explanation and elaboration: updated guideline for protocols of randomised trials. *BMJ* 2025; 389 :e081660 doi:10.1136/bmj-2024-081660 <https://www.bmj.com/content/389/bmj-2024-081660.long> (de livre acesso em inglês)

Relato de resultados resumidos em registros de ensaios clínicos: diretriz atualizada da OMS

(Reporting summary results in clinical trial registries: updated guidance from WHO)

An-Wen Chan et al.

The Lancet Global Health, Vol 13 (4), e759 - e768

[https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(24\)00514-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(24)00514-X/fulltext)

Traduzido por Salud y Fármacos, *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: publicação de resumos de resultados, ensaios clínicos, Diretriz OMS sobre resultados de ensaios

Resumo

A importância do registro público de ensaios clínicos e da divulgação de seus resultados em registros é amplamente reconhecida. Embora tenham sido feitos avanços significativos no registro de ensaios antes do recrutamento de participantes, a disponibilidade de resultados nesses registros ainda é incomum, apesar da ampliação das exigências legais e dos requisitos de financiadores — o que resulta em uma base de evidências incompleta e em desperdício evitável de recursos, especialmente no caso de ensaios não publicados.

Este artigo discute a justificativa para o relato de resultados resumidos em registros de ensaios clínicos, revisa o panorama

atual das políticas de registro e apresenta a nova diretriz da OMS para a divulgação de resultados nesses registros. A diretriz da OMS de 2025 foi elaborada após consultas com partes interessadas, incluindo pesquisadores, pacientes, patrocinadores, financiadores, órgãos reguladores, editores de periódicos, administradores de registros e o público.

A diretriz define oito itens mínimos essenciais para compreender e interpretar os resultados resumidos de todos os ensaios clínicos. A implementação da diretriz da OMS pelos registros, sua ampla adoção por pesquisadores e patrocinadores, e o endosso por financiadores, reguladores, legisladores, comitês de ética em pesquisa, organizações de pacientes e periódicos podem contribuir para ampliar a relevância dos ensaios clínicos para o conhecimento científico, o cuidado com os pacientes e as políticas de saúde.

Nova diretriz sobre a inclusão de pessoas grávidas e em período de amamentação em ensaios clínicos

(New guideline on inclusion of pregnant and breastfeeding individuals in clinical trials)

EMA, 4 de junho de 2025

<https://www.ema.europa.eu/en/news/new-guideline-inclusion-pregnant-breastfeeding-individuals-clinical-trials>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: pessoas grávidas, pessoas em período de amamentação, diretriz inclusiva da EMA para grávidas, mulheres em amamentação

As recomendações facilitarão o acesso a melhores informações sobre os benefícios e os riscos dos medicamentos nessa população.

A EMA publicou uma nova diretriz [1], submetida a consulta pública, que oferece recomendações sobre como incluir ou reter pessoas grávidas e em período de amamentação em ensaios clínicos. O objetivo é garantir que os desenvolvedores de medicamentos gerem dados clínicos robustos nessas populações, para que essas pessoas e os profissionais de saúde possam tomar decisões informadas e baseadas em evidências ao utilizar medicamentos.

Essa diretriz, desenvolvida conjuntamente por reguladores globais e desenvolvedores de medicamentos, por meio do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH), representa uma mudança de paradigma no desenvolvimento de medicamentos para gravidez e amamentação.

Destaca que, em princípio, deve-se considerar a inclusão de pessoas grávidas e em período de amamentação em ensaios clínicos com todos os medicamentos que possam ser utilizados por pessoas com potencial de engravidar. Estabelece os princípios e as condições que devem ser cumpridas para garantir

a segurança das participantes em ensaios clínicos, bem como de seus fetos e bebês.

Atualmente, costuma-se excluir pessoas grávidas e em período de amamentação dos ensaios clínicos, e aquelas que engravidam enquanto participam de um ensaio são, frequentemente, excluídas do estudo. Menos de 0,4% de todos os ensaios clínicos atualmente submetidos na UE incluem grávidas, e essa cifra se reduz a 0,1% no caso de mulheres em período de amamentação, segundo dados do Sistema de Informação de Ensaios Clínicos (CTIS).

Consequentemente, as bulas dos medicamentos costumam carecer de detalhes sobre os benefícios e riscos de um medicamento durante a gravidez e a amamentação, o que obriga pacientes e profissionais de saúde a tomar decisões terapêuticas sem contar com essa informação essencial. Isso pode levar a decisões terapêuticas inadequadas e a possíveis danos. Isso ocorre enquanto a grande maioria das grávidas toma medicamentos, por exemplo, devido a doenças crônicas, infecções ou complicações da gravidez. A situação é semelhante entre as mulheres em período de amamentação.

A diretriz descreve os princípios científicos e regulatórios, assim como as considerações éticas, para a inclusão de grávidas e mulheres em período de amamentação em ensaios clínicos, tanto antes quanto depois de receber a autorização de comercialização. Incentiva o planejamento proativo e a consulta precoce dos desenvolvedores de medicamentos com as autoridades reguladoras, para garantir a segurança e a eficácia dos tratamentos durante a gravidez e a amamentação.

A diretriz está aberta a consulta até 15 de setembro de 2025. Para enviar comentários, deve-se usar este modelo [2] e encaminhá-lo para ich@ema.europa.eu.

A EMA atualiza a diretriz para a publicação de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)

Tags: anonimización de los informes clínicos, medicamentos para uso humano, informar los resultados de los ensayos clínicos

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) publicou a versão 1.5 de sua diretriz para a divulgação de dados clínicos de medicamentos de uso humano, informa o *Regulatory Focus* [1].

A primeira política da EMA sobre a publicação de relatórios de ensaios clínicos data de 2015, e a diretriz destinada a facilitar a adesão da indústria a essas normas foi publicada em 2016. Esses documentos vêm sendo atualizados periodicamente, e em maio de 2025 foi publicada uma nova versão que esclarece pontos, reestrutura seções e incorpora mudanças para refletir os requisitos atuais [2].

A agência resumiu as alterações em um documento separado [3]. A EMA atualizou um capítulo sobre a anonimização dos relatórios clínicos, acrescentou referências à legislação vigente sobre proteção de dados e esclareceu que “a avaliação de riscos é a metodologia preferencial para alcançar a anonimização, preservando ao mesmo tempo a utilidade dos dados”. A EMA também esclareceu que qualquer texto escrito à mão é considerado dado pessoal e não deve ser divulgado.

ICH E20 – Desenhos adaptativos para ensaios clínicos – Diretriz científica (ICH E20 adaptive designs for clinical trials - Scientific guideline)

EMA, 30 de junho de 2025

<https://www.ema.europa.eu/en/ich-e20-adaptive-designs-clinical-trials-scientific-guideline>

Traduzido por Salud y Fármacos, *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: desenho de ensaios clínicos, desenho adaptativo de ensaios clínicos, modificações em ensaios clínicos

Este documento oferece orientações úteis para ensaios clínicos confirmatórios que planejam utilizar um desenho adaptativo, no contexto de seu programa geral de desenvolvimento, permitindo a realização de modificações predefinidas no desenho do estudo com base nos resultados de uma análise interina do ensaio em andamento.

Além disso, a diretriz analisa as oportunidades de uso da metodologia bayesiana. São solicitados comentários sobre outros exemplos em que a metodologia bayesiana possa ser aplicada, para que possam ser discutidos no contexto clínico em que será utilizada.

Comentário de Salud y Fármacos. Um comentário sobre essa diretriz publicado no *Regulatory Focus* [1] acrescenta que o desenho adaptativo é aquele que permite realizar modificações

Referência

1. EMA. ICH E21 Guideline on inclusion of pregnant and breastfeeding individuals in clinical trials – Scientific guideline. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e21-guideline-inclusion-pregnant-breastfeeding-individuals-clinical-trials-scientific-guideline>
2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/submission-comments-ich-guidelines_en.xlsx

Fonte Original

1. Nick Paul Taylor. EMA updates guidance on publishing clinical data on medicines for human use. *Regulatory Focus*, 22 de maio de 2025. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2025/5/euro-roundup-mhra-seeks-feedback-on-using-external>

Referências

2. EMA. External guidance on the implementation of the European Medicines Agency Policy 0070 on the publication of clinical data for medicinal products for human use. EMA, 14 de maio de 2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/external-guidance-implementation-european-medicines-agency-policy-publication-clinical-data-medicinal-products-human-use-version-15_en.pdf
3. EMA. Summary of changes to the ‘External guidance on the implementation of the European Medicines Agency policy on the publication of clinical data for medicinal products for human use’. EMA, 14 e maio de 2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/summary-changes-external-guidance-implementation-european-medicines-agency-policy-publication-clinical-data-medicinal-products-human-use-version-15_en.pdf

planejadas em um ou mais aspectos do estudo, a partir dos dados que vão sendo acumulados durante a condução de um ensaio clínico. A proposta inicial foi apresentada em novembro de 2019.

Segundo os defensores desse tipo de desenho, os estudos adaptativos permitem reduzir a exposição de pacientes a tratamentos inseguros ou ineficazes, economizar recursos do ensaio e acelerar o processo de desenvolvimento, garantindo ao mesmo tempo que os resultados possam oferecer evidências confiáveis para a tomada de decisões regulatórias.

Entre os desafios estão a complexidade e as incertezas associadas ao seu uso, já que planejar e avaliar um ensaio com desenho adaptativo pode ser mais trabalhoso e exigir mais tempo do que um estudo sem essas características.

A documentação que sustenta o estudo deve incluir a justificativa do desenho proposto, uma discussão de suas vantagens e

limitações em comparação com outras estratégias e uma descrição das adaptações previstas.

As informações apresentadas ao final do ensaio clínico devem detalhar como o desenho adaptativo foi implementado, incluindo o número e o momento das análises interinas, bem como uma avaliação de diversos aspectos da condução do estudo (como características basais, taxa de inclusão, adesão e retenção), e se esses fatores variaram de forma significativa antes e depois da análise interina.

Os patrocinadores também devem fornecer os registros das deliberações do comitê independente de monitoramento de dados, especialmente aquelas relacionadas a decisões de adaptação do protocolo.

A maioria dos patrocinadores cumpre os requisitos pós-comercialização

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)

Tags: requisitos pós-comercialização (RPC), compromissos pós-comercialização (CPC), patrocinadores de ensaios clínicos

De acordo com o último relatório anual da FDA [1], durante o ano fiscal de 2023, a maioria dos fabricantes de medicamentos e produtos biológicos cumpriu seus requisitos pós-comercialização (RPC) e compromissos pós-comercialização (CPC).

A FDA exige que os patrocinadores realizem estudos pós-comercialização (RPC) quando o medicamento apresenta um risco grave ou quando o produto não está devidamente rotulado para uso pediátrico, conforme determina a Lei de Equidade em Pesquisa Pediátrica (LEPP). A agência também pode exigir um RPC para verificar o efeito ou os benefícios clínicos de medicamentos aprovados por meio de aprovação acelerada, bem como nos casos em que a aprovação se baseia em dados de eficácia em animais, devido a preocupações éticas ou à impossibilidade de realizar ensaios de eficácia em humanos [2].

Um CPC é um estudo ou ensaio clínico pós-comercialização ao qual o solicitante se compromete formalmente por escrito, mas que não é exigido por lei ou regulamento [2].

O relatório da FDA [1] concluiu que a maioria dos RPC e CPC foi cumprida ou está progredindo conforme o planejado.

Os RPC e CPC são classificados como abertos ou encerrados e, adicionalmente, como dentro ou fora do prazo:

- Os RPC e CPC abertos são subdivididos em: pendentes, em andamento, atrasados, apresentados ou finalizados.
- Os RPC e CPC encerrados são classificados como: cumpridos ou dispensados.

A diretriz enfatiza que os patrocinadores devem interagir com as agências regulatórias durante a fase de planejamento para discutir os possíveis efeitos das adaptações sobre a condução do ensaio, o tipo de participantes a serem incluídos e a forma como os resultados serão interpretados ao final do estudo.

A diretriz completa (em inglês) pode ser consultada no link indicado no cabeçalho.

Fonte original:

1. Egllovitch. ICH releases E20 guideline to assist sponsors in designing adaptive clinical trials. Regulatory News. Jun 27, 2025. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2025/6/ich-releases-e20-guideline-to-assist-sponsors-in-d>

No ano fiscal de 2023, foram apresentadas 759 solicitações de comercialização de medicamentos (NDA) e de produtos biológicos (BLA), das quais 549 eram NDA. Entre essas, 82% dos RPC/CPC para medicamentos foram apresentados dentro do prazo, assim como 70% dos 210 RPC/CPC para BLA [2].

A FDA também informou que 70% dos RPC abertos estavam sendo conduzidos conforme o previsto, enquanto o restante não. No caso dos CPC, 78% avançaram conforme o planejado, enquanto 22% apresentaram atrasos [2].

Dos 1.098 RPC que estavam abertos no ano fiscal de 2023, 41% estavam relacionados a estudos de segurança, 23% a estudos exigidos pela LEPP, 5% a estudos de produtos que haviam recebido aprovação acelerada e 1% a produtos aprovados com base em estudos de eficácia em animais [2].

Em geral, cerca de 295 RPC são estabelecidos a cada ano, e a maioria é concluída, embora aproximadamente um quinto seja dispensado [2].

Referência

1. FDA. Report on the Performance of Drugs and Biologics Firms in Conducting Postmarketing Requirements and Commitments. Fiscal Year 2023 <https://www.fda.gov/media/186735/download?attachment>

Fonte Original

1. Joanne S. Egllovitch. FDA: Majority of applicants complied with postmarketing requirements, commitments. Regulatory News, 2 de junio de 2025 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2025/6/fda-majority-of-applicants-complied-with-postmarke>

FDA suspende novos ensaios clínicos que enviavam células de norte-americanos a laboratórios estrangeiros em países hostis para engenharia genética

(FDA Halts New Clinical Trials That Export Americans' Cells to Foreign Labs in Hostile Countries for Genetic Engineering)
Declaración de la FDA, 18 de junio de 2025

<https://www.nih.gov/about-nih/nih-director/statements/fda-halts-new-clinical-trials-export-americans-cells-foreign-labs-hostile-countries-genetic-engineering>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, *Boletín FÁrmacos: Agencias Reguladoras* 2025; 28 (3)

Tags: engenharia genética; ensaios clínicos suspensos pela FDA; suspensão do envio de células de norte-americanos; materiais biológicos em ensaios clínicos

“À luz das ações da FDA e de novas informações sobre as políticas questionáveis da Administração Biden, os NIH estão revisando ativamente todo o seu portfólio de pesquisa para determinar se algum ensaio clínico financiado com recursos federais utilizou a isenção emitida sob essa Administração, que permitiu o envio de materiais biológicos de norte-americanos ao exterior para modificação genética, em particular para entidades que operam em países considerados preocupantes”, declarou o diretor dos NIH, Dr. Jay Bhattacharya.

“Nosso objetivo é proteger os dados biológicos sensíveis dos norte-americanos, ao mesmo tempo em que continuamos apoiando a inovação que salva vidas de forma segura e digna da

confiança do público”, afirmou Bhattacharya. “Essa autorização excepcional criou um perigoso ponto cego na segurança de nossas pesquisas, colocando em risco a privacidade e a confiança dos participantes norte-americanos. Estamos avaliando a dimensão desse problema para garantir que os NIH não estejam financiando ensaios clínicos que comprometam a integridade dos dados, o consentimento dos pacientes ou a segurança nacional.”

Sobre os Institutos Nacionais de Saúde (NIH)

Os NIH (a agência nacional de pesquisa médica dos Estados Unidos) são compostos por 27 institutos e centros e fazem parte do Departamento de Saúde e Serviços Humanos (HHS). São a principal agência federal responsável por realizar e apoiar pesquisas médicas básicas, clínicas e translacionais, bem como por estudar as causas, tratamentos e curas de doenças comuns e raras. Para obter mais informações sobre os NIH e seus programas, visite www.nih.gov

Recrutamento, Consentimento Informado e Perspectivas dos Pacientes

As relações na pesquisa: perspectivas dos participantes sobre o consentimento para biobancos

(*The research relationship: participant perspectives on consent in biobanking*).

R Thompson, K Lyle, G Samuel, *et al.*

BMC Med Ethics 26, 47 (2025). <https://doi.org/10.1186/s12910-025-01199-0>

<https://link.springer.com/article/10.1186/s12910-025-01199-0> (livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2025; 3(4)

Tags: desafios na governança de biobancos, análise de dados populacionais, estudo de caso Biobanco do Reino Unido

Resumo

Antecedentes

Este artigo examina os desafios associados à governança de biobancos de grande escala. À medida que a coleta e a análise de dados em nível populacional são cada vez mais consideradas um caminho para novas compreensões sobre saúde e doença, os biobancos em larga escala tornam-se elementos essenciais da infraestrutura de pesquisa. No entanto, sua natureza longitudinal apresenta desafios de governança, especialmente em relação ao consentimento. Normalmente, os participantes concordam com atividades específicas no momento do recrutamento, mas as tecnologias em constante evolução dificultam antecipar futuras aplicações da pesquisa nesse momento. Utilizando um estudo de caso do Biobanco do Reino Unido, demonstramos como tentar conciliar novas atividades de pesquisa com consentimentos antigos pode levar à negligência de questões éticas críticas — particularmente no que se refere à forma como a atividade proposta se alinha à compreensão e às expectativas dos participantes em relação à pesquisa conduzida por biobancos.

Métodos

Realizamos grupos focais com participantes do Biobanco do Reino Unido, utilizando exercícios individuais e coletivos para explorar suas opiniões sobre o consentimento e sobre os diferentes tipos de pesquisa que poderiam ser realizados com suas amostras e dados.

Resultados

Nossas descobertas mostram que os participantes atribuem ao biobanco a responsabilidade pelas decisões relacionadas à pesquisa, em vez de buscar exercer controle por meio do consentimento. Eles percebem o consentimento não como um acordo único, mas como o “ato inicial” de uma relação de pesquisa contínua com o biobanco, que pode ser mantida por meio da comunicação.

Conclusões

Concentrar-se na relação contínua de pesquisa — e nas práticas que a sustentam — é mais importante do que a redação específica dos formulários de consentimento assinados durante o recrutamento. Argumentamos que essa abordagem será mais eficaz para atender às expectativas dos participantes, além de promover uma pesquisa ética.

Lacuna entre a pesquisa e o direito dos pacientes à informação completa e oportuna

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)

O acesso a informações genéticas relevantes pode significar a diferença entre prevenir uma doença ou enfrentá-la em seu estágio mais agressivo. Na Colômbia, o caso de uma mulher que descobriu tarde demais ser portadora de uma mutação BRCA1 revela as falhas ainda existentes na comunicação entre os ensaios clínicos e a atenção médica. O que poderia ter sido um alerta preventivo acabou se transformando em um diagnóstico de câncer metastático.

A participante havia sido incluída, em 2016, em um estudo de análise genética organizado por uma clínica privada em Bogotá. Segundo as orientações iniciais, caso fosse detectado algum achado relevante, a participante seria contatada. No entanto, isso não aconteceu. O resultado — um relatório com advertência clara sobre uma mutação patogênica — permaneceu sem comunicação efetiva durante anos, até que a própria paciente o recuperou posteriormente, quando já convivía com a doença.

A situação levanta questões críticas de fundo: qual é a responsabilidade de uma instituição de pesquisa diante de resultados que têm implicações médicas diretas e consequências graves caso não sejam comunicados e tratados em tempo hábil? Enquanto a clínica invoca cláusulas do consentimento informado para sustentar que seu dever era limitado, a paciente questiona a ausência de acompanhamento real e a violação de seu direito de conhecer informações determinantes para sua saúde e sua vida. O

que a pesquisa considerou apenas um dado adicional para seus objetivos, para ela representava a oportunidade de se antecipar à doença.

O caso também interpela o sistema científico internacional. O estudo do qual ela participou foi publicado em uma das revistas mais prestigiadas do mundo, ampliando a reputação de seus pesquisadores. No entanto, as voluntárias latino-americanas que contribuíram com suas amostras ficaram à margem dos benefícios práticos do conhecimento gerado.

A paradoxo é clara: enquanto os resultados circularam na esfera acadêmica global, a mulher que forneceu suas informações genéticas se sentiu tratada como uma fonte anônima de dados — e não como uma pessoa com direitos e com riscos genéticos identificados que poderiam ter salvado sua vida e sua saúde se tivessem sido tratados de maneira correta e oportuna.

A paciente resume com contundência: “*Os avanços da ciência também deveriam se traduzir em benefícios para quem participa, e não apenas em medalhas para os pesquisadores.*”

Fonte Original:

Palacios C. La Country me usó como conejillo. El Tiempo, 29 de agosto de 2025. <https://www.eltiempo.com/opinion/columnistas/la-country-me-uso-como-conejillo-3485283>

Riscos e benefícios de envolver jovens que vivem com HIV na pesquisa: perspectivas de jovens quenianos, cuidadores e especialistas no tema. (*Risks and benefits of engaging youth living with HIV in research: perspectives from Kenyan Youth, caregivers, and subject matter experts*)

Gillette E, Nyandiko W, Chory A, et al.

BMC Med Ethics 26, 63 (2025). <https://doi.org/10.1186/s12910-025-01225-1>

<https://link.springer.com/article/10.1186/s12910-025-01225-1> (*livre acesso em inglês*)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: pacientes HIV positivos, pesquisa qualitativa com jovens vivendo com HIV, proteção de jovens com HIV em pesquisa

Resumo**Antecedentes**

Envolver crianças e adolescentes (jovens) que vivem com HIV (JVS) na pesquisa é fundamental para o desenvolvimento de serviços e intervenções adequadas de cuidado em HIV. No entanto, essa população vulnerável pode não avaliar de forma adequada os riscos em relação aos benefícios ao participar de estudos, o que levanta uma preocupação ética. Pouco se sabe, entretanto, sobre como os JVS percebem esses riscos e benefícios. Para subsidiar políticas e procedimentos relacionados à pesquisa, buscamos compreender as perspectivas de jovens quenianos vivendo com HIV, de seus cuidadores e de especialistas no tema sobre os riscos e benefícios da participação em pesquisas, em um contexto de alta carga de infecção por HIV entre jovens.

Métodos

Foi realizada uma investigação qualitativa sobre a identificação, o recrutamento e a proteção de JVS (de 10 a 24 anos) em

pesquisas, utilizando entrevistas semiestruturadas com jovens que vivem com HIV e já participaram de estudos, seus cuidadores, jovens sem experiência prévia em pesquisa e outros especialistas. As entrevistas foram conduzidas nos centros de cuidado e pesquisa do programa AMPATH, no oeste do Quênia. As transcrições foram analisadas tematicamente, e temas emergentes foram derivados para caracterizar as perspectivas de cada grupo sobre os riscos e benefícios de envolver JVS em pesquisas.

Resultados

Foram entrevistados 40 jovens vivendo com HIV (50% mulheres; mediana de idade de 17,5 anos), 20 cuidadores (70% mulheres) e 39 especialistas [profissionais de saúde (N = 10), líderes comunitários (N = 10), membros de conselhos consultivos comunitários (N = 4), especialistas em Comitês de Ética em Pesquisa (N = 5), pesquisadores clínicos (N = 6), pesquisadores em ciências sociais (N = 4) e um especialista em laboratório (N = 1)]. Todos os grupos identificaram como riscos da participação em pesquisas: a divulgação acidental do status sorológico para HIV, o estigma e a discriminação, os riscos associados à coleta

de sangue, os efeitos sobre a saúde mental e a coerção relacionada à compensação oferecida pelo estudo.

Os benefícios foram agrupados em cinco categorias: clínicos, informativos, pessoais, futuros e comunitários ou familiares. Entre os benefícios relatados estavam o acesso a cuidados de saúde, o aprendizado sobre o HIV, o fortalecimento da esperança e do sentimento de comunidade, a melhoria do cuidado em HIV e a redução do estigma. Todos os grupos de participantes expressaram opiniões amplamente semelhantes; no entanto, os cuidadores foram o único grupo a identificar o uso indevido da

compensação como um risco, e os JVS mencionaram com menor frequência os benefícios clínicos.

Conclusão

Esses achados sugerem que os participantes costumam mencionar riscos e benefícios indiretos da participação em pesquisas; contudo, esses aspectos são frequentemente excluídos das diretrizes institucionais para documentação do consentimento. Os pesquisadores deveriam considerar a inclusão desses riscos e benefícios indiretos — como o risco de estigma ou o benefício de adquirir conhecimento e senso de comunidade — na documentação dos estudos.

Revisão do que dizem as diretrizes éticas de pesquisa sobre o pagamento a voluntários saudáveis

(Review of research ethics guidelines on payment of healthy volunteers)

N Hasler, T Henning, M Suleman.

Journal of Medical Ethics 2025. doi: 10.1136/jme-2024-110509

<https://jme.bmj.com/content/early/2025/06/16/jme-2024-110509-0>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2025; 3(4)

Tags: pagamento em pesquisa a voluntários saudáveis, debate ético sobre pagamentos em pesquisa, políticas de pagamento a participantes de ensaios clínicos

Resumo

Antecedentes: O pagamento de voluntários saudáveis em pesquisas médicas é uma prática comum, mas é objeto de intenso debate ético. Embora existam regulações destinadas a proteger os voluntários, essas normas variam entre os países. Poucos dados estão disponíveis sobre as diferenças entre países no que se refere às orientações sobre o pagamento de voluntários saudáveis em pesquisas médicas.

Métodos: Este estudo tem como objetivo analisar as diretrizes referentes ao pagamento de voluntários saudáveis em pesquisas médicas em diferentes países, identificar características comuns e diferenças, e avaliar se essas distinções são eticamente relevantes. Para isso, foram analisadas políticas e documentos de orientação sobre pagamento de participantes de pesquisas médicas em 11 países que apresentavam o maior número de ensaios clínicos registrados até 12 de dezembro de 2022.

Resultados: Foram identificadas 41 diretrizes que tratam do manejo de participantes de pesquisa. Destas, apenas seis mencionam explicitamente os voluntários saudáveis, e nenhuma delas tem caráter legalmente vinculante. Todos os documentos analisados carecem de detalhes e nenhum define termos-chave como “indução indevida”.

Conclusões: Os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) têm um papel fundamental na determinação do que constitui um pagamento aceitável, mas há pouca orientação disponível para apoiá-los. Isso lhes confere liberdade para tomar decisões específicas ao contexto, mas também gera variações na proteção dos participantes de pesquisa. Com base nesses achados, os autores fazem as seguintes recomendações:

- (1) Mais países precisam elaborar diretrizes que abordem o pagamento de voluntários saudáveis em pesquisas médicas.
- (2) Essas diretrizes devem incluir mais detalhes do que as atualmente disponíveis.
- (3) Os CEPs também necessitam de orientações para auxiliá-los nas decisões específicas de contexto relacionadas ao pagamento de participantes de pesquisa.

Genética revolucionaria, riesgos emergentes: avances y dilemas en la era de las terapias génicas

Salud y fármacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)

Tags: eventos adversos graves e inesperados que incluyen muertes relacionadas con terapias génicas, transparencia en el monitoreo post comercialización de terapias génicas, transparencia en la comunicación de eventos adversos en ensayos de terapias génicas

La investigación a partir del conocimiento de las bases genéticas de múltiples enfermedades está en expansión. La FDA ha aprobado 37 terapias génicas o celulares, y hay más de 2.000 ensayos clínicos con terapias génicas en curso a nivel internacional. Estos estudios abarcan terapias de reemplazo génico, oligonucleótidos antisentido (ASO por su sigla en inglés) y tecnologías de edición genética como CRISPR.

Si bien estas terapias han demostrado tener un impacto transformador en diversas enfermedades, particularmente en el

ámbito neurológico, también se ha documentado la aparición de eventos adversos graves e inesperados que incluyen muertes, lo que ha obligado a interrumpir o detener ensayos en distintas etapas de desarrollo.

En este contexto, el artículo de Bonkowsky, Rajan y Eichler [1], invita a reflexionar críticamente sobre la necesidad de establecer una cultura de transparencia en la comunicación de eventos adversos en los ensayos de terapias génicas. A diferencia de los tratamientos farmacológicos tradicionales, cuyos perfiles de riesgo son más conocidos y predecibles, las terapias génicas abren un terreno clínico y biológico inexplorado, donde tanto los efectos terapéuticos como las reacciones adversas pueden ser novedosos, impredecibles y, en algunos casos, severos.

Los autores advierten que, debido al carácter experimental y a menudo individualizado de estos tratamientos, así como al bajo número de pacientes incluidos en muchos estudios, los riesgos potenciales pueden no manifestarse hasta que un número mayor de personas haya recibido tratamiento.

En consecuencia, la falta de mecanismos eficaces y sistemáticos para compartir públicamente esta información representa un riesgo no solo para los participantes en ensayos futuros, sino también para la integridad del avance científico en el campo de la terapia génica.

El artículo hace un llamado a los investigadores, instituciones académicas, reguladores y empresas biotecnológicas a establecer normas éticas claras que prioricen la seguridad del paciente y el bien común. Se propone que la notificación oportuna y transparente de efectos adversos graves se convierta en una práctica estándar obligatoria, más allá de los intereses comerciales o reputacionales.

Este enfoque de transparencia es esencial para fortalecer la confianza pública, permitir el aprendizaje colectivo a partir de

experiencias previas y acelerar el desarrollo seguro y responsable de terapias génicas.

Este imperativo ético cobra especial relevancia en el ámbito de las enfermedades neurológicas, donde la urgencia terapéutica y la complejidad biológica exigen un enfoque aún más riguroso en la evaluación de riesgos.

La publicación en *JAMA Neurology* [1] subraya que solo a través de una colaboración abierta y comprometida con la transparencia será posible consolidar el potencial de la medicina genética como herramienta de transformación clínica, manteniendo al mismo tiempo los más altos estándares de ética, seguridad y responsabilidad científica.

Fonte Original:

1. Bonkowsky, J et al. An Imperative for Public Sharing of Adverse Events of Gene Therapy Trials. *JAMA Neurol* 2025;82;(5):429-430. Published Online: January 13, 2025. doi:10.1001/jamaneurol.2024.4671 <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/2828604>

Mortes e eventos adversos graves em alguns participantes de ensaios clínicos

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)

Tags: Rocket Pharmaceuticals, mortes em ensaios clínicos, síndrome de extravasamento capilar, terapia génica RP-A501, doença de Danon, transgene Lamp2b, microangiopatia trombótica (MAT), ensaio clínico RP-A601, tratamento da miocardiopatia arritmogênica associada à Plakofilina-2, vetor AAV (AAVrh74), Rapamune (sirolimo), Pfizer e GLP-1, Pfizer e danuglipron, Pfizer e antagonistas de GIP

Rocket Pharmaceuticals [1,2]. A empresa Rocket Pharmaceuticals estava testando sua terapia génica RP-A501, utilizando um vetor adenoassociado tipo 9 (AAV9), em pacientes com doença de Danon — uma condição resultante do enfraquecimento do músculo cardíaco. O composto RP-A501 foi desenvolvido para restaurar completamente a função cardíaca por meio da administração do transgene Lamp2b nas células cardíacas [1].

Esse ensaio de fase 2 estava sendo realizado com 12 pacientes. A empresa suspendeu o estudo após um paciente desenvolver complicações relacionadas à síndrome de extravasamento capilar cerca de uma semana após a infusão, notificando a FDA, que procedeu à suspensão temporária do ensaio [1]¹.

Na síndrome de extravasamento capilar, o líquido vaza dos vasos sanguíneos menores do corpo, o que pode provocar uma queda rápida da pressão arterial. O paciente faleceu após uma infecção sistêmica aguda, segundo a Rocket [2].

A empresa havia informado anteriormente que um dos dois primeiros pacientes com doença de Danon que receberam a dose

alta da terapia génica apresentou um episódio de microangiopatia trombótica (MAT) — uma complicação das terapias génicas virais que ocorre quando coágulos sanguíneos se formam em pequenos vasos. A biotecnológica então restringiu os critérios de inclusão do estudo para reduzir o risco dessa complicação [2].

A Rocket identificou a adição de um inibidor de C3 ao regime de pré-tratamento como uma possível causa do surgimento da síndrome de extravasamento capilar, tentando, assim, abordar a MAT [2].

A empresa acrescentou que não vê relação entre esse evento e seu outro ensaio clínico com o RP-A601 para o tratamento da miocardiopatia arritmogênica associada à Plakofilina-2, “já que utiliza um vetor AAV diferente (AAVrh74) e não inclui o inibidor de C3 em seu protocolo de imunossupressão” [1].

Um comentário sobre essa notícia, publicado na *Statnews* [3], recorda que, nos últimos seis anos, mais de meia dúzia de pacientes faleceram após receber terapias génicas — frequentemente, embora nem sempre, devido a uma resposta imunológica perigosa aos bilhões ou quatrilhões de vírus utilizados para transportar novos genes às células. Essas mortes levaram os pesquisadores a reavaliar alguns tratamentos, buscar vetores virais novos e mais específicos, e encontrar maneiras de mitigar as respostas imunológicas com outros medicamentos.

Pfizer e as GLP-1. A Pfizer anunciou que interromperia o desenvolvimento do danuglipron, seu medicamento experimental

¹ A finales de agosto de 2025, la FDA levantó la suspensión. Sin embargo, se han introducido cambios al protocolo: se ha interrumpido el uso del inhibidor del complemento C3 y, el régimen inmunomodulador

que se utilizará en el ensayo está diseñado para reflejar lo administrado a la cohorte pediátrica del estudio de fase I. Esto incluye el uso de Rapamune (*sirolimus*), *rituximab* y *esteroides*.

da classe GLP-1, de administração oral duas vezes ao dia, destinado ao tratamento da obesidade, concentrando seus esforços em outro fármaco com um mecanismo de ação distinto (um antagonista de GIP) [4].

A Pfizer informou que um voluntário assintomático que participava dos ensaios clínicos com danuglipron apresentou uma possível lesão hepática induzida por fármacos, que se resolveu após a suspensão do medicamento. Após revisar todos os dados clínicos e consultar as autoridades regulatórias, a empresa decidiu interromper a pesquisa [4].

O ensaio clínico da Pfizer com outra formulação oral de GLP-1 de administração única diária havia sido suspenso em junho de 2023, também devido a elevações de certas enzimas hepáticas. Em julho do mesmo ano, a empresa anunciou que realizaria mais testes com o danuglipron, mas não chegou a iniciar um amplo estudo de fase 3, necessário para solicitar a aprovação regulatória.

A companhia acrescentou que a frequência de elevação das enzimas hepáticas observada no banco de dados de segurança do danuglipron, com 1.400 participantes, era semelhante à de outros medicamentos da mesma classe.

Parece que a Pfizer pode continuar estudando a eficácia do danuglipron em combinação com o antagonista de GIP que está atualmente desenvolvendo.

Referências

1. La FDA suspende un ensayo de Rocket Pharma con terapia génica por fallecimiento de un participante. Diario Médico, 29 de mayo de 2025 <https://www.diariomedico.com/medicina/empresas/fda-suspende-ensayo-rocket-pharma-terapia-genica-fallecimiento-participante.html>
2. Kyle LaHucik, Lei Lei Wu. Updated: Patient dies in Rocket gene therapy trial, which is put on clinical hold by FDA. Endpoints, 27 de mayo de 2025 <https://endpoints.news/patient-dies-in-rocket-gene-therapy-trial-on-clinical-hold-by-fda/>
3. Mast J. Participant in Rocket Pharmaceuticals gene therapy study dies. The company did not disclose the age of the person, who had enrolled in the Danon disease trial. Statnews, May 27, 2025 <https://www.statnews.com/2025/05/27/rocket-pharmaceuticals-danon-disease-gene-therapy-patient-death/>
4. Herper M. Pfizer to discontinue its GLP-1 pill for obesity due to liver toxicity. CEO previously said the company is 'determined' to be in obesity. Statnews, April 14, 2025 <https://www.statnews.com/2025/04/14/pfizer-discontinue-danuglipron-glp-1-obesity-liver-toxicity/>

Gestão dos Ensaios Clínicos, Metodologia, Custos e Conflitos de Interesse

Princípios da Common Sense Oncology para o desenho, a análise e a divulgação dos resultados de ensaios clínicos randomizados de fase 3.

(Common Sense Oncology principles for the design, analysis, and reporting of phase 3 randomised clinical trials)

B Gyawali et al.

The Lancet Oncology, 2025;26 (2): e80 - e89

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(24\)00451-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(24)00451-0/abstract) (livre acesso em inglês, tras registro)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: *Common Sense Oncology*, ensaios oncológicos de fase 3, benefícios de ensaios clínicos para pessoas com câncer

Resumo

A iniciativa *Common Sense Oncology* (CSO) prioriza tratamentos que ofereçam benefícios clínicos reais e significativos para pessoas com câncer. Neste artigo, são descritos os princípios da CSO, cujo objetivo é aprimorar o desenho, a análise e a apresentação dos relatórios de ensaios clínicos randomizados, controlados e de fase 3 que avaliam tratamentos oncológicos. Esses princípios incluem:

1. O tratamento do grupo controle deve corresponder ao melhor padrão de cuidado disponível no momento da realização do estudo.
2. O desfecho primário preferencial é a sobrevida global ou um substituto validado.
3. Deve-se fornecer uma medida **absoluta** do benefício, como a diferença na mediana da sobrevida global entre os grupos ou a proporção de pacientes vivos em um momento pré-especificado.
4. A qualidade de vida relacionada à saúde deve ser, no mínimo, um desfecho secundário.
5. A toxicidade deve ser descrita de forma objetiva, evitando linguagem subjetiva que minimize sua gravidade.

6. Os ensaios devem ser planejados para demonstrar ou descartar diferenças clinicamente significativas nos resultados, e não apenas diferenças estatisticamente significativas.
7. A censura deve ser detalhada e análises de sensibilidade devem ser conduzidas para determinar seus possíveis efeitos.
8. Pacientes do grupo controle que apresentarem progressão da doença devem ter acesso a tratamentos experimentais que comprovadamente melhorem a sobrevida global em estágios posteriores, com financiamento garantido pelo patrocinador.
9. Os relatórios dos ensaios clínicos devem incluir um resumo em linguagem acessível ao público leigo.

Os autores incluem listas de verificação para orientar a adesão a esses princípios. Ao promover essa adesão, a CSO busca garantir que os ensaios clínicos produzam resultados cientificamente robustos e clinicamente relevantes para os pacientes.

Lista de verificação para o desenho de ECR que avaliam novas terapias sistêmicas contra o câncer

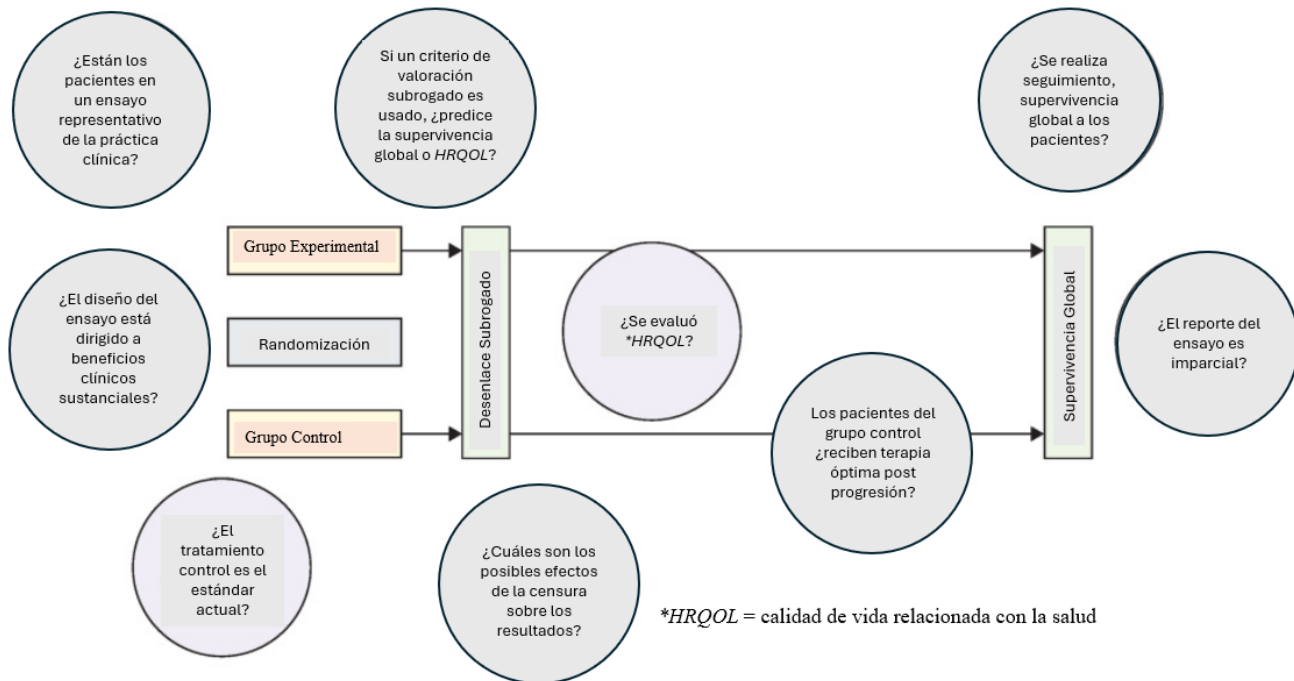
- O grupo controle deve receber o melhor tratamento padrão disponível no momento do início do ensaio.
- Os critérios de elegibilidade não devem ser excessivamente restritivos, de modo a facilitar a aplicabilidade dos resultados à prática clínica real.

- O desfecho primário preferencial para a maioria dos ECR é a sobrevida global; se for utilizado um desfecho substituto, deve haver evidência de que ele pode representar adequadamente a sobrevida global ou a qualidade de vida relacionada à saúde (HRQOL ou CVRS).
- O tamanho da amostra e o desenho estatístico dos ECR devem ser baseados na capacidade de demonstrar ou descartar diferenças que atendam a limiares de benefício significativo, como os definidos pela Escala de Magnitude do Benefício Clínico da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (*European Society for Medical Oncology's Magnitude of Clinical Benefit Scale*). Ensaios que não alcancem esses critérios devem ser relatados como ensaios sem benefício clínico significativo.
- ECR que avaliam tratamentos oncológicos devem incluir uma medida validada de qualidade de vida relacionada à saúde, pelo menos como desfecho secundário.
- Os participantes devem ser acompanhados por tempo suficiente para avaliar a sobrevida global, independentemente do desfecho primário. Durante o ensaio, deve-se solicitar permissão aos pacientes para continuar coletando informações sobre tratamento e sobrevida após o encerramento formal do estudo.

- A toxicidade deve ser avaliada de forma objetiva, incluindo interrupções ou suspensões de tratamento, toxicidades crônicas de baixo grau e toxicidades temporárias; recomenda-se que os pacientes relatem diretamente os eventos adversos.
- Devem ser adotadas medidas para minimizar perdas e desistências durante o acompanhamento. No momento do recrutamento, deve-se solicitar permissão aos participantes para obter informações sobre seu estado de saúde, mesmo que não sigam integralmente o protocolo.
- O protocolo deve descrever as análises de sensibilidade planejadas para avaliar o possível impacto da censura nos resultados do ensaio.
- Qualquer análise de subgrupos baseada em biomarcadores deve ser definida previamente no protocolo.
- Ensaios que avaliem tratamentos precoces que já tenham demonstrado melhora na sobrevida global em pacientes com doença avançada devem oferecer esse tratamento aos participantes do grupo controle quando houver progressão da doença (desde que clinicamente apropriado), com financiamento assegurado pelo patrocinador.

Figura: Preguntas relacionadas con el diseño y la presentación de informes de ensayos controlados y aleatorizados.

(Figura adaptada por ISDB de Gyawali y colegas)



Fonte: Traduzido pela equipe editorial de Saúde y Fármacos a partir da Figura: *Questions relating to the design and reporting of randomized controlled trials*, adaptada pela ISDB de Gyawali y colegas.

Lista de verificação para a apresentação de relatórios de ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliam terapias sistêmicas.

- **O resumo deve conter:**
 - Uma definição explícita do desfecho primário.
 - A razão de risco (*hazard ratio*) para o tempo até o evento —

tanto para o desfecho primário quanto para a sobrevida global — com intervalos de confiança (IC) e uma medida do benefício absoluto, mesmo que os dados de sobrevida global ainda sejam imaturos.

- Um resumo objetivo da toxicidade de grau 3 a 5, do tempo vivido com toxicidade crônica e das interrupções de tratamento, sem o uso de termos subjetivos que minimizem a toxicidade.

– Uma declaração sobre o impacto na qualidade de vida relacionada à saúde (CVRS).

• **Deve ser incluído um resumo dos principais resultados em linguagem acessível para os pacientes.**

• **A seção de métodos deve conter:**

– Uma declaração sobre como os pacientes ou o público participaram do desenho e da aprovação do estudo.

– A justificativa do tratamento do grupo controle, que deve corresponder ao padrão de cuidado vigente.

– A justificativa do desfecho primário e, se não for a sobrevida global, evidência de que ele pode ser utilizado como substituto da sobrevida global ou da CVRS.

– A base estatística para o cálculo do tamanho da amostra e para a determinação do nível de benefício que o ensaio foi planejado para detectar ou descartar, considerando o poder estatístico previsto.

– Estratégias para reduzir perdas e censuras de participantes.

– Planos de cruzamento e informações sobre a obrigatoriedade de permitir que os pacientes do grupo controle recebam o tratamento experimental, incluindo a fonte de financiamento dessa etapa.

– Critérios para análise interina e para interrupção precoce do ensaio, indicando que estudos paliativos só devem ser interrompidos antecipadamente se houver melhora definitiva na sobrevida global.

• **A seção de resultados deve conter:**

– Curvas de tempo até o evento, tanto para o desfecho primário

quanto para a sobrevida global (caso não seja o desfecho primário), com o número de pacientes em risco e o número de censurados apresentados abaixo das curvas.

– Uma medida absoluta do benefício.

– Motivos de abandono e censura, com análise de sensibilidade para avaliar os possíveis efeitos sobre o desfecho principal (essa análise pode ser incluída em um apêndice on-line).

– Número de pacientes do grupo controle que passaram a receber o tratamento experimental após a progressão da doença e os tratamentos recebidos após a progressão para todos os pacientes.

– Avaliação objetiva da toxicidade, sendo recomendada a inclusão de uma avaliação feita pelos próprios pacientes.

– Declaração sobre se o ensaio atende ao critério pré-planejado de benefício da *Escala de Magnitude do Benefício Clínica* da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (*European Society for Medical Oncology's Magnitude of Clinical Benefit Scale*), com a observação de que, caso contrário, os resultados devem ser considerados negativos, independentemente do valor de *p*.

– Inclusão da toxicidade temporária, especialmente quando a mediana esperada de sobrevida global for inferior a 12 meses.

• **A seção de discussão deve conter:**

– Um resumo dos principais resultados.

– Para uma avaliação integral de riscos e benefícios, todos os tipos de toxicidade devem ser discutidos (por exemplo, física, financeira e relacionada ao tempo).

• Desencoraja-se a redação do manuscrito por redatores médicos empregados ou contratados pelo patrocinador.

Análise de custos do ensaio clínico TB-PRACTECAL que avaliou novos regimes de tratamento da tuberculose
(*Cost analysis of the TB-PRACTECAL clinical trial on novel tuberculosis treatment regimens*)

Gotham D, Martin M, Barber MJ, Kazounis E, Batts C, Scourse R, et al.

PLOS Glob Public Health 2025;5(4): e0003759. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0003759> (livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2025; 3(4)

Tags: ensaio clínico TB-PRACTECAL, tratamento da tuberculose, tratamento anti-TB, tratamento antituberculoso

Resumo

Os ensaios clínicos são geralmente a etapa mais cara do desenvolvimento farmacêutico. No entanto, é raro que os custos detalhados de cada ensaio clínico sejam divulgados publicamente. Médicos Sem Fronteiras (MSF) patrocinou um ensaio clínico randomizado e controlado de fase 2b-3 (TB-PRACTECAL), que identificou um novo regime de tratamento para a tuberculose farmacorresistente.

O objetivo deste estudo foi analisar os custos de um ensaio clínico pivotal realizado em sistemas de saúde com recursos relativamente limitados e demonstrar a viabilidade de relatar publicamente os custos dos ensaios clínicos.

Os custos do ensaio TB-PRACTECAL foram analisados a partir dos registros contábeis da MSF. Os valores foram desagregados por categoria, ano e centro do ensaio. O custo total do TB-PRACTECAL foi de €33,9 milhões, com um custo médio por paciente de €61.460.

Do total de custos, 26% corresponderam a atividades centrais (por exemplo, planejamento e gestão do ensaio), 72% a atividades realizadas nos locais de implementação e 2% não puderam ser categorizados.

Entre os custos dos centros de pesquisa, os pagamentos de pessoal foram os mais elevados (43%), seguidos pelos serviços diagnósticos externos (11%), medicamentos (9%) e outros insumos médicos (7%). As diferenças de custos entre os locais do estudo refletiram as variações na infraestrutura existente em

cada centro e nas adaptações necessárias para a execução do ensaio.

Uma revisão de estudos anteriores mostrou uma ampla faixa de estimativas de custos para ensaios clínicos — variando entre US\$ 7 milhões e US\$ 221 milhões por ensaio para estudos farmacêuticos de fase 2 e 3.

Quase todas as estimativas anteriores derivam de relatórios da indústria que não são padronizados nem auditáveis. Até onde se sabe, este é o primeiro estudo publicado que apresenta uma análise abrangente e detalhada dos gastos diretos de um ensaio clínico específico, incluindo o detalhamento completo de custos.

O problema com os ensaios clínicos pragmáticos (*The problema with pragmatic trials*)

J. Mandrola

Sensible Medicine, 26 de mayo de 2025

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: ensaios pragmáticos, ensaios restritivos, desempenho de tratamentos, ensaio clínico A2B, dexmedetomidina, clonidina e propofol, realidade dos resultados

O estudo da semana explora os desafios de extrair conhecimento quando os ensaios procuram imitar o mundo ruidoso da prática clínica.

Hoje falamos sobre o ambiente e os procedimentos de um ensaio clínico, e sobre como esses fatores influenciam a aplicação dos resultados aos pacientes.

Considere dois extremos: em um ensaio clínico, os pacientes devem permanecer rigorosamente no tratamento ao qual foram designados, sem desvios; no outro, permite-se ampla liberdade clínica e o cruzamento entre tratamentos. Este último é chamado de ensaio clínico pragmático. No entanto, é importante observar que o pragmatismo não é dicotômico — todos os ensaios clínicos apresentam diferentes graus de pragmatismo.

Mas, para efeito de ilustração, consideraremos aqui os extremos: altamente restritivo versus altamente pragmático.

O ensaio clínico restritivo permite avaliar com clareza o desempenho dos tratamentos. A desvantagem é que ele não reflete a realidade da prática médica. Já a vantagem do ensaio pragmático é que, ao imitar a prática clínica, seus resultados são mais generalizáveis. A desvantagem, porém, é que a liberdade clínica e o cruzamento entre tratamentos introduzem confusão, dificultando a distinção dos efeitos reais de cada intervenção.

A revista *JAMA* publicou o ensaio clínico A2B, que comparou três fármacos usados na sedação de pacientes intubados em UTI [1,2]. Não é preciso ser médico intensivista para aprender com este estudo.

Informações básicas: pacientes conectados a respiradores precisam de algum tipo de sedação. Diversos medicamentos podem ser utilizados, e há debate sobre qual é o melhor. O mais usado é o propofol, conhecido por sua aparência leitosa.

O custo de €34 milhões do TB-PRACTECAL incluiu investimentos em infraestrutura para a realização de ensaios clínicos, a complexidade de administrar seis centros em três sistemas de saúde distintos e despesas médicas incomuns em ensaios clínicos padrão.

Uma maior transparência sobre os custos de desenvolvimento de medicamentos pode subsidiar as negociações sobre preços e é um elemento fundamental para o desenho e a implementação de sistemas de pesquisa e desenvolvimento biomédico mais equitativos.

O propofol, contudo, tem desvantagens. Por isso, uma equipe liderada por pesquisadores de Edimburgo, Escócia, planejou uma comparação tripla entre dexmedetomidina, clonidina e propofol. A dexmedetomidina e a clonidina são sedativos baseados em agonistas dos receptores adrenérgicos α_2 (você talvez conheça a dexmedetomidina pelo nome comercial Precedex).

Foram incluídos pouco mais de 1.400 pacientes que deveriam permanecer intubados por mais de um dia.

Os procedimentos do ensaio foram um ponto-chave. O estudo foi aberto, e os médicos ajustaram as doses de acordo com o nível de sedação necessário. Permitiu-se o uso adicional de propofol nos grupos tratados com agonistas α_2 , conforme julgamento clínico. Os protocolos de extubação seguiram diretrizes do ensaio, mas, novamente, os médicos usaram seu próprio critério.

O desfecho primário foi o tempo desde a randomização até a extubação bem-sucedida. Os desfechos secundários incluíram mortalidade em 6 meses, qualidade da sedação, taxas de delírio e eventos cardíacos. A hipótese inicial era que os fármacos não baseados em propofol reduziram o tempo até a extubação.

Resultados:

Em resumo, não houve diferenças significativas no desfecho primário (tempo até a extubação) em comparação com o propofol. O tempo médio até a extubação bem-sucedida foi ligeiramente menor nos grupos que receberam agonistas α_2 , mas sem significância estatística.

- HR para dexmedetomidina versus propofol: 1,09 (IC 95%: 0,96–1,25; $p = 0,20$).

- HR para clonidina versus propofol: 1,05 (IC 95%: 0,95–1,17; $p = 0,34$).

Não houve interações significativas entre os subgrupos pré-definidos.

Resultados secundários relevantes:

- A agitação foi 54% mais frequente com dexmedetomidina do que com propofol (HR: 1,54; IC 95%: 1,2–2,0) e 55% mais

frequente com clonidina (HR: 1,55; IC 95%: 1,2–2,0).

- A bradicardia também foi mais comum com dexmedetomidina (RR: 1,62; IC 95%: 1,4–1,9) e clonidina (RR: 1,58; IC 95%: 1,3–1,9).
- A mortalidade em 6 meses foi semelhante entre os três grupos.

Conclusão dos autores:

Em pacientes críticos, nem a dexmedetomidina nem a clonidina foram superiores ao propofol para reduzir o tempo até a extubação bem-sucedida.

Comentários:

Se você é médico de UTI — ou apenas um paciente bem informado —, qual seria a conclusão deste estudo?

Poderia dizer: “Está provado. Continuemos com o propofol de sempre.” Os agonistas α_2 não funcionaram melhor, e, além disso, a qualidade da sedação foi pior sem propofol.

Por outro lado, poderia concluir que, como não houve diferença significativa, qualquer uma das três opções é aceitável.

A principal tensão — e o motivo pelo qual o estudo merece destaque — está no seu caráter altamente pragmático.

Primeiro, o estudo foi aberto, o que é importante: médicos podem tratar os pacientes de maneira diferente quando sabem qual medicamento estão administrando. Isso pode afetar, por exemplo, a decisão de extubação (o desfecho principal).

Segundo, os pacientes tratados com dexmedetomidina e clonidina puderam receber propofol adicional para alcançar sedação adequada — e mais de 75% desses pacientes o receberam em doses baixas. Clinicamente, isso é aceitável; metodologicamente, contudo, complica a interpretação, pois os agonistas α_2 só reduzem o tempo de extubação se permitirem sedação mais leve e menor depressão respiratória.

Percebe o problema?

Diferenças entre as populações de ensaios clínicos e as populações das bulas aprovadas de novos medicamentos nos Estados Unidos e na Europa (2012–2023): um estudo transversal (*Differences Between Trial Populations and Approved Label Populations of New Drugs in the United States and Europe (2012 to 2023): A Cross-Sectional Study*).

KN Vokinger, M Serra-Burriel, CEG Glaus, L Welti, JS Ross, AS Kesselheim

Ann Intern Med. 2025 Jul 8. doi: 10.7326/ANNALS-24-03242. Epub ahead of print. PMID: 40623311.

<https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/ANNALS-24-03242>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)*

Tags: aprovação de medicamentos, bula de medicamentos EUA vs. Europa, ficha técnica de fármacos

Resumo

Antecedentes:

Os medicamentos são aprovados quando seus benefícios superam os riscos, com base nos resultados dos ensaios clínicos. No entanto, ainda não está claro com que frequência as agências reguladoras extrapolam ou restringem a aprovação em relação à população estudada nos ensaios.

Objetivo:

Analisar as diferenças nas características dos pacientes incluídos entre as populações dos ensaios clínicos e as populações indicadas nas bulas aprovadas nos Estados Unidos, União Europeia (UE) e Suíça para novos medicamentos.

O desenho aberto é realmente desafiador, pois aceita diferenças no comportamento clínico. No entanto, é praticamente impossível cegar 1.400 pacientes em uma UTI quando um medicamento é branco e leitoso e os outros são transparentes. Assim, o ensaio é conduzido, aceitando-se o ruído.

Da mesma forma, os protocolos de sedação que permitem o cruzamento de fármacos são tolerados porque imitam a prática real e facilitam o recrutamento. Se fosse dito aos pacientes (e médicos) que não haveria possibilidade de trocar de tratamento, talvez ninguém aceitasse participar. Portanto, faz-se o ensaio pragmático — e aceita-se a confusão.

No final, como observador externo, não estou certo de que tenhamos uma resposta definitiva. Acredito que o bom e velho propofol continua funcionando muito bem.

Como escrevem os editorialistas, talvez não obtenhamos uma resposta clara simplesmente porque ela não existe. Talvez não haja um único agente sedativo ideal — e talvez devêssemos aceitar que o melhor protocolo de sedação depende de médicos experientes que saibam combinar os fármacos conforme cada situação.

De certo modo, gosto dessa conclusão. Mas não saberíamos disso sem o ensaio A2B.

Parabéns à equipe de Edimburgo!

Referências

1. Qian ET, Rice TW. The Search for the Single Best Sedative. *JAMA.* 2025;334(1):26–28. doi:10.1001/jama.2025.7359
2. Walsh TS, Parker RA, Aitken LM, et al; A2B Trial Investigators. Dexmedetomidine- or clonidine-based sedation compared with propofol in critically ill patients: the A2B randomized clinical trial. *JAMA.* Published online May 19, 2025. doi:10.1001/jama.2025.7200

Desenho do estudo:

Estudo transversal.

Contexto:

Foram incluídos todos os novos medicamentos aprovados pelas três agências entre 2012 e 2023, comparando-se as populações dos ensaios clínicos com as populações das bulas aprovadas.

Pacientes:

Foram analisados dados agregados e anonimizados dos pacientes incluídos nos ensaios clínicos e nas informações das bulas aprovadas.

Medidas:

Foram comparados os critérios de elegibilidade das populações

dos ensaios clínicos e das bulas aprovadas nos Estados Unidos, UE e Suíça, considerando cinco categorias: idade, subtipo de doença, gravidade da doença, condição clínica (fitness) e tratamento prévio. Modelos de regressão linear foram aplicados, e determinaram-se as proporções de avaliações mais amplas e mais restritivas.

Resultados:

Foram incluídos 263 medicamentos (278 indicações) na coorte do estudo. De modo geral, as populações descritas nas bulas aprovadas eram mais amplas que as populações dos ensaios clínicos — e essa diferença foi mais acentuada nos Estados Unidos do que na UE e na Suíça.

A condição clínica (fitness) foi a variável com maior divergência: 276 indicações aprovadas (99,3% [IC 95%, 99,2%–99,4%]) nos Estados Unidos e na UE, e 275 (98,9% [IC 95%, 98,8%–99,0%]) na Suíça. Em seguida, vieram as diferenças na gravidade da doença, observadas em 143 indicações (51% [IC

95%, 49%–54%]) nos Estados Unidos, 119 (43% [IC 95%, 40%–46%]) na UE e 111 (40% [IC 95%, 37%–43%]) na Suíça.

Limitação:

Os relatórios sobre os critérios de elegibilidade dos ensaios clínicos careciam de uniformidade.

Conclusão:

São indicados ensaios clínicos pós-aprovação e vigilância para medicamentos cuja população-alvo foi ampliada após a aprovação, a fim de garantir segurança e eficácia para subpopulações de pacientes que não foram incluídas nos estudos originais.

Fonte de financiamento principal:

Kaiser Permanente Institute of Health Policy; Swiss National Science Foundation (SNSF).

Estratégias para analisar os resultados de ensaios clínicos randomizados globais

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(4)

Tags: aprovação regulatória do ticagrelor, inibição da agregação plaquetária, integridade dos dados de ensaios clínicos randomizados

Como já informamos neste boletim, Doshi questionou a integridade dos dados de dois ensaios clínicos randomizados que utilizaram desfechos substitutos e serviram para respaldar a aprovação regulatória do ticagrelor. Além disso, os participantes do estudo apresentavam doença coronariana estável, enquanto o ticagrelor é utilizado em pacientes com síndrome coronariana aguda, e o valor do marcador substituto utilizado nos ensaios — a inibição da agregação plaquetária — continua incerto.

Brophy [1] utiliza o exemplo dos ensaios com ticagrelor para propor o uso de modelos estatísticos hierárquicos na análise dos resultados de ensaios clínicos multicêntricos.

Os modelos estatísticos desempenham um papel muito importante na tomada de decisões científicas e, embora geralmente sejam apresentados como ferramentas neutras, ocultam suposições fortes — muitas vezes não declaradas, não atendidas e irreais — que podem influenciar de forma decisiva as conclusões.

Segundo Brophy [1], o ensaio PLATO é um bom exemplo. A razão de risco estimada de 0,84 ($p < 0,001$), que reguladores e médicos em âmbito global interpretaram como prova conclusiva da superioridade do ticagrelor, depende em grande medida das suposições ocultas no modelo estatístico escolhido.

O PLATO foi analisado usando um modelo agrupado que assumiu riscos basais e efeitos do tratamento constantes entre diferentes centros de pesquisa, países e regiões — uma suposição improvável, dado que o cuidado pós-infarto do miocárdio é, sem dúvida, diferente nos 43 países participantes. Ignorar quaisquer fatores sistemáticos no nível do centro de pesquisa e do país resultará em intervalos de confiança falsamente precisos e acarreta maior risco de fazer afirmações falsas de benefício.

Por outro lado, um modelo estatístico que analise cada subgrupo regional como se fossem entidades separadas — um modelo não agrupado —, como o subgrupo dos EUA (HR = 1,27; IC 95%: 0,92 a 1,75), é um desperdício, pois exclui a maior parte dos dados dos pacientes randomizados. Esta foi a dificuldade enfrentada pela FDA, que inicialmente rejeitou e depois aprovou o ticagrelor sem que houvesse mudanças na base de dados.

Para solucionar esse problema, Brophy propõe o uso de um terceiro modelo estatístico: a regressão hierárquica. No metanálise hierárquica bayesiana com agrupamento parcial, os efeitos estimados dos estudos individuais se aproximam da média global com maior precisão ou, de forma mais geral, de uma predição baseada nas características de cada centro e país. No entanto, a estimativa agrupada da razão de risco média — ou da razão de risco para um novo estudo hipotético que possa ser realizado — terá uma margem de incerteza mais ampla, refletindo as variações adicionais agora reconhecidas entre regiões ou países.

A metanálise hierárquica do PLATO resulta em uma estimativa agrupada (HR = 0,90; 0,72 a 1,10) com incerteza suficiente para concluir que é necessário confirmar o sinal do ticagrelor em estudos posteriores, especialmente em pacientes dos EUA. Um segundo estudo não foi realizado nos EUA. Além disso, ensaios randomizados posteriores com ticagrelor não mostraram qualquer benefício. As evidências mais recentes sustentam a interpretação mais cautelosa do modelo hierárquico do PLATO e, em menor medida, a superioridade do ticagrelor quando se utiliza o modelo agrupado.

O modelo estatístico utilizado influencia como os dados afetam a aprovação regulatória, a aprovação de diretrizes de diagnóstico e tratamento e a tomada de decisões clínicas. Acreditamos que regressões hierárquicas oferecem estimativas mais robustas e fornecem uma explicação mais completa e transparente da incerteza. Portanto, recomendamos que se tornem o padrão para ensaios randomizados multicêntricos, especialmente quando os

dados agregados foram coletados em sistemas de saúde heterogêneos.

Embora os pesquisadores possam optar por rejeitar um modelo hierárquico específico para um ensaio multinacional, deve haver consenso de que, quando as conclusões diferem drasticamente conforme a escolha do modelo estatístico, os dados dificilmente podem ser considerados robustos e é preciso exigir a replicação dos resultados.

Em uma era em que os ensaios globais moldam a prática geral, é essencial garantir a confiabilidade tanto da integridade dos dados quanto dos modelos estatísticos que os acompanham. É preciso analisar criticamente os modelos estatísticos, com a mesma minúcia dedicada aos dados que eles pretendem resumir.

Referência

1. Brophy J M, Gelman A. Rethinking approaches to analysis of global randomised controlled trials *BMJ* 2025; 389 :r1273
doi:10.1136/bmj.r1273
<https://www.bmj.com/content/389/bmj.r1273.long>