

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 4, Número 1, Fevereiro 2026



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

Gianni Tognoni, Itália
José Humberto Duque, Colombia
Juan Erviti, España
Sergio Gonorazky, Argentina
Tom Jefferson, Italia

Correspondentes

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

Equipe de Tradutores

Fernando Hellmann

Webmaster

People Walking

Editores Associados

Albín Chaves, Costa Rica
José Humberto Duque, Colombia
Carlos Durán, Ecuador
Juan Erviti, España
Eduardo Espinoza, El Salvador
Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Duilio Fuentes, Perú
Adriane Fugh-Berman, EE UU
Volnei Garrafa, Brasil
Sergio Gonorazky, Argentina
Ricardo Martínez, Argentina
Peter Maybarduk, EE UU
Luis Carlos Saíz, España
Juan Carlos Tealdi, Argentina
Federico Tobar, Kenia
Claudia Vaca, Colombia

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.18423051

Índice

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2026; 4 (1)

Ferramentas Úteis

Uma ferramenta da Organização Mundial da Saúde para avaliar sistemas de supervisão ética da pesquisa
Carl H Coleman, Alireza Khadem, John C Reeder, Hiiti B Sillo, Rogerio Gasparb y Andreas Reis

1

Ensaio Clínicos e Ética

Soluções para a lacuna entre o escrutínio feito pela FDA e o que dizem as publicações de ensaios clínicos
Salud y Fármacos

1

Falta de registro, descontinuação e não publicação de ensaios randomizados: uma revisão sistemática
B. Speich, A Taji Heravi, C.M. Schönenberger et al.

2

Integração da ética da pesquisa em emergências de saúde pública: preparação, resposta e recuperação
Centro Ethox, Universidad de Oxford 2025

3

EUA: Testemunhos do cerco à comunidade científica após a paralisação de ensaios financiados pelo NIH
Salud y Fármacos

4

Ensaio Clínicos Questionados

Como tornar um ensaio “positivo”? Lições do ensaio PSMAfore
D. Develtere

5

Controverso “Estudo 329” sobre Paxil recebe expressão de preocupação após crítico processar a editora
Alicia Gallegos

7

Comitês de Ética em Pesquisa

O histórico poder da indústria farmacêutica sobre os comitês de ética
Salud y Fármacos

8

Enquadrando a compensação financeira por pesquisa em um marco de risco distinto
Jill A. Fisher

9

Políticas, Regulação, Registro e Difusão de Resultados

Europa. Comissão lança nova estratégia para fazer da Europa um líder mundial no domínio das ciências da vida até 2030

Comisión Europea, 1 de julio de 2025

10

Europa. Novas metas para ensaios clínicos na Europa
European Medicines Agency, 23 de setembro de 2025

10

Europa. O ecossistema de ensaios clínicos exige reformas urgentes
Salud y Fármacos

11

Argentina. Nova normativa sobre Boas Práticas Clínicas para estudos de farmacologia clínica
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), 9 de outubro de 2025

12

Brasil. Regulamentação da Lei de pesquisa clínica no Brasil
Salud y Fármacos

13

EUA A FDA anuncia a disponibilidade de um rascunho de guia para a indústria intitulado E20 Desenhos adaptativos para ensaios clínicos.

U. S. Food and Drug Administration, 9 de Setembro del 2025

14

México. A COFEPRIS fortalece a regulação de ensaios clínicos com a emissão de 16 guias de eficácia do ICH
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 24 de setembro de 2025

14

Reino Unido. **Evaluación de la introducción de un enfoque proporcional al riesgo para los ensayos clínicos, por parte de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios: un análisis de 4.617 solicitudes evaluadas entre setembro de 2023 y agosto de 2024**

A.Manfrin, K. Lee, C. Cacou, J. Pound, A. Harnden, J. Raine, M. Pirmohamed 15

O Reino Unido fortalece o investimento e moderniza seu sistema de gestão de ensaios clínicos

Salud y Fármacos 15

Recrutamento, Consentimento Informado e Perspectivas dos Pacientes

EUA. Superando lacunas éticas na pesquisa com dispositivos digitais de saúde: um marco para o consentimento informado alinhado às diretrizes do NIH

R.R Alifia, M. Sadeghi, M. Eluru, et al. 16

A viabilidade de disseminação decorre de um consentimento informado robusto

K. E. Hauschildt 16

Reflexões sobre um princípio da ética em pesquisa: Tom Beauchamp, especificação moral e dispensas do consentimento informado

S. Morain, L. Gelinas, D. Wendler, P.P. O'Rourke, E. Largent. 17

Morre uma criança que participava de um ensaio clínico de terapia gênica

Salud y Fármacos 17

Morte associada ao ALLO-647 no ensaio pivotal ALPHA3

Salud y Fármacos 18

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

Declaración TARGET: Informar con transparencia estudios observacionales diseñados para imitar un ensayo clínico ideal

A.G. Cashin, H.J. Hansford, M.A. Hernán et al. 18

OMS lança o Fórum Global de Ensaios Clínicos

Organización Mundial de la Salud, 7 de outubro de 2025 19

Os participantes em ensaios clínicos diferem daqueles que utilizarão o medicamento

Salud y Fármacos 20

Novos desenhos de ensaios clínicos.

Salud y Fármacos 20

Relação benefício–risco dos medicamentos

Fundación Femeba 21

O excesso de confiança da equipe de pesquisa favorece erros evitáveis nos ensaios

Salud y Fármacos 22

Abordagens para a avaliação da sobrevida global em ensaios clínicos oncológicos

U.S. Food and Drug Administration, 18 de Agosto de 2025 23

Edad de los pacientes en ensayos clínicos presentados a la FDA frente a la edad promedio de los pacientes con cáncer

A. Haslam y V. Prasad 23

Ferramentas Úteis

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

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

Carl H Coleman, Alireza Khadem, John C Reeder, Hiiti B Sillo, Rogerio Gasparb y Andreas Reis.

Bull World Health Organ 2025;103, pag 403–409 doi:

<http://dx.doi.org/10.2471/BLT.24.292219>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2026; 4 (1)

Tags: supervisão ética em pesquisa, comitês de ética em pesquisa, governança em saúde, indicadores e avaliação de qualidade, OMS (Organização Mundial da Saúde), pesquisa multinacional.

Resumo

Embora a maioria dos países disponha de sistemas de supervisão ética para pesquisas relacionadas à saúde envolvendo participantes humanos, mecanismos para avaliar a qualidade desses sistemas não são utilizados regularmente, particularmente em contextos de baixos recursos.

Para suprir essa lacuna, a unidade de Fortalecimento dos Sistemas Regulatórios, Regulação e Segurança e a unidade de Ética e Governança em Saúde da Organização Mundial da Saúde (OMS) lançaram recentemente uma ferramenta para aferição comparativa (benchmarking) da supervisão ética de pesquisas relacionadas à saúde envolvendo participantes humanos.

A ferramenta oferece um conjunto simples, de fácil mensuração, de indicadores para avaliar a qualidade dos sistemas de supervisão ética da pesquisa, sem a necessidade de investir grande quantidade de recursos. A ferramenta compreende 48 indicadores, divididos em três áreas: (i) o contexto nacional; (ii) os comitês de ética em pesquisa; e (iii) as instituições que realizam pesquisas relacionadas

à saúde envolvendo seres humanos, como centros médicos acadêmicos.

Os indicadores relativos ao contexto nacional destinam-se a ser avaliados em uma única avaliação aplicável ao país como um todo, ao passo que os indicadores relativos aos comitês de ética em pesquisa e às instituições de pesquisa são avaliados entidade por entidade.

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

Comitês de ética em pesquisa ou instituições também podem utilizar, por iniciativa própria, a ferramenta da OMS como parte de um processo de melhoria da qualidade.

A OMS está trabalhando com parceiros globais para disseminar a ferramenta e apoiar sua implementação global. Espera-se que o uso disseminado da ferramenta fortaleça a coerência de políticas na supervisão ética e facilite a pesquisa multinacional.

Ensaios Clínicos e Ética

Soluções para a lacuna entre o escrutínio feito pela FDA e o que dizem as publicações de ensaios clínicos

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2026; 4 (1)

Tags: integridade da ciência, divulgação de dados primários, olaparibe, sotorasibe e ciltacabtagene autoleucel, falhas metodológicas dos ensaios.

Os debates recentes sobre a transparência em ensaios clínicos revelam uma preocupação central: médicos e a comunidade científica recebem informações incompletas quando dependem apenas de artigos publicados [1].

Especialistas em regulação e ética sustentam que a FDA identifica riscos, vieses e falhas metodológicas que não constam em muitos relatos acadêmicos e publicações em periódicos científicos. Os achados de ensaios clínicos influenciam diretrizes de prática clínica, o exercício médico e decisões terapêuticas [2].

Embora os processos de revisão por pares geralmente sejam rigorosos, os revisores frequentemente baseiam suas avaliações em dados secundários divulgados por autores e patrocinadores, o que os coloca em posição de grande vulnerabilidade, especialmente em ensaios clínicos patrocinados pela indústria farmacêutica, uma vez

que nem sempre apresentam os resultados de forma equilibrada [2].

O Dr. Aaron Kesselheim, professor da Faculdade de Medicina de Harvard e diretor do Programa de Regulação, Terapêutica e Direito do Hospital Brigham and Women's, propõe que a FDA publique os resultados de suas revisões de dados primários e as análises apresentadas nas reuniões dos comitês consultivos da FDA em plataformas acadêmicas, para reduzir essa importante lacuna de informação [1]. No entanto, o Dr. Kesselheim duvida que a agência consiga adotar essa proposta valiosa diante dos drásticos cortes de pessoal, das restrições orçamentárias e da redução no número de reuniões de comitês consultivos externos que foram anunciados.

Da Escola de Medicina de Yale, o Dr. Joseph Ross reforça a importância de divulgar as revisões independentes da FDA porque, em sua avaliação, essas análises contêm informações que, por vezes, contradizem ou matizam as narrativas das empresas. Contudo, o Dr. Ross adverte que as farmacêuticas não entregam suas bases de dados com a expectativa de que a agência as publique em periódicos científicos. Ross propõe que a Biblioteca

Nacional de Medicina indexe as revisões regulatórias, de modo que qualquer busca sobre um medicamento redirecione diretamente às avaliações da FDA.

Pesquisadores do Centro Nacional do Câncer da China fortalecem esse argumento com exemplos concretos. Eles compararam as publicações dos ensaios com as revisões regulatórias de três fármacos analisados pelo Comitê Consultivo de Medicamentos Oncológicos (ODAC, na sigla em inglês *Oncologic Drugs Advisory Committee*). Os casos avaliados dizem respeito aos fármacos olaparibe, sotorasibe e ciltacabtagene autoleucel, para os quais a FDA detectou sinais de risco, vieses de desenho e problemas de execução que não apareceram nos artigos revisados por pares.

Entre os problemas, inclui-se a heterogeneidade da população que participou do ensaio de olaparibe, em que foram identificados possíveis piores desfechos em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração sem variante BRCA.

No caso do sotorasibe, os pesquisadores documentaram desistências assimétricas, releituras radiológicas que alteraram os resultados provisórios de sobrevida livre de progressão, possível uso inadequado do procedimento de confirmação de progressão radiológica — com impacto nos resultados do estudo —, cruzamentos precoces e avaliações de imagem que favoreceram o grupo tratado com sotorasibe.

Quanto à reunião do ODAC sobre a terapia ciltacabtagene autoleucel, os pesquisadores destacaram vários problemas não identificados nos estudos publicados em periódicos científicos, entre eles uma taxa mais elevada de eventos adversos que levaram à morte nos 90 dias após o início do tratamento e uma tendência de

redução da sobrevida global nos primeiros 10 meses após o tratamento.

Os autores assinalam que esses padrões não representam incidentes isolados e destacam que diversos ensaios atingem seus desfechos principais, mas exibem deficiências que só emergem quando a FDA analisa os dados primários. Os pesquisadores concluem que a revisão por pares é necessária, porém insuficiente para avaliar a complexidade metodológica de estudos pivotais.

Diante desse cenário, os pesquisadores recomendam que periódicos científicos exijam a publicação dos dados primários dos ensaios confirmatórios e que reguladores difundam ativamente suas avaliações independentes. Além disso, consideram que médicos devem revisar sistematicamente as opiniões regulatórias, pois oferecem um escrutínio mais profundo do que o processo editorial tradicional.

Em sua análise final, o Dr. Kesselheim considera que “o próximo passo lógico” é publicar as avaliações regulatórias independentes para fortalecer a integridade científica e a tomada de decisões clínicas

Referências:

1. Craven, J. Experts recommend increased visibility for regulatory analysis of primary clinical trial data. *Regulatory News*, 22 de Setembro de 2025. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2025/9/experts-recommend-increased-visibility-for-regulat>
2. Jiang N, Yang Z, Li N. Improving Clinical Decisions Through Primary Trial Data Review—The Regulatory Lens. *JAMA Oncol*. 2025;11(11):1283–1284. doi:10.1001/jamaoncol.2025.3532. <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2839130>

Falta de registro, descontinuação e não publicação de ensaios randomizados: uma revisão sistemática

(*Nonregistration, Discontinuation, and Nonpublication of Randomized Trials: A systematic review*)

Speich B, Taji Heravi A, Schönenberger CM, et al.

JAMA Netw Open. 2025;8(9):e2524440. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.24440

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2838495>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2026; 4 (1)

Tags: informar os resultados dos ensaios clínicos, frequência de interrupções de ensaios clínicos, falta de recrutamento em ensaios clínicos.

Postos-chave

Pergunta: Qual porcentagem dos ensaios clínicos randomizados (ECRs) não está registrada, foi descontinuada prematuramente ou não foi publicada?

Achados: Esta revisão sistemática, que avaliou 347 ECRs com aprovação ética em 2016 no Reino Unido, Suíça, Alemanha e Canadá, constatou que 5,8% não estavam registrados, 31,1% foram descontinuados (predominantemente por baixo recrutamento) e 20,5% não disponibilizaram resultados. ECRs patrocinados pela indústria tiveram melhor desempenho do que ECRs não patrocinados pela indústria na disponibilização de resultados (frequentemente por meio de registros de ensaios), e ECRs patrocinados pela indústria tiveram menor probabilidade de serem descontinuados devido ao baixo recrutamento. Significado Os resultados deste estudo sugerem que são necessárias ações para melhorar as boas práticas e a transparência

em ECRs, particularmente entre ensaios não patrocinados pela indústria.

Resumo

Importância Trabalhos anteriores constataram que 25% a 30% dos ensaios clínicos randomizados (ECRs) com protocolos aprovados em 2012 ou entre 2000 e 2003 foram descontinuados prematuramente, mais comumente devido ao recrutamento inadequado de participantes. Para minimizar o desperdício de pesquisa, os ECRs devem ser registrados e seus resultados devem ser disponibilizados.

Objetivos: Avaliar o destino de ECRs aprovados por comitês de ética em 2016 em termos de não registro, descontinuação e não publicação, e examinar características dos ECRs associadas à descontinuação por baixo recrutamento e à não publicação dos resultados dos ECRs.

Revisão das evidências Como um projeto pré-especificado do estudo Adherence to SPIRIT Recommendations (ASPIRE), esta revisão sistemática teve acesso a 347 protocolos de ECRs

aprovados em 2016 por comitês de ética em pesquisa no Reino Unido, Suíça, Alemanha e Canadá. ECRs elegíveis foram definidos como estudos prospectivos que alocam participantes aleatoriamente a intervenções para estudar efeitos sobre desfechos de saúde. Foram excluídos ECRs que nunca começaram, estavam em andamento no momento do acompanhamento, eram duplicados ou foram rotulados como estudos piloto, de viabilidade ou ensaios de fase 1. Características-chave dos ensaios foram extraídas dos protocolos aprovados. Em julho de 2024, pares de revisores buscaram sistematicamente registros de ensaios e publicações de resultados. Quando o status de um deles era incerto, o comitê de ética correspondente ou o pesquisador principal foi contatado para esclarecimentos.

Resultados: Dos 347 ECRs incluídos, 20 (5,8%) não estavam registrados, 108 (31,1%) foram descontinuados, mais frequentemente por baixo recrutamento (49 [45,4%]), e 276 (79,5%) tornaram seus resultados publicamente disponíveis. Resultados de ensaios patrocinados pela indústria estavam

disponíveis com maior frequência do que os de ensaios não patrocinados pela indústria (166 de 181 [92,3%] vs 110 de 166 [66,3%]). Essa diferença foi atribuída a uma maior prevalência de ensaios patrocinados pela indústria que relataram resultados em registros de ensaios (153 de 181 [84,5%]) em comparação com ECRs não industriais (17 de 166 [10,2%]). A regressão logística multivariável indicou que ensaios patrocinados pela indústria foram descontinuados com menor frequência por baixo recrutamento do que ECRs não patrocinados pela indústria (razão de chances ajustada, 0,32 [IC 95%, 0,15–0,71]).

Conclusões e relevância: Os achados desta revisão sistemática indicaram que o não registro, a descontinuação prematura por baixo recrutamento e a não publicação de resultados de ECRs permaneceram desafios importantes, especialmente para ensaios não patrocinados pela indústria. Para mitigar esses desafios, devem ser consideradas e avaliadas empiricamente exigências aplicadas por financiadores e comitês de ética, também levando em conta obrigações legais.

Integração da ética da pesquisa em emergências de saúde pública: preparação, resposta e recuperação

(Ethical integration of research in public health emergencies: preparation, response and recovery)

Centro Ethox, Universidad de Oxford 2025

<https://www.gov.uk/government/publications/ethical-integration-of-research-in-public-health-emergencies/ethical-integration-of-research-in-public-health-emergencies-preparation-response-and-recovery> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2026; 4 (1)

Tags: preparação para emergências, ética da pesquisa em emergências.

Sumário executivo

Este relatório, elaborado pelo Centro Ethox da Universidade de Oxford, foi encomendado pela UKHSA com o objetivo de identificar as principais considerações éticas que emergem ao integrar pesquisa às estratégias de resposta a emergências de saúde pública e de oferecer recomendações práticas para futuras ações de preparação, resposta e recuperação. O documento baseia-se em uma revisão rápida da literatura, apoiando-se em trabalhos substanciais prévios nesta área, bem como em contribuições de uma mesa-redonda de especialistas e de revisores externos. Embora grande parte da literatura recente se concentre em surtos de doenças infecciosas, as conclusões gerais também são aplicáveis a outras formas de resposta a emergências.

Argumenta-se que existe uma forte obrigação ética, em situações de emergência, de buscar aprimorar a base de evidências existente para intervenções e reduzir incertezas por meio de pesquisa de alta qualidade, utilizando métodos quantitativos e qualitativos. Essa obrigação aplica-se igualmente a intervenções farmacêuticas e não farmacêuticas, sendo particularmente convincente quando tais intervenções são mandatórias. Outras formas de geração de evidências, incluindo vigilância em saúde pública, avaliação de políticas, modelagem e pesquisa de mercado, também desempenham um papel na resposta a emergências. Contudo, é necessário dedicar atenção cuidadosa à identificação da forma de geração de evidências mais apropriada para o objetivo requerido e a assegurar que essa escolha possa ser eticamente justificada. Embora o contexto desafiador de uma emergência possa exigir que se aja inicialmente com base em evidências parciais e opinião de especialistas, isso reforça a importância de um compromisso contínuo com a geração de evidências e com a manutenção de requisitos éticos fundamentais, incluindo respeito ao bem-estar de

participantes ou cidadãos, rigor científico e transparência, qualquer que seja a metodologia selecionada.

Embora possa haver ocasiões em que a pesquisa não seja viável, ao menos de modo temporário, alegações nesse sentido devem ser cuidadosamente scrutinadas, diante dos sérios custos de oportunidade decorrentes de não aprimorar, de forma rigorosa, a base de evidências para a resposta a emergências. De modo crucial, muito pode, e deve, ser feito para apoiar e viabilizar a pesquisa antes da emergência, como parte de uma preparação adequada e com financiamento suficiente. A necessidade correlata de fortalecer sistemas existentes de avaliação da implementação e do impacto de intervenções de políticas já foi reiterada [1].

Responsabilidades que se colocam para formuladores de políticas incluem:

- apoio à preparação para emergências, abrangendo caminhos regulatórios e éticos facilitadores, capazes de apoiar pesquisa rápida e efetiva relevante para uma nova emergência e de ajudar a minimizar impactos sobre o esforço de resposta à emergência;
- apoio sustentável e viabilização da infraestrutura necessária para conduzir essa pesquisa, incluindo plataformas de pesquisa multi-institucionais, mecanismos de definição de prioridades, planos de engajamento comunitário e arranjos de compartilhamento de dados;
- um compromisso mínimo de assegurar que evidências sejam geradas durante ou após a implementação de políticas, e de que estudos bem desenhados se iniciem o mais cedo possível após o início da emergência, abordando lacunas de evidência priorizadas de modo transparente e responsável;
- transparência quanto a como as evidências emergentes foram incorporadas às decisões (incluindo decisões de não agir) e

quais valores subjacentes orientaram escolhas de política e operacionais;

- apoio a pesquisas contínuas em períodos entre emergências, para maximizar o benefício público da pesquisa em emergências, incluindo o compromisso de envolver membros do público, junto com especialistas em dados, no desenvolvimento de sistemas confiáveis de acesso e uso de dados (um elemento central da preparação para emergências) compromisso com um ciclo contínuo de aprendizagem durante e entre emergências de saúde pública, incluindo processos rigorosos para identificar o impacto de políticas, avaliar seus

efeitos sobre desigualdades e responder a consequências negativas não intencionais;

- reconhecimento do papel, em tempo real, da pesquisa em ciências sociais e ética na compreensão e orientação da resposta a emergências de saúde pública, bem como no apoio a abordagens confiáveis nas quais o público possa ter confiança.

Referência

1. UK Health Security Agency (UKHSA) (2016). [‘Evaluation reports from a programme of pilot projects to support self-isolation during the COVID-19 pandemic: preface by Professor Dame Theresa Marteau’](#)

EUA: Testemunhos do cerco à comunidade científica após a paralisação de ensaios financiados pelo NIH

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2026; 4 (1)

Tags: experimentação biomédica, ética em ensaios clínicos, violação de direitos humanos, financiamento de ensaios clínicos, censura da ciência

Desde o início de 2025, o governo Trump desencadeou uma crise sem precedentes entre os envolvidos em pesquisas clínicas financiadas pelo NIH, com mais de 5.100 subvenções canceladas ou congeladas, totalizando cerca de US\$ 4,5 bilhões, afetando a execução de ao menos 148 ensaios clínicos em áreas como HIV, demência, nefropatias, câncer pediátrico e cuidados paliativos; e 138.000 pacientes afetados.

Os cortes súbitos, as revisões ideológicas das subvenções e as consequentes ordens executivas de suspensão ou cancelamento de protocolos relacionados ao estudo da iniquidade, da “diversidade étnica e de gênero”, dos direitos reprodutivos e de projetos de cooperação internacional que favorecem a saúde da mulher paralisaram pesquisas críticas, frearam o recrutamento de participantes em ensaios clínicos, interromperam tratamentos em curso e lançaram equipes inteiras em um limbo administrativo que deteriora a confiança na ciência e coloca em risco a saúde física e mental das pessoas envolvidas.

A falta de resposta do NIH agrava a sensação de instabilidade e, o que é mais preocupante, diversos pesquisadores assinalam que essa situação está corroendo um princípio fundamental dos debates científicos, ao restringir a formulação de perguntas de pesquisa que envolvem, por exemplo, grupos populacionais que não são de interesse para o atual governo dos EUA. A crise atual levou à paralisia institucional e à autocensura de muitos pesquisadores, por temor de serem mal interpretados, por receio de sofrer sanções ou por medo de colocar em risco seu financiamento.

As taxas de sucesso para obter financiamento caíram para apenas uma em cada 25 solicitações, o nível mais baixo em décadas, enquanto programas históricos como o PBTC (*Pediatric Brain Tumor Consortium*), a USAID (*United States Agency for International Development*) e várias redes globais do NCI (*National Cancer Institute*) estão sendo fragmentados ou reduzidos, colocando em risco tanto a continuidade de múltiplas pesquisas nacionais e internacionais essenciais quanto a formação de novas gerações de cientistas; além de resultar na perda de pessoal com ampla trajetória científica.

A *Nature Medicine* entrevistou seis cientistas que descreveram como a incerteza atual desacelerou a pesquisa clínica quase até

paralisá-la, obrigando alguns a trabalhar de forma voluntária para sustentar seus projetos [1].

O Dr. Roger Shapiro pesquisa HIV pediátrico em Botsuana. O cancelamento súbito de sete subvenções do NIH desmantelou, em um único dia, duas décadas investidas na construção do *Botswana Harvard Health Partnership*. Seus ensaios, incluindo um que investigava uma possível cura para crianças com HIV, ficaram à beira do colapso. Shapiro conseguiu manter temporariamente o tratamento dos participantes usando recursos provisórios, mas o programa agora opera com cortes de 20% no pessoal e infraestrutura precária. Shapiro afirma que suspender esses ensaios em países com alta prevalência de HIV/AIDS é “míope e contraproducente”.

O Consórcio NIDDK (*National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease*) estuda doença renal em minorias. Quatro ensaios clínicos prontos para iniciar permaneceram suspensos por seis meses devido ao atraso na Notificação de Concessão (*Notice of Award*). Quando as notificações finalmente chegaram, o NIH ordenou o cancelamento das subvenções que meses antes haviam sido restabelecidas por decisão judicial, porque, naquele momento, os centros já não dispunham da infraestrutura exigida; alguns haviam demitido pessoal, em outros casos haviam expirado prazos de diversos documentos, e parte do financiamento já era irreversível. Os pesquisadores descrevem dano irreversível e desperdício inaceitável de recursos.

O Dr. Charles DeCarli lidera um ensaio nacional sobre demência. Seu grande ensaio, de US\$ 53 milhões, foi interrompido por uma ordem executiva que obrigou a revisar projetos com palavras como “diversidade”. Embora tenha conseguido reverter o cancelamento por meio de um recurso de 41 páginas, o estudo perdeu dezenas de participantes, um centro de pesquisa fechou e o impacto sobre a confiança foi profundo. DeCarli admite ter trabalhado em “modo sobrevivência” e adverte que a autocensura está sufocando a criatividade científica.

A Dra. Ophira Ginsburg atuava como assessora em oncologia global para o NCI e em uma Comissão da *Lancet* sobre mulheres, poder e câncer. Uma proibição repentina de comunicações externas e restrições de viagem a impediram de continuar seu trabalho global em câncer, o que a levou a renunciar, apesar de considerar seu trabalho como “o privilégio da minha vida”. Agora, trabalha temporariamente na Europa, sem certeza sobre seu futuro. Ela

afirma que o NCI (historicamente o maior financiador global em câncer) está perdendo a capacidade de sustentar redes, que são críticas para a pesquisa e para a formação de novos cientistas em oncologia.

O Consórcio de Tumores Cerebrais Pediátricos, com trajetória de mais de 60 ensaios precoces para doenças malignas do sistema nervoso central em crianças sem alternativas terapêuticas, perdeu seu financiamento histórico de US\$ 4 milhões anuais. Famílias estão sendo recusadas e as crianças não podem participar de ensaios para doenças sem alternativas de tratamento. O NCI redireciona recursos para outra rede, mas a transição pode atrasar em um ano o acesso, o que, para esses pacientes, equivale a perder a janela terapêutica — ou a vida.

A Dra. Elizabeth Dzenz é pesquisadora na área de cuidados paliativos e reside nos EUA. Sua carreira ficou à deriva porque perdeu pessoal de sua equipe e pelo caos laboral resultante da angústia que assola pesquisadores que vivem nos EUA com vistos de estudo e temem ser deportados. Embora sua bolsa tenha sido restabelecida, a incerteza a levou a interromper atividades com participantes e a considerar seriamente deixar o meio acadêmico. Ela menciona que uma geração inteira de jovens pesquisadores pode se perder.

Fonte original:

Guenot, M. The damage done. *Nat Med* 31, 3211–3215 (2025).
<https://doi.org/10.1038/s41591-025-03994-z>

Ensaios Clínicos Questionados

Como tornar um ensaio “positivo”: lições do ensaio PSMAfore (How to make a trial positive: Lessons from the PSMAfore Trial)

D. Develtere

Sensible Medicine, 15 de outubro de 2025

<https://www.sensible-med.com/p/how-to-make-a-trial-positive-lessons>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2026; 4 (1)

Tags: câncer de próstata metastático, ensaio PSMAfore, inibidor da via do receptor de andrógenos, IVRA, abiraterona, enzalutamida, 177Lu-PSMA-617, lutécio 177, radioligante direcionado ao antígeno de membrana específico da próstata, PSMA.

Recebemos novamente o Dr. Dries Develtere com mais uma de nossas cartas ocasionais ao editor. Publicamo-las porque cartas enviadas a editores de periódicos precisam passar por “porteiros” (gatekeepers), levam meses para aparecer, em geral são ignoradas e não se prestam à discussão e ao debate. Esta carta aborda o ensaio PSMAfore, publicado originalmente no *The Lancet* [1]. Considero que se trata de uma avaliação crítica instrutiva.

O Dr. Dries Develtere é urologista no Hospital Geral de Ypres, Bélgica. Especializa-se em cirurgia robótica, com ênfase em procedimentos de próstata e bexiga, assim como em oncologia urológica. É fundador da Surgical Vision, uma plataforma visual que oferece vídeos de treinamento cirúrgico de alta qualidade, concebidos para avançar a educação cirúrgica.

177Lu-PSMA-617 (177Lu-PSMA-617) é um radioligante direcionado ao antígeno de membrana específico da próstata (PSMA). Atualmente, é utilizado em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração e PSMA-positivo, que já receberam tratamento com um inibidor da via do receptor de andrógenos (IVRA; em inglês, *androgen receptor pathway inhibitor* – ARPI) e terapia com taxanos.

O objetivo do ensaio PSMAfore foi avaliar a efetividade dessa terapia em pacientes que ainda não haviam recebido terapia com taxanos [1].

Desenho e métodos do ensaio

Neste ensaio aberto de fase 3, pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (CPRCm), sem tratamento prévio com taxanos, que apresentaram progressão sob um IVRA (ARPI), foram randomizados na proporção 1:1 para receber 177Lu-PSMA-617, o radioligante direcionado ao PSMA, ou um IVRA diferente

(abiraterona ou enzalutamida). Foi permitido o cruzamento do grupo controle para o radioligante direcionado ao PSMA após progressão com o segundo IVRA. Assim, juntamente com os resultados finais de sobrevida global (SG) baseados no princípio de intenção de tratar (ITT; *intention-to-treat*), foram apresentados análises de SG ajustadas para cruzamento.

Resultados reportados

Na análise por ITT, não se encontrou diferença na SG entre os grupos. As análises ajustadas para cruzamento sugeriram que o cruzamento confundiu os resultados de SG. Após ajuste para o cruzamento, os resultados favoreceram o grupo tratado com o radioligante direcionado ao PSMA, com *hazard ratios* variando de 0,54 a 0,62. O perfil de segurança favorável do radioligante direcionado ao PSMA, quando comparado a outro IVRA — com menos eventos adversos de alto grau, maior tempo até piora da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e maior tempo até eventos esqueléticos sintomáticos — já havia sido publicado [2]. As análises finais atuais confirmaram um perfil de segurança aceitável, sem novos sinais.

Preocupações em relação ao braço controle

Há, contudo, preocupação substancial em relação a essas conclusões, dada a escolha de um braço controle subótimo. É amplamente reconhecido — e os próprios autores o admitem em sua introdução — que a troca de IVRA (ARPI) no CPRCm está associada à resistência cruzada e, consequentemente, não é o tratamento mais efetivo nesse contexto [3-7]. Na prática, o próximo passo terapêutico seria oferecer aos pacientes quimioterapia baseada em taxanos. Portanto, esse deveria ter sido o tratamento no braço controle.

Defendendo o braço controle: limitações do argumento

Para defender essa escolha de controle, seria necessário argumentar que alguns pacientes desejam adiar ou evitar a quimioterapia. No entanto, a Figura suplementar S4 contradiz essa justificativa: não se observou diferença no tempo até quimioterapia entre os dois

braços (grupos ITT), com *hazard ratio* de 1,07 (IC 95%: 0,86–1,35). Além disso, os pacientes que cruzaram do IVRA para 177Lu-PSMA-617, na realidade, apresentaram maior tempo até quimioterapia, o que enfraquece ainda mais o argumento de que o adiamento da quimioterapia explicaria o desenho do estudo. Podemos avançar ainda mais ao observar a Tabela suplementar 3 sobre terapia pós-protocolo: não há diferença significativa entre os grupos. Se formos realmente rigorosos, é possível notar que mais pacientes do grupo do radioligante direcionado ao PSMA receberam quimioterapia em comparação ao grupo controle.

Ausência de representação de pacientes frágeis

Outra justificativa apresentada foi que alguns pacientes não seriam elegíveis para taxanos devido à idade ou comorbidades. Contudo, tais pacientes não foram representados neste ensaio, que incluiu apenas pacientes com escore ECOG de 0–1 e função orgânica adequada. Essa ausência de representação da população idosa-frágil representa uma oportunidade perdida para investigar a tolerabilidade do radioligante direcionado ao PSMA em pacientes mais frágeis — justamente a população que os próprios autores identificaram como a que mais necessitaria de uma alternativa à troca para um segundo IVRA.

Implicações para sobrevida global e tratamento padrão

É amplamente aceito que um novo fármaco deve demonstrar benefício em SG e/ou em qualidade de vida em comparação com o tratamento padrão. No ensaio PSMAfore, o radioligante direcionado ao PSMA falhou em melhorar a SG em comparação com um braço controle subótimo. Assim, não é possível tirar conclusões sobre seu efeito na SG em relação ao padrão de cuidado ou à quimioterapia baseada em taxanos. Embora o cruzamento possa ter confundido a análise de SG por ITT, a ausência do tratamento padrão no braço controle implica que o ensaio demonstra benefício de sobrevida apenas versus a troca para um segundo IVRA, e não versus o padrão de cuidado.

Interpretação dos resultados de segurança e de qualidade de vida

É razoável esperar um perfil de segurança mais favorável e maior tempo até piora na QVRS quando a comparação é feita com um tratamento para o qual existe resistência cruzada conhecida em relação ao fármaco sob o qual os pacientes estão progredindo. Se os pacientes apresentam sintomas no cenário de primeira linha devido à progressão, e recebem na segunda linha um fármaco clinicamente ineficaz, tais sintomas não irão melhorar.

Conclusão

Em suma, qual era a intenção do ensaio PSMAfore? O ensaio queria investigar se o radioligante 177Lu-PSMA-617, direcionado ao PSMA, poderia oferecer:

- benefício em sobrevida livre de progressão radiográfica (SLPr) e em SG em comparação com a troca de IVRA.
- em pacientes que desejam adiar ou evitar as toxicidades da quimioterapia.
- ou em pacientes não elegíveis para quimioterapia baseada em taxanos devido à idade ou comorbidades.

O que realmente aprendemos com o ensaio PSMAfore?

- Observou-se benefício em SLPr, mas não em SG. Em ambos os grupos, o número de pacientes que receberam quimioterapia e o tempo até quimioterapia foram os mesmos.
- Pacientes não elegíveis para quimioterapia não foram incluídos no ensaio.

Isso significa que o braço de intervenção não demonstrou um benefício clinicamente significativo em comparação com um braço controle subótimo.

Os autores concluem que este ensaio apoia o uso de 177Lu-PSMA-617 como uma opção terapêutica alternativa à troca de IVRA para pacientes nos quais se considera apropriado adiar a quimioterapia baseada em taxanos.

Concluo que a troca de IVRA quase nunca deveria ser uma opção terapêutica alternativa — e, definitivamente, não deveria ser um braço controle — e que a quimioterapia NÃO foi adiada nesses pacientes.

Sabendo disso, por que o tom do manuscrito é tão positivo? Creio ter a resposta:

Financiamento

Este trabalho contou com apoio da Novartis (número do *grant* não disponível). Sob a direção dos autores, Katie Williets, PhD, da Oxford PharmaGenesis, Oxford, Reino Unido, ofereceu assistência em redação médica com financiamento da Novartis, Prof. MJ.

Referências

1. Morris, Michael J et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus a change of androgen receptor pathway inhibitor therapy for taxane-naïve patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore): a phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet*, Vol 404 (10459), pag. 1227 – 1239. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)01653-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)01653-2/abstract)
2. Fizazi, Karim et al. Health-related quality of life, pain, and symptomatic skeletal events with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, Vol 26 (7), pag. 948 – 959. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(25\)00189-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(25)00189-5/abstract)
3. Emmett, L · Subramaniam, S · Crumbaker, M · et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 plus enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (ENZA-p): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2024; 25:563-571
4. Broyelle, A · Delanoy, N · Bimbai, AM · et al. Taxanes versus androgen receptor therapy as second-line treatment for castrate-resistant metastatic prostate cancer after first-line androgen receptor therapy. *Clin Genitourin Cancer.* 2023; 21:349
5. Tannock, IF · de Wit, R · Berry, WR · et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351:1502-1512
6. Gillessen, S · Bossi, A · Davis, ID · et al. Management of patients with advanced prostate cancer-metastatic and/or castration-resistant prostate cancer: report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2022. *Eur J Cancer.* 2023; 185:178-215
7. Cornford, P Tilki, D van den Bergh, RCN et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on prostate cancer. <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>

Controverso “Estudo 329” sobre Paxil recebe expressão de preocupação após crítico processar a editora (Controversial Paxil “Study 329” earns expression of concern after critic sues publisher)

Alicia Gallegos

Retraction Watch, 16 de outubro de 2025

<https://retractionwatch.com/2025/10/16/controversial-paxil-study-329-earns-expression-of-concern-after-critic-sues-publisher/>
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2026; 4 (1)*

Tags: Estudo 329, antidepressivo Paxil, prescrição de Paxil em adolescentes, Academia Americana de Psiquiatria Infantil e do Adolescente.

Após mais de 20 anos de críticas e pedidos de retratação, um periódico publicou uma *expressão de preocupação* sobre um estudo do antidepressivo Paxil em adolescentes que, segundo críticos, levou a uma prescrição injustificada e potencialmente prejudicial do medicamento para jovens.

O artigo de 2001, publicado no *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* (JAACAP), apresentou resultados de um ensaio clínico randomizado conhecido como “Estudo 329”, que concluía que o antidepressivo Paxil era seguro e eficaz em jovens de 12 a 18 anos [1].

Em 2012, a fabricante do Paxil, a GlaxoSmithKline, concordou em pagar US\$ 3 bilhões para encerrar acusações civis e criminais que incluíam “promoção ilegal” do medicamento para adolescentes — para os quais o produto nunca foi aprovado — e alegações de que a empresa “participou da preparação, publicação e distribuição de um artigo médico enganoso” — o artigo do JAACAP [2]. Uma reanálise realizada em 2015 concluiu que o medicamento era “ineficaz e inseguro” para a faixa etária estudada [3].

Apesar dessas medidas e de outros pedidos de retratação, o artigo recebeu seu primeiro “sinal” em setembro, pouco depois de ter sido ajuizada uma ação contra a proprietária do periódico, a *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* (AACAP), e contra a Elsevier, que publica o título [4].

O JAACAP “está publicando esta expressão de preocupação para alertar os leitores sobre preocupações levantadas a respeito do artigo”, afirma o aviso de 30 de setembro de 2025 [5]. “Uma revisão adicional está em andamento, e a expressão de preocupação continuará associada ao artigo até que se chegue a um desfecho.”

O JAACAP não quis comentar por que emitiu a expressão de preocupação apenas agora, encaminhando-nos à AACAP. Rob Grant, diretor de comunicação do grupo, disse que a academia “não pode comentar detalhes de um processo de revisão em curso”.

“A AACAP e seus periódicos levam muito a sério a responsabilidade de investigar preocupações”, escreveu Grant em um e-mail. A expressão de preocupação “é uma medida provisória enquanto o processo de avaliação continua”, acrescentou. Em e-mail, um porta-voz da Elsevier afirmou que a editora não tinha comentários adicionais sobre a expressão de preocupação e que a Elsevier não comenta procedimentos legais.

Martin B. Keller, primeiro autor do artigo original e professor emérito de psiquiatria e comportamento humano da Universidade Brown, em Providence, Rhode Island, não respondeu às mensagens solicitando comentários [6].

Críticos do Estudo 329 disseram que a expressão de preocupação era algo esperado há muito tempo.

“É ótimo que haja uma expressão de preocupação. É o primeiro passo adiante, depois de 20 anos de reclamações intermitentes, porém frequentes”, disse Jon Jureidini, pesquisador da Universidade de Adelaide, no Sul da Austrália, e coautor da reanálise de 2015 do Estudo 329 [7].

Jureidini afirmou que ele e outros vêm trabalhando há anos, sem sucesso, para que o JAACAP retrate o artigo, inclusive dedicando um site a esse objetivo [8]. Segundo ele, o artigo foi citado 451 vezes, de acordo com a Web of Science da Clarivate, inclusive por pesquisadores que o citam de forma positiva.

Jureidini disse acreditar que a expressão de preocupação provavelmente foi acionada por uma ação recente contra a AACAP e a Elsevier. Na petição, apresentada em 8 de setembro na *Superior Court* do Distrito de Columbia, o advogado George W. Murgatroyd III argumentou que o periódico está violando a *D.C. Consumer Protection Procedures Act* ao continuar a “publicar, distribuir e vender um artigo científico fraudulento que contém fatos materiais” que enganam o público e colocam em risco a saúde mental e a segurança de adolescentes [9, 10].

De acordo com a ação, a AACAP e a Elsevier obtêm ganhos com o artigo ao cobrarem dos leitores US\$ 41,50 no site do JAACAP e US\$ 33,39 no ScienceDirect, da Elsevier, para comprar acesso ao texto.

Murgatroyd, que anteriormente representou famílias cujos filhos morreram após autoagressão em contexto associado ao uso de Paxil, está processando a AACAP “na condição de *private attorney general* atuando em nome do público em geral”, segundo a petição. A ação contém outras alegações sobre o artigo, incluindo que ele teria sido produzido por *ghostwriting* (acusação que os autores negaram), que muitos autores não divulgaram “conflitos de interesse extensos” e que ao menos 10 dos 22 autores não fizeram contribuição substancial ao trabalho — afirmação apresentada por Jureidini em um artigo de 2008 [11, 12].

O processo solicita reparação na forma de “retratação do artigo de Keller, acompanhada de nota corretiva e pagamento de honorários e custos advocatícios razoáveis”.

Murgatroyd disse que também acredita que a expressão de preocupação seja uma resposta à pressão exercida pela ação pendente.

“O mecanismo de autocorreção não está funcionando”, disse ele. “Quando não há autocorreção, alguém precisa intervir e dizer: ‘Ou vocês fazem isso, ou o tribunal vai obrigar vocês a fazê-lo’. Não há nada de bom naquele artigo. Ele é perverso. Promoveu medicamentos para crianças que acabaram morrendo. Não há nada pior do que isso. Não se pode permitir que algo assim permaneça.”

Peter Doshi, editor sênior do *The BMJ* e crítico do Estudo 329 há pelo menos uma década, classificou a expressão de preocupação como “desprovida de detalhes”. Segundo Doshi, a justificativa declarada do aviso é “alertar os leitores sobre preocupações levantadas a respeito do artigo”, mas o texto não menciona quais seriam essas preocupações.

Doshi fundou o projeto *Restoring Invisible and Abandoned Trials* (RIAT), uma iniciativa que busca enfrentar vieses em ensaios clínicos por meio do relato de resultados não publicados e da republicação de ensaios com resultados reportados de forma incorreta [13]. Ele e colegas do RIAT identificaram o Estudo 329 como “um ensaio com relato incorreto que precisava ser restaurado”, o que levou à reanálise de 2015. Doshi escreveu um editorial no *The BMJ* que acompanhou esse trabalho [14].

Doshi afirmou que ainda permanecem muitas perguntas sem resposta sobre a revisão que o periódico está realizando. “O que eu gostaria de saber é: como essa nova revisão está sendo conduzida e por quem — o editor? o comitê de ética? outra pessoa?”, disse Doshi. “Qual é o seu escopo? As conclusões serão publicadas? E quando podemos esperar um desfecho?”

Referências

1. Keller, M. B., Ryan, N. D., Strober, M., et al. Efficacy of Paroxetine in the Treatment of Adolescent Depression: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. July, 2001. [https://www.jaacap.org/article/S0890-8567\(09\)60309-9/abstract](https://www.jaacap.org/article/S0890-8567(09)60309-9/abstract)
2. GlaxoSmithKline to plead guilty and pay \$3 billion to resolve fraud. U.S. Department of Justice. July 2, 2012. <https://www.justice.gov/archives/opa/pr/glaxosmithkline-plead-guilty-and-pay-3-billion-resolve-fraud-allegations-and-failure-report>
3. Palus, S. Re-analysis of controversial Paxil study shows drug “ineffective and unsafe” for teens. Retraction Watch. September 16,

2015. <https://retractionwatch.com/2015/09/16/re-analysis-of-controversial-paxil-study-shows-drug-ineffective-and-unsafe-for-teens/>
4. Silverman, E. Amid cries for retraction, a medical journal reviews a discredited, 24-year-old paper on an antidepressant. *STAT*. August 25, 2025. <https://www.statnews.com/pharmalot/2025/08/25/antidepressant-paxil-gsk-medical-journal-children-adolescents-depression-ghostwriting-retraction/>
5. Efficacy of Paroxetine in the Treatment of Adolescent Major Depression: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. September 30, 2025. [https://www.jaacap.org/article/S0890-8567\(25\)02107-0/fulltext](https://www.jaacap.org/article/S0890-8567(25)02107-0/fulltext)
6. Keller, Martin. (n.d.). <https://vivo.brown.edu/display/mkeller>
7. Noury, J. L., Nardo, J. M., Healy, D., et al. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ*. September 16, 2015. h4320. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4320>
8. The International Journal of Risk and Safety in Medicine Publishes Study 329 Continuation Phase. Restoring Study 329. September 16, 2016. <https://study329.org/>
9. CASE No. 2025-CAB-005368. Retraction Watch. August 9, 2025. <https://retractionwatch.com/wp-content/uploads/2025/10/2025-CAB-005368.pdf>
10. Chapter 39. Consumer Protection Procedures. | D.C. Law Library. (n.d.). D.C. Law Library. <https://code.dccouncil.gov/us/dc/council/code/titles/28/chapters/39/>
11. Response to BMJ Article- 9-15-15. Retraction Watch. (n.d.). <https://retractionwatch.com/wp-content/uploads/2015/12/Response-to-BMJ-Article-9-15-15.pdf>
12. McHenry, L. B., & Jureidini, J. N. Industry-Sponsored ghostwriting in clinical trial reporting: a case study. *Accountability in Research*. July 8, 2008; 15(3), 152–167. <https://doi.org/10.1080/08989620802194384>
13. Doshi, P. About us. RIAT Support Center. (n.d.). <https://restoringtrials.org/about-us/>
14. Doshi, P. No correction, no retraction, no apology, no comment: paroxetine trial reanalysis raises questions about institutional responsibility. *BMJ*. September 16, 2015; h4629. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4629>

Comitês de Ética em Pesquisa

O histórico poder da indústria farmacêutica sobre os comitês de ética

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2026; 4 (1)

Tags: experimentação biomédica, ética em ensaios clínicos, violação de direitos humanos

A história recente dos ensaios clínicos mostra que a vigilância ética enfrenta uma transformação profunda. Os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs), encarregados de avaliar ensaios clínicos, surgiram há meio século para conter abusos na experimentação com seres humanos, como no conhecido caso de Tuskegee, um estudo em que células cancerosas foram injetadas em participantes sem seu consentimento, e outros experimentos que vulneraram de forma extrema a dignidade e os direitos humanos. O Congresso dos EUA criou esses comitês com a ideia de que especialistas e representantes da comunidade avaliassem os riscos e protegessem aqueles que decidem participar de pesquisas.

Durante décadas, universidades e hospitais lideraram esse trabalho. No entanto, a indústria farmacêutica passou a exigir avaliações mais rápidas, e o capital privado enxergou aí uma oportunidade. Assim nasceu um mercado bilionário que transformou a supervisão ética em um negócio.

Empresas como WCG e Advarra cresceram com apoio de fundos de investimento privados e adquiriram concorrentes, companhias de recrutamento de voluntários e firmas de consultoria que oferecem serviços relacionados a ensaios clínicos. Esse processo diluiu a fronteira entre quem desenha a pesquisa e quem deve avaliar esses desenhos e proteger os participantes nas pesquisas.

Segundo uma investigação do *The New York Times*, atualmente, nos EUA, mais da metade dos ensaios clínicos com medicamentos depende de comitês com fins lucrativos. WCG e Advarra dominam o mercado e mantêm vínculos diretos com corporações farmacêuticas e fundos de capital privado que também financiam o desenvolvimento de medicamentos. Em alguns casos, as próprias empresas que buscam aprovação para seus produtos selecionam comitês de ética que pertencem (ao menos parcialmente) aos seus próprios investidores. Essa concentração gera dúvidas razoáveis sobre a independência real das revisões.

Os dados disponíveis mostram que a pressão para acelerar os processos de aprovação de ensaios clínicos alterou a cultura dessas organizações. Ex-funcionários descrevem metas internas para revisar formulários de consentimento, bonificações por rapidez e painéis que medem quantos minutos cada profissional dedica a um protocolo. Essas dinâmicas reduzem o tempo para deliberar, questionar riscos ou exigir correções.

Os critérios éticos se enfraquecem quando a rapidez das avaliações é tratada como valor comercial bem remunerado, e isso pode ter consequências graves, por vezes fatais. A Advarra aprovou um ensaio clínico que incluiu participantes com alto risco [conhecido] de hemorragia cerebral, apesar de o protocolo proibir informá-los sobre esse risco (identificado por resultados prévios de testes genéticos realizados nesses participantes). Duas pessoas morreram e dezenas sofreram hemorragias ou inflamação cerebral.

Outro exemplo, envolvendo a Novo Nordisk, ilustra como interesses financeiros podem influenciar de forma silenciosa. A companhia selecionou repetidamente a WCG (um comitê de ética no qual a empresa-mãe da Novo Nordisk investiu) para revisar ensaios sobre semaglutida, princípio ativo de Ozempic e Wegovy. Os acordos comerciais entre revisores e investigados permanecem ocultos, e o público desconhece como esses protocolos são avaliados. Ao mesmo tempo, milhares de ações judiciais questionam a transparência das informações sobre os riscos dos novos medicamentos para tratar diabetes e obesidade.

O setor público também não exerce um controle robusto. A supervisão federal dos comitês de ética é mínima e não avalia a qualidade real das revisões. Os EUA confiam na autorregulação, apesar de múltiplos alertas oficiais desde o ano 2000 sobre a fragilidade do sistema regulatório. Especialistas em bioética concordam que a independência se erosiona quando os comitês

dependem de empresas que competem por contratos e prometem revisões rápidas.

A combinação de capital privado, concentração empresarial e pressões comerciais gera um ambiente em que a proteção dos participantes se torna cada vez mais frágil. Os CEPs nasceram para impedir que o ímpeto por inovação em saúde abrisse espaço para novas formas de dano às pessoas que contribuem para esses avanços. Hoje, esse propósito enfrenta uma ameaça estrutural, pois a indústria farmacêutica — que deveria ser supervisionada — influencia aqueles que deveriam questioná-la.

A segurança dos pacientes depende de um sistema de vigilância verdadeiramente independente, que atue com o mais alto rigor científico e metodológico, sem conflitos de interesse, sem pressões para cumprir metas comerciais e sem ocultar os resultados das deliberações.

A história segue demonstrando que, quando a supervisão da pesquisa biomédica falha, a ciência perde legitimidade e credibilidade, e os sujeitos de pesquisa pagam com sua saúde — ou com suas vidas — por essas falhas.

Recuperar a independência dos comitês de ética em pesquisa é uma tarefa urgente se quisermos que a pesquisa biomédica mantenha sua promessa essencial: avançar sem colocar em risco a vida das pessoas que nela confiam.

Fonte Original:

Bogdanich W; Kessler C y Singer-Vine J. Quién controla a la industria farmacéutica y por qué podría estar en riesgo la seguridad de los pacientes. *The New York Times*. Resumo de la traducción del artículo original hecha por Román García Azcárate y publicada en *El Clarín* el 11 de outubro de 2025. https://www.clarin.com/sociedad/controla-industria-farmaceutica-podria-riesgo-seguridad-pacientes_0_sENgWdomFS.html

Enquadrando a compensação financeira por pesquisa em um marco de risco distinto

(Putting Financial Compensation for Research in a Different Risk Framework)

Jill A. Fisher

Journal of Law, Medicine & Ethics, Vol 53 (2), pp. 210–211; 15 de Agosto de 2025

<https://doi.org/10.1017/jme.2025.62>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2026; 4 (1)*

Tags: compensação financeira em pesquisa biomédica, riscos financeiros para participantes de ensaios

Resumo

Na literatura em ética, a preocupação com a compensação financeira tem se concentrado, em grande medida, na questão de como o pagamento poderia distorcer a percepção de risco por parte de participantes de pesquisa. Essa preocupação com a “indução indevida” (*undue inducement*) tem sido particularmente central para os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) e, com frequência, levou a julgamentos conservadores sobre quanto de compensação financeira pode ser oferecido aos participantes em troca de sua participação em pesquisas.

Cada vez mais, estudiosos de bioética têm argumentado que tais abordagens à compensação financeira em pesquisa podem explorar os participantes, por um lado, ou criar uma barreira à sua inclusão, por outro.

Apesar da vasta literatura sobre compensação financeira em pesquisa, tem havido consideravelmente menos atenção ao risco potencial que esse pagamento pode impor aos participantes. O sistema atual de tributação da compensação por pesquisa é um exemplo importante dos riscos financeiros para participantes que merece mais análise e ação legislativa.

Políticas, Regulação, Registro e Difusão de Resultados

Europa. **A Comissão lança uma nova estratégia para transformar a Europa em líder mundial em ciências da vida até 2030**

Comisión Europea, 1 de julho de 2025

https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/es/ip_25_1686

A Comissão Europeia lançou hoje uma nova estratégia [1] para fazer da Europa o lugar mais atrativo do mundo para as ciências da vida até 2030.

As ciências da vida — isto é, o estudo dos sistemas vivos, das células aos ecossistemas — são centrais para nossa saúde, nosso meio ambiente e nossa economia. Elas impulsionam a inovação em medicina, alimentação e produção sustentável, agregam quase €1,5 trilhão em valor à economia da UE e sustentam 29 milhões de empregos em toda a União.

A estratégia, apoiada por mais de €10 bilhões anuais do orçamento atual da UE, estabelece uma abordagem coordenada ao longo de toda a cadeia de valor das ciências da vida. O objetivo é acelerar a inovação, facilitar o acesso ao mercado e ampliar a confiança pública em novas tecnologias, garantindo que beneficiem as pessoas e o planeta.

A Estratégia propõe as seguintes ações:

1. **Otimizar o ecossistema de pesquisa e inovação**

A Comissão desenvolverá um plano de investimentos da UE para facilitar o financiamento de ensaios clínicos multinacionais e reforçar as infraestruturas europeias de pesquisa clínica. A estratégia também promoverá a abordagem “Uma Só Saúde” (*One Health*) para pesquisa e inovação e mobilizará até €100 milhões, no âmbito dos programas de trabalho do Horizonte Europa 2026–2027, para desenvolver e implementar soluções baseadas no microbioma. Além disso, serão mobilizados €250 milhões para tecnologias transetoriais em ciências da vida, apoiando o desenvolvimento de novos produtos que impulsionem inovação e sustentabilidade industrial, incluindo metodologias de novo enfoque, moléculas inovadoras, materiais avançados e uma biofabricação mais eficiente.

2. **Permitir acesso rápido ao mercado para inovações em ciências da vida**

Para acelerar o acesso ao mercado, a Comissão proporá um Ato Legislativo da UE sobre biotecnologia (EU Biotech Act), criando um marco mais favorável à inovação em todos os setores biotecnológicos. A Comissão também lançará uma interface de *matchmaking* para facilitar conexões entre *startups*, indústria e investidores, aproveitando o portfólio do Conselho Europeu de Inovação e sua rede de investidores de confiança.

3. **Impulsionar confiança, adoção e uso da inovação**

A Comissão mobilizará €300 milhões para estimular a contratação pública de soluções inovadoras em ciências da vida em áreas como adaptação às mudanças climáticas, vacinas de próxima geração e soluções acessíveis para o câncer. Também será criado um Grupo de Coordenação de Ciências da Vida para alinhar políticas e financiamento entre setores e apoiar o engajamento com partes interessadas, incluindo indústria e cidadãos.

Contexto: a presidente Ursula von der Leyen anunciou a estratégia em suas orientações políticas [2], e ela está incluída na Bússola para a Competitividade [3].

A Europa tem longa tradição de liderança em ciências da vida, apoiada por uma sólida base de conhecimento e excelência científica, mas vem perdendo terreno frente a outros atores globais na transformação de pesquisa em soluções aplicáveis ao mundo real. Entre os desafios estão a fragmentação dos ecossistemas de inovação, a subutilização de dados e da inteligência artificial e a lentidão na adoção pelo mercado.

A estratégia se baseia em uma consulta pública e em um amplo conjunto de evidências, incluindo dois estudos do Centro Comum de Pesquisa (JRC) da Comissão: um sobre os setores de ciências da vida na UE (destacando 29 milhões de empregos e €1,5 trilhão de valor agregado) e outro sobre tendências de patentes em farmacêuticos e tecnologias médicas (indicando a UE como a segunda colocada global, com 17% das patentes registradas).

Referências

1. European Commission. A strategy to position the EU as the world's most attractive place for life sciences by 2030. 2 de julio de 2025. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52025DC0525&qid=1762330863732>
2. Ursula von der Leyen. Orientaciones políticas para la próxima Comisión Europea 2024-2029. Comisión Europea https://commission.europa.eu/document/download/e6cd4328-673c-4e7a-8683-f63ffb2cf648_es?filename=Political%20Guidelines%202024-2029_ES.pdf
3. Comisión Europea. Una brújula de la UE destinada a recuperar la competitividad y procurar una prosperidad sostenible, 28 de enero de 2025. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/es/ip_25_339

Europa. **Novas metas para ensaios clínicos na Europa** (*New targets for clinical trials in Europe*)

European Medicines Agency, 23 de setembro de 2025

<https://www.ema.europa.eu/en/news/new-targets-clinical-trials-europe>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2026; 4 (1)

Tags: ensaios clínicos na Europa, ensaios clínicos multinacionais, recrutamento de pacientes

A Comissão Europeia (EC), os Chefes das Agências de Medicamentos (HMA) e a EMA definiram conjuntamente duas

novas metas para ensaios clínicos, a fim de monitorar o progresso em direção à ambição de tornar a União Europeia (UE) um destino mais atrativo para a pesquisa clínica e melhorar o acesso oportuno dos pacientes a medicamentos inovadores. Em cinco anos, pretende-se alcançar:

- Acrescentar 500 ensaios clínicos multinacionais adicionais à média atual de 900 ensaios já autorizados anualmente (isto é, cerca de 100 a mais por ano).
- Fazer com que dois terços (66%) dos ensaios clínicos iniciem o recrutamento de pacientes em até 200 dias corridos (ou menos) a partir da data de submissão do pedido, em comparação aos 50% de ensaios que atualmente cumprem esse prazo.

Essas metas ambiciosas se apoiam em esforços em andamento para criar um ambiente mais favorável à pesquisa clínica. Um componente central é a iniciativa Acelerar os Ensaios Clínicos na UE (Accelerating Clinical Trials in the EU, ACT EU), uma colaboração entre EC, HMA e EMA que busca otimizar como os ensaios clínicos são desenhados e conduzidos.

A ACT EU concentra-se em várias áreas-chave para fortalecer a pesquisa clínica na Europa. Entre elas:

- um mapa de ensaios para ajudar pacientes a encontrar estudos que estejam recrutando em sua região;
- projetos-piloto de aconselhamento a patrocinadores de ensaios clínicos, para apoiá-los no desenho de estudos de alto impacto e na elaboração de solicitações bem-sucedidas de autorização, inclusive de autorização de comercialização;
- apoio à implementação da versão revisada da diretriz de Boas Práticas Clínicas (ICH E6 R3); e
- apoio a patrocinadores não comerciais para a realização de mais ensaios multinacionais.

No centro da ACT EU está uma plataforma multissetorial (*multi-stakeholder*) que promove diálogo contínuo com partes interessadas para compreender melhor seus desafios e necessidades.

Diversas iniciativas complementares da rede também contribuem para o cumprimento dessas novas metas:

- A iniciativa Clinical Trials Regulation (CTR) Collaborate busca fomentar a interação entre autoridades nacionais e comitês de ética, para promover procedimentos harmonizados e reduzir a carga administrativa.
- O programa COMBINE aborda a interseção de três marcos jurídicos distintos que regulam ensaios clínicos com medicamentos, investigações clínicas de dispositivos médicos e estudos de desempenho de diagnósticos *in vitro*. Foi lançado um primeiro piloto para sincronizar as avaliações de estudos clínicos e de desempenho em um único processo mais ágil.
- MedEthicsEU, um fórum de representantes nacionais de comitês de ética em pesquisa médica, instituído pela Comissão Europeia para apoiar a discussão e o aprendizado mútuo entre comitês de ética dos Estados-Membros da UE/EEE.

A partir do início de fevereiro de 2026, atualizações de progresso sobre as metas para ensaios clínicos serão publicadas mensalmente no site da ACT EU.

Relatório de ensaios clínicos na UE - análise de três anos de dados

Junto com as novas metas, a rede regulatória europeia de medicamentos publicou um relatório analisando dados de ensaios clínicos de 31 de janeiro de 2022 a 30 de janeiro de 2025. Esse período marca a transição de três anos do Regulamento de Ensaios Clínicos (CTR). O relatório mostra que, desde que o uso do Sistema de Informação de Ensaios Clínicos (CTIS) se tornou obrigatório, foi submetida uma média de 200 novos ensaios clínicos por mês. Desses, cerca de 80 solicitações mensais eram relativas a ensaios clínicos multinacionais.

Os números do relatório refletem um período de transição em que patrocinadores e demais atores estavam se adaptando às novas exigências legais e procedimentais introduzidas pelo marco regulatório de ensaios clínicos. O CTR e o CTIS agora estão plenamente implementados, estabelecendo as bases para um ecossistema de ensaios clínicos mais integrado e responsivo na UE, com maior transparência, eficiência e colaboração para impulsionar a pesquisa clínica. O relatório completo está disponível no site da ACT EU.

Comentário de SyF: As agências reguladoras europeias lançaram a ACT EU em 2022 para fortalecer o ambiente de ensaios clínicos por meio de mudanças normativas alinhadas às estratégias farmacêuticas da UE, acompanhadas de iniciativas como um mapa de ensaios clínicos para pacientes, aconselhamento piloto a patrocinadores, apoio à implementação da diretriz revisada de Boas Práticas Clínicas e suporte a patrocinadores não comerciais para realizar estudos multinacionais; esses esforços são complementados por programas como CTR Collaborate, COMBINE e MedEthicsEU [1].

Junto com esses anúncios, as agências reguladoras europeias publicaram um relatório descrevendo a transição regulatória entre 2022 e 2025, período em que o uso do CTIS se tornou obrigatório e mais de 5.000 ensaios migraram do sistema EudraCT para o marco do Regulamento de Ensaios Clínicos [1].

Referência:

1. Al-Faruque, F. EU regulators set targets to promote European clinical trials. Regulatory News, 25 de Setembro de 2025. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2025/9/eu-regulators-set-targets-to-promote-european-clin>

Europa. O ecossistema de ensaios clínicos exige reformas urgentes

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2026; 4 (1)

Tags: ensaios clínicos na Europa, reformas na regulação de ensaios clínicos na Europa

Diversas organizações ligadas aos ensaios clínicos realizados na Europa solicitaram aos formuladores de políticas a implementação urgente da Estratégia para as Ciências da Vida. O grupo advertiu

que, sem essa implementação, a Europa pode perder competitividade e sofrer deterioração do seu ecossistema de pesquisa clínica.

O grupo, composto por patrocinadores acadêmicos e industriais, investigadores e sociedades profissionais, formou-se no início de

2025 para revisar a situação dos ensaios clínicos na Europa e discutir soluções conjuntas para desafios persistentes, como dificuldades de recrutamento de pacientes, complexidade regulatória, elevada carga administrativa e entraves financeiros. O relatório publicado em 16 de julho [1] apresenta um conjunto de ações consideradas necessárias para apoiar os ensaios clínicos na União Europeia e destaca a necessidade urgente de maior alinhamento regulatório entre os Estados-membros. Segundo os participantes, a implementação fragmentada do Regulamento de Ensaios Clínicos (CTR) vem criando barreiras adicionais: avaliações inconsistentes, requisitos complexos e divergentes, atrasos no início de estudos e aumento da carga administrativa, com impacto na capacidade de manter a qualidade dos ensaios.

Houve consenso de que a Europa precisa de um marco regulatório mais efetivo, baseado em abordagens mais simplificadas e proporcionais ao risco, especialmente para ensaios iniciados por investigadores, de baixa intervenção e pediátricos. Também se propôs fortalecer a confiança e a coordenação entre comitês de ética e autoridades regulatórias nacionais, como estratégia para atrair e reter talentos na pesquisa.

As organizações apoiam as propostas pragmáticas incluídas no anúncio recente da Estratégia para as Ciências da Vida (2 de julho de 2025), voltadas a facilitar e aprimorar a condução de ensaios clínicos multinacionais na Europa. No entanto, manifestaram preocupação de que a velocidade de implementação das medidas seja insuficiente para mitigar o risco de que mais ensaios migrem para outras regiões do mundo.

Dados prévios da EFPIA indicam que, desde 2013, há cerca de 60.000 vagas/participações a menos para europeus em ensaios clínicos [2], e que muitos estudos patrocinados pela indústria foram transferidos nos últimos anos para os Estados Unidos e a China, onde há melhor acesso a pacientes, políticas mais favoráveis e menor burocracia, tornando os ensaios mais fáceis de viabilizar do que em Estados-membros da UE.

Nathalie Moll, diretora-geral da EFPIA, afirmou que a Estratégia para as Ciências da Vida “não poderia ser mais oportuna” e que o essencial agora é transformar as propostas em ações concretas, pois as oportunidades de participação em ensaios clínicos continuam a cair rapidamente. O professor Martin Dreyling, da Associação Europeia de Hematologia, declarou que, apesar das ambições e boas intenções do marco europeu, as atividades de pesquisa clínica na Europa continuaram a diminuir de forma significativa; ele também alertou que o aumento das cargas administrativas pode ter afetado a segurança do paciente. Donato Bonifazi, secretário da TEDDY, defendeu que a Estratégia priorize financiamento dedicado e abordagens inovadoras que acelerem a tradução de avanços científicos em soluções de saúde no mundo real, com foco em necessidades não atendidas e em populações subatendidas, incluindo pacientes pediátricos e com doenças raras.

O grupo concluiu que a Europa precisa agir rapidamente para recuperar a competitividade em ensaios clínicos, reduzir entraves burocráticos desnecessários e garantir que os avanços científicos se convertam em benefícios concretos para os pacientes.

Fonte Original:

EFPIA. Clinical trial community seek urgent implementation of Life Science Strategy, as research becomes increasingly endangered, 16 de julho de 2025. <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/statements-press-releases/clinical-trial-community-seek-urgent-implementation-of-life-science-strategy-as-research-becomes-increasingly-endangered/>

Referências

1. EFPIA. Roundtable on the European Clinical Trial Ecosystem. July 2025. Multi-stakeholder Report <https://www.efpia.eu/media/pxonzswq/roundtable-on-the-european-clinical-trial-ecosystem-july-2025.pdf>
2. EFPIA. 60,000 fewer clinical trial places for Europeans, despite global surge in research projects. 22 de outubro de 2024. <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/statements-press-releases/60-000-fewer-clinical-trial-places-for-europeans-despite-global-surge-in-research-projects/>

Argentina. Nova normativa sobre Boas Práticas Clínicas para estudos de farmacologia clínica

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), 9 de outubro de 2025

<https://www.argentina.gob.ar/noticias/nueva-normativa-sobre-buenas-practicas-clinicas-para-estudios-de-farmacologia-clinica>

A nova normativa implica uma modernização e o fortalecimento dos requisitos para a avaliação, autorização e fiscalização de estudos clínicos com medicamentos com fins de registro na Argentina.

A ANMAT informa a todos os profissionais e empresas que, por meio da Disposição nº 7516/25 [1], aprova-se o novo regime de Boas Práticas Clínicas (BPC), de avaliação e fiscalização de estudos de farmacologia clínica com fins registraes.

Esse novo regime adota a Diretriz de Boas Práticas Clínicas estabelecida pelo Conselho Internacional de Harmonização (ICH E6), versão R3, que define padrões internacionalmente aceitos para o planejamento, condução, supervisão e relato de estudos clínicos, assegurando a proteção dos sujeitos de pesquisa e a confiabilidade dos dados obtidos.

Além disso, estabelece os requisitos locais e os procedimentos necessários para realizar estudos de farmacologia clínica com fins registraes na Argentina.

A nova normativa, que entrará em vigor a partir de 1º de dezembro deste ano, abrange todos os estudos de farmacologia clínica de Fase I, II e III que avaliem uma nova indicação, uma maior concentração, uma nova posologia, uma nova forma farmacêutica ou qualquer modificação pós-registro que exija dados clínicos.

A Disposição 7516/25 define com precisão o âmbito de competência da ANMAT nesta matéria, com o objetivo de melhorar a segurança dos sujeitos de pesquisa, reforçar a rastreabilidade dos dados e promover o desenvolvimento ético, técnico e científico dos estudos clínicos na Argentina.

A necessidade de realizar essa atualização está relacionada aos grandes avanços que a ANMAT alcançou nos últimos anos em harmonização regulatória e à sua crescente participação em fóruns

internacionais. Sua designação como Autoridade Reguladora Nacional de Referência Regional em 2017 e sua posterior incorporação como membro regulador do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH) em 2024 tornam necessário atualizar e reforçar as normativas nacionais para alinhá-las aos padrões globais. Isso facilita a participação do país em pesquisas internacionais, otimizando processos regulatórios e promovendo transparência e qualidade nos estudos clínicos.

Essa atualização regulatória implica, entre outras coisas, uma melhoria fundamental para a saúde pública, um aumento da qualidade dos padrões de tratamento atualmente aceitos e maior proteção aos sujeitos de pesquisa.

As Autoridades Reguladoras Nacionais de Referência Regional desempenham um papel estratégico no fortalecimento da regulação sanitária nas Américas, ao facilitar a adoção de decisões tomadas por agências pares e ao promover padrões comuns de qualidade, segurança e eficácia [2].

Em 2025, representantes de 14 países se reuniram em Santiago do Chile para definir o plano regional 2025–2026, centrado em três prioridades: robustecer os sistemas regulatórios, avançar em mecanismos de *reliance* (uso de decisões regulatórias de outras jurisdições) e melhorar a resiliência sanitária [3].

Durante o encontro, foram discutidos avanços em cooperação técnica, articulação institucional, desempenho regulatório e transparência, além de analisar modelos internacionais de *reliance* e projetos-piloto para implementá-lo entre as próprias Autoridades Reguladoras Nacionais de Referência Regional [3].

Esse processo regional é especialmente relevante para países como a Argentina, dado o direcionamento a padrões harmonizados como o ICH E6(R3), que permite à ANMAT: participar plenamente de esquemas de cooperação regional e *reliance*, fortalecer sua capacidade de resposta a emergências e contribuir para o desenvolvimento de ecossistemas de inovação e produção de tecnologias em saúde na região [2].

Referências:

1. ANMAT. Disposición 7516/2025, 8 de outubro de 2025. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-7516-2025-418573/texto>
2. Infobae. La ANMAT implementó una nueva normativa para estudios clínicos en Argentina, 9 de outubro del 2025. <https://www.lv12.com.ar/anmat/la-anmat-implemento-una-nueva-normativa-estudios-clinicos-argentina-n187018>
3. Instituto de Salud Pública de Chile. Autoridades Regulatorias Nacionales de Referência en América acuerdan tres ejes para Plan bianual de trabajo, 9 de julio de 2025. <https://www.ispch.gob.cl/noticia/instituto-de-salud-publica-reune-a-agencias-reguladoras-de-16-paises-de-america/>

Brasil. Regulamentação da Lei de pesquisa clínica no Brasil

Salud y Fármacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2026; 4 (1)

O Decreto nº 12.651, que entrou em vigor em 8 de outubro de 2025 [1], regulamenta a Lei nº 14.874 [2] e moderniza todo o sistema brasileiro de ética em pesquisa com seres humanos. Seu objetivo é fortalecer a segurança jurídica, atrair investimentos em inovação e acelerar o desenvolvimento científico do país, garantindo a proteção dos participantes.

O Decreto descreve a composição e as responsabilidades do Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

O Decreto cria um novo Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com dois níveis:

• **INAEP (Instância Nacional de Ética em Pesquisa):** instância normativa, consultiva e fiscalizadora, com representação plural do Conselho Nacional de Saúde, da agência reguladora Anvisa, do Conselho Nacional das Fundações Estaduais de Amparo à Pesquisa (CONFAP) e de especialistas independentes.

• **Comitês de Ética em Pesquisa (CEP):** permanecem como instâncias centrais para a revisão de protocolos. O Decreto detalha o processo de credenciamento/acreditação do CEP com base no risco da pesquisa e os divide em duas categorias:

a) **Credenciados** (para avaliação de estudos de risco médio e baixo)

b) **Acreditados** (para avaliar todos os níveis de risco).

Com a regulamentação da Lei, estabelece-se uma nova plataforma informatizada de pesquisa com seres humanos, que substituirá a atual. Será criada uma plataforma que permitirá monitoramento

integrado, análise simultânea e distribuição mais equitativa das oportunidades de participação em pesquisa em todo o país.

O Decreto institui um novo modelo de acreditação dos CEPs conforme o nível de risco dos estudos, o que facilita que os protocolos sejam analisados por CEPs mais especializados. Os CEPs **acreditados** poderão avaliar pesquisas de qualquer nível de risco, enquanto os CEPs **credenciados** avaliarão apenas ensaios de risco médio e baixo.

As pesquisas consideradas estratégicas para o Sistema Único de Saúde, assim como aquelas realizadas em situações de emergência sanitária, receberão tramitação acelerada. Isso busca assegurar que estudos de maior impacto em saúde pública avancem sem atrasos desnecessários.

Uma das metas da reforma é tornar o Brasil mais competitivo frente a marcos regulatórios internacionais; por isso, os prazos de avaliação e aprovação de ensaios são significativamente reduzidos:

• **CEP:** de 180 dias para 30 dias

• **Anvisa:** até 90 dias úteis

• **Pesquisas estratégicas ou emergências:** até 15 dias úteis

O Decreto estabelece requisitos para a proteção dos participantes de pesquisa.

A nova regulamentação revisa direitos e garantias referentes à continuidade do tratamento por até cinco anos em caso de doenças graves e quando houver benefício ao participante. Essa mudança diminui os direitos dos participantes de pesquisa e era uma das

maiores reivindicações das indústrias farmacêuticas. A interrupção só será permitida por decisão do participante, em caso de cura, ausência de benefício, disponibilidade de nova alternativa terapêutica ou ocorrência de evento adverso grave. O consentimento informado será mais completo. Reforça-se a proteção específica de grupos vulneráveis (crianças, gestantes, povos indígenas, pessoas privadas de liberdade) e há definição mais clara das responsabilidades de pesquisadores, instituições e patrocinadores dos ensaios.

Estabelecem-se regras detalhadas para criação, funcionamento e supervisão de biobancos e biorrepositórios, garantindo uso ético, acesso responsável e proteção de dados biológicos. A nova regulação pretende posicionar o Brasil entre os dez países mais relevantes em pesquisa clínica.

EUA. A FDA anuncia a disponibilidade de um rascunho de guia para a indústria intitulado “E20 Desenhos adaptativos para ensaios clínicos”. (*The Food and Drug Administration (FDA) is announcing the availability of a draft guidance for industry entitled E20 Adaptive Designs for Clinical Trials*)

U. S. Food and Drug Administration, 9 de Setembro de 2025

<https://www.federalregister.gov/documents/2025/09/30/2025-18897/e20-adaptive-designs-for-clinical-trials-international-council-for-harmonisation-draft-guidance-for>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2026; 4 (1)

Tags: rascunho do guia E20, desenhos adaptativos para ensaios clínicos.

AÇÃO: Aviso de disponibilidade.

Resumo:

Este rascunho foi elaborado sob os auspícios do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH, na sigla em inglês *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*). O rascunho do guia fornece um conjunto de recomendações transparentes e harmonizadas para o desenho adaptativo de ensaios clínicos.

Com a regulamentação da Lei de ensaios clínicos, espera-se aumento do investimento nacional e estrangeiro, triplicação do volume de ensaios clínicos, incremento da produção de medicamentos e fortalecimento do Sistema Único de Saúde.

Referências:

1. Brasil. Decreto No. 12.651, 7 de outubro de 2025. <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/2025/decreto-12651-7-outubro-2025-798105-publicacaooriginal-176652->
2. Brasil. Ley No. 14.874, disposiciones sobre la investigación con seres humanos, 28 de mayo de 2024. <https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=LEI&numero=14874&no=2024&ato=677IzaqlENZpWT381>

O documento concentra-se nos princípios para o planejamento, a condução, a análise e a interpretação de ensaios clínicos com desenho adaptativo destinados a confirmar a eficácia e a subsidiar a avaliação do balanço benefício-risco de um tratamento.

O rascunho enfatiza princípios fundamentais para garantir que os ensaios clínicos produzam resultados confiáveis e interpretáveis, e inclui considerações específicas sobre o uso de desenhos adaptativos.

Nota de Salud y Fármacos: Baixe aqui o PDF do rascunho da Guia E20 em inglês: <https://www.fda.gov/media/188961/download>

México. A COFEPRIS fortalece a regulação de ensaios clínicos com a emissão de 16 guias de eficácia do ICH

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 24 de setembro de 2025

<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-fortalece-la-regulacion-en-ensayos-clinicos-con-la-emision-de-16-guias-de-eficacia-de-ich>

O Conselho Científico da Comissão Federal para a Proteção contra Riscos Sanitários (COFEPRIS) apresentou 16 guias de eficácia estabelecidas pela Conferência Internacional para a Harmonização de Requisitos Técnicos para o Registro de Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH, na sigla em inglês), orientadas ao desenho, condução, segurança e relato de ensaios clínicos para o desenvolvimento de novos medicamentos.

As guias impulsionam a harmonização internacional de requisitos regulatórios em pesquisa clínica, no marco das Boas Práticas Regulatórias. Sua aplicação garante a validade científica, a segurança e a qualidade dos dados, ao mesmo tempo em que respeita a dignidade, o bem-estar e os direitos das(os) participantes. Durante sua participação, a comissária federal Armida Zúñiga reconheceu o trabalho conjunto dos setores governamental,

industrial, acadêmico e profissional. “Graças à coordenação efetiva, em três meses e meio este esforço foi concretizado, fortalecendo o marco regulatório nacional em pesquisa para a saúde”, afirmou a dirigente da COFEPRIS.

Além disso, no âmbito do Plano México — que busca posicionar o país como referência regional em pesquisa clínica — essas guias estimulam a atração de ensaios clínicos, a colaboração com instituições ou estabelecimentos de pesquisa e o desenvolvimento de inovação farmacêutica, em benefício das(os) pacientes. O México conta hoje com a segurança de dispor de uma autoridade sanitária competente, que opera com critérios harmonizados às melhores práticas internacionais, em favor da saúde pública.

Reino Unido. Avaliação da introdução, pela Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, de uma abordagem proporcional ao risco para ensaios clínicos: análise de 4.617 solicitações avaliadas entre setembro de 2023 e agosto de 2024
(*Evaluation of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency's introduction of a risk-proportionate approach for clinical trials: An analysis of 4617 applications assessed between September 2023 and August 2024*)

A.Manfrin, K. Lee, C. Cacou, J. Pound, A Harnden, J. Raine, M. Pirmohamed

British Journal of Clinical Pharmacology, doi.org/10.1002/bcp.70308; 6 de outubro de 2025

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bcp.70308> (livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2026; 4 (1)

Tags: abordagem proporcional ao risco para ensaios clínicos, solicitações de autorização de ensaios clínicos.

Resumo

Objetivos. Em agosto de 2023, a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA, na sigla em inglês) introduziu uma abordagem proporcional ao risco para avaliar solicitações de autorização de ensaios clínicos. Este estudo avalia o impacto dessa estratégia nos prazos de revisão das propostas.

Métodos. Os dados sobre as solicitações iniciais de novos ensaios clínicos e sobre emendas substanciais foram obtidos do banco de dados da Unidade de Ensaios Clínicos da MHRA.

O desfecho primário foi o número de dias que a MHRA levou para realizar a primeira revisão das solicitações iniciais.

Os desfechos secundários incluíram:

- o tempo que o patrocinador levou para responder aos motivos de não aceitação;
 - os dias que a MHRA necessitou para emitir a decisão final; e
 - a porcentagem de revisões realizadas dentro dos prazos legais.
- No caso das emendas substanciais, os desfechos foram:
- o tempo até a decisão final; e
 - a porcentagem de casos em que os prazos estabelecidos foram cumpridos.

Resultados. Entre setembro de 2023 e agosto de 2024, foram recebidas 4.617 solicitações, das quais 615 corresponderam a novas solicitações de ensaios clínicos e 4.002 a emendas substanciais.

A primeira revisão foi concluída dentro dos prazos legais em 99% das solicitações, com mediana de 28 dias (intervalo interquartil [IIQ] 27–30).

Em 48,5% dos casos, as respostas dos patrocinadores aos motivos de não aceitação cumpriram os prazos legais, sem diferenças estatisticamente significativas entre patrocinadores comerciais e não comerciais (mediana de 15 dias, IIQ 9–22).

A decisão final da MHRA foi emitida dentro dos prazos não regulamentares (mediana de 15 dias, IIQ 13–27).

No caso das emendas substanciais, 99,9% foram resolvidas dentro dos prazos legais, com mediana de 31 dias (IIQ 24–34).

Conclusão. A abordagem proporcional ao risco da MHRA permitiu que a Unidade de Ensaios Clínicos cumprisse sistematicamente seus prazos, confirmando sua confiabilidade, consistência e previsibilidade, ao mesmo tempo em que manteve como prioridade a proteção da segurança do paciente.

O Reino Unido fortalece o investimento e moderniza seu sistema de gestão de ensaios clínicos

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2026; 4 (1)

Tags: Plano de Saúde de 10 anos, participação em pesquisa, financiamento para ensaios do NHS

O Governo do Reino Unido apresentou um Plano de Saúde de 10 anos que busca acelerar os ensaios clínicos e ampliar o acesso de pacientes a novos tratamentos [1]*. A estratégia inclui um processo de implantação mais ágil para estudos comerciais, com a meta de reduzir o tempo de início desses estudos para 150 dias até 2026.

Como eixo central do plano, os cidadãos poderão buscar e se inscrever em ensaios clínicos por meio do serviço “Participe da Pesquisa” (*Be Part of Research*) do NIHR, integrado ao aplicativo do NHS. No futuro, o aplicativo do NHS incorporará funções de correspondência automática e notificações personalizadas. O NIHR também lançará uma campanha nacional para diversificar a participação em ensaios clínicos, especialmente entre jovens e populações afrodescendentes e do sul asiático [2].

Com o novo Plano de Saúde de 10 anos, as organizações do NHS deverão informar publicamente seu portfólio e o desempenho das pesquisas que realizam, com o objetivo de reforçar a transparência e gerar informações que orientem decisões futuras de investimento.

A Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA, na sigla em inglês), após resolver atrasos em aprovações, passará a concentrar esforços na regulação de terapias avançadas, incluindo vacinas personalizadas contra o câncer e aplicações de Inteligência Artificial em saúde.

O pacote é complementado por um aumento de financiamento ao NHS equivalente a £29 bilhões em três anos, alcançando £226 bilhões em 2029, destinados a apoiar a modernização do sistema e a aceleração da pesquisa clínica, conforme informou *Clinical Trials Arena* [2].

***Nota de SyF:** O artigo da Referência 1 está disponível em na seção de Políticas, Regulação, Registro e Difusão de Resultados deste boletim.

Referências:

1. Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) y el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE). Patients will receive medicines 3-6 months faster under 10-Year Health Plan, as regulators set out plans, 6 de agosto del 2025.

<https://www.gov.uk/government/news/patients-will-receive-medicines-3-6-months-faster-under-10-year-health-plan-as-regulators-set-out-plans>

2. UK to expedite clinical trials with new health plan. Clinical trials Arena, 17 de junho de 2025.
<https://www.clinicaltrialsarena.com/news/uk-expedite-clinical-trials/>

Recrutamento, Consentimento Informado e Perspectivas dos Pacientes

EUA. Superando lacunas éticas na pesquisa com dispositivos digitais de saúde: um marco para o consentimento informado alinhado às diretrizes do NIH

(Bridging ethical gaps in digital health research: a framework for informed consent aligned with NIH guidance)

R.R. Alifia, M. Sadeghi, M. Eluru et al.

BMC Med Ethics 2025; 26 (132). <https://doi.org/10.1186/s12910-025-01291-5>

<https://link.springer.com/article/10.1186/s12910-025-01291-5>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2026; 4 (1)

Tags: consentimento informado, pesquisa com dispositivos digitais de saúde, ética em pesquisa em saúde digital.

Resumo

Contexto

Tecnologias digitais de saúde, incluindo aplicativos móveis, dispositivos vestíveis e sensores, estão transformando rapidamente a pesquisa clínica. No entanto, as práticas atuais de consentimento informado frequentemente não conseguem abordar os riscos éticos específicos introduzidos por essas tecnologias. Este estudo tem como objetivo desenvolver e avaliar um marco ético abrangente de consentimento para melhorar a transparência, a equidade e a proteção dos participantes na pesquisa em saúde digital.

Métodos

Desenvolvemos um marco de consentimento alinhado às diretrizes nacionais de ética em pesquisa, incluindo 63 atributos e 93 subatributos distribuídos em quatro domínios: Consentimento; Permissões do Outorgado (Pesquisador); Obrigações do Outorgado (Pesquisador); e Tecnologia. Realizamos análise temática com base nessas diretrizes e, em seguida, revisamos 25 termos de consentimento informado provenientes de estudos reais de saúde digital para ampliar as orientações e avaliar o alinhamento de cada

termo ao marco proposto. Utilizamos estatística descritiva para medir a completude dos atributos e identificar elementos éticos ausentes.

Resultados

Nenhum dos termos de consentimento aderiu integralmente a todos os elementos éticos exigidos ou recomendados, especialmente aqueles relacionados a riscos específicos das tecnologias. A maior completude observada para os atributos obrigatórios atingiu apenas 73,5%. Também identificamos quatro elementos eticamente relevantes que não estão presentes nas diretrizes nacionais atuais: partilha de lucros comerciais, divulgação de informações sobre o estudo, compartilhamento de resultados durante a realização do estudo e solicitações de remoção de dados.

Conclusões

Os achados evidenciam lacunas éticas persistentes na proteção dos participantes e destacam a necessidade de práticas de consentimento mais abrangentes e orientadas pela equidade. O marco proposto oferece uma ferramenta prática para fortalecer a transparência, a autonomia e a justiça na pesquisa em saúde digital.

A viabilidade de disseminação decorre de um consentimento informado robusto

(Dissemination Feasibility Follows Robust Informed Consent)

K. E. Hauschildt

NEJM Evidence 2025; 4(10) DOI: 10.1056/EVIDe2500233

<https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDe2500233>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2026; 4 (1)

Tags: consentimento informado, divulgação de resultados a participantes de pesquisa.

Resumo

A disseminação de resultados aos participantes de pesquisa e ao público em geral é considerada essencial tanto para o avanço científico quanto para a responsabilização, a transparência e a prestação de contas na pesquisa. De fato, a adesão à Declaração de

Helsinque exige esforços para fornecer aos participantes os resultados dos ensaios, e regulamentos e orientações de pesquisa na Austrália e no Reino Unido abordam explicitamente a disponibilização de resultados de pesquisa aos participantes. Participantes de pesquisa, em uma variedade de contextos, relataram desejo de ser informados sobre os achados. No entanto, a comunicação obrigatória de resultados diretamente aos participantes ainda é incomum.

Reflexões sobre um princípio da ética em pesquisa: Tom Beauchamp, especificação moral e dispensas do consentimento informado

(Reflections on a Principal of Research Ethics: Tom Beauchamp, Moral Specification, and Waivers of Informed Consent)

S. Morain, L. Gelinas, D. Wendler, P.P. O'Rourke, E. Largent

The American Journal of Bioethics 2025, 1–10. <https://doi.org/10.1080/15265161.2025.2570684>

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15265161.2025.2570684>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2026; 4 (1)

Tags: consentimento informado, Tom Beauchamp, princípios éticos, princípios morais.

Resumo

O trabalho de Tom Beauchamp está profundamente entrelaçado ao campo da bioética. Neste artigo, homenageamos as contribuições pioneiras do Professor Beauchamp para a ética em pesquisa, com foco em sua obra seminal que articulou os principais princípios éticos que se tornaram centrais para nossa compreensão da produção acadêmica e da prática em ética da pesquisa.

Em seguida, examinamos como o arcabouço analítico do Professor Beauchamp — baseado em princípios morais compartilhados para

a ética em pesquisa — pode informar um desafio ético contemporâneo: em que circunstâncias os requisitos de consentimento informado podem ser legitimamente flexibilizados para estudos de pesquisa incorporados ao cuidado clínico?

Utilizamos esse exemplo tanto para ilustrar como a análise conceitual e a especificação moral podem orientar o trabalho de pesquisadores, comitês de ética em pesquisa (IRBs) e outros atores responsáveis por assegurar a condução ética de pesquisas com seres humanos, quanto para destacar onde são necessários avanços conceituais adicionais e orientações práticas mais robustas.

Morre uma criança que participava de um ensaio clínico de terapia gênica

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2026; 4 (1)

Tags: capsídeo CAP-002 SYNRGY, terapia gênica, encefalopatia relacionada ao STXBP1, Fundação STXBP1 disorders, CAP-003, doença de Parkinson, mutações em GBA1, populações vulneráveis, indicação pediátrica de terapia gênica

Segundo o comunicado publicado pela Fundação STXBP1 disorders, faleceu um participante de um ensaio clínico para o desenvolvimento de uma terapia gênica que pretendia oferecer uma opção terapêutica a pacientes com encefalopatia epilética relacionada ao STXBP1.

A morte ocorreu poucos dias após a administração do produto experimental, conforme notificado pela equipe diretiva do ensaio clínico: “Estamos profundamente consternados em informar que o primeiro participante do ensaio clínico Capsida CAP-002 SYNRGY faleceu poucos dias após a administração do tratamento. Nossos mais sinceros sentimentos à família, e pedimos que sua privacidade seja respeitada neste momento tão difícil”.

Após a confirmação do óbito, a Capsida anunciou que suspendeu voluntariamente o ensaio CAP-002 SYNRGY enquanto investiga a causa raiz do desfecho fatal. A empresa informou que já notificou a FDA e que apresentará um relatório completo conforme a normativa vigente. O ensaio Capsida CAP-002 SYNRGY foi aprovado pela FDA em maio de 2025 [1].

A síndrome de Ohtahara é uma encefalopatia epilética relacionada a mutações no gene STXBP1, inicialmente descrita em lactentes com epilepsia neonatal grave em 2008. Mutações no gene STXBP1 estão associadas a convulsões de início precoce, atraso grave do

desenvolvimento, deficiência cognitiva, alterações motoras e risco de morte súbita inesperada relacionada a episódios epiléticos.

O ensaio de Fase I/IIa CAP-002 foi desenhado para incluir 12 crianças entre 18 meses e 8 anos, que receberiam uma única infusão da terapia experimental e seriam acompanhadas por dois anos para avaliar a segurança do fármaco e mudanças em múltiplos domínios do desenvolvimento neurológico.

Em junho, a FDA autorizou o início do ensaio CAP-003 pela Capsida, para estudar uma terapia gênica direcionada a adultos com doença de Parkinson associada a mutações em GBA1. Não se sabe se esse estudo permanece ativo.

O desfecho fatal em uma população especialmente vulnerável reforça a obrigação ética de assegurar não apenas máxima transparência durante a experimentação, mas também vigilância rigorosa da segurança do produto farmacêutico em desenvolvimento.

Esses eventos exigem revisar cuidadosamente a relação risco-benefício das terapias gênicas na população pediátrica, reforçar a supervisão independente e assegurar que decisões sobre continuar, modificar ou interromper um ensaio priorizem de forma absoluta a proteção da saúde e da vida dos participantes.

Fonte Original:

George, J. First Child Dosed in Gene Therapy Trial Dies. *MedPage Today*, 11 de setembro de 2025.

<https://www.medpagetoday.com/neurology/generalneurology/117425>

Morte associada ao ALLO-647 no ensaio pivotal ALPHA3

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2026; 4 (1)

Tags: pivotal ALPHA3, terapias CAR-T, linfoma B de grandes células, mortes em ensaios clínicos, anticorpo monoclonal anti-CD52, ALLO-647, fludarabina, ciclofosfamida, cema-cel, mieloma múltiplo recidivado, mieloma refratário, ALLO-715.

A Allogene Therapeutics enfrentou um ponto crítico quando morreu um participante do ensaio pivotal ALPHA3 com terapias CAR-T para linfoma B de grandes células, no dia 54 após a infusão de cema-cel, em uso de ALLO-647 associado ao regime padrão FC (fludarabina e ciclofosfamida).

O ALLO-647 foi desenvolvido para prolongar e aprofundar a linfodepleção, segundo afirmou à *Fierce Biotech* o presidente da Allogene, David Chang, que também é CEO e cofundador. A *Fierce Biotech* informou que a morte foi atribuída a sepse por adenovírus secundária à imunossupressão induzida pelo anticorpo monoclonal anti-CD52 ALLO-647, o que por sua vez desencadeou falência hepática e falência multiorgânica [1].

Após esse desfecho fatal, a Allogene decidiu descontinuar definitivamente o ALLO-647. David Chang confirmou que o ALPHA3 era o único ensaio que ainda utilizava esse anticorpo. A empresa acelerou uma decisão que já vinha sendo considerada, com o objetivo de simplificar o ensaio e concentrar-se no regime padrão FC (fludarabina e ciclofosfamida).

Com a retirada do anticorpo ALLO-647, o ensaio ALPHA3 passou a ter um desenho com dois grupos baseados apenas em FC. Chang afirmou que o regime FC sem ALLO-647 apresentou um perfil de segurança claramente mais favorável na avaliação preliminar e que

essa simplificação facilitará o recrutamento, permitirá administrar cema-cel (cema-cel) em ambientes ambulatoriais e agilizará futuras revisões regulatórias.

A Allogene tomou essa decisão em coordenação com o comitê independente de monitoramento de dados, o comitê que conduz o ensaio e a FDA, que respondeu rapidamente às consultas. Segundo Chang, a empresa não registrou outras mortes relacionadas ao ALLO-647 além das já divulgadas. No entanto, em 2020, morreu um participante que recebeu ALLO-715 para tratar mieloma múltiplo recidivado ou refratário durante um ensaio de Fase I; o caso foi atribuído a complicações secundárias a uma infecção pulmonar grave que, segundo o investigador, provavelmente se relacionou ao agravamento do câncer e ao regime de condicionamento recebido. A infecção foi diagnosticada no dia seguinte ao recebimento de ALLO-715 [1].

A equipe que dirige o ensaio considera que a relação benefício-risco muda completamente quando a terapia é avaliada em primeira linha, cujo objetivo é melhorar a taxa de cura. Por isso, a empresa concentrará esforços na plataforma Dagger, desenhada para reduzir a dependência da linfodepleção tradicional e diminuir a rejeição do hospedeiro às terapias com células CAR-T

Fonte Original:

1. Masson G. Allogene reports patient death, discontinues investigational antibody in CAR-T pivotal trial. *Fierce Pharma*, 1 de Agosto de 2025. <https://www.fiercebiotech.com/biotech/allogene-reports-patient-death-and-discontinues-investigational-antibody-phase-2-trial>

Gestão de Ensaios Clínicos, Metodologia, Custos e Conflitos de Interesse**Declaración TARGET: Informar con transparencia estudios observacionales diseñados para imitar un ensayo clínico ideal**

(*Transparent Reporting of Observational Studies Emulating a Target Trial—The TARGET Statement*)

A.G. Cashin, H.J. Hansford, M.A. Hernán, et al.

JAMA. 2025;334(12):1084–1093. doi:10.1001/jama.2025.13350

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2837724> (livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2026; 4 (1)

Tags: TARGET, EQUATOR, simulación de ECA, estimación de efectos causales de ECA

Resumo

Importância. Quando ensaios randomizados não estão disponíveis ou não são factíveis, estudos observacionais podem ser utilizados para responder a questões causais sobre os efeitos comparativos de intervenções, ao tentar emular um ensaio clínico randomizado pragmático hipotético (ensaio-alvo). Não há orientações publicadas para apoiar o relato desses estudos.

Objetivo. Desenvolver orientações, baseadas em consenso, para o relato de estudos observacionais realizados para estimar efeitos causais por meio da emulação explícita de um ensaio-alvo.

Desenho, cenário e participantes. A diretriz *Transparent Reporting of Observational Studies Emulating a Target Trial* (TARGET) foi desenvolvida utilizando o marco do *Enhancing the Quality and Transparency of Health Research* (EQUATOR). O desenvolvimento incluiu: (1) uma revisão sistemática das práticas de relato em estudos publicados que explicitamente buscaram emular um ensaio-alvo; (2) uma pesquisa on-line em 2 rodadas (agosto de 2023 a março de 2024; 18 especialistas de 6 países) para avaliar a importância de itens candidatos selecionados de pesquisas anteriores e identificar itens adicionais; (3) uma reunião de consenso de especialistas com duração de 3 dias (junho de 2024; 18 integrantes do painel) para refinar o escopo da diretriz e elaborar a lista de verificação; e (4) um piloto da versão preliminar da lista de verificação com partes interessadas (n = 108; setembro

de 2024 a fevereiro de 2025). A lista foi refinada com base em feedback sobre sucessivas versões.

Achados A lista de verificação TARGET, com 21 itens, está organizada em 6 seções (resumo, introdução, métodos, resultados, discussão e outras informações). A TARGET fornece orientações para relatar estudos observacionais de intervenções que emulam explicitamente um ensaio-alvo randomizado individualmente, de grupos paralelos, com ajuste para fatores de confusão basais. Recomendações centrais incluem: (1) identificar o estudo como uma emulação observacional de um ensaio-alvo; (2) resumir a questão causal e a justificativa para emular um ensaio-alvo; (3) especificar claramente o protocolo do ensaio-alvo (isto é, o

estimando causal, as suposições de identificação, o plano de análise de dados) e como ele foi mapeado para os dados observacionais; e (4) relatar a estimativa obtida para cada estimando causal, sua precisão e os achados de análises adicionais para avaliar a sensibilidade das estimativas às suposições e às escolhas de desenho e análise.

Conclusões e relevância. A aplicação das recomendações da diretriz TARGET busca melhorar a transparência do relato e a revisão por pares, além de ajudar pesquisadores, clínicos e outros leitores a interpretar e aplicar os resultados.

OMS lança o Fórum Global de Ensaios Clínicos

(WHO launches the Global Clinical Trials Forum)

Organización Mundial de la Salud, 7 de outubro de 2025

<https://www.who.int/news/item/07-10-2025-who-launches-the-global-clinical-trials-forum>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2026; 4 (1)

Tags: Fórum Global de Ensaios Clínicos, GCTF, Plano de Ação Global para o Fortalecimento do Ecossistema de Ensaios Clínicos, GAP-CTS, Guia da OMS sobre Melhores Práticas para Ensaios Clínicos.

Em 7 de outubro, a OMS lançou o **Fórum Global de Ensaios Clínicos** (GCTF, *Global Clinical Trials Forum*), uma rede global e multissetorial destinada a fortalecer os ambientes e a infraestrutura de ensaios clínicos em níveis nacional, regional e global. O Fórum responde à resolução WHA75.8 da Assembleia Mundial da Saúde, que instou a OMS a aprimorar a qualidade e a coordenação dos ensaios clínicos para gerar evidências de alta qualidade para a tomada de decisão em saúde [1].

O GCTF apoia a implementação do Guia da OMS sobre Melhores Práticas para Ensaios Clínicos, que estabelece princípios e ações para melhorar o desenho, a condução, a supervisão e o uso dos ensaios [2]. Além disso, o GCTF é orientado pelo Plano de Ação Global para o Fortalecimento do Ecossistema de Ensaios Clínicos (GAP-CTS), que traduz o guia em nove áreas prioritárias de ação voltadas a enfrentar barreiras nos ecossistemas atuais de ensaios clínicos [3].

Ao conectar diversas partes interessadas — incluindo Estados Membros, órgãos reguladores, autoridades de ética, financiadores, pesquisadores, sociedade civil e organizações de engajamento de pacientes e comunidades — o GCTF oferece uma plataforma colaborativa para que seus membros disseminem as orientações e melhores práticas da OMS, promovam interação e incidência junto a atores-chave para ampliar a adoção de padrões, e compartilhem conhecimentos para fortalecer capacidades e avançar ensaios clínicos inclusivos, éticos e com impacto.

Os membros têm a oportunidade de participar de grupos de trabalho temáticos para:

- impulsionar a implementação de melhores práticas;

- aprimorar a prontidão dos sistemas de saúde para a realização de ensaios clínicos; e
- assegurar que a geração de evidências seja equitativa e sustentável.

Entre os membros participantes do lançamento, incluem-se: AIDS Vaccine Advocacy Coalition; Catholic Bishops Conference of India (CBCI); Society for Medical Education (St. John's Medical College); Christian Medical College Vellore; Coalition for Epidemic Preparedness Innovations; Cochrane Collaboration; Egyptian Drug Authority; European Clinical Research Infrastructure Network; European Organization for Research and Treatment of Cancer; Health Research Authority (UK); Indian Council of Medical Research; Indonesia Clinical Research Center; International Vaccine Institute; Malaysia Institute of Clinical Research; McMaster University; Medicines for Malaria Venture; National Institute for Health and Care Research (UK); National University of Singapore; Nepal Health Research Council; PATH; Quality by Randomization Limited (Protas); Singapore Clinical Research Institute; South Africa Medical Research Council; The European Patients' Academy for Therapeutic Innovation; The George Institute for Global Health; The Global Health Network; The International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations; University of Oxford.

Referências:

1. Asamblea Mundial de la Salud. Resolución WHA75.8, mayo de 2025. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA75/A75_R8-en.pdf
2. OMS. Guía de la OMS sobre las Mejores Prácticas para los Ensayos Clínicos, 2024. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/db6d97c-b659-4e7b-8070-b4a3c667d6e5/content>
3. OMS. Plan de Acción Mundial para el Fortalecimiento del Ecosistema de Ensayos Clínicos (GAP-CTS), 2025. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/dfaa5d87-dd9e-4236-a427-65a122d94409/content>

Os participantes em ensaios clínicos diferem daqueles que utilizarão o medicamento

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2026; 4 (1)

Tags: processo regulatório na Suíça, medicamentos aprovados entre 2012 e 2023 na Suíça, terapias aprovadas na Suíça, ensaios clínicos inclusivos, representação populacional em ensaios clínicos

Um estudo conduzido pela professora Kerstin Vokinger, do Instituto Federal de Tecnologia ETH de Zurique, evidencia uma lacuna estrutural na regulação farmacêutica, com implicações diretas para a saúde pública [1]. Segundo o estudo, os medicamentos frequentemente são aprovados para populações mais amplas e clinicamente mais complexas do que aquelas que participaram dos ensaios clínicos.

O estudo analisou 278 medicamentos aprovados entre 2012 e 2023 por reguladores da Suíça, da União Europeia e dos Estados Unidos, cuja eficácia e segurança foram avaliadas predominantemente em pacientes mais jovens, com melhor condição física e sem comorbidades. Entretanto, na prática clínica usual, esses medicamentos são prescritos sobretudo a pessoas mais velhas, com perfis de saúde mais comprometidos e com comorbidades, ampliando a distância entre a população estudada e a população potencial usuária das terapias aprovadas.

Em particular, o estudo mostrou que, na Suíça, cerca de 15% dos medicamentos foram aprovados para faixas etárias não incluídas nos ensaios clínicos, e alguns fármacos oncológicos foram autorizados para pacientes com condições explicitamente excluídas desses estudos.

Essa discordância limita a capacidade de antecipar benefícios reais e riscos clínicos na população que utilizará os novos medicamentos aprovados, aumentando a incerteza sobre eventos adversos não detectados e respostas terapêuticas inferiores ao esperado. Nas palavras da professora Vokinger: “Esses grupos de pacientes não

foram incluídos nos ensaios. Isso dificulta prever a eficácia do medicamento ou seus possíveis efeitos colaterais”.

As autoridades reguladoras reconhecem essa lacuna, mas defendem a necessidade de garantir amplo acesso a medicamentos e, por isso, preferem complementar as aprovações com advertências na rotulagem/bula (ficha técnica) para orientar decisões clínicas.

Ainda assim, a magnitude e a frequência das discrepâncias apontadas pelo estudo destacam uma vulnerabilidade estrutural do sistema regulatório, em prejuízo da segurança dos pacientes, pois a evidência disponível nem sempre reflete a diversidade de quem receberá o tratamento — o que pode comprometer tanto sua efetividade entre os usuários quanto sua segurança em nível populacional.

Diante disso, a Swissmedic e outras agências europeias têm instado a indústria a desenhar ensaios clínicos mais inclusivos, capazes de representar adequadamente a heterogeneidade das populações que receberão tratamento e, assim, fortalecer a base científica que sustenta decisões regulatórias e de saúde pública.

Fonte Original:

Drugs often approved for wider use than tested, says Swiss study. Swissinfo, 20 de julho de 2025. <https://www.swissinfo.ch/eng/patient-safety/drugs-often-approved-for-wider-use-than-tested-says-swiss-study/89708635>

Referência

1. Vokinger KN, Serra-Burriel M, Glaus CEG, Welti L, Ross JS, Kesselheim AS. Differences Between Trial Populations and Approved Label Populations of New Drugs in the United States and Europe (2012 to 2023) : A Cross-Sectional Study. *Ann Intern Med.* 2025 Aug;178(8):1127-1137. doi: 10.7326/ANNALS-24-03242. Epub 2025 Jul 8. PMID: 40623311.

Novos desenhos de ensaios clínicos

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2026; 4 (1)

Tags: ensaios clínicos pragmáticos, ensaios de plataforma, eficiência em ensaios clínicos, novos desenhos de ensaios clínicos

O artigo publicado no *JAMA* que resumimos a seguir [1] começa afirmando que os ensaios clínicos randomizados (ECR) seguem sendo o padrão-ouro para comparar desfechos clínicos de diferentes intervenções, mas exigem uma infraestrutura cara e difícil de sustentar. As equipes precisam estruturar centros clínicos, dispor de sistemas de gestão de dados e redes de recrutamento; tudo isso demanda tempo, financiamento e pessoal especializado. Essa complexidade desacelera os processos e leva à interrupção de ensaios quando o recrutamento avança lentamente ou quando os recursos se esgotam.

Pesquisadores vinculados ao ASPIRE (*Adherence to SPIRIT Recommendations*) estudaram com que frequência ensaios aprovados na última década foram interrompidos ou não tiveram seus resultados divulgados. O grupo identificou 347 ensaios

revisados por uma seleção de Comitês de Ética em Pesquisa localizados no Reino Unido, Suíça, Alemanha e Canadá.

Os pesquisadores encontraram que, de um total de 347 ECR identificados, um terço foi interrompido, principalmente por problemas de recrutamento (45%) ou por dificuldades organizacionais (12%). Mais da metade dos ECR era patrocinada pela indústria, e a chance de interrupção por recrutamento lento foi aproximadamente 70% menor nos ECR patrocinados pela indústria do que naqueles com outros tipos de patrocínio (OR 0,32 [IC 95%, 0,15–0,71]).

No total, 84,7% dos ECR foram registrados prospectivamente, e 79,5% tiveram seus resultados disponibilizados ao público, em geral como manuscrito revisado por pares (71,8%).

Os autores reconhecem, porém, como limitação do estudo, que as taxas de não registro, interrupção e não publicação de ECR variam entre países — e até entre regiões de um mesmo país —, razão pela

qual defendem que os sistemas de registro dos ensaios devem melhorar os vínculos diretos entre os ECR e as publicações.

A comunidade científica precisa aumentar a eficiência sem sacrificar o rigor metodológico exigido pela pesquisa biomédica. Nesse cenário, segundo os autores, os ensaios pragmáticos oferecem uma via promissora porque integram a pesquisa ao cuidado habitual, ampliam critérios de inclusão e simplificam a coleta de dados. Esse tipo de desenho aproveita a prática clínica e maximiza a generalização dos resultados.

A pandemia acelerou a adoção de modelos pragmáticos e abriu espaço para incorporar inovações tecnológicas. Equipes de pesquisa cardiovascular demonstraram que é possível recrutar participantes e obter consentimento informado por meio de triagem automatizada de prontuários e plataformas descentralizadas, sem necessidade de deslocamentos. A inteligência artificial apoiou esses processos ao identificar o melhor perfil de participantes a recrutar, facilitar o consentimento por chatbots e automatizar a adjudicação de desfechos e o monitoramento remoto.

Além de otimizar as operações, os ensaios pragmáticos também podem usar grandes registros populacionais para apoiar recrutamento e seguimento. Essa abordagem é especialmente adequada para desenhos por “incentivo”, nos quais os pacientes são randomizados para receber um convite ou incentivo para se submeter a um tratamento, mas, no fim, podem escolher se o receberão ou não. No ensaio NordICC, os pacientes foram randomizados para receber um convite/incentivo para rastreamento com colonoscopia, mas puderam decidir se fariam o exame. Apenas os pacientes submetidos à colonoscopia assinaram consentimento por escrito e, em grande parte, os pacientes do grupo de cuidado habitual nunca foram informados de sua

participação em um ensaio. Os desfechos (câncer colorretal ou óbito) foram avaliados posteriormente, vinculando-se a base do estudo aos registros nacionais de câncer e mortalidade. Na América do Norte, FDA e Health Canada vêm elaborando diretrizes para apoiar ensaios descentralizados e a integração da pesquisa à prática clínica.

Os ensaios clínicos de plataforma oferecem outra abordagem inovadora para aumentar a eficiência. Eles operam sob um protocolo-mestre que padroniza elementos-chave de desenho e implementação, permitindo estudar múltiplas intervenções de forma simultânea ou sequencial (geralmente, mas não necessariamente, para a mesma doença). Alterações no protocolo-mestre são implementadas de forma centralizada e aplicadas nos centros do estudo. Ensaios de plataforma também podem incorporar elementos de desenho adaptativo, permitindo modificações (por exemplo, tamanho-alvo da amostra ou razões de randomização) em resposta aos próprios dados, aumentando a eficiência estatística.

Embora esses enfoques aumentem a eficiência, também exigem melhor planejamento desde o início. Ensaios baseados em registros dependem de acesso a dados populacionais confiáveis e de alta qualidade. Ensaios de plataforma requerem compromisso sustentado dos centros para recrutar pacientes para múltiplas intervenções e demandam capacidades organizacionais e metodológicas avançadas.

Fonte Original:

1. Godoy LC, Birnie DH. Improving Clinical Trial Efficiency: Lessons From ASPIRE and the Road Ahead. *JAMA Netw Open*. 2025;8(9):e2524448. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.24448. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2838496>

Relação benefício–risco dos medicamentos

Fundación Femeba

<https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/relacion-beneficio-riesgo-de-los-medicamentos-53343>

Tags: relação benefício–risco, avaliação benefício–risco, CIOMS, farmacovigilância, monitoramento pós-comercialização, ciclo de vida do medicamento, gestão de riscos, tomada de decisão regulatória, regulação sanitária

O relatório do CIOMS [1] é dirigido a desenvolvedores de produtos medicinais, autoridades regulatórias e outros interessados, incluindo pesquisadores acadêmicos e governamentais, profissionais de saúde e pacientes/consumidores: todos aqueles interessados em como se estabelece e se gerencia o equilíbrio entre os benefícios e os riscos associados a um produto medicinal. Esse relatório oferece informações sobre os métodos utilizados para avaliar o balanço benefício–risco (BR) de um medicamento. É fundamental estabelecer um perfil BR favorável para todos os medicamentos antes de sua comercialização. Esse balanço deve ser reavaliado periodicamente no contexto pós-comercialização, quando houver novas informações sobre benefícios e riscos, ou sobre o panorama de seu uso.

O relatório se baseia no documento do Grupo de Trabalho IV do CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*, 2025), intitulado **Balanço benefício–risco para medicamentos comercializados: avaliação de sinais de segurança**; e amplia a discussão para a gestão do BR (balanço

risco x benefício) ao longo do ciclo de vida de um produto farmacêutico, por meio de abordagens estruturadas e metodologias atualizadas.

Esse relatório reflete a opinião consensual dos membros do Grupo de Trabalho XII do CIOMS, que inclui especialistas em avaliação de reservas de biomarcadores provenientes da academia, da indústria e de órgãos regulatórios. Ele foi elaborado após considerar comentários recebidos durante uma consulta pública.

O relatório define e enfatiza a necessidade de utilizar um arcabouço estruturado para cada avaliação de risco de medicamentos (BR), bem como análises quantitativas adicionais para sustentar a avaliação estruturada do BR em questões de segurança mais complexas. O relatório apresenta novos conceitos-chave que devem ser considerados ao avaliar os benefícios e os riscos dos medicamentos, incluindo a necessidade de adotar uma abordagem de ciclo de vida do medicamento, que leve em conta lacunas de conhecimento nas fases iniciais do desenvolvimento, bem como o conhecimento acumulado sobre produtos consolidados com ampla base de dados de segurança. Isso implica avaliar o balanço de risco de um produto desde as etapas iniciais de desenvolvimento e reavaliá-lo quando novas informações se

tornarem disponíveis por meio do processo regulatório, do monitoramento contínuo e do uso em condições reais após a comercialização.

Outro conceito-chave apresentado é a necessidade de envolver os pacientes em todos os aspectos do BR e do processo de gestão de riscos. O relatório descreve a importância de selecionar um método de avaliação adequado, que inclua as contribuições dos pacientes — que representam a população-alvo ou têm experiência direta com um medicamento — e a necessidade de seguir uma abordagem estruturada ao avaliar e reavaliar o equilíbrio entre benefícios e riscos (BR) de um medicamento em diferentes etapas do seu ciclo de vida.

As orientações do relatório refletem a opinião consensual dos membros do Grupo de Trabalho XII do CIOMS, que inclui

especialistas em BR oriundos do meio acadêmico, da indústria e de órgãos regulatórios. Espera-se que este documento forneça informações valiosas sobre o tema a diferentes partes interessadas, como desenvolvedores de medicamentos, autoridades regulatórias e atores-chave — incluindo pesquisadores acadêmicos, pessoal governamental, profissionais de saúde e pacientes ou consumidores — que tenham experiência com os produtos ou interesse em como se estabelece e se gerencia o equilíbrio entre benefícios e riscos associados a um medicamento.

Referência:

1. Benefit-Risk Balance for Medicinal Products. CIOMS Working Group report. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2025. DOI: <https://doi.org/10.56759/gwzfz1791> se encuentra disponible en: <https://n9.cl/xa7gg>

O excesso de confiança da equipe de pesquisa favorece erros evitáveis nos ensaios

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2026; 4 (1)

Tags: armadilha da confiança, erros evitáveis em ensaios clínicos, calibrar a confiança

A confiança excessiva tornou-se uma ameaça comportamental persistente nos ensaios clínicos. Embora uma equipe confiante possa acelerar o início de um ensaio, essa mesma confiança pode ocultar lacunas de compreensão que geram erros custosos. Segundo McGowan, acreditar que sabemos mais do que realmente entendemos é a chamada *armadilha da confiança*, um fenômeno especialmente perigoso em ambientes regulados e de alta complexidade, como a pesquisa clínica [1].

Os múltiplos desvios de protocolos de pesquisa, as falhas no consentimento informado e as inconsistências nos dados geralmente não se originam da ignorância, mas de uma confiança excessiva ou mal fundamentada. Familiaridade não é o mesmo que competência. A desconexão entre sentir-se pronto e estar de fato preparado acaba se materializando em erros sistemáticos [1].

McGowan explica que a ciência cognitiva descreve esse fenômeno há décadas. O efeito Dunning-Kruger ajuda a entender por que pessoas com compreensão parcial tendem a superestimar suas capacidades. Como a capacitação inicial oferecida antes do início de um ensaio raramente é reforçada ou avaliada, o excesso de confiança persiste sem correções.

Segundo o autor, uma abordagem para reduzir essa lacuna poderia focar no redesenho do treinamento sob o princípio central de *calibrar a confiança*. Mais do que confirmar que o treinamento foi concluído, deve-se medir se o aprendizado necessário foi realmente adquirido e se esses conhecimentos-chave podem ser aplicados em condições realistas.

A medição da aprendizagem exige avaliações que considerem não apenas a resposta correta, mas também o nível de certeza com que

cada decisão é tomada, porque testes de múltipla escolha, por exemplo, não explicam como o protocolo seria aplicado em um cenário real. Exercícios reflexivos complementares são estratégias que ativam o processamento profundo e tornam visível aquilo que se acreditou ter aprendido, mas não foi. Avaliações baseadas na confiança permitem identificar a “falsa certeza” para prever erros futuros [1].

Entre a ativação do ensaio clínico e o recrutamento do primeiro participante, costuma ocorrer um desgaste cognitivo na ausência de reforços; por isso, a aprendizagem não deveria parar após o início do estudo. Tecnologias atuais, como lembretes automatizados, painéis de acompanhamento ou questionários personalizados, facilitam um monitoramento contínuo a baixo custo.

A cultura de aprendizagem em um ensaio clínico deve valorizar a precisão acima da celeridade para assegurar centros de pesquisa realmente preparados. Normalizar a incerteza, estimular a humildade intelectual e apresentar o re-treinamento como uma prática preventiva — e não punitiva — transforma a relação da equipe com o aprendizado contínuo. Quando um pesquisador se sente autorizado a dizer “não tenho certeza, vamos verificar”, ele protege a qualidade do estudo [1].

O autor conclui afirmando que o objetivo é garantir que exista uma preparação real de toda a equipe. Em um campo no qual cada decisão pode afetar a validade científica e a segurança do paciente, a aprendizagem efetiva e a compreensão profunda são uma responsabilidade ética e operacional.

Fonte Original:

McGowan, B. The Confidence Trap in Clinical Trials: When Knowing Just Enough Becomes Dangerous. *Applied Clinical Trials* 2025; 34(4). <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/the-confidence-trap-in-clinical-trials-when-knowing-just-enough-becomes-dangerous>

Abordagens para a avaliação da sobrevida global em ensaios clínicos oncológicos

U.S. Food and Drug Administration, 18 de Agosto de 2025

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/approaches-assessment-overall-survival-oncology-clinical-trials>**Número de expediente:** FDA-2024-D-5850**Emitido por:** Centro de Excelência em Oncologia

O objetivo deste guia é fornecer recomendações aos patrocinadores sobre a avaliação da sobrevida global em ensaios clínicos oncológicos randomizados conduzidos para subsidiar a aprovação de comercialização de medicamentos e produtos biológicos, com ênfase na análise da sobrevida global como desfecho de segurança pré-especificado.

Embora o guia trate das situações em que é apropriado considerar a sobrevida global como desfecho primário, ele se concentra principalmente em considerações estatísticas ou de desenho quando a sobrevida global não é o desfecho primário. Além disso, este guia foca a avaliação da sobrevida global em ensaios randomizados.

Nota da SyF: Baixe aqui o rascunho doguia: <https://www.fda.gov/media/188274/download>

Acesse aqui os princípios propostos de “senso comum” em oncologia que podem orientar sobre ensaios clínicos para pessoas com câncer: https://www.saludyfarmacos.org/boletim-farmacos/boletines/ago202506/50_pr/

Comentário da SyF: Neste rascunho, a FDA propõe que os ensaios clínicos oncológicos priorizem a sobrevida global como desfecho principal quando o contexto clínico permitir; que todos os estudos randomizados avaliem esse desfecho para mensurar adequadamente possíveis danos; e que haja uso limitado de *crossover* de tratamentos, pela tendência de distorcer os efeitos reais.

A análise que o Dr. Harpreet Singh [1], ex-diretor da Divisão de Oncologia da FDA e diretor médico da Precision for Medicine, fez deste novo rascunho menciona que o planejamento pré-especificado e o seguimento de longo prazo para medir a sobrevida global (SG), mais do que uma mudança de política, é um esclarecimento importante; e destaca a importância de eliminar a prática de interromper o seguimento após atingir o desfecho de sobrevida livre de progressão, pois considera que o

acompanhamento é essencial para identificar com precisão qualquer risco de mortalidade associado a novos tratamentos. Em relação a subgrupos e biomarcadores, o Dr. Singh destaca que a FDA reforça sua intenção de analisar a SG de forma diferenciada, conforme características biológicas relevantes; e explica que, se um fármaco demonstrar benefício apenas em pacientes com um biomarcador específico (e não demonstrar em quem não o expressa), a agência poderia restringir a indicação do tratamento exclusivamente a esse subgrupo [1].

Quanto às implicações do rascunho para o desenho dos ensaios clínicos — especialmente a recomendação de limitar o *crossover* de pacientes e a randomização desigual — o Dr. Singh alerta que restringir o *crossover* pode afetar negativamente a inclusão de participantes, porque muitos pacientes se sentem mais motivados a participar se houver a possibilidade de receber o fármaco experimental após a progressão da doença. Na visão dele, seria melhor planejar o *crossover* de forma prospectiva e modelar seu impacto estatístico em conjunto com a FDA, em vez de eliminá-lo. Isso colocaria o paciente no centro dos ensaios sem comprometer a avaliação da SG [1].

O Dr. John M. Burke, hematologista e oncologista clínico do Rocky Mountain Cancer Center, afirma que as recomendações da FDA são razoáveis do ponto de vista metodológico, mas impõem exigências operacionais que poderiam modificar de forma substancial o desenho de ensaios futuros (por exemplo, pode ser necessário aumentar o tamanho amostral e prolongar o tempo de seguimento), elevando o custo da pesquisa oncológica e reduzindo a viabilidade do recrutamento [2].

Referências:

1. Singh, H. Defining Survival: FDA's New Requirements for Oncology Trial Design. Targeted Oncology, 12 de outubro de 2025. <https://www.targetedonc.com/view/defining-survival-fda-s-new-requirements-for-oncology-trial-design>
2. Burke, J. FDA Draft Guidance Could Change Designs of Future Oncology Clinical Trials. Targeted Oncology, 15 de outubro de 2025. <https://www.targetedonc.com/view/fda-draft-guidance-could-change-designs-of-future-oncology-clinical-trials>

Idade dos pacientes nos ensaios submetidos à FDA versus a idade média dos pacientes com câncer*(Age of Patients in Trials Submitted to the FDA Versus Age in Average Patients With Cancer)*

A. Haslam y V. Prasad

Journal of the American Geriatrics Society, 23 de Setembro de 2025<https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.70000>Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2026; 4 (1)**Tags:** ensaios clínicos oncológicos, idade de participantes em pesquisa**Resumo**

Contexto. O risco de câncer aumenta com a idade, mas, historicamente, os participantes de ensaios clínicos oncológicos têm sido mais jovens do que aqueles da população geral com o respectivo tipo de tumor, o que limita nossa compreensão sobre a segurança e a eficácia dos resultados dos ensaios no mundo real. A U.S. Food and Drug Administration (FDA) emitiu orientações em

múltiplas ocasiões sobre a inclusão de pessoas idosas em ensaios clínicos. Buscamos avaliar se houve progresso na representatividade de adultos mais velhos em ensaios oncológicos.

Métodos. Para aprovações de medicamentos oncológicos desde 2002, buscamos os ensaios de registro e coletamos dados sobre a idade mediana dos participantes dos estudos. Em seguida, usamos o SEER*Explorer para identificar a idade mediana da população

geral com o respectivo tipo de câncer. Avaliamos tendências lineares para verificar se existiam lacunas etárias entre as idades medianas de participantes dos ensaios e do SEER, e analisamos diferenças em períodos de tempo em que orientações foram emitidas.

Resultados. A lacuna etária entre os ensaios de registro e os dados do SEER ao longo de todos os 22 anos foi de 5 anos (62 anos nos ensaios de registro vs. 67 anos no SEER). A lacuna etária diminuiu ao longo do tempo (Beta = $-0,22$; $p = 0,004$), mas ainda persiste. Entre 2002 e 2012, a lacuna etária entre ensaios de registro e a população SEER foi de 7 anos (59 vs. 66 anos; $p < 0,001$); entre 2013 e 2019, foi de 5 anos (62 vs. 67 anos; $p < 0,001$); e entre 2020 e 2024, a lacuna foi de 4 anos (63 vs. 67 anos; $p < 0,001$).

Conclusão. Observamos que a lacuna etária entre participantes de ensaios de registro e a população geral com o respectivo tipo de tumor diminuiu ao longo do tempo, mas a lacuna persiste, apesar das orientações emitidas pela FDA. Esforços para incluir

participantes mais representativos em ensaios clínicos devem ser intensificados, possivelmente com maior fiscalização por meio da supervisão regulatória.

Conflitos de interesse. Este artigo foi preparado quando o Dr. Prasad era funcionário da University of California, San Francisco, antes de seu vínculo com a U.S. Food and Drug Administration (FDA), e não representa as visões da FDA. V.P. recebe financiamento de pesquisa da Arnold Ventures por meio de uma subvenção concedida à UCSF, e royalties por livros e textos da Johns Hopkins Press, MedPage e Free Press. Declara atuação como consultor para UnitedHealthcare e OptumRX; apresenta os podcasts *Plenary Session*, *VPZD* e *Sensible Medicine*; escreve as newsletters *Sensible Medicine*, *Drug Development Letter* e *V.P.'s Observations and Thoughts*; e mantém o canal no YouTube *Vinay Prasad MD MPH*, que, em conjunto, geram receita nas plataformas Patreon, YouTube e Substack. A outra autora declara não haver conflitos de interesse.