

Boletim Fármacos: *Ensaaios Clínicos*

*Boletim eletrônico para promover
acesso e uso apropriado de medicamentos*
<http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/>



Volume 3, Edição 3, agosto de 2025



Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos é um boletim eletrônico da **organização Salud y Fármacos** que é publicado em português quatro vezes por ano: no último dia de cada um dos meses de: fevereiro, maio, agosto, novembro.

Editores

Fernando Hellmann, Brasil
Núria Homedes Beguer, EUA

Assessores de Ensaios Clínicos

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

Assessor de Publicidade e Promoção

Adriane Fugh-Berman

Correspondentes

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

Equipe de Tradutores

Roberto Galeano
Fernando Hellmann

Webmaster

People Walking

Editores Associados

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

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

Os materiais enviados para publicação em um dos números em português devem ser recebidos trinta dias antes da publicação. As submissões devem ser enviadas de preferência por e-mail, de preferência em formato Word ou RTF, para Fernando Hellmann (fernando.hellmann@ufsc.br). Para resenhas de livros envie uma cópia para Fernando Hellmann, Rua Heitor Luz, 97 Ap 1004. CEP 88015-500 Florianópolis, SC, Brasil. ISSN 2996-7309 DOI: 10.5281/zenodo.16412940

Índice

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(3)

Novidades sobre a Covid	
O ensaio clínico da vacina contra a covid-19 da Pfizer em gestantes finalmente publicou seus resultados. Explorando as bases de dados regulatórias da vacina Comirnaty – 6b Carl Heneghan and Tom Jefferson	1
Globalização dos Ensaios Clínicos	
Promover a diversidade entre os participantes de ensaios clínicos Salud y Fármacos	2
As tendências dos ensaios clínicos registrados evoluíram diferentemente na Ásia Oriental e nos Estados Unidos entre 2014 e 2023 Eun Hye Lee, San Lee, Jae Il Shin, John P.A. Ioannidis Anis Rassi Jr	3
Ensaios Clínicos e Ética	
Em busca da “vulnerabilidade” ao longo de seis décadas da Declaração de Helsinque Lindholm O, Karjalainen S, Launis, V	3
Os segredos obscuros que se escondem por trás dos “inovadores” fármacos para o Alzheimer Jeanne Lenzer & Shannon Brownlee	4
Indignação do mês: o chocante abandono dos ensaios clínicos financiados pela Health Letter	11
Comitês de Ética em Pesquisa	
Dez anos após o Regulamento 536/2014: reflexão ética sobre o papel dos Comitês de Ética na Itália Mannelli C et al.	14
As variadas percepções sobre o valor de um estatístico, de “crítico” a “desnecessário em 99,9% das aplicações”: um estudo nacional sobre comitês de ética em pesquisa com seres humanos Barnett A, White N, Collyer T.	14
Políticas, Regulamentação, Registro, e Divulgação de Resultados	
Acesso pós-ensaio na interseção entre ética da pesquisa e alocação de recursos Wang DWL	15
EUA. O comitê de assessoria em questões bioéticas para a saúde humana deixa de existir Salud y Fármacos	15
EUA. Diretrizes sobre desvios do protocolo em pesquisa clínica: implicações regulatórias e estratégias de mitigação Salud y Fármacos	15
Recrutamento, Consentimento Informado, e Perspectivas dos Pacientes	
Preferências entre rapidez de acesso e certeza do benefício de sobrevivência de novos medicamentos contra o câncer: um experimento de escolha discreta Forrest, Robin et al	16
Avaliação do riscos, benefícios e desfechos dos pacientes no desenvolvimento de medicamentos: uma década de ensaios clínicos com vemurafenibe Gardner T et al	17
Retratruida: Riscos da perda extrema e acelerada de peso com a nova geração de medicamentos para a obesidade Salud y Fármacos	18

Gestão de Ensaios Clínicos, Metodologia, Custos e Conflitos de Interesse	
Eficácia assumida, segurança pendente: o paradoxo regulatório em matéria de variáveis de desfecho substitutas e a aprovação acelerada de medicamentos Salud y Fármacos	19
Princípios da <i>Common Sense Oncology</i> para o desenho, análise e relato de ensaios clínicos randomizados de fase 3 Gyawali B et al	21
Duração do ensaio com antidepressivos versus duração do uso no mundo real: uma análise sistemática William Ward, Alyson Haslam, Vinay Prasad	21
Relato seletivo de reações adversas renais em ensaios clínicos randomizados de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 Tayanny Margarida Menezes Almeida Biase et al	22

Novidades sobre a Covid

O ensaio clínico da vacina contra a covid-19 da Pfizer em gestantes finalmente publicou seus resultados. Explorando as bases de dados regulatórias da vacina Comirnaty – 6b (Pfizer's Covid Vaccine Trial in Pregnancy Finally Published Its Results.

Exploring regulatory data sets of the Comirnaty vaccine - 6b)

Carl Heneghan and Tom Jefferson

Trust the Evidence, 12 de febrero de 2025

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

Tags: administración de vacuna Comirnaty-6b durante el embarazo, riesgos asociados a la vacuna Comirnaty-6b durante el embarazo, no se ha establecido seguridad ni eficacia de vacuna Comirnaty en embarazadas, no es seguro vacunarse durante las primeras 24 semanas de embarazo con Comirnaty

Na parte 6a da nossa série de análises de informações relacionadas à Comirnaty, revisamos o que dizem as bulas sobre a administração da vacina durante a gravidez. Analisamos as bulas de quatro agências reguladoras: Reino Unido (MHRA), União Europeia (EMA), Canadá (Health Canada) e Estados Unidos (FDA), comparando o conteúdo de cada uma.

Naquela ocasião, concluímos que todas as agências reguladoras expressavam incertezas: “Ainda não há dados disponíveis sobre o uso da Comirnaty durante a gravidez” (EMA e MHRA); ou “Os dados disponíveis sobre a administração da Comirnaty em mulheres grávidas são insuficientes para informar sobre os riscos associados à vacina durante a gestação” (FDA); ou “Ainda não foi estabelecida a segurança e a eficácia da Comirnaty em mulheres grávidas” (Health Canada).

Posteriormente, analisamos as mensagens do NHS (o sistema nacional de saúde do Reino Unido), da UKHSA (a agência de segurança sanitária do Reino Unido) e dos CDC (dos EUA) para verificar se refletiam essa incerteza presente nas bulas, que contêm informações essenciais sobre os medicamentos que devem chegar às pacientes. Nenhuma dessas organizações manifestou qualquer incerteza: “É seguro vacinar-se em qualquer estágio da gestação”.

Naquele momento, a ausência de dados do estudo NCT04754594 da Pfizer-BioNTech [1] (protocolo do fabricante: Protocolo C4591015), afetava a posição das agências reguladoras, apesar das declarações imprudentes da UKHSA e dos CDC.

O Protocolo C4591015, ou seu título completo: “Estudo de fase 2/3, controlado por placebo, randomizado e com avaliação cega por observador, para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de uma candidata à vacina de RNA do SARS-CoV-2 (BNT162b2) contra a covid-19 em mulheres grávidas saudáveis com 18 anos ou mais”, foi anunciado com grande destaque por meio de um comunicado à imprensa em 18 de fevereiro de 2021.

Segundo o comunicado, “Mulheres grávidas têm maior risco de complicações e de desenvolver covid-19 grave, por isso é fundamental desenvolver uma vacina segura e eficaz para essa população. Agradecemos profundamente às voluntárias que estão se inscrevendo no ensaio e aos pesquisadores do centro que lideram este trabalho.” Em seguida, foi anunciado que a previsão era recrutar 4.000 mulheres.

O protocolo [2] e o plano de análise estatística [3] foram publicados no registro, e, depois disso, não houve mais declarações. Os resultados apareceram no registro do ensaio, sem alarde, em 6 de dezembro de 2024.

O que esses dados nos dizem? Em primeiro lugar, todo o banco de dados está em formato de registro, o que significa que inclui todos os elementos essenciais do desenho do estudo, poucos comentários e muitas tabelas. Em segundo lugar, o número de 4.000 mulheres foi reduzido para 726 participantes, das quais 348 gestantes foram randomizadas para receber o tratamento, e 335 eram os bebês dessas mulheres grávidas. Assim, inicialmente havia 174 mulheres em cada grupo (30 microgramas de Comirnaty ou placebo com solução salina), e 161 e 159 completaram o estudo com uma segunda dose da vacina após 6 meses de acompanhamento.

O número reduzido de participantes é um problema importante, mas ao analisarmos o protocolo, surgem notícias ainda piores. No ensaio de fase III, apenas mulheres com entre 24 e 34 semanas de gestação foram incluídas, e na fase II, entre 27 e 34 semanas. Note-se a diferença de três semanas entre as duas fases.

Isso significa que os fabricantes não avaliaram a possível teratogenicidade nem a toxicidade da vacina nos fetos durante as primeiras 23 ou 26 semanas de gestação.

O Guia da FDA para a indústria sobre farmacocinética na gravidez estabelece que “as participantes do estudo devem ser representativas de uma população típica de pacientes que poderiam receber o medicamento em estudo, incluindo raça, etnia e trimestre da gravidez” [4]. O primeiro trimestre (as primeiras doze semanas de gestação) é essencial para compreender os possíveis efeitos teratogênicos ou seu impacto sobre abortos espontâneos.

De acordo com os dados, os sinais de malformações congênitas (risco relativo = 1,67 [IC 95%: 0,62 a 4,48; p = 0,31]), eventos adversos de especial interesse, incluindo anomalias congênitas significativas e atraso no desenvolvimento (RR = 2,5 [IC 95%: 0,34 a 12,7; p = 0,27]) e pré-eclâmpsia (RR = 2,02 [IC 95%: 0,38 a 10,90; p = 0,41]) não atingiram significância estatística, pois o tamanho da amostra foi pequeno demais para detectar uma diferença real. A Pfizer afirmou que encerrou o ensaio clínico devido à dificuldade em recrutar gestantes para um estudo controlado por placebo, uma vez que haviam sido emitidas recomendações universais para vacinar todas as mulheres grávidas contra a covid-19 e as vacinas já estavam amplamente disponíveis em escala global.

Não há muito mais a acrescentar aos nossos comentários, exceto observar que o desenho difere de outros ensaios da Comirnaty, pois, embora afirme que é voltado a participantes saudáveis, o

estudo permitiu a inclusão de participantes com infecções crônicas estáveis por HIV, HCV ou HBV, conforme definido na página 133 do protocolo. A presença prévia de uma infecção crônica poderia ter enviesado os resultados, especialmente considerando o número reduzido de participantes e a taxa relativamente alta de desistência.

Concluimos que mulheres em idade reprodutiva, especialmente aquelas no primeiro trimestre de gravidez, não devem ser expostas a nenhum dos componentes da Comirnaty até que seja conduzido um ensaio de fase III com poder estatístico adequado e publicado o relatório completo do estudo clínico.

Referências

1. Clinicaltrials.gov. To Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of BNT162b2 Against COVID-19 in Healthy

Pregnant Women 18 Years of Age and Older

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04754594>

2. Pfizer. A phase 2/3, placebo-controlled, randomized, observer-blind study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a SARS-COV-2 RNA vaccine candidate (BNT162B2) against covid-19 in healthy pregnant women 18 years of age and older https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/94/nct04754594/prot_000.pdf
3. Pfizer. A phase 2/3, placebo-controlled, randomized, observer-blind study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a SARS-COV-2 RNA vaccine candidate (BNT162B2) against covid-19 in healthy pregnant women 18 years of age and older – Statistical Analysis Plan, 31 de marzo de 2022 https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/94/NCT04754594/SAP_001.pdf
4. FDA. Guidance for Industry Pharmacokinetics in Pregnancy — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling, 22 de octubre de 2004.

Globalização dos Ensaios Clínicos

Promover a diversidade entre os participantes de ensaios clínicos

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(3)

Tags: diversidade entre participantes de ensaios clínicos, especificações de inscrição em ensaios clínicos de acordo com sua raça, grupo étnico, sexo, gênero e idade dos participantes, promoção de Estudos Multirregionais (EMR)

Uma lei americana de 2022 exige que os participantes de ensaios clínicos de fase III e outros estudos pivotais sejam representativos da diversidade da população a que os medicamentos se destinam. Em junho de 2024, a FDA publicou uma diretriz para elaborar planos de ação que levassem em consideração a diversidade [1], e em dezembro de 2024, funcionários da FDA esclareceram como os patrocinadores podem atingir as metas do plano de ação da agência para alcançar a diversidade (PAD) em ensaios clínicos multirregionais (EMR) em um artigo publicado no NEJM, que resumimos a seguir [2]. A conformidade com a diretriz é obrigatória para todos os patrocinadores que iniciarem o registro de participantes seis meses após sua publicação.

Segundo funcionários da FDA, os patrocinadores dos ensaios devem especificar os objetivos de inscrição de acordo com a raça, o grupo étnico, o sexo e a idade; justificar como estabeleceram esses objetivos e as medidas que tomarão para alcançá-los. Ao mesmo tempo, a agência também promove estudos multirregionais (EMR) [3,4], que podem facilitar o recrutamento de populações diversas, especialmente quando se trata de doenças raras, incluindo estudos oncológicos, em que apenas aproximadamente 20% dos participantes são estadunidenses. Essas duas estratégias, de promover a diversidade e do recrutamento multirregional, podem ser complementares.

Os EMR permitem avaliar os fatores extrínsecos e intrínsecos que podem estar associados à eficácia e segurança do tratamento. Entre os fatores extrínsecos estão fatores culturais, dietéticos e ambientais, como também características da prestação de serviços de saúde e padrões de cuidados a nível local ou nacional. Os fatores intrínsecos dos pacientes ou participantes podem ser

genéticos ou fisiológicos e podem estar associados ao grupo étnico, sexo ou idade. Para fins de avaliação regulatória nos EUA, a avaliação desses fatores pode ser facilitada aumentando o número de pacientes americanos inscritos nos EMR.

Os EMR podem avaliar as características intrínsecas dos participantes para determinar se os resultados variam entre subgrupos. Essas análises podem ser reforçadas incluindo dados de pacientes com características intrínsecas semelhantes de diversas regiões.

Para cumprir com os PAD, a FDA recomenda que os patrocinadores:

- Aumentem o número de centros de ensaios clínicos nos EUA que têm sido pouco utilizados.
- Capacitem pessoal para realizar ensaios nas comunidades locais.
- Colaborem com a comunidade através de diretrizes para pacientes, conselhos de assessoria comunitária e organizações locais.
- Considerar o desenvolvimento de centros em outras partes do mundo onde os pacientes americanos tenham origens ancestrais. "Mesmo que as informações sobre fatores extrínsecos desses centros possam limitar a generalização desses dados para a população estadunidense, é possível obter informações sobre fatores intrínsecos".
- Aumentem o uso de desenhos descentralizados, pois permitem a participação de residentes em áreas carentes e de pacientes que não podem viajar, bem como a coleta de dados pragmáticos, provenientes da prática clínica.
- Consultem a FDA para determinar os centros de recrutamento para os ensaios pivotais, para que cumpram os requisitos do PAD, que devem refletir o plano de recrutamento global.

Referências:

1. Mehta GU, Pazdur R, Bumpus NN, Califf RM. When Diversity Goals Meet Multiregional Trials. *N Engl J Med*. 2024 Dec 28. doi: 10.1056/NEJMp2409392. Epub ahead of print. PMID: 39752557.
2. Diversity action plans to improve enrollment of participants from underrepresented populations in clinical studies. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, June 2024 (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/diversity-action-plans-improve-enrollment-participants-underrepresented-populations-clinical-studies>).
3. Considerations for generating clinical evidence from oncology multiregional clinical development programs. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, September 2024 (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-generating-clinical-evidence-oncology-multiregional-clinical-development-programs>).
4. Singh H, Pazdur R. Importing oncology trials from China: a bridge over troubled waters? *Lancet Oncol* 2022;23:323-325

As tendências dos ensaios clínicos registrados evoluíram diferentemente na Ásia Oriental e nos Estados Unidos entre 2014 e 2023 (*Registered Clinical Trial Trends Evolved Differently in East Asia versus the United States during 2014 to 2023*)

Eun Hye Lee, San Lee, Jae Il Shin, John P.A. Ioannidis
Journal of Clinical Epidemiology, 2025, 111791, ISSN 0895-4356
<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2025.111791>

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

Tags: diferença nas tendências de ensaios clínicos registrados na Ásia e nos EUA, plataformas de ensaios clínicos padronizadas e integradas, estratégias para melhorar a consistência no registro de ensaios clínicos.

Destaques

- A China ultrapassou o Japão e os Estados Unidos no total de ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados (ECRs) na última década
- Com exceção da China, outros países apresentaram um pequeno declínio nos ensaios após a COVID-19.
- A China e o Japão priorizaram registros locais em vez do [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) para a inscrição de ensaios.
- Em 2023, a China liderou em ensaios e ECRs, mas a maioria permaneceu focada no mercado interno.
- São necessárias plataformas de ensaios padronizadas e integradas para melhorar a consistência de registros.

Resumo**Objetivos**

O Leste Asiático, incluindo China, Japão, Coreia do Sul e Taiwan, tornou-se um importante centro de ensaios clínicos. Porém, as comparações compreensivas entre o [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) e os registros locais ainda são limitadas. Este estudo analisa as tendências dos ensaios clínicos registrados no Leste Asiático na última década (2014-2023) e as compara com as tendências nos Estados Unidos (EUA).

Desenho do Estudo e Cenário

Extraímos dados de ensaios clínicos através da Plataforma Internacional de Registros de Ensaios Clínicos, incluindo dados

de registros locais e [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) para a China, Japão, Coreia do Sul, Taiwan e Estados Unidos. Analisamos as tendências gerais dos ensaios clínicos e filtramos os ensaios clínicos randomizados (ECRs), classificando-os por localização, tamanho da população-alvo e categoria da doença.

Resultados

A China passou por um rápido crescimento em ensaios clínicos, ultrapassando o Japão e os EUA em número total de ensaios e ECRs. Em 2023, a China liderava com 16.612 ensaios no total (7.798 ECRs), enquanto os EUA registravam 9.100 (4.619 ECRs). Exceto pela China, todos os outros países apresentaram algum declínio nos últimos anos. As doenças neoplásicas e cardiovasculares e metabólicas foram proeminentes em ambas as regiões, mas os EUA mostraram um foco crescente na saúde mental. Os ECRs da China foram predominantemente nacionais, enquanto os Estados Unidos mantiveram uma proporção maior de ensaios internacionais. O Japão, a Coreia do Sul e o Taiwan apresentaram um crescimento moderado, com menos ensaios internacionais do que os EUA. Registramos algumas inconsistências e informações ausentes nos registros existentes.

Conclusão

O estudo destaca a crescente relevância do Leste Asiático, particularmente da China, nos ensaios clínicos registrados, embora com foco principalmente doméstico. Melhorias nos registros de ensaios existentes que abrangem o Leste Asiático são desejáveis.

Ensaios Clínicos e Ética

Em busca da “vulnerabilidade” ao longo de seis décadas da Declaração de Helsinque

(*Chasing ‘vulnerability’ across six decades of the Declaration of Helsinki*)

Lindholm O, Karjalainen S, Launis, V

Monash Bioeth. Rev. (2025). <https://doi.org/10.1007/s40592-025-00235-4>

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

Tags: conceito de vulnerabilidade sob a perspectiva da Declaração de Helsinque, conceituação de vulnerabilidade em diferentes versões da Declaração de Helsinque.

Resumo

O ano de 2024 marcou o 60º aniversário da Declaração de Helsinque (DoH) da Associação Médica Mundial (WMA).

Coincidentemente, a WMA publicou a 8ª revisão deste documento histórico que orienta a pesquisa médica envolvendo seres humanos. Uma das principais mudanças nesta última revisão diz respeito à noção de vulnerabilidade, que sempre foi central para a ética da DoH. O termo “vulnerabilidade” foi explicitamente introduzido na 5ª revisão, publicada em 2000, que lista cinco grupos vulneráveis. As revisões posteriores alteraram significativamente a forma como a vulnerabilidade é retratada e entendida no documento. Este artigo traça a conceituação da

vulnerabilidade nas várias versões da DoH, culminando na sua 8ª revisão, publicada recentemente. Exploramos os princípios que fundamentam cada revisão e examinamos como esses princípios influenciaram e foram influenciados por discursos éticos mais amplos. Por fim, abordamos alguns dos desafios que as revisões futuras deverão enfrentar para garantir que o documento permaneça internamente coerente e aplicável na prática, tanto para pesquisadores quanto para comitês de ética em pesquisa.

Os segredos obscuros que se escondem por trás dos “inovadores” fármacos para o Alzheimer

(The Deadly Secrets Behind “Breakthrough” Alzheimer’s Drugs)

Jeanne Lenzer & Shannon Brownlee,

The Lever, 28 de janeiro, 2025 <https://www.levernews.com/the-deadly-secrets-behind-breakthrough-alzheimers-drugs/>

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

Tags: Alzheimer, Leqembi, Kisunla, Aduhelm, medicamentos antiamilóide, aprovação acelerada, FDA, conflitos de interesse, ensaios clínicos, efeitos adversos graves, inflamação cerebral, hemorragia cerebral, eficácia questionável, risco-benefício, indústria farmacêutica, regulação sanitária, manipulação de dados, falsas esperanças, saúde pública, morte em ensaios clínicos.

Os reguladores aprovaram terapias controversas em meio a mortes excessivas, eficácias questionáveis e conflitos de interesse.

Seis anos atrás, Genevieve Lane levava uma vida ativa na Flórida quando começou a esquecer os nomes dos vizinhos e onde colocava as chaves. Aos 76 anos, ela poderia ter ignorado esses lapsos como meros sinais de envelhecimento, mas quando começou a ter momentos de confusão e ocasionalmente se perder enquanto caminhava, sua amiga de longa data, Vicki Holmes, lhe contou sobre um centro de pesquisa nas proximidades. Lá, um médico diagnosticou-a com Alzheimer precoce e lhe contou sobre um estudo que testava um novo medicamento promissor. Lane se inscreveu, dizendo à filha que queria ter mais tempo.

Logo após começar a receber as infusões duas vezes ao mês, ela e Holmes criam que sua memória estava melhorando. “No início, realmente achávamos que estava funcionando”, disse Holmes. Mas Lane não estava tomando o medicamento; ela estava recebendo placebo, infusões de solução salina. Quando o ensaio foi concluído após 18 meses, ela começou a receber o medicamento real, chamado Leqembi, como parte da fase de extensão do estudo.

Seis semanas depois, Lane morreu.

A família de Lane solicitou uma autópsia. “Achei que o medicamento a tivesse matado”, disse Yvonne Battaglia, sua filha, ao *The Lever*. “Não confiava no medicamento nem na empresa farmacêutica.” Mas a empresa de pesquisa contratada pela farmacêutica e o hospital onde ela faleceu afirmaram que não poderiam realizar uma autópsia. Então, Battaglia e sua família contrataram um neuropatologista independente.

O patologista encontrou o cérebro de Lane repleto de vasos sanguíneos rompidos, inflamação generalizada e áreas de células mortas. Uma segunda autópsia, realizada no Centro Médico da Universidade Vanderbilt, para onde a família doou o cérebro,

confirmou a causa da morte: inflamação cerebral severa, provavelmente devido ao Leqembi [1].

Ela não foi a única paciente que sofreu danos ao tomar o medicamento. Embora a empresa que fabrica o Leqembi não tenha relatado nenhuma morte relacionada ao medicamento durante seu estudo de 18 meses, quatro mortes relacionadas ao medicamento ocorreram posteriormente, durante a fase de extensão do estudo, que envolveu 714 pacientes que tomaram o medicamento [2]. E a morte não foi o único resultado catastrófico. Durante o ensaio principal, pelo menos dois pacientes que começaram com problemas de memória leves ficaram deficientes após serem medicados, incapazes de cuidar de si mesmos ou reconhecer seus familiares [3]. Vinte e dois por cento dos pacientes que tomaram Leqembi desenvolveram hemorragia cerebral ou inchaço — mais do que o dobro dos 10% que tomaram placebo [4].

Mesmo assim, a Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA), que regula os produtos médicos, aprovou o medicamento em 2023.

O Leqembi é um dos três medicamentos para Alzheimer da mesma classe, todos introduzidos com uma estranha mistura de ceticismo e entusiasmo nos últimos quatro anos. O antecessor do Leqembi, o Aduhelm, lançado em 2021, já saiu do mercado após alegações de um acordo secreto entre fabricantes de medicamentos e reguladores (os fabricantes citaram razões comerciais para retirar o medicamento). O terceiro medicamento da classe, Kisunla, foi aprovado em julho de 2024. Nos estudos com Kisunla, os pacientes apresentaram lesões cerebrais associadas ao medicamento em uma taxa mais elevada do que com Leqembi. Porém, ambos os medicamentos estão sendo aclamados por alguns médicos, executivos farmacêuticos e jornalistas como medicamentos “revolucionários”, os primeiros que poderiam “mudar o curso” da doença de Alzheimer [5,6].

O terceiro fármaco dessa classe, Kisunla, foi aprovado em julho de 2024. Nos estudos sobre o Kisunla, os pacientes apresentaram lesões cerebrais associadas ao fármaco em proporção maior do que com o Leqembi [7, 8]. No entanto, ambos os medicamentos foram aclamados por alguns médicos, executivos da indústria farmacêutica e jornalistas como fármacos “inovadores” que poderiam “mudar a evolução” da doença de Alzheimer [9, 10].

Mas eles são realmente revolucionários?



Poucas doenças são tão perniciosas quanto o Alzheimer, que pode lentamente destruir uma pessoa. Se o curso da doença pudesse ser alterado de forma significativa por meio de medicamentos, alguns pacientes estariam, sem dúvida, dispostos a correr alguns riscos, e a aprovação de um medicamento eficaz daria aos pacientes e suas famílias mais opções para a gestão da doença. Os fabricantes do Leqembi e do Kisunla afirmam que os estudos realizados com seus medicamentos e a aprovação subsequentemente concedida pela FDA confirmam que os benefícios potenciais dos tratamentos superam os riscos.

Mas esta investigação revelou evidências de que tanto os fabricantes do medicamento quanto a FDA subestimaram os possíveis danos, enquanto exageraram os benefícios potenciais. A *Lever* revelou dados relacionados à aprovação do Kisunla: quando o medicamento foi submetido à análise pela primeira vez, a agência recusou sua aprovação, observando um “desequilíbrio nas mortes”, assim como a falta de dados, pois a empresa havia perdido o rastro de quase um quarto dos pacientes envolvidos em um estudo importante. A FDA informou à empresa que ela teria que descobrir se eles estavam vivos ou mortos [11].

A *Lever* também descobriu que três dos quatro médicos consultores da FDA que votaram a favor do Leqembi tinham ligações financeiras com os fabricantes ou outras empresas farmacêuticas. Além disso, dados dos ensaios clínicos mostram que os efeitos dos medicamentos sobre a cognição e a função podem ser menores do que os pacientes e seus cuidadores normalmente são capazes de perceber. Quando os resultados ruins dos estudos começaram a surgir, um painel convocado por uma influente organização de pacientes ligada aos fabricantes de medicamentos sugeriu um critério de referência mais baixo para medir a eficácia dos medicamentos.

O governo Trump está enviando mensagens ambíguas sobre sua reforma planejada da FDA e do processo de aprovação de

medicamentos. O indicado do presidente para secretário do Departamento de Saúde e Serviços Humanos, Robert F. Kennedy Jr., quer facilitar a chegada de tratamentos questionáveis ao mercado, alegando que a FDA está promovendo uma “guerra à saúde pública” ao bloquear a aprovação de terapias não comprovadas, como a hidroxicloroquina, para prevenir a COVID-19 [12, 13]. Kennedy, porém, também promoveu uma regulamentação mais rigorosa das vacinas. Ele deve iniciar sua audiência de confirmação na quarta-feira [14,15].

No dia 3 de janeiro, a FDA enviou um e-mail informando que estava trabalhando em uma resposta a uma consulta da *The Lever* sobre críticas de que os efeitos dos novos medicamentos para Alzheimer são muito pequenos para serem percebidos pelos pacientes e cuidadores e que os medicamentos apresentam “sérias preocupações de segurança”. Porém, em 23 de janeiro, a agência enviou um e-mail ao *The Lever* informando que o Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA “emitiu uma pausa em comunicações em massa... que não estão diretamente relacionadas a emergências ou críticas à preservação da saúde” [16].

A empresa farmacêutica japonesa Eisai, que desenvolveu o Leqembi em parceria com a empresa americana de biotecnologia Biogen, disse ao *The Lever* que seus estudos mostram que o medicamento é seguro e eficaz. A empresa citou a votação unânime dos consultores da FDA para aprovar o Leqembi como confirmação do “benefício clínico” do medicamento e seu “perfil geral de risco-benefício”. A Eli Lilly, fabricante do Kisunla, disse que seu estudo mostrou que o retardamento da demência foi “alcançado de forma muito confiável”. A FDA também mantém que os novos medicamentos são “seguros e eficazes”, conforme descrito em seus documentos de revisão [17].

Apesar das garantias da agência e dos fabricantes, muitos neurologistas continuam relutantes em prescrever os novos medicamentos. Madhav Thambisetty, ex-investigador sênior do Instituto Nacional sobre Envelhecimento do Instituto Nacional de Saúde (atualmente diretor executivo de medicina translacional em neurociência na empresa farmacêutica Novartis), disse-nos que acredita que o Leqembi pode oferecer benefícios modestos, mas que somente o prescreveria após alertar seus pacientes sobre o que se sabe — e o que não se sabe — sobre os efeitos colaterais potencialmente graves. Quando questionado se recomendaria o medicamento se seus próprios parentes desenvolvessem Alzheimer, sua resposta foi direta: “Absolutamente não”.

Reshma Ramachandran, uma codiretora da Colaboração de Yale para Rigor Regulatório, Integridade e Transparência (Yale Collaboration for Regulatory Rigor, Integrity, and Transparency) e especialista em análise de ensaios clínicos, disse-nos que o Leqembi e o Kisunla “apresentam sérios riscos à segurança e, na melhor das hipóteses, benefícios pouco claros” e “estão dando falsas esperanças aos pacientes e seus médicos”. Rudolph Castellani, um professor de neuropatologia da Universidade Northwestern, contou pra gente que está preocupado que, se os remédios forem receitados pra muita gente, os efeitos tóxicos deles poderiam se tornar “um desastre de saúde pública”.

Os medicamentos devem ser administrados por via intravenosa, e não serem tomados na forma de comprimidos, o que até agora tem limitado o mercado. Em uma reunião sobre os resultados

financeiros de novembro de 2024, a Eisai informou que cerca de 4.000 pacientes haviam tomado Leqembi, e os hospitais estão criando centros de infusão para oferecer o tratamento de forma mais ampla. (A empresa se recusou a divulgar dados mais recentes.)

Uma informação fundamental que médicos e pacientes precisam para avaliar se vale a pena tomar os medicamentos é a taxa de eventos adversos graves que eles causam. Eventos adversos graves são definidos como deficiência permanente, necessidade de internação ou morte. De acordo com os fabricantes dos medicamentos, os pacientes que tomaram Leqembi ou Kisunla sofreram eventos adversos graves durante os ensaios clínicos em taxas mais altas do que aqueles que tomaram um placebo.

Estima-se que cinco a sete milhões de pessoas tenham comprometimento cognitivo leve devido à doença de Alzheimer, mas somente 1,28 milhão foram diagnosticadas com a condição. Mesmo que somente aqueles que foram diagnosticados acabassem tomando um dos medicamentos, dados revelados pelo The Lever sugerem que dezenas de milhares de pacientes poderiam ficar gravemente feridos, deficientes ou morrerem [19, 20].

Durante o ensaio clínico chave do Leqembi, cinco pacientes sofreram grandes hemorragias cerebrais (conhecidas como “macrohemorragias”) em comparação com somente um paciente que recebeu placebo [21]. “Mesmo que a taxa de mortalidade não se revele mais elevada, o aumento das hemorragias cerebrais graves é preocupante”, disse Steven Goodman, médico e professor de epidemiologia na Universidade de Stanford e especialista em desenho de ensaios clínicos, ao *The Lever*. “Alguns dos efeitos colaterais dos medicamentos são tão graves quanto os sintomas da doença de Alzheimer que os pacientes estão tentando evitar.”

As empresas farmacêuticas agora visam mercados ainda maiores, expandindo o tratamento para indivíduos com síndrome de Down e aqueles que não têm nenhum problema de memória, mas podem estar em risco de desenvolver Alzheimer [22, 23]. O preço de tabela do Leqembi é de US\$ 26.500 por ano, e o do Kisunla é de US\$ 32.000 [24, 25]. Some isso ao custo não apenas dos medicamentos, mas também o preço dos exames de sangue, punções lombares e exames diagnósticos por imagem necessários, e o preço total por paciente nos EUA para o Leqembi é estimado em US\$ 109.000 por paciente por ano [26].

O fracasso como destino

O caminho para os novos medicamentos contra o Alzheimer foi traçado há mais de 30 anos, com o desenvolvimento de uma teoria de que a doença é causada principalmente pelo acúmulo de uma proteína no cérebro chamada beta-amilóide. Embora os depósitos de amilóide estejam presentes no cérebro de pacientes com Alzheimer, algumas pessoas com amilóide nunca desenvolvem demência, e ninguém jamais demonstrou definitivamente que a proteína causa a doença, e que não é somente um subproduto dela.

Os especialistas têm questionado a chamada “hipótese amilóide” há anos [29 30]. Recentemente, as dúvidas sobre a teoria aumentaram quando uma investigação em andamento, detalhada na revista *Science* em 2022, descobriu que as imagens técnicas

usadas em um estudo importante que apoiava a hipótese tinham sido adulteradas.

Sem muitas outras opções, a indústria farmacêutica investiu bilhões de dólares nas últimas duas décadas na pesquisa e no desenvolvimento de medicamentos antiamilóides. De 2004 a 2021, as empresas desenvolveram pelo menos 23 deles [31], todos os quais se mostraram inúteis ou até mesmo perigosos. Em alguns estudos, a cognição dos pacientes piorou; em outros, eles sofreram efeitos colaterais graves, incluindo convulsões, encefalite e morte [32, 34].

Entram em cena Aduhelm, Leqembi e Kisunla. Esses medicamentos utilizam anticorpos monoclonais para atacar a amilóide, de forma muito semelhante à maneira como o sistema imunológico ataca um vírus. Todos os três se mostraram altamente eficazes na remoção da amilóide do cérebro. Infelizmente, quase nada a mais sobre eles é tão claro.

O primeiro da classe, Aduhelm, foi desenvolvido em conjunto pela Biogen e pela Eisai. A Biogen suspendeu prematuramente seus dois estudos fundamentais sobre o Aduhelm, alegando “futilidade” [35]. Em outras palavras, o medicamento não funcionou. Mais tarde, a empresa reanalisou os mesmos dados, desta vez obtendo resultados conflitantes: um estudo mostrou uma ligeira desaceleração da demência; o outro, que era quase idêntico em seu desenho, ainda era negativo: o medicamento não confirmou nenhum sequer benefício para os pacientes.

Enterradas nas quase 1.000 páginas das análises da FDA sobre o Aduhelm, havia algumas descobertas preocupantes. Quando os revisores da FDA compararam a redução da amilóide em pacientes que tomavam os medicamentos com sua função cognitiva, não houve nenhuma correlação [36]. Em outras palavras, os pacientes poderiam apresentar uma redução significativa da amilóide sem nenhuma desaceleração da perda de memória.

Depois que a Biogen apresentou seus dados à FDA, a agência convocou uma reunião do comitê assessor de especialistas externos em 2020. (Essas reuniões são realizadas quando os resultados dos estudos são conflitantes ou incertos). Os funcionários da FDA disseram ao painel de revisão externo que o estudo negativo não era confiável, orientando-os a se concentrarem no estudo positivo, que mostrou alguma desaceleração da demência. Billy Dunn, principal funcionário da agência na área de neurociência, também informou que a agência não consideraria a remoção do amilóide como base para a aprovação, dizendo: “Não estamos usando o amilóide como substituto da eficácia” [37]. Em vez disso, a FDA queria que os consultores avaliassem o efeito do medicamento na desaceleração da demência.

Os membros do comitê argumentaram que os estudos eram quase idênticos em seu desenho e que era irracional focar somente no estudo positivo [38]. Eles deram ao medicamento uma avaliação negativa (10 dos 11 membros do comitê disseram que não havia evidências suficientes da eficácia do medicamento; o 11º disse que estava “incerto”) [39].

Por sugestão de Dunn, a Biogen solicitou a aprovação acelerada do Aduhelm com base na sua capacidade de remover a amilóide,

em vez de basear-se na comprovação de que realmente retarda a demência ou não [40].

Essa era precisamente a abordagem que Dunn havia dito aos consultores que a FDA não usaria. Então, quando a agência anunciou no início de 2021 que estava ignorando seus consultores e concedendo a aprovação com base na redução do amiloide, três dos assessores pediram demissão em protesto [41]. Um deles, Aaron Kesselheim, professor de medicina em Harvard e um dos principais especialistas no processo de aprovação de medicamentos da FDA, chamou-a de “provavelmente a pior decisão de aprovação de medicamento na história recente dos Estados Unidos” [42].

O resultado foi um desastre de relações públicas para a FDA e para o medicamento. A imprensa descobriu uma série de desvios do protocolo da agência, incluindo um plano que a Biogen apelidou de Projeto Onyx, no qual seus cientistas e gerentes da FDA, incluindo Dunn, trabalharam juntos para obter a aprovação do medicamento [43, 45]. Uma investigação do Congresso concluiu que Dunn era inadequadamente próximo da Biogen e que a aprovação estava “repleta de irregularidades” [46]. Alguns hospitais de renome recusaram-se a fornecer Aduhelm aos pacientes e, no início de 2024, a Biogen anunciou que iria descontinuar o medicamento [47, 48]].

Quando o próximo medicamento da classe, Leqembi, foi submetido a revisão em 2022, parecia-se com o Aduhelm em muitos pontos. Ambos os medicamentos foram desenvolvidos pela Biogen e pela Eisai (com a Eisai assumindo o papel principal no Leqembi). Assim como o Aduhelm, o primeiro ensaio clínico do Leqembi não conseguiu confirmar que os pacientes que tomaram o medicamento tiveram um desempenho melhor no teste cognitivo primário da empresa do que aqueles que receberam placebo [49]. A Eisai usou efeitos secundários, incluindo a remoção de amiloide, para solicitar a aprovação acelerada, e a FDA aprovou o medicamento em janeiro de 2023 — com base nos resultados de apenas 152 pacientes.

Ao mesmo tempo, havia evidências de que o medicamento causava efeitos graves. A FDA detectou complicações associadas ao Leqembi, complicações que a empresa minimizou ou não incluiu em seu resumo de “eventos adversos” [49]. A FDA observou que a Eisai não havia relatado sintomas causados por inchaço cerebral em dois pacientes (um deles teve uma convulsão) e omitiu dois casos de hemorragia cerebral [50].

Conflitos de Interesses

Antes que um segundo estudo maior sobre o Leqembi fosse submetido à revisão, a FDA substituiu seu comitê consultivo de 11 membros, que era composto principalmente por médicos acadêmicos independentes que haviam rejeitado o Aduhelm. O novo comitê consultivo, composto por seis membros, incluía quatro médicos, um bioestatístico e um representante dos pacientes.

De acordo com a análise da *The Lever*, três dos quatro médicos consultores tinham conflitos de interesse financeiro com a Biogen, parceira da Eisai no desenvolvimento do Leqembi, incluindo o recebimento de honorários de consultoria, palestras e financiamento para pesquisa da empresa [51]. Um quarto consultor era o CEO de um consórcio de desenvolvimento de

medicamentos cujos membros incluíam a Eisai, a Biogen e a Eli Lilly. O consórcio recebe financiamento de fabricantes de medicamentos e afirma como um de seus sucessos que “impulsionou avanços cruciais” para a aprovação do Aduhelm e do Leqembi [52].

Os regulamentos da FDA exigem que os consultores sejam os mais independentes das empresas farmacêuticas possível. Embora suas ligações financeiras não sugiram necessariamente má conduta, estudos demonstraram que pesquisadores e médicos com tais ligações com a indústria são mais propensos a ver os medicamentos de forma favorável do que especialistas sem conflitos de interesses [53].

Como o painel consultivo recém-constituído deu aprovação unânime ao Leqembi, não houve espetáculo de demissões públicas por causa da aprovação da FDA, e o medicamento não foi alvo da mesma crítica da imprensa que o Aduhelm [54]. Na verdade, a cobertura foi comemorativa. A revista *Time* considerou o medicamento uma das “melhores invenções de 2023” [55].

Em uma coletiva de imprensa realizada em 7 de março de 2024, a Eisai anunciou um plano coordenado para impulsionar as vendas do Leqembi, incluindo o lançamento planejado de um novo exame de sangue para a doença de Alzheimer que identificaria rapidamente mais pacientes [56]. O exame de sangue, juntamente com o desenvolvimento de uma versão injetável do medicamento que os pacientes podem usar em casa, poderia ajudar a levar o tratamento às mãos dos prestadores de cuidados primários.

Mas o maior aumento nas vendas poderá vir dos resultados de um ensaio clínico que testa o Leqembi em pessoas que não têm problemas de memória, mas que podem estar em risco de desenvolver a doença devido a uma predisposição genética ou sinais de depósitos amilóides no cérebro. Na conferência de imprensa, a empresa estimou que o seu mercado potencial duplicaria para 6 milhões de potenciais clientes até 2032, se a FDA aprovasse o Leqembi para este uso “pré-clínico” [57].

Mas os riscos e efeitos do Leqembi (juntamente com o Kisunla, que também foi amplamente elogiado quando foi lançado no verão passado) são bastante semelhantes aos do Aduhelm, que já não está mais no mercado [58].

“Todos os novos medicamentos para Alzheimer — Aduhelm, Leqembi e Kisunla — são essencialmente os mesmos”, disse George Perry, professor de neurociência da Universidade do Texas em San Antonio e editor-chefe do *Journal of Alzheimer’s Disease*, ao *The Lever*. “Eles funcionam pelo mesmo mecanismo e demonstram a mesma eficácia insignificante e danos graves.”

“Tóxico e Potencialmente Letal”

Em 2019, uma mulher na faixa dos 60 anos chamada Monique morava com o marido Richard nas redondezas de Paris quando preocupações com perda de memória a levaram a consultar um neurologista. (Richard pediu à *The Lever* que usasse somente os primeiros nomes.) Ela e o neurologista conversaram sobre um ensaio clínico do Leqembi, e ela se inscreveu. Após a 11ª infusão do medicamento, Monique foi levada ao hospital enquanto sofria uma série de convulsões potencialmente fatais, que seu

neurologista determinou terem sido causadas por inchaço cerebral associado ao Leqembi [59].

Uma série de novos problemas surgiram após as convulsões, deixando Monique internada por meses. Quando sua família foi autorizada a visitá-la, Richard lembra: “Ela estava delirando, tendo alucinações, puxando os equipamentos médicos, com os braços e pernas amarrados às grades da cama, sofrendo, sem nos reconhecer”. Uma vez em casa, Monique entrou rapidamente em estado de demência. Os poucos momentos em que ela está lúcida agora são difíceis de uma maneira diferente, disse Richard, porque ela tem vislumbres da realidade de sua condição.

Cinco meses após a internação de Monique, outra parisiense, Nicole Nicolle, de 70 anos, foi levada para a sala de emergência, tendo perdido metade da visão em cada olho. Uma tomografia computadorizada revelou uma enorme hemorragia cerebral [60]. Ela também participava do estudo com o Leqembi e estava tomando o medicamento. Em 18 meses, ela passou de um quadro de comprometimento cognitivo leve para demência avançada, um processo que normalmente pode levar até uma década [61]. Hoje, sua filha, Céline Marzin, diz que sua mãe raramente reconhece a família. “Ela está em seu próprio mundo”, disse Marzin. “Ninguém consegue entrar.”

Tanto o inchaço quanto o sangramento que Monique e Nicolle apresentaram são resultado da ação dos medicamentos, afirma Castellani, da Northwestern. O excesso de amiloide no cérebro geralmente se acumula nas paredes dos vasos sanguíneos e, quando removido, “pode ser como arrancar uma crosta de uma ferida”, disse ele. Os vasos sanguíneos são destruídos e ficam inflamados e com vazamentos, o que causa inchaço cerebral e hemorragia. Em casos severos, os vasos sanguíneos danificados começam a morrer. Como disse Castellani, “o fato é que você está lidando com um medicamento tóxico e potencialmente letal”.

Muitos pacientes que tomam esses medicamentos sofrem hemorragias cerebrais menores e menos inchaço do que Monique e Nicolle. Os fabricantes afirmam que esses sintomas geralmente “se resolvem” ou desaparecem por conta própria. Alguns não causam sintomas. Mas ninguém sabe as consequências a longo prazo desses incidentes — se, por exemplo, eles podem acelerar a progressão da demência — especialmente quando ocorrem repetidamente. Para ter certeza, os especialistas dizem que pesquisadores que não são pagos pelas empresas precisam de informações sobre pacientes que tiveram hemorragias cerebrais e inchaço.

Enquanto Thambisetty ainda estava no Instituto Nacional do Envelhecimento, ele e outros pesquisadores pediram à Eisai que divulgasse informações sobre essas complicações, mas não obtiveram sucesso [62]. A empresa afirmou que não forneceria dados de pacientes enquanto o medicamento estivesse sob análise regulatória global. Mas é “exatamente nesse momento que os dados são necessários”, afirmou Perry, do *Journal of Alzheimer’s Disease*. Sem eles, os reguladores não podem analisar as análises de fontes independentes.

Mesmo em relação à prevalência do efeito colateral potencial mais grave do Leqembi — a morte —, existem incertezas. Em dezembro de 2022, a Eisai publicou os resultados do seu

principal ensaio clínico do Leqembi no *The New England Journal of Medicine*, no qual os autores afirmaram: “Nenhuma morte foi considerada pelos investigadores como estando relacionada” com o medicamento [63]. Eles acrescentaram: “São necessários ensaios mais longos para determinar a eficácia e a segurança do [Leqembi] na doença de Alzheimer em fase inicial.”

Mas uma investigação mais aprofundada das complicações do medicamento não pareceu ser uma prioridade para a Eisai; nenhuma autópsia foi relatada pela empresa nos seis casos de morte ocorridos durante a fase principal do estudo enquanto os participantes tomavam o medicamento, de um total de 898 participantes [64]. Pular a autópsia é comum quando a causa da morte parece claramente não estar relacionada ao medicamento em questão, mas é potencialmente muito importante quando um medicamento pode danificar repentinamente o cérebro e quando a morte pode ser atribuída incorretamente a algo que não seja o medicamento.

De acordo com Bryce Vissel, chefe do programa de neurociência e medicina regenerativa do St. Vincent’s Hospital, em Sydney, “sem uma autópsia, não é possível excluir a possibilidade de que o medicamento tenha contribuído ou mesmo causado suas mortes”. (A Eisai não costuma perguntar às famílias se elas gostariam de realizar uma autópsia quando um paciente morre, mas afirma que solicita cópias de todos os laudos de autópsia realizados por patologistas independentes.)

Pouco depois da conclusão da fase principal do ensaio, foram divulgados os resultados da autópsia de dois pacientes que faleceram enquanto tomavam Leqembi durante a fase de extensão do estudo. Ambos os casos implicaram o uso do medicamento.

Uma das pacientes era Genevieve Lane, a paciente da Flórida que morreu seis semanas após iniciar as infusões do medicamento. Sua autópsia foi realizada por uma equipe de médicos da Universidade Vanderbilt liderada pelo neurologista Matthew Schrag, professor assistente de neurologia. Ele e 11 colegas publicaram suas descobertas na revista médica *Nature Communications*, documentando inchaço e hemorragia, efeitos conhecidos do medicamento [65]. O artigo incluiu imagens e um vídeo dos vasos sanguíneos no cérebro de Lane.

Schrag enviou suas conclusões à Eisai e solicitou informações adicionais. Mas a resposta da empresa, segundo ele, “foi muito lenta” e não chegou a tempo. Com base nos documentos apresentados pela Eisai à FDA, a agência declarou que “não é possível chegar a conclusões definitivas” sobre a causa da morte de Lane, pois a empresa informou aos reguladores que não conseguiu obter “documentos essenciais que comprovassem as conclusões [da equipe de Schrag]”.

Em um e-mail enviado ao *The Lever*, a Eisai classificou as conclusões de Schrag a partir da autópsia como uma “opinião”. Quando solicitada a informar quais medidas a empresa tomou para confirmar ou refutar as conclusões, uma porta-voz da Eisai respondeu: “Geralmente não interagimos diretamente com pesquisadores independentes, pois não queremos estar em posição de influenciar ou tendenciar suas opiniões”

Os resultados de outra autópsia, realizada em Jean Terrien, uma mulher atlética de 65 anos que morreu no final de 2022, sugeriram que a droga teve um papel importante na sua morte [66]. Terrien foi levada às pressas para uma sala de emergência em Chicago, confusa e incapaz de falar. Quando ela morreu quatro dias depois, Castellani, o neuropatologista da Northwestern, realizou a autópsia. Ele relatou que ela morreu de hemorragias cerebrais extensas semelhantes às de Lane.

A Eisai também classificou os resultados da autópsia de Castellani como uma “opinião”, sugerindo que Terrien morreu de um derrame e hemorragia cerebral causados por um medicamento para dissolver coágulos usado para tratar um suposto derrame. Castellani afirma: “Ela não teve um derrame típico, teve um derrame mímico” causado pelos efeitos colaterais do Leqembi. Ele disse ao *The Lever* que a morte dela foi resultado de uma série de eventos desencadeados pelo medicamento, acrescentando: “Se ela não tivesse tomado Leqembi, não teria tido o derrame mímico que levou os médicos a tratá-la com um medicamento para dissolver coágulos”.

Em maio de 2024, a Eisai informou que quatro das nove mortes ocorridas durante a fase de extensão estavam “possivelmente” relacionadas ao medicamento [67].

Também ocorreram mortes durante os ensaios do Kisunla, o medicamento mais recente para o Alzheimer. A Eli Lilly, fabricante do medicamento, apresentou os seus dados à FDA em 2022. A agência observou um “desequilíbrio” nas mortes: 17 pacientes (2,7%) que tomaram Kisunla morreram durante os ensaios clínicos, em comparação com 10 (1,4%) que tomaram um placebo [68]. Além disso, foi descoberto que a Eli Lilly havia parado de acompanhar 391 pacientes que abandonaram o ensaio com 1.736 pacientes [69]. As pessoas que participam de ensaios clínicos frequentemente abandonam o ensaio quando sofrem efeitos colaterais, e algumas podem morrer subsequentemente. Não incluir esses desistentes na análise dos dados pode fazer com que um medicamento pareça mais seguro e eficaz do que ele realmente é [70].

A FDA rejeitou a primeira tentativa da empresa de obter a aprovação do Kisunla, alegando a grande quantidade de dados em falta, e instruiu-a a localizar os pacientes que faltavam [71, 71].

Para isso, a Eli Lilly procurou um fornecedor terceirizado não identificado, que investigou os pacientes desaparecidos. O fornecedor localizou metade deles, relatando duas mortes adicionais entre os participantes que tomaram Kisunla e outras cinco entre os pacientes que receberam placebo [73]. As descobertas reduziram um pouco a diferença no número de mortes entre os dois grupos (a mortalidade foi de 2,5% com o Kisunla e de 1,9% com o placebo) [74, 75]. Porém, vários especialistas disseram à *The Lever* que a falta de transparência sobre o fornecedor terceirizado e seus métodos impossibilita que pesquisadores independentes avaliem a confiabilidade dos novos dados].

Referências

- Solopova, E., Romero-Fernandez, W., Harmsen, H., et al. (2023). Fatal iatrogenic cerebral β -amyloid-related arteritis in a woman treated with lecanemab for Alzheimer's disease. *Nature Communications*. December 12, 2023; 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43933-5>
- Honig, L. S., Sabbagh, M. N., Van Dyck, C. H., et al. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. May 10, 2024. <https://alzres.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13195-024-01441-8.pdf>
- Villain, N., Planche, V., Levy, R., et al. High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 1: Meta-analysis and review of efficacy and safety data, and medico-economical aspects. *Elsevier*. December 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003537872200738X>
- Van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*. November 29, 2022; 388(1), 9–21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2212948>
- U.S. House of Representatives. The High Price OF Aduhelm's Approval: An Investigation into FDA's Atypical Review Process and Biogen's Aggressive Launch Plans. Internet Archive. December 2022. https://web.archive.org/web/20230106224518/https://democrats-energycommerce.house.gov/sites/democrats.energycommerce.house.gov/files/documents/Final%20Aduhelm%20Report_12.29.22.pdf
- Aducanumab to be discontinued as Alzheimer's treatment. Alzheimer's Association. (n.d.). <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments/aducanumab>
- Office of the Commissioner. FDA roundup: July 2, 2024. U.S. Food And Drug Administration. July 2, 2024. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-roundup-july-2-2024>
- Sims, J. R., Zimmer, J. A., Evans, C. D. et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease. *JAMA Network*. July 17, 2023. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2807533>
- Bruckner, M. “First breakthrough” therapy for early onset Alzheimer's gets FDA approval. CBS News. July 11, 2023. <https://www.cbsnews.com/detroit/news/first-breakthrough-therapy-for-early-onset-alzheimers-gets-fda-approval/>
- <https://www.alz.org/media/documents/alzheimers-dementia-navigating-treatment-options-ts.pdf> No es accesible
- Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Advisory Committee Meeting. U.S. Food And Drug Administration. June 10, 2024. <https://www.fda.gov/media/179166/download>
- Robert F. Kennedy Jr. [RobertKennedyJr] FDA's war on public health is about to end. This includes its aggressive suppression of psychedelics, peptides, stem cells, raw milk. [Tweet]. X. October 25, 2024. <https://x.com/RobertKennedyJr/status/1849925311586238737>
- Coronavirus disease (COVID-19): Hydroxychloroquine. World Health Organization. April 23, 2025. [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-hydroxychloroquine](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-hydroxychloroquine)
- The Vaccine Safety Project — video. Children's Health Defense. (n.d.). <https://childrenshealthdefense.org/members-only/vaccine-safety-project-video/>
- Hearing to consider the nomination of Robert F. Kennedy, Jr., of California, to be Secretary of Health and Human Services. The United States Senate Committee on Finance. January 29, 2025. <https://www.finance.senate.gov/hearings/hearingto-consider-the-nomination-of-robert-f-kennedy-jr-of-california-to-be-secretary-of-health-and-human-services>
- Rosenbloom, T., Mandavilli, A., Stolberg, S. G. Trump Administration Temporarily Mutes Federal Health Officials. January 22, 2025. *The New York Times*. <https://www.nytimes.com/2025/01/22/health/trump-health-communications.html>
- Drug Approval package: LEQEMBI. U.S. Food And Drug Administration. (n.d.). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/761269Orig1s000TOC.cfm

18. Doraiswamy, P. M., & Schneider, L. S. Survey: Neurologists split on prescribing new Alzheimer's treatments. STAT. July 28, 2024. <https://www.statnews.com/2024/07/28/survey-shows-neurologists-split-prescribing-anti-amyloid-therapies/>
19. Tahami Monfared, A. A., Hummel, N., Chandak, A. et al. Prevalence Estimation Of Dementia/Alzheimer's Disease Using Health And Retirement Study Database In The United States. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease. (n.d.). <https://www.jpreventionalzheimer.com/9271-prevalence-estimation-of-dementia-alzheimers-disease-using-health-and-retirement-study-database-in-the-united-states.html>
20. Spargo, D., Zur, R., Lin, P. Estimating prevalence of early symptomatic Alzheimer's disease in the United States. PubMed Central. October 19, 2023. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10682565/pdf/DAD2-15-e12497.pdf>
21. Van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. New England Journal of Medicine. November 29, 2022-b; 388(1), 9–21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2212948>
22. Lecanemab effectively targets amyloid plaques in people with Down syndrome, study finds. News-Medical. August 19, 2024. <https://www.news-medical.net/news/20240819/Lecanemab-effectively-targets-amyloid-plaques-in-people-with-Down-syndrome-study-finds.aspx>
23. ClinicalTrials.gov. (n.d.). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05026866?cond=Alzheimer%27s&intr=donanemab&rank=3>
24. Eisai's Approach To U.S. Pricing For Leqembi™ (Lecanemab), A Treatment For Early Alzheimer's Disease, Sets Forth Our Concept Of "Societal Value Of Medicine" In Relation To "Price Of Medicine". January 7, 2023. <https://www.eisai.com/news/2023/news202302.html>
25. Liu, A. Kansteiner, F. Game on: Lilly's Alzheimer's drug Kisunla, a challenger to Biogen and Eisai's Leqembi, gains full FDA nod. Fierce Pharma. July 2, 2024. <https://www.fiercepharma.com/pharma/game-lillys-alzheimers-drug-kisunla-challenger-biogen-and-eisais-leqembi-gains-full-fda-nod>
26. Lecanemab for Early Alzheimer's Disease. Institute for Clinical and Economic Review. April 17, 2023. https://icer.org/wp-content/uploads/2024/10/ICER_Alzheimers-Disease_Final-Report_For-Publication_100324.pdf
27. Liu, P., Xie, Y., Meng, X., & Kang, J. History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. Signal Transduction and Targeted Therapy. August 23, 2019; 4(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0063-8>
28. Perry, G., Nunomura, A., Raina, A. K., et al. Amyloid- β junkies. The Lancet. February 26, 2000. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(05\)72173-5.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(05)72173-5.pdf)
29. Piller, C. Blots on a Field?. Science. July 21, 2022. <https://www.science.org/content/article/potential-fabrication-research-images-threatens-key-theory-alzheimers-disease>
30. Piller, C. U.S. levels fraud indictment at CUNY scientist who helped Alzheimer's drug developer. Science. June 28, 2024. <https://www.science.org/content/article/u-s-levels-fraud-indictment-cuny-scientist-who-helped-alzheimer-s-drug-developer>
31. Kim, C. K., Lee, Y. R., Ong, L., Gold, M., Kalali, A., & Sarkar, J. Alzheimer's Disease: Key Insights from Two Decades of Clinical Trial Failures. Journal of Alzheimer S Disease. March 22, 2022; 87(1), 83–100. <https://doi.org/10.3233/jad-215699>
32. Egan, M. F., Kost, J., Tariot, P. N. Randomized trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. New England Journal of Medicine. May 3, 2018; 378(18), 1691–1703. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1706441>
33. Withington, C. G., & Turner, R. S. Amyloid-Related imaging abnormalities with anti-amyloid antibodies for the treatment of dementia due to Alzheimer's disease. Frontiers in Neurology. March 22, 2022; 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.862369>
34. Patton, R. L., Kalback, W. M., Esh, C. L., Kokjohn, T. A. et al. Amyloid-B peptide remnants in AN-1792-Immunized Alzheimer's Disease patients. American Journal of Pathology. September 2006; 169(3), 1048–1063. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.060269>
35. Lecanemab for Alzheimer's disease: tempering hype and hope. The Lancet. December 3, 2022. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)02480-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)02480-1/fulltext)
36. Center for Drug Evaluation and Research. Statistical Review and Evaluation. Clinical Studies. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/761178Orig1s000StatR_Redacted.pdf
37. Center for Drug Evaluation and Research. Statistical. Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Drugs Advisory Committee Meeting. Internet Archive. November 6, 2020. <https://web.archive.org/web/20240131224052/https://www.fda.gov/media/145691/download>
38. Tampi, R. R., Forester, B. P., & Agronin, M. (2021). Aducanumab: evidence from clinical trial data and controversies. Drugs in Context. October 4, 2021; 10, 1–9. <https://doi.org/10.7573/dic.2021-7-3>
39. Beasley, D., Maddipati, M. Combative U.S. FDA panel votes against Biogen Alzheimer's drug. Reuters. November 7, 2020. <https://www.reuters.com/article/business/combative-us-fda-panel-votes-against-biogen-alzheimers-drug-idUSKBN27N080/>
40. Feuerstein, A., Herper, M., & Garde, D. Inside 'Project Onyx': How Biogen used an FDA back channel to win approval of its polarizing Alzheimer's drug. STAT. July 31, 2023. <https://www.statnews.com/2021/06/29/biogen-fda-alzheimers-drug-approval-aduhelm-project-onyx/>
41. Belluck, P., Robbins, R. Three F.D.A. Advisers Resign Over Agency's Approval of Alzheimer's Drug. The New York Times. June 10, 2021. <https://www.nytimes.com/2021/06/10/health/aduhelm-fda-resign-alzheimers.html>
42. Sirota, D. PODCAST: The whistleblower who exposed an FDA scandal. The Lever. July 2, 2021. <https://www.levernews.com/podcast-the-whistleblower-who-exposed-an-fda-scandal/>
43. Belluck, P., Kaplan, S., Robbins, R. How an Unproven Alzheimer's Drug Got Approved. The New York Times. July 19, 2021. <https://www.nytimes.com/2021/07/19/health/alzheimers-drug-aduhelm-fda.html>
44. Feuerstein, A., Herper, M., & Garde, D. Inside 'Project Onyx': How Biogen used an FDA back channel to win approval of its polarizing Alzheimer's drug. STAT. July 31, 2023-b. <https://www.statnews.com/2021/06/29/biogen-fda-alzheimers-drug-approval-aduhelm-project-onyx/>
45. Feuerstein, A., Herper, M., & Garde, D. Inside 'Project Onyx': How Biogen used an FDA back channel to win approval of its polarizing Alzheimer's drug. STAT. July 31, 2023-c. <https://www.statnews.com/2021/06/29/biogen-fda-alzheimers-drug-approval-aduhelm-project-onyx/>
46. U.S. House of Representatives. The High Price OF Aduhelm's Approval: An Investigation into FDA's Atypical Review Process and Biogen's Aggressive Launch Plans. Internet Archive. December 2022. <https://web.archive.org/web/20240413193656/https://oversightdemocrats.house.gov/sites/democrats.oversight.house.gov/files/2022-12-29.COR%20&%20E&C%20Joint%20Staff%20Report%20re.%20Aduhelm.pdf>
47. Belluck, P. Cleveland Clinic and Mount Sinai Won't Administer Aduhelm to Patients. The New York Times. September 2, 2021. <https://www.nytimes.com/2021/07/14/health/cleveland-clinic-aduhelm.html>
48. Biogen to realign resources for Alzheimer's Disease franchise. Biogen. January 31, 2024. <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-realign-resources-alzheimers-disease-franchise>

49. Swanson, C. J., Zhang, Y., Dhadda, S., et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimer S Research & Therapy*. April 17, 2021; 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00813-8>
50. Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: 761269orig1s000. Clinical Review(s). March 8, 2019. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/761269Orig1s000MedR.pdf
51. Biogen and Eisai amend collaboration agreements on Alzheimer's disease treatments | Biogen. March 14, 2022. <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-and-eisai-amend-collaboration-agreements-alzheimers>
52. Critical Path Institute - Annual Report - 2022-2023. Critical Path Institute. 2023. https://media.c-path.org/wp-content/uploads/2024/02/7171827/Annual_report_2023.pdf
53. Bekelman, J.E., Li, Y., Gross, C. P. Scope and Impact of Financial Conflicts of Interest in Biomedical Research. *JAMA Network*. January 22, 2003. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/195843>
54. Shrunk FDA Advisory Committee is unanimous: Leqembi Works. ALZFORUM. June 9, 2023. <https://www.alzforum.org/news/community-news/shrunk-fda-advisory-committee-unanimous-leqembi-works>
55. Park, A. A promising treatment for Alzheimer's. *Time*. October 24, 2023. <https://time.com/collection/best-inventions-2023/6326918/eisai-biogen-leqembi/>
56. Press Conference 2024. Eisai. March 7, 2024. https://www.eisai.com/ir/library/presentations/pdf/e4523_240307.pdf
57. Press Conference 2024. Eisai. March 7, 2024-b. https://www.eisai.com/ir/library/presentations/pdf/e4523_240307.pdf
58. Liu, A., Kansteiner, F. Game on: Lilly's Alzheimer's drug Kisunla, a challenger to Biogen and Eisai's Leqembi, gains full FDA nod. *Fierce Pharma*. July 2, 2024. <https://www.fiercepharma.com/pharma/game-lillys-alzheimers-drug-kisunla-challenger-biogen-and-eisais-leqembi-gains-full-fda-nod>
59. Villain, N., Planche, V., Levy, R. High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 1: Meta-analysis and review of efficacy and safety data, and medico-economical aspects. *Elsevier*. December 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003537872200738X>
60. Villain, N., Planche, V., Levy, R. High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 1: Meta-analysis and review of efficacy and safety data, and medico-economical aspects. *Elsevier*. December 2022-b. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003537872200738X>
61. Vermunt, L., Sikkes, S. A., Van Den Hout, A., et al. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimer S & Dementia*. June 1, 2019; 15(7), 888–898. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.04.001>
62. Thambisetty, M., Howard, R. Conveying Risks of Harm in Alzheimer Disease by Amyloid Lowering. *JAMA*, May 6, 2024; 2024;331(23):1985–1986. doi:10.1001/jama.2024.7548
63. Van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*. November 29, 2022-c; 388(1), 9–21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2212948>
64. Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Advisory Committee Meeting. U.S. Food And Drug Administration. June 9, 2023. <https://www.fda.gov/media/169264/download>
65. Solopova, E., Romero-Fernandez, W., Harmsen, H., et al. (2023). Fatal iatrogenic cerebral β -amyloid-related arteritis in a woman treated with lecanemab for Alzheimer's disease. *Nature Communications*. December 12, 2023-b; 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43933-5>
66. Reish, N. J., Jamshidi, P., Stamm, B. Multiple Cerebral Hemorrhages in a Patient Receiving Lecanemab and Treated with t-PA for Stroke. *New England Journal of Medicine*. January 4, 2023; 388(5), 478–479. <https://doi.org/10.1056/nejmc2215148>
67. Honig, L. S., Sabbagh, M. N., Christopher H. Van Dyck, C. H. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2024. <https://alzres.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13195-024-01441-8.pdf>
68. Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Advisory Committee Meeting. U.S. Food And Drug Administration. June 10, 2024-b. <https://www.fda.gov/media/179166/download>
69. Kim, J., Kim, M. G., Lim, K. M. Participation in and withdrawal from cancer clinical trials: A survey of clinical research coordinators. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*. January 1, 2022. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9096735/>
70. Bell, M. L., Kenward, M. G., Fairclough, D. L., & Horton, N. J. Differential dropout and bias in randomised controlled trials: when it matters and when it may not. *BMJ*. January 21, 2013; 346(jan21 1), e8668. <https://doi.org/10.1136/bmj.e8668>
71. Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: 761248orig1s000 Other Action Letters. Food and Drug Administration. (n.d.). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/761248Orig1s000OtherActionLtrs.pdf
72. Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Advisory Committee Meeting. U.S. Food And Drug Administration. June 10, 2024-c. <https://www.fda.gov/media/179166/download>
73. Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Advisory Committee Meeting. U.S. Food And Drug Administration. June 10, 2024-d. <https://www.fda.gov/media/179166/download>
74. Lenzer, J., & Brownlee, S. Donanemab: Conflicts of interest found in FDA committee that approved new Alzheimer's drug. *BMJ*. September 25, 2024; q2010. <https://doi.org/10.1136/bmj.q2010>
75. Sims, J. R., Zimmer, J. A., Evans, C. D. et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease. *JAMA Network*. July 17, 2023-b. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2807533>

Indignação do mês: o chocante abandono dos ensaios clínicos financiados pela USAID
(*Outrage of the Month: The Shocking Abandonment of Ongoing USAID-Funded Clinical Trials*)

[Health Letter](https://www.citizen.org/article/outrage-of-the-month-the-shocking-abandonment-of-ongoing-usaid-funded-clinical-trials/), Março de 2025

<https://www.citizen.org/article/outrage-of-the-month-the-shocking-abandonment-of-ongoing-usaid-funded-clinical-trials/>

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(3)

Tags: abandono de ensaios clínicos, ética em pesquisa, USAID, governo Trump, violações éticas, pesquisa internacional, suspensão de financiamento, ensaios clínicos em países pobres, responsabilidade com participantes, acesso pós-estudo, saúde global,

interrupção de tratamentos, bioética, medicamentos experimentais, Declaração de Helsinque.

Em fevereiro de 2025, como parte da tentativa do governo Trump de fechar a Agência dos Estados Unidos para o Desenvolvimento

Internacional (USAID), os ensaios clínicos financiados pela agência foram abruptamente suspensos, colocando em risco os participantes dos ensaios e a integridade das pesquisas.

Mais de 30 estudos que já haviam recrutado voluntários foram suspensos, incluindo ensaios de tratamentos para malária, cólera, tuberculose e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), informou o New York Times. Alguns dos ensaios tinham milhares de participantes.

Suspender ensaios clínicos em andamento por motivos que não são cientificamente válidos é uma violação flagrante da ética da pesquisa clínica e contraria o bom senso. Quando os ensaios são interrompidos antecipadamente, geralmente é por um motivo válido, como o medicamento ou dispositivo médico em estudo ser mais eficaz do que o previsto, claramente ineficaz ou prejudicial. Suspender um ensaio devido à retirada repentina do financiamento por parte do governo era, até agora, algo inédito.

Os Estados Unidos são signatários da Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial, que estabelece os princípios éticos para pesquisas envolvendo seres humanos. Os pesquisadores têm obrigações éticas e deveres de cuidado com os participantes humanos em pesquisas, incluindo cuidar deles durante todo o ensaio, garantir seu acesso a cuidados médicos, monitorar sua segurança e divulgar publicamente os resultados em tempo hábil para que as informações possam avançar o conhecimento médico.

Um pesquisador estadunidense que teve que interromper um estudo que envolvia 11 mulheres grávidas em Lesoto disse à revista *Science*:

“Me sinto envergonhado porque as pessoas que concordaram em trabalhar comigo foram prejudicadas... Elas assinaram um acordo em que nós fornecíamos ultrassons, testes de sífilis e outras coisas, e acompanháramos seus bebês por 6 meses. E... nós descumpriremos esse contrato”.

E em um artigo opinativo, dois bioeticistas da Escola Bloomberg de Saúde Pública da Universidade Johns Hopkins escreveram:

Dizer a um pesquisador médico que ele deve abandonar abruptamente os participantes de um estudo é semelhante a dizer a um cirurgião que ele não pode tratar um paciente que apresentou uma infecção pós-operatória resultante de uma cirurgia realizada na semana anterior. Todos os códigos de ética médica proíbem isso. E por motivos óbvios.

Quando um estudo é interrompido precocemente, independentemente do motivo, a descontinuação deve ser controlada. Os requisitos incluem explicar aos voluntários o motivo pelo qual o estudo está sendo encerrado precocemente, fornecer cuidados médicos adequados e, potencialmente, o tratamento da pesquisa ou outras opções de tratamento, e remover quaisquer dispositivos médicos experimentais que possam ter sido colocados no corpo dos participantes.

Até o final de fevereiro, ações judiciais estavam em andamento para reiniciar o financiamento da USAID, incluindo os ensaios clínicos suspensos. Porém, o resultado do litígio e os efeitos duradouros da interrupção da pesquisa permanecem incertos.

Mesmo que alguns dos ensaios clínicos possam ser recuperados, o próprio fato de terem sido abandonados no meio do caminho é chocante e pode minar a confiança na pesquisa médica. Embora eu espere que o governo Trump aprenda com esse erro grave, não estou confiante de que ele irá.

Nota de Salud y Fármacos: Um artigo publicado no New York Times nos leva a refletir sobre as repercussões da decisão do governo Trump de suspender os estudos financiados pela USAID em outros países e no avanço científico. Para muitos, ficou claro que não podem confiar nos EUA e temem que isso afete a capacidade de seus centros de pesquisa de continuar trabalhando em suas comunidades. Pesquisadores na África do Sul disseram que ganhar a confiança das pessoas, especialmente da população negra, foi difícil, porque o apartheid realizou experimentos médicos com pessoas negras durante os anos do domínio branco [2].

É difícil saber o número total de ensaios suspensos ou quantas pessoas são afetadas, pois a rápida demolição da USAID apagou os registros públicos. Além do site desativado, a agência não tem mais um departamento de comunicações, e a ordem de suspensão das atividades proíbe declarações públicas sobre o que aconteceu.

As ordens de suspensão afetam projetos de pesquisa que deveriam responder a questões importantes sobre os tratamentos do HIV ou da tuberculose, onde a retirada imediata de medicamentos não só elimina tratamentos que poderiam salvar vidas, mas também corre o risco de exacerbar ou criar cepas resistentes aos medicamentos, podendo deixar os participantes em piores condições do que se não tivessem participado no estudo e gerar riscos adicionais e inaceitáveis para o resto da comunidade [3].

A “pausa” também afetou os estudos com dispositivos experimentais que precisam ser monitorados, para verificar como afetam o bem-estar do participante e decidir o momento oportuno para retirá-los [3].

A Times identificou mais de 30 estudos congelados que já contavam com voluntários sob a supervisão de pesquisadores [2], entre os quais se incluem estudos sobre:

- o tratamento da malária em crianças menores de 5 anos em Moçambique
- o tratamento da cólera em Bangladesh
- um método de detecção e tratamento do câncer do colo uterino no Malaui
- o tratamento da tuberculose em crianças e adolescentes no Peru e na África do Sul
- o apoio nutricional para crianças na Etiópia
- as intervenções para o desenvolvimento infantil precoce no Camboja
- as formas de apoiar mulheres grávidas e lactantes para reduzir a desnutrição na Jordânia
- uma tecnologia de vacina de ARNm para o HIV na África do Sul

Na Inglaterra, cerca de 100 pessoas receberam uma vacina experimental contra a malária em dois ensaios clínicos, mas se desenvolverem uma reação adversa, não têm mais a quem recorrer. Agora, se a vacina causar uma reação adversa, elas não

terão mais acesso ao pessoal do ensaio clínico, e estava previsto acompanhá-las durante dois anos para avaliar a segurança da vacina. A malária continua sendo uma das principais causas de mortalidade infantil em todo o mundo; 600.000 pessoas morreram devido à doença em 2023. A vacina atual protege as crianças contra aproximadamente um terço dos casos de malária [2].

Uma cientista que trabalhou no ensaio manifestou esperança de que os parceiros da Universidade de Oxford, onde o estudo estava sendo realizado, estivessem reorganizando o pessoal para poder responder se algum participante adoecesse. Mas ela foi demitida na semana passada e não tem mais acesso às informações sobre o ensaio. Ela falou sob condição de anonimato por medo de comprometer suas chances de trabalhar em pesquisas sobre malária que os EUA possam realizar no futuro [2].

Se a ordem de suspensão dos trabalhos tivesse sido dada no final deste ano, os voluntários recém-vacinados poderiam ter ficado numa situação ainda mais precária. Estava previsto que fossem deliberadamente infectados com malária para verificar se a vacina experimental os protegia da doença [2].

A Dra. Sharon Hillier, professora de doenças contagiosas na Universidade de Pittsburgh, dirigiu até esta semana um ensaio de cinco anos e US\$125 milhões financiado pela USAID para avaliar a segurança e eficácia de seis novos produtos para a prevenção do HIV. Estes incluíam injeções bimestrais, inserções vaginais de dissolução rápida e anéis vaginais. Com o estudo suspenso, ela e seus colegas não podem processar amostras biológicas, analisar os dados que já haviam coletado, nem comunicar as descobertas aos participantes ou às agências governamentais dos países onde os ensaios foram realizados, conforme exige a Declaração de Helsinque [2].

“Nós traímos a confiança dos ministérios da saúde e das agências reguladoras dos países onde trabalhávamos, bem como das mulheres que aceitaram participar dos nossos estudos, às quais foi dito que receberiam atendimento”, declarou a Dra. Hillier. “Nunca vi nada parecido em meus 40 anos de pesquisa internacional. É pouco ético, perigoso e imprudente” [2].

Inclusive os ensaios que não foram financiados totalmente ou parcialmente pela USAID foram afetados pelo caos, porque utilizavam infraestrutura médica ou de desenvolvimento apoiada pela agência que já não está operacional. Os encerramentos também têm consequências comerciais. Muitos desses ensaios foram realizados em colaboração com empresas farmacêuticas americanas, que testavam produtos que esperavam vender no exterior [2].

Outro ensaio relacionado ao HIV, chamado CATALYST, conta com milhares de voluntários em cinco países que testam um fármaco injetável chamado *cabotegravir*, de ação prolongada.

Agora, os participantes não terão *cabotegravir* suficiente para impedir uma nova infecção, mas haverá o suficiente em seus sistemas para que, se contraírem o vírus, ele possa mutar facilmente e se tornar resistente aos fármacos, afirmou o Dr. Kenneth Ngunjiri, presidente eleito da Sociedade Internacional de AIDS [2].

Dois bioeticistas publicaram um artigo na Statnews no qual afirmam que, no mínimo, seria necessário fazer as duas coisas a seguir [3].

Em primeiro lugar, enquanto se resolve o destino da USAID nos tribunais, deve-se continuar o financiamento dos centros de pesquisa clínica para garantir que aqueles que estão participando dos estudos não corram riscos médicos e para garantir que os códigos éticos profissionais mais básicos sejam cumpridos. Se for necessário suspender um estudo, o encerramento deve ser seguro, gradual e responsável. Isso implica retirar os dispositivos médicos experimentais dos corpos dos participantes quando não for mais possível monitorar sua segurança. Significa identificar uma maneira de continuar fornecendo um suprimento razoável de tratamentos de pesquisa ou identificar opções alternativas de tratamento para os participantes que receberam os cuidados médicos necessários durante o estudo. E significa explicar a eles que o projeto de pesquisa para o qual generosamente doaram seu tempo e seu corpo foi suspenso abruptamente.

Em segundo lugar, os profissionais médicos que cumpriram suas obrigações éticas com os participantes da pesquisa, conforme exigido pelas regulamentações federais dos EUA, bem como pelos códigos de ética profissionais e internacionais, devem ter a certeza de que não haverá repercussões para eles ou para suas instituições por aderirem a essas regras e normas enquanto os programas forem sendo gradualmente eliminados, mesmo que tal comportamento pareça estar em conflito com a ordem de suspensão das atividades.

Referências

1. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. JAMA. 2025;333(1):71–74. doi:10.1001/jama.2024.21972 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2825290>
2. Stephanie Nolen. Abandoned in the Middle of Clinical Trials, Because of a Trump Order. The stop-work order on U.S.A.I.D.-funded research has left thousands of people with experimental drugs and devices in their bodies, with no access to monitoring or care. NYT, Feb. 6, 2025 <https://www.nytimes.com/2025/02/06/health/usaaid-clinical-trials-funding-trump.html>
3. Ruth R. Faden, Nancy Kass. The abrupt end of USAID-funded clinical trials is profoundly unethical. It's also dangerous to the health of thousands of trial participants. Statnews Feb. 16, 2025 <https://www.statnews.com/2025/02/16/usaaid-shutdown-stop-work-order-clinical-trials-ethics/>

Comitês de Ética em Pesquisa

Dez anos após o Regulamento 536/2014: reflexão ética sobre o papel dos Comitês de Ética na Itália (*Ten years after Regulation 536/2014: ethical reflection on the role of Ethics Committees in Italy*)

Mannelli C, Floridia G, Gainotti S, Riva L, Petrini C.

Ann Ist Super Sanita. 2025;61(1):82-86. doi: 10.4415/ANN_25_01_10. PMID: 40106325

https://www.iss.it/documents/20126/0/ANN_25_01_10.pdf

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

Tags: Comitês de Ética em Pesquisa, revisão ética, ensaios clínicos, proteção de participantes, ética em pesquisa, Regulamento (UE) 536/2014, regulação europeia, direitos dos participantes, cenário italiano, ética biomédica, espaço deliberativo, sistema regulatório europeu, avaliação ética, pesquisa clínica.

Resumo

Desde a sua criação, os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs), dedicados à avaliação ética de protocolos de pesquisa, têm sido tradicionalmente encarregados de encontrar um equilíbrio delicado entre a proteção dos direitos dos participantes e a promoção do progresso científico. Na Europa, esses órgãos evoluíram significativamente ao longo do tempo, moldados por

um quadro regulatório dinâmico que culminou no Regulamento (UE) 536/2014, plenamente aplicável desde 2022. Com foco no cenário italiano, uma década após a adoção do Regulamento (2014–2024), este artigo tem como objetivo esclarecer em que medida a evolução do referido marco normativo afetou o espaço de reflexão dos CEPs no processo de revisão ética de ensaios clínicos, essencial para a proteção dos direitos dos participantes da pesquisa. Embora centrada no caso italiano, a análise é pertinente para o contexto europeu mais amplo, uma vez que o Regulamento é único e os desdobramentos em um Estado-Membro podem repercutir nos demais.

As variadas percepções sobre o valor de um estatístico, de “crítico” a “desnecessário em 99,9% das aplicações”: um estudo nacional sobre comitês de ética em pesquisa com seres humanos (*The varying perceptions of a statistician's value, from “critical” to “not needed for 99.9% of applications”: A national study of human research ethics committees*)

Barnett A, White N, Collyer T.

OSF Preprints, 30 janeiro 2025

https://doi.org/10.31219/osf.io/u423k_v1

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

Tags: revisão ética, estatística em pesquisa, comitês de ética, estudos clínicos, desenho de estudo, estatístico qualificado, avaliação metodológica, desperdício de pesquisa, evidência científica, análise estatística, ética em pesquisa, Austrália, integridade científica.

Atualmente, grande parte das pesquisas médicas e em saúde é desperdiçada devido a desenhos de estudo ou análises inadequadas. Os projetos de pesquisa poderiam ser aprimorados com a revisão especializada de um estatístico qualificado.

O processo de revisão ética é uma etapa ideal para essa contribuição; porém, não sabemos quantos comitês de ética na Austrália têm acesso a um estatístico qualificado. Para responder a essa pergunta, entramos em contato com todos os comitês de ética em pesquisa com seres humanos no país.

Sessenta por cento dos comitês tinham acesso a um estatístico qualificado, seja como membro pleno do comitê ou como consultor externo disponível quando necessário; no entanto, esse percentual caiu para 35% quando consideradas apenas as qualificações estatísticas formais. Muitos comitês contam com

pesquisadores com elevada habilidade numérica em vez de estatísticos qualificados, pois consideram a experiência em pesquisa e o treinamento avançado em estatística como equivalentes.

Os comitês sem acesso a estatísticos tendem a atribuir a responsabilidade pelo desenho do estudo a outras partes, como os próprios pesquisadores, patrocinadores do ensaio e instituições. Alguns presidentes de comitês consideram a contribuição estatística formal essencial para o trabalho do comitê. Contudo, também é comum a crença de que a revisão estatística se aplica apenas a certos desenhos de estudo, e que estudos “simples” ou “pequenos” não precisam passar por essa avaliação. Observamos uma variação surpreendente nas práticas e nas posturas em relação ao uso de estatísticos nos comitês de ética em pesquisa. O elevado número atual de estudos aprovados sem revisão estatística expõe o risco de se autorizar pesquisas que, na melhor das hipóteses, desperdiçarão recursos e, na pior, poderão causar danos devido a evidências falhas.

Políticas, Regulamentação, Registro, e Divulgação de Resultados

Acesso pós-ensaio na interseção entre ética da pesquisa e alocação de recursos (*Post-trial access in the intersection between research ethics and resource allocation*) Wang DWL Journal of Medical Ethics, 23 March 2025. doi: 10.1136/jme-2024-110620 <https://jme.bmj.com/content/medethics/e>

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

Tags: acesso pós-ensaio, ética em pesquisa, legislação brasileira, patrocinadores de pesquisa, Sistema Único de Saúde, judicialização da saúde, ensaios clínicos, regulação ética, responsabilidade do Estado, impacto distributivo.

Resumo

Em 2024, uma nova legislação introduziu mudanças significativas nas regras, procedimentos e instituições que regem a ética em pesquisa no Brasil. Um dos seus objetivos era limitar as obrigações dos patrocinadores em relação ao acesso pós-ensaio (Post Trial Access, PTA). Porém, um veto presidencial enfraqueceu essa reforma. O veto manteve a obrigação indefinida dos patrocinadores de fornecer a intervenção testada até que ela se tornasse disponível no Sistema Único de Saúde. No Brasil, onde os tribunais frequentemente ordenam o financiamento

público de tratamentos não incluídos nas listas e protocolos do sistema de saúde, uma redução substancial nas obrigações de PTA dos patrocinadores provavelmente aumentaria os litígios que buscam PTA financiada pelo Estado. Essa dinâmica adiciona uma camada extra de complexidade à análise ética da regulamentação da PTA no Brasil, uma vez que seu impacto distributivo no sistema público de saúde deve ser considerado. Sendo assim, qualquer argumento para reduzir as obrigações de PTA dos patrocinadores deve ir além de simplesmente demonstrar que os patrocinadores não têm uma obrigação ética de fornecer aos participantes acesso indefinido à intervenção testada ou que tal obrigação desestimula a pesquisa. Deve também apresentar um argumento forte sobre por que o Estado, e não os patrocinadores, deve arcar com a responsabilidade de financiar a PTA.

EUA. O comitê de assessoria em questões bioéticas para a saúde humana deixa de existir Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(3)

Tags: Painel assessor sobre ética em pesquisa humana se dissolve

Um comitê de especialistas que assessorava o Escritório para a Proteção da Pesquisa em Seres Humanos (OHRP) do Departamento de Saúde e Serviços Humanos (HHS) sobre questões éticas e legais relacionadas à pesquisa em saúde (SACHRP, na sigla em inglês) foi dissolvido, de acordo com a STAT [1].

A OHRP supervisiona mais de 13.000 instituições que realizam pesquisas com seres humanos com o apoio do HHS nos EUA e internacionalmente. Além de garantir o cumprimento das regulamentações existentes, a OHRP oferece diretrizes e programas de educação aos Comitês de Ética em Pesquisa.

Era esperado que o SACHRP continuasse operando até outubro de 2026, mas um e-mail notificou seus membros sobre o encerramento de suas atividades a partir de 31 de março de 2025, como parte da primeira onda de demissões em massa de até 10.000 trabalhadores do HHS.

O SACHRP foi formado em 2003 e, ao longo dos anos, tem oferecido assessoria sobre políticas, incluindo processos de consentimento informado mais transparentes, aumento da participação de mulheres grávidas em ensaios clínicos e o uso responsável de dados de saúde anônimos pela inteligência artificial. Também ofereceu diretrizes para a pesquisa de medicamentos e vacinas durante a pandemia de covid-19.

Alguns acreditam que muitos dos cortes drásticos do atual governo Trump terão a infeliz consequência de diminuir a prioridade dada à ética.

Fonte Original

1. Megan Molteni y Ed Silverman. *Federal advisory panel on ethical, legal issues in human health research disbanded*. Statnews, April 3, 2025 <https://www.statnews.com/2025/04/03/hhs-advisory-committee-human-research-protections/>

EUA. Diretrizes sobre desvios do protocolo em pesquisa clínica: implicações regulatórias e estratégias de mitigação Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(3)

Tags: implicações regulatórias dos desvios na pesquisa clínica, notificação e manejo de desvios do protocolo em ensaios clínicos, diretrizes para patrocinadores, pesquisadores e comitês de ética em pesquisa

O objetivo do esboço das diretrizes “Desvios do Protocolo para Pesquisas Clínicas de Medicamentos, Produtos Biológicos e Dispositivos” (*Protocol Deviations for Clinical Investigations of Drugs, Biological Products, and Devices*) [1] divulgado pela

FDA é estabelecer critérios uniformes e procedimentos claros para a identificação, classificação, notificação e gestão de desvios do protocolo durante a implementação de ensaios clínicos, e é dirigido a patrocinadores, pesquisadores e Comitês de Ética em Pesquisa (CEP).

Definições da ICH E3(R1) adotadas pela FDA no esboço da diretriz:

1. Desvio do protocolo: qualquer modificação, divergência ou não conformidade com o desenho do estudo ou com os procedimentos estabelecidos no protocolo aprovado.
2. Desvio importante do protocolo: uma subcategoria de desvios que pode comprometer significativamente a validade científica dos dados ou afetar a segurança, os direitos ou o bem-estar dos participantes.

Entre os exemplos críticos de desvios importantes estão omitir avaliações de segurança ou administrar o produto de pesquisa de forma incorreta, o uso de tratamentos concomitantes proibidos pelo protocolo, o não cumprimento dos requisitos de consentimento informado ou confidencialidade, falhas na randomização ou inclusão de pacientes não elegíveis, não coleta de dados essenciais para avaliar os critérios de avaliação e revelação indevida da atribuição do tratamento.

A diretriz ressalta que desvios significativos podem levar a FDA a determinar que um estudo não é adequado nem bem controlado, afetando tanto sua aceitabilidade regulatória quanto a proteção dos seres humanos, em conformidade com os princípios éticos internacionais.

Em geral, a diretriz enfatiza o desenho meticuloso do protocolo do ensaio clínico como meio de minimizar desvios importantes do mesmo. Especificamente, antes ou durante o desenvolvimento do protocolo, os patrocinadores devem realizar uma avaliação de riscos para identificar os elementos do protocolo que podem ser flexibilizados (ou mesmo eliminados por completo) para evitar a ocorrência de desvios. Nesse sentido, os patrocinadores são

incentivados a treinar os pesquisadores na detecção e no gerenciamento de desvios importantes, a estabelecer sistemas diferenciados de relatório (urgente vs. diferido), a analisar quantitativa e qualitativamente os desvios para avaliar seu impacto e possível reclassificação, e a incluir a análise detalhada dos desvios nos informes regulatórios.

O esboço das diretrizes descreve as obrigações dos patrocinadores, pesquisadores e Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) no monitoramento, mitigação e notificação de desvios do protocolo. Por exemplo, é obrigatório que os pesquisadores notifiquem o patrocinador sobre todos os desvios conhecidos, especialmente os importantes, dentro de um prazo predefinido. Os patrocinadores devem informar a FDA quando os desvios contribuírem para eventos adversos, os CEPs devem receber relatórios dos desvios importantes, e os patrocinadores devem documentar e comunicar sua análise dos desvios nas solicitações regulatórias.

Fonte Original

1. Church, R; Gertner, H; Wilson, B and Eman Al-Hassan. FDA warns of “important” clinical trial protocol deviations. Hogan&Lovells, Jan 10, 2025 <https://www.hoganlovells.com/en/publications/fda-warns-of-important-clinical-trial-protocol-deviations>

Referência

2. FDA. Protocol Deviations for Clinical Investigations of Drugs, Biological Products, and Devices Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. Diciembre 2024. <https://www.fda.gov/media/184745/download>

Recrutamento, Consentimento Informado, e Perspectivas dos Pacientes

Preferências entre rapidez de acesso e certeza do benefício de sobrevivência de novos medicamentos contra o câncer: um experimento de escolha discreta (*Preferences for speed of access versus certainty of the survival benefit of new cancer drugs: a discrete choice experiment*)

Forrest, Robin et al

The Lancet Oncology, 2024; 25(12): 1635 – 1643

<https://www.thelancet.com/journals/lanonc>

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

Tags: preferências dos pacientes, câncer, medicamentos oncológicos, aprovação acelerada, benefício de sobrevivência, FDA, desfecho substituto, estudo de escolha discreta, acesso rápido a medicamentos, ética em pesquisa, incerteza clínica, decisão terapêutica, saúde pública, ensaios clínicos, tratamento do câncer.

Resumo

Contexto

Ainda não se sabe até que ponto pacientes com câncer estão dispostos a aceitar incertezas quanto ao benefício clínico de novos medicamentos oncológicos em troca de um acesso mais rápido. Este estudo tem como objetivo examinar as preferências entre rapidez de acesso e certeza de benefício, bem como compreender os fatores que influenciam essas escolhas.

Métodos

Uma amostra nacionalmente representativa de idosos nos Estados Unidos foi recrutada por meio da Cint, uma plataforma online para pesquisas, para participar de um experimento de escolha discreta. Para serem elegíveis, os participantes

deveriam relatar alguma experiência com câncer — ou seja, eles próprios, um amigo próximo ou um familiar diagnosticado com câncer, no passado ou no presente.

No experimento, os participantes escolhiam entre dois medicamentos oncológicos, considerando cinco atributos: estado funcional, expectativa de vida, grau de certeza quanto ao benefício de sobrevivência do novo medicamento, efeito do medicamento sobre um desfecho substituto e tempo de atraso na aprovação pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA.

O primeiro desfecho primário foi a importância relativa atribuída à certeza do benefício de sobrevivência e ao tempo de espera. O segundo desfecho primário foi a disposição em esperar por maior certeza de benefício, incluindo análises por subgrupos segundo experiência com câncer, idade, nível de escolaridade, raça ou etnia e renda. Os desfechos secundários avaliaram mudanças na sensibilidade à certeza e ao tempo de espera, dependendo do efeito do medicamento sobre desfechos

substitutos, do estado funcional dos participantes e da expectativa de vida. O plano do estudo foi registrado no ClinicalTrials.gov (NCT05936632).

Resultados

Entre 7 e 20 de julho de 2023, 998 participantes elegíveis completaram a pesquisa. Destes, 870 (461 [53%] homens, 406 [47%] mulheres e três [<1%] outro) foram incluídos na análise final. Os participantes demonstraram forte preferência por alta certeza de benefício de sobrevivência (coeficiente 2,61; IC 95%: 2,23 a 2,99) e forte rejeição a um atraso de um ano na aprovação pela FDA (coeficiente -1,04; IC 95%: -1,31 a -0,77).

Diante de uma certeza muito baixa de que o medicamento proporcionaria benefício de sobrevivência (sem evidência de que o desfecho substituto estivesse relacionado à sobrevida global), os participantes estavam dispostos a esperar até 21,68 meses (IC 95%: 17,61 a 25,74) por um nível elevado de certeza

(forte evidência) do benefício.

O efeito do medicamento sobre um desfecho substituto não teve impacto significativo na escolha dos medicamentos (coeficiente 0,02; IC 95%: -0,21 a 0,25). Participantes mais velhos (≥ 55 anos), não brancos, com renda inferior a US\$ 40.000 por ano e com menor expectativa de vida foram os mais sensíveis ao tempo de espera.

Interpretação

Muitos medicamentos contra o câncer aprovados por meio do processo acelerado da FDA não oferecem benefício de sobrevivência comprovado aos pacientes. Neste estudo, os participantes expressaram forte preferência por garantias de que o medicamento oncológico traria benefício em termos de sobrevida. Alguns mostraram disposição em esperar por um nível de certeza ainda maior do que o necessário para avaliar o benefício de sobrevida — em comparação ao benefício apenas em sobrevida livre de progressão —, especialmente no contexto de tratamentos para câncer metastático.

Avaliação do riscos, benefícios e desfechos dos pacientes no desenvolvimento de medicamentos: uma década de ensaios clínicos com vemurafenibe (*Assessing patient risk, benefit, and outcomes in drug development: a decade of vemurafenib clinical trials*)

Gardner T, Duncan J, Hughes GK, McIntire R, Gardner B, Peña A, Ladd C, Snider K, Ottwell R, Tuia J, Haslam A, Prasad V et al
Melanoma Manag. 2025;12(1):2463830. doi: 10.1080/20450885.2025.2463830

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11875482/> (de livre acesso em inglês)

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

Resumo

Antecedentes

O vemurafenibe (Zelboraf®, Roche), aprovado pela FDA em 2011 para melanoma irresssecável e metastático e doença de Erdheim-Chester, sendo investigado em ensaios para outros tipos de câncer com mutação do gene BRAF. Apesar de 12 anos de uso clínico, o perfil de risco-benefício para indicações off-label permanece incerto.

Desenho da pesquisa e métodos

Este estudo revisou sistematicamente os ensaios clínicos que utilizaram vemurafenibe em neoplasias malignas em adultos, com respostas avaliadas usando RECIST ou critérios semelhantes. Em 25 de maio de 2023, pesquisamos PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL e ClinicalTrials.gov. A triagem e a extração de dados foram realizadas de forma mascarada e duplicada, coletando dados sobre as características do ensaio, eventos adversos, sobrevida livre de progressão, sobrevida global e taxas de resposta objetiva.

Resultados

O vemurafenibe foi testado em 15 tipos de câncer além das indicações aprovadas pela FDA. Foi observada uma taxa de resposta completa de 0% no câncer colorretal, câncer de pulmão de células não pequenas e câncer papilar da tireoide. Os eventos adversos foram mais frequentes em cânceres não melanoma, com 5.205 eventos de grau 3-5 relatados, o que equivale a dois eventos graves para cada três participantes. Apenas o melanoma metastático demonstrou eficácia consistente, em linha com a sua aprovação pela FDA.

Conclusões

Embora o vemurafenibe tenha demonstrado eficácia no melanoma metastático, o uso off-label resultou em benefícios limitados e aumento dos eventos adversos. Os desfechos pouco claros e os eventos adversos subnotificados destacam a necessidade de melhorar o desenho dos ensaios clínicos.

Palavras-chave: segurança do paciente, vemurafenibe, eventos adversos, medicamentos reaproveitados, perfil de toxicidade, melanoma metastático, indicações off-label, avaliação de risco

Resumo em linguagem simples

O vemurafenibe é um medicamento usado para tratar o melanoma, um tipo de câncer de pele com uma mutação genética específica (BRAF V600E). Ele age bloqueando essa mutação, o que ajuda a impedir o crescimento do câncer. No melanoma, o vemurafenibe melhora a sobrevivência e a resposta ao tratamento melhor do que as terapias mais antigas.

Os cientistas testaram o vemurafenibe para outros tipos de câncer com mutações semelhantes, como câncer de cérebro, pulmão e tireoide. Infelizmente, ele não funcionou tão bem para esses tipos de câncer. Os pacientes desses estudos frequentemente apresentaram efeitos colaterais graves, incluindo reações adversas graves, tornando mais difícil o uso seguro do vemurafenibe fora do melanoma.

Muitos desses estudos foram pequenos e nem sempre definiram de forma clara o critério de sucesso do tratamento. Isso torna difícil saber se o medicamento é realmente útil para outros tipos de câncer.

Esta revisão destaca a necessidade de estudos melhor desenhados para testar o vemurafenibe em outros tipos de câncer. Embora funcione bem para o melanoma, seu uso em outros tipos de câncer pode não trazer benefícios suficientes e pode causar danos. Mais pesquisas são necessárias para entender como este medicamento pode ajudar e para garantir que seja seguro para os pacientes.

Destaques

- Os ensaios off-label estão se tornando mais comuns, mas suscitam preocupações com a segurança dos pacientes devido ao aumento dos eventos adversos e às ineficiências na pesquisa.

- O vemurafenibe, inicialmente aprovado para melanoma, está agora sendo testado para outros tipos de câncer, embora sua segurança e eficácia ainda não estejam claras.
- Um total de 44 ensaios com vemurafenibe foram realizados em 17 tipos de câncer, com 88% focados em usos off-label, mais comumente no câncer colorretal.
- Embora o vemurafenibe tenha mostrado resultados promissores no melanoma, ele demonstrou menor eficácia e mais eventos adversos em usos off-label.
- As altas taxas de eventos adversos em usos off-label levantam preocupações sobre a relação benefício-risco para usos off-label.
- Os relatórios inconsistentes de eventos adversos e os desfechos pouco claros exigem maior transparência e melhores padrões de relato na pesquisa clínica

Retatrutida: Riscos da perda extrema e acelerada de peso com a nova geração de medicamentos para a obesidade

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(3)

Tags: perda de peso excessiva com Retatrutida, riscos para a saúde devido à perda acelerada de peso, riscos dos medicamentos GLP-1 como Wegovy, Zepbound, Retatrutida e CagriSema, riscos desconhecidos sobre o impacto da perda de massa muscular e gordura com o consumo de medicamentos para a obesidade

A retatrutida é um medicamento de nova geração desenvolvido pela Eli Lilly, conhecido como “triplo-G” porque atua sobre três hormônios para promover a rápida perda de peso.

Durante os ensaios clínicos para o desenvolvimento da retatrutida, alguns participantes experimentaram perdas de peso aceleradas e muito significativas (entre 22 e 31% do peso corporal em 8-9 meses), superando outros medicamentos da sua classe que já foram aprovados, como Wegovy (semaglutida) ou Zepbound (tirzepatida).

Entre os efeitos adversos associados à perda extrema de peso em pacientes expostos à retatrutida durante os ensaios clínicos estão náuseas graves, cálculos renais, fragilidade, perda de massa muscular e dificuldades para manter um peso saudável ou atingir o peso desejado.

Alguns pacientes reduzem voluntariamente a dose ou pulam administrações para evitar perder mais peso, enquanto outros tentaram consumir alimentos hipercalóricos ou maiores quantidades por porção para se estabilizar.

Apesar dos benefícios que trazem, como melhora da dor nas articulações, colesterol alto e doença hepática gordurosa, os especialistas expressam preocupação com os riscos de perda de peso excessiva, incluindo pancreatite, cálculos biliares, enfraquecimento do sistema imunológico e possíveis distúrbios alimentares.

Além disso, a interrupção do tratamento ao final dos ensaios clínicos apresenta riscos de recuperação do peso, o que poderia agravar os problemas metabólicos e deteriorar a saúde mental.

Nesse sentido, os médicos alertam que o sistema de saúde não está preparado para supervisionar adequadamente os pacientes que usam esses medicamentos potentes fora dos ensaios clínicos, especialmente sem o apoio de nutricionistas ou psicólogos para orientar e acompanhar a avalanche de mudanças físicas, nutricionais e emocionais que enfrentam. Os pacientes têm muito pouco tempo para assimilar essas mudanças, uma vez que a velocidade com que esses medicamentos causam a perda de peso é cada vez maior.

Chama a atenção a corrida competitiva entre as farmacêuticas desenvolvedoras de análogos do GLP-1, como Lilly e Novo Nordisk, para conseguir que os medicamentos causem uma maior perda de peso em um período de tempo menor.

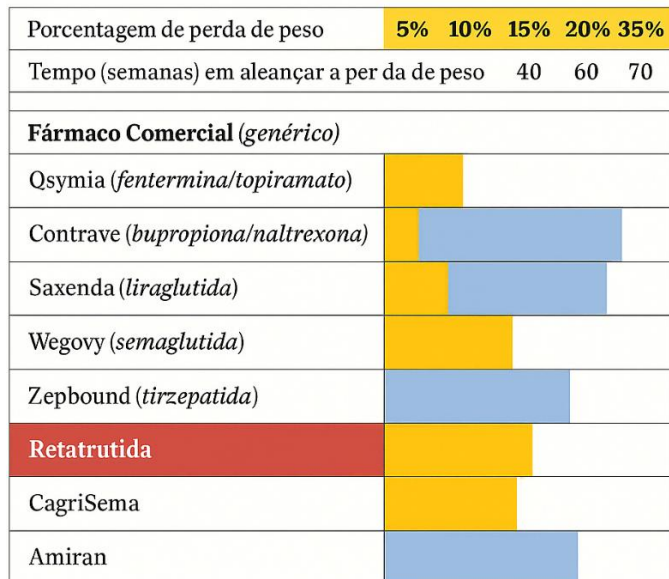
A perda de peso total tem aumentado à medida que diferentes moléculas são desenvolvidas, e cada vez se obtêm maiores perdas em menos tempo (Gráfico 1). Esta corrida é impulsionada pelos incentivos do mercado e pelas elevadas expectativas econômicas dos investidores.

Após os efeitos prejudiciais evidentes decorrentes da perda extrema de peso em tão pouco tempo, ambas as empresas farmacêuticas começaram a mudar seu discurso e agora enfatizam a saúde geral em vez de apenas a perda de peso.

Os especialistas pedem mais pesquisas sobre o equilíbrio entre a perda de gordura e a preservação da massa magra, bem como estudos de longo prazo para avaliar os riscos das flutuações exageradas de peso que chegaram a equiparar os resultados da cirurgia bariátrica.

A FDA também é criticada por priorizar a perda de peso como critério de avaliação primário em ensaios clínicos, em vez de se concentrar na composição corporal equilibrada, na saúde metabólica geral e na saúde mental.

Gráfico 1. Comparação da porcentagem de peso corporal perdido e do tempo em semanas para alcançar essa perda de peso entre diferentes ensaios da indústria farmacêutica (antes de que anunciassem os resultados).



Fonte: Gráfico original elaborado por J Remory Parker/STAT. Recolhido, traduzido e adaptado por Salud e Fármacos do artigo: Chen, Elaine. How much weight loss is too much? Pharma is pushing the limit with new obesity drugs, Clinicians and patients fear a push for ever-greater results is creating health risks. Statnews Feb 20, 2025. Nota do autor original: os resultados de perda de peso provêm de ensaios realizados em diferentes períodos e fases.

Fonte original:

Elaine Chen. How much weight loss is too much? Pharma is pushing the limit with new obesity drugs. Clinicians and patients fear a push for ever-greater results is creating health risks. Clinicians and patients fear a push for ever-greater results is creating health risks. Statnews, 20 de fevereiro de 2025 <https://www.statnews.com/2025/02/20/too-much-weight-loss-in-obesity-drug-trial-market-pressure-to-outperform-wegovy-zepbound/#:~:text=Em%20testes%20em%20andamento%20da%20Eli,medicamentos%20como%20Wegovy%20ou%20Zepbound>

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

Eficácia assumida, segurança pendente: o paradoxo regulatório em matéria de variáveis de desfecho substitutas e a aprovação acelerada de medicamentos

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(3)

Tags: variáveis de desfecho substitutas, aprovação acelerada de medicamentos, implicações decorrentes da adoção de variáveis de desfecho substitutas, estratégias de aprovação acelerada, avaliação de medicamentos

O Boletim de Informação Farmacoterapêutica de Navarra publicou um artigo interessante sobre o uso de variáveis indiretas ou substitutas em ensaios clínicos e sobre as consequências de sua aceitação pelas agências regulatórias para avaliar a aprovação acelerada de medicamentos [1], que resumimos a seguir.

As variáveis de desfecho substitutas são utilizadas para estimar indiretamente o efeito clínico de uma intervenção. Em alguns contextos específicos, podem ser úteis, especialmente quando o efeito não pode ser medido diretamente em um período de tempo razoável, mas devem ser devidamente validadas.

Quando se pesquisa a eficácia dos medicamentos, é mais fácil e rápido medir seu impacto nas variáveis de desfecho substitutas do que nas variáveis clínicas, mas algumas delas não refletem adequadamente a eficácia clínica do medicamento e podem levar à aprovação de medicamentos pouco úteis que aumentam os gastos com medicamentos sem trazer benefícios clínicos. No entanto, poucas variáveis indiretas ou substitutas foram validadas, pelo que muitos estudos utilizam variáveis de desfecho substitutas sem justificar a sua validade.

Os critérios de Prentice (1989) para estabelecer a validade de uma variável de desfecho substituta (a variável de desfecho substituta

deve prever a variável clínica, capturar completamente o efeito do tratamento na variável clínica, e o tratamento deve demonstrar um efeito significativo, tanto na variável de desfecho substituta quanto na clínica) continuam sendo fundamentais, mas não são suficientes, é preciso levar em consideração a plausibilidade biológica e o contexto clínico.

Os pesquisadores realizaram uma pesquisa bibliográfica no MedLine, na Cochrane Library, em sites de reguladores e agências de avaliação de tecnologias de saúde e outras fontes, usando o termo “desfecho substituto” (*surrogate outcome*).

Em matéria de regulamentação internacional, o documento destaca as posições de cada entidade reguladora em relação ao uso de variáveis de desfecho substitutas na aprovação acelerada de medicamentos.

A FDA conta com o Programa de Aprovações Aceleradas (*Accelerated Approval*) desde 1992, voltado para doenças graves. As variáveis de desfecho substitutas aceitas são aquelas validadas (com evidência clínica que prediz efeitos clínicos reais) e as “razoavelmente prováveis” (sem validação suficiente, mas que se espera validar em estudos confirmatórios pós-autorização).

Entre os problemas identificados estão o fato de que os estudos confirmatórios nem sempre são realizados (apenas cerca de 50% são concluídos dentro do prazo), a escassa supervisão regulatória (falta de sanções às empresas que descumprem esse

compromisso) e o baixo impacto clínico real, já que apenas 10% dos medicamentos aprovados por vias aceleradas agregam valor terapêutico aos resultados clínicos de outros tratamentos.

Na União Europeia (UE), a EMA conta com os procedimentos de *autorização condicional de comercialização e avaliação acelerada* (ativos desde o início dos anos 2000) e também aceita variáveis insuficientemente validadas, condicionando sua aprovação à realização de estudos posteriores.

Dois aspectos críticos são a falta de validação rigorosa, 90% dos medicamentos aprovados entre 2011 e 2018 basearam-se em variáveis de desfecho substitutas, sem validação comprovada, e a escassa transparência, uma vez que os relatórios públicos (EPAR) não explicam adequadamente como essas variáveis foram escolhidas e validadas.

Há uma tendência preocupante para a adoção do paradigma das vias adaptativas, que alarga os critérios de aprovação acelerada a todas as novas autorizações na UE. Ou seja, é dada prioridade ao acesso precoce com evidências mais fracas, com base em dados observacionais (da prática clínica ou da vida real), apesar de haver uma probabilidade muito elevada de que os dados sejam enviesados.

Entre os riscos dessa estratégia estão o acesso mais rápido a tratamentos com eficácia incerta, ganhos precoces para a indústria (possivelmente também mais elevados), maior pressão sobre os financiadores e sobre os programas de farmacovigilância e a inversão do ônus da prova (presume-se a eficácia até que se prove o contrário).

Na Alemanha (IQWiG / G-BA), são adotados critérios mais exigentes, como a aceitação apenas de variáveis de desfecho substitutas bem validadas e é exigida uma alta correlação estatística ($R \geq 0,85$) com os resultados clínicos.

O relatório inclui alguns exemplos de variáveis de desfecho substitutas de uso frequente, classificadas por área terapêutica: HIV (carga viral e contagem de CD4+ bem validadas), COVID-19 (anticorpos neutralizantes não validados como preditores clínicos), diabetes (a hemoglobina glicosilada não se correlaciona consistentemente com eventos clínicos), osteoporose (o aumento da densidade óssea nem sempre se traduz em menos fraturas clínicas), doença de Alzheimer (a FDA autorizou o *aducanumab* por seu efeito sobre o beta-amilóide, apesar de seu benefício clínico duvidoso), câncer (uso crescente da sobrevida livre de progressão e da resposta tumoral como variáveis-chave, embora apenas 20% dos medicamentos melhorem a sobrevida global), hipertensão arterial e dislipidemia (historicamente úteis, mas com limitações dependendo do contexto clínico).

Entre as consequências do acesso acelerado a medicamentos aprovados com base em seu impacto sobre variáveis de desfecho substitutas estão resultados clínicos negativos ou potencialmente prejudiciais para as pessoas que utilizam esses produtos, aumento do risco de efeitos adversos sem tempo suficiente para implementar medidas de mitigação, falta de ensaios clínicos bem desenhados, o que enfraquece a confiança na evidência científica e coloca em risco a saúde pública.

O relatório menciona que o ônus da prova está sendo invertido porque um medicamento é aprovado assumindo sua eficácia clínica com base em variáveis indiretas, e só é questionado se efeitos negativos são demonstrados posteriormente. Este paradigma reduz o padrão de aprovação de medicamentos, uma vez que era exigida evidência científica de eficácia, acelera a exposição da população a riscos evitáveis e favorece os interesses comerciais de quem produz novos medicamentos ou introduz novas indicações para moléculas existentes.

Em conclusão, é preocupante que as autoridades sanitárias admitam variáveis com um nível de exigência cada vez menor, quando se sabe que as variáveis de desfecho substitutas requerem uma validação adequada para comprovar sua utilidade para medir o efeito clínico específico. Especificamente, nas variáveis de desfecho substitutas utilizadas para o tratamento do câncer, demência, osteoporose e patologias infecciosas ou cardiovasculares, foram identificadas inconsistências que os reguladores deveriam submeter a um escrutínio rigoroso.

Tanto a FDA quanto a EMA têm promovido a aprovação acelerada com base em variáveis de desfecho substitutas pouco sólidas, com a promessa de que serão realizados estudos confirmatórios que muitas vezes não são concluídos. Enquanto a FDA foi pioneira nessa estratégia, a EMA foi além com sua abordagem estrutural ao incorporar as “vias adaptativas”, colocando em risco a solidez da relação risco-benefício, a qualidade da evidência e a proteção da saúde pública.

O acesso prematuro a terapias farmacológicas pode resultar em uma maior incidência de reações adversas, com pouca margem para implementar estratégias de mitigação de danos. O abandono dos ensaios clínicos em benefício de desenhos preditivos ou observacionais compromete a qualidade das evidências obtidas.

Fonte original

1. Luis Carlos Saiz Fernández. Variables subrogadas y aprobación acelerada de medicamentos ¿Hacia la inversión de la carga de la prueba? *Bol Inf Farmacoter Navar*. 2025;32 (1):1-17 <https://doi.org/10.54095/BITN20253201> https://www.navarra.es/NR/ronlyres/FEFC8139-8E00-4427-AEE7-FE975405B0D9/492276/Bit_v32n3.pdf (de livre acesso em espanhol)

Princípios da *Common Sense Oncology* para o desenho, análise e relato de ensaios clínicos randomizados de fase 3 (*Common Sense Oncology principles for the design, analysis, and reporting of phase 3 randomised clinical trials*)

Gyawali B, Eisenhauer EA, van der Graaf W, Booth CM, Cherny NI, Goodman AM, Koven R, Pe ML, Marini BL et al
Lancet Oncol. 2025;26(2):e80-e89. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00451-0

[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045\(24\)00451-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045(24)00451-0) (de livre acesso em inglês sob registro)

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

Tags: oncologia baseada em evidências, ensaios clínicos fase 3, sobrevida global, qualidade de vida, *Common Sense Oncology*, desfecho clínico relevante, controle adequado, toxicidade em oncologia, comunicação científica, avaliação de tratamentos oncológicos.

Resumo

A *Common Sense Oncology* (CSO) prioriza tratamentos que ofereçam benefícios clínicos relevantes para pessoas com câncer. Neste artigo, descrevemos os princípios da CSO voltados à melhoria do planejamento, análise e relato de ensaios clínicos randomizados e controlados de fase 3 que avaliam tratamentos oncológicos. Esses princípios incluem: (1) o tratamento de controle deve corresponder ao melhor padrão terapêutico disponível; (2) o desfecho primário preferencial deve ser a sobrevida global ou um substituto validado; (3) deve-se apresentar uma medida absoluta de benefício, como a diferença entre os grupos na sobrevida global mediana ou a proporção de

pacientes vivos em um momento pré-estabelecido; (4) a qualidade de vida relacionada à saúde deve ser, no mínimo, um desfecho secundário; (5) a toxicidade deve ser descrita de forma objetiva, sem o uso de linguagem subjetiva que minimize sua gravidade; (6) os ensaios devem ser planejados para demonstrar ou descartar diferenças clinicamente relevantes, e não apenas significância estatística; (7) os critérios de censura devem ser explicitados e acompanhados de análises de sensibilidade para avaliar seus possíveis efeitos; (8) tratamentos experimentais com eficácia comprovada na melhoria da sobrevida global em estágios mais avançados devem ser oferecidos e financiados para pacientes que progredirem no grupo controle; (9) os relatórios dos ensaios devem incluir um resumo em linguagem acessível ao público leigo. Incluímos checklists para orientar a conformidade com esses princípios. Ao incentivar sua adoção, a CSO busca garantir que os ensaios clínicos gerem resultados cientificamente robustos e relevantes para os pacientes

Duração do ensaio com antidepressivos versus duração do uso no mundo real: uma análise sistemática (*Antidepressant Trial*

Duration versus Duration of Real-World Use: A Systematic Analysis)

William Ward, Alyson Haslam, Vinay Prasad

MedRxiv, doi: <https://doi.org/10.1101/2025.02.27.25323057>

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.02.27.25323057v1>

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

Tags: duração de ensaios clínicos com antidepressivos, aumento no uso de antidepressivos, duração do tratamento com antidepressivos na prática habitual

Resumo

Importância

O uso de antidepressivos está aumentando globalmente, com o aumento da duração da prescrição no mundo real. Embora a FDA considere adequados ensaios de 6 a 8 semanas para aprovação regulatória, as diretrizes recomendam tratamento prolongado. Isso levanta questões sobre as evidências que apoiam as práticas de prescrição de longo prazo.

Objetivo

Comparar sistematicamente a duração de ensaios randomizados controlados por placebo de antidepressivos comumente prescritos com os padrões de uso no mundo real.

Desenho, cenário e participantes

Esta revisão descritiva analisou 52 ensaios randomizados controlados por placebo elegíveis (n = 10.116 participantes) que investigaram os 10 antidepressivos mais comumente prescritos, selecionados com base nos dados de prescrição dos Estados Unidos de 2022. Os ensaios foram amostrados em intervalos de 5 anos, de 1978 a 2023.

Principais desfechos e medidas

O desfecho primário foi a comparação entre a duração do ensaio e a duração do uso de antidepressivos no mundo real com base

nos dados da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES). Os desfechos secundários incluíram características metodológicas, como o uso de escalas de gravidade padronizadas, monitoramento da retirada, protocolos de redução gradual e tipo de placebo usado.

Resultados

A mediana de duração do uso de antidepressivos nos Estados Unidos foi de aproximadamente 5 anos (260 semanas), enquanto a duração mediana dos ensaios foi de 8 semanas (IQR: 6-12 semanas). Entre os ensaios, 88,5% (n = 46) tiveram duração de 12 semanas ou menos, e apenas 11,5% (n = 6) randomizaram participantes por mais de 12 semanas, sem que nenhum excedesse 52 semanas. Embora 94,2% dos usuários de antidepressivos recebam prescrição de medicamentos por mais de 60 dias, a duração média do ensaio foi de 56 dias. Poucos ensaios monitoraram os sintomas de abstinência (3,8%) ou incluíram protocolos de redução gradual (18,9%), e apenas 1,9% relataram desfechos de depressão ou ansiedade durante o período pós-tratamento. Nenhum ensaio utilizou placebos ativos para mitigar o desmascaramento.

Conclusões e relevância

Existe uma discordância substancial entre a duração típica de 8 semanas dos ensaios clínicos e a mediana de 5 anos de uso real de antidepressivos. Essa lacuna, agravada pelo monitoramento inadequado dos efeitos de abstinência e dos desfechos pós-tratamento, levanta questões importantes sobre as evidências que sustentam as práticas atuais de prescrição de longo prazo. São

necessários ensaios financiados com recursos públicos de maior duração que monitorem a abstinência, os efeitos colaterais

sexuais e a recaída para determinar a duração ideal da terapia antidepressiva

Relato seletivo de reações adversas renais em ensaios clínicos randomizados de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2

Tayanny Margarida Menezes Almeida Biase, Joao Gabriel Mendes Rocha, Marcus Tolentino Silva, Tais Freire Galvao
JAFF – Anais Congresso REBRATS 2023; v. 9 n. s. 1 (2024): DOI: <https://doi.org/10.22563/2525-7323.2024.v9.s1.p.73>

Tags: relato seletivo de desfechos, reações adversas renais, ensaios clínicos randomizados, inibidores seletivos da COX-2, viés de publicação, transparência científica, segurança do paciente, revisão sistemática, financiamento pela indústria farmacêutica, risco de viés.

Resumo

Introdução: O relato seletivo de desfechos prejudica o conhecimento sobre os efeitos das tecnologias em saúde, em especial nas revisões sistemáticas. A falta de transparência no relato pode impactar negativamente a confiança dos pacientes, médicos e profissionais de saúde na evidência científica disponível.

Métodos: A partir de revisão sistemática sobre efeitos adversos renais dos anti-inflamatórios inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (protocolo registrado no PROSPERO: CRD42022380227), o relato seletivo de desfecho foi avaliado nos artigos incluídos por meio do item 6 da ferramenta Cochrane Risk of Bias. Classificamos como alto risco de viés nesse item os estudos que (1) adotaram limiar de incidência de eventos (mínimo de ocorrência do evento para relatar reações adversas) ou (2) informaram somente eventos adversos pré-especificados ou previamente definidos, sem relatar todos os eventos adversos que ocorreram ou (3) não reportaram eventos altamente suspeitos (ex.: relatada interrupção do tratamento por determinada reação, mas não houve relato das reações especificamente). Calculamos a frequência de estudos com relato seletivo e os eventos renais

ausentes em estudos com relato seletivo foram considerados eventos adversos renais não relatados.

Resultados: 50 estudos incluídos, (reportados em 46 artigos) foram incluídos na revisão e analisados no presente estudo. A maior parte dos estudos (42/50) foi financiada pela indústria farmacêutica. O relato seletivo de reações adversas foi observado em 31 estudos, 19 estudos adotaram limiar de incidência para relatar reações adversas: 3% (n=9), 5% (n=7), 2% (n=2), 1% (n=1) e 12 estudos reportaram exclusivamente eventos adversos pré-especificados. Os seguintes eventos potencialmente não foram relatados nos estudos: creatinina (n=28), desordens renais ou urinárias (n=31), glicosúria (n=30), hematuria (n=30), infecção urinária (n=28), retenção urinária (n=26), ureia nitrogenada (n=29), eventos renais ou hipertensivos (n=31) e descontinuação devido a creatinina elevada (n=30).

Discussões e conclusões: Relato seletivo foi identificado em ensaios clínicos randomizados que investigaram os efeitos adversos renais dos inibidores seletivos da ciclooxigenase-2. O financiamento da indústria farmacêutica possivelmente influenciou no relato seletivo. O relato transparente dos estudos, também nas reações adversas, é necessário para assegurar resultados confiáveis e a segurança dos pacientes. A ausência dessas informações potencialmente subestima riscos que esses medicamentos podem causar em doses terapêuticas.