

## Artigos

# O preço pago pelo viés de publicação: o caso recente do Tamiflu®

Rogério Hoefler

Farmacêutico do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos - Cebrim  
Conselho Federal de Farmácia - CFF

Dra. Rosângela Caetano

Médica, professora adjunta do Departamento de Planejamento e Administração em Saúde  
do Instituto de Medicina Social da Universidade Estadual do Rio de Janeiro - UERJ

### Introdução

Ensaio clínico são o principal meio para avaliar a eficácia e segurança de novos medicamentos e outras tecnologias em saúde. Quando publicados em revistas especializadas, seus resultados não apenas fornecem uma base científica para as decisões de tratamento, mas, também, permitem que os governos (e outros financiadores dos cuidados de saúde) desenvolvam políticas de financiamento coerentes com os potenciais benefícios em saúde e custos de seu uso.

Revisões sistemáticas, particularmente quando empregam métodos estatísticos (meta-análises), são a ferramenta analítica mais utilizada para sumarizar os resultados e conclusões da pesquisa clínica. Este tipo de estudo secundário é considerado como evidência de primeira categoria para os tomadores de decisão em saúde, sejam clínicos no seu cuidado a um paciente individual, sejam formuladores de protocolos de prática clínica, sejam ainda aqueles que deliberam sobre a incorporação ou financiamento das tecnologias<sup>1</sup>.

Estas revisões representam uma abordagem formal, reproduzível e potencialmente menos enviesada para sumarizar toda a informação científica qualificada (publicada ou não) sobre um dado tópico. Uma pesquisa abrangente e exaustiva é realizada para encontrar todos os estudos possivelmente relevantes, dos quais um subconjunto é selecionado

para revisão baseado em critérios metodológicos estabelecidos *a priori*, incluindo, além disso, uma avaliação da qualidade metodológica dos trabalhos<sup>2</sup>. Meta-análise se refere ao processo de combinar estatisticamente estimativas do efeito de diferentes estudos em uma medida resumo, mais facilmente compreendida, e que permite melhorar o poder estatístico da análise e a precisão da estimativa do efeito da intervenção<sup>3</sup>.

Entretanto, revisões sistemáticas e meta-análises apenas serão válidas se os estudos incluídos representarem o corpo completo de pesquisa e não estiverem distorcidos, de tal forma que suas conclusões deturpem a segurança ou a eficácia das intervenções clínicas sob exame. Se os estudos publicados são tendenciosos em relação ao total da pesquisa realizada sobre uma dada questão (estudos publicados e não publicados), existe viés de publicação e as conclusões das revisões podem ser inválidas.

Conforme definido por Møller & Jennions (2001)<sup>4</sup>, viés de publicação ocorre sempre que a força ou a direção dos resultados de estudos publicados e não publicados divergem.

Em trabalho publicado em 2000<sup>5</sup>, Thornton & Lee exploraram as diferentes causas subjacentes a este tipo de viés. Viés de publicação pode ter origem nos pesquisadores que não apresentam os resultados de suas investigações para a publicação, sobretudo em casos de pequenas populações de estu-

do ou resultados sem significância estatística, a partir de um sentimento de que estes normalmente recebem baixa prioridade de publicação por parte das revistas. Esse viés relacionado à submissão tem sido chamado de problema de “engavetamento de arquivo”<sup>6</sup>. Periódicos também contribuem para viés de publicação quando se recusam a publicar estudos com resultados negativos (ou seja, apoiando a hipótese nula) ou que não suportam os resultados esperados de uma dada intervenção. Estudos que relatam resultados positivos têm uma chance maior de serem publicados em revistas científicas de grande circulação e alto impacto do que os estudos com resultados negativos. Revistas podem estar inclinadas para publicação de resultados positivos, pois os negativos são menos propensos a serem citados (viés de referência ou citação) e podem, portanto, diminuir o fator de impacto do periódico. Por fim, os financiadores de estudos podem ser tendenciosos para resultados que favoreçam (ou não prejudiquem) seus interesses. Os patrocinadores podem reter a publicação de resultados desfavoráveis, e estudos financiados pela indústria têm levado a resultados positivos com muito mais frequência do que estudos que são financiados ou realizados por agências independentes<sup>7,8</sup>.

Como os estudos publicados podem diferir sistematicamente dos não publicados, revisões ou meta-análises baseadas apenas em dados publicados podem chegar a conclusões enganosas. Viés de publicação pode conduzir a superestimativa do efeito dos tratamentos, o que tem sido reconhecido como uma ameaça à validade das meta-análises<sup>9</sup>, e pode tornar as evidências disponíveis não confiáveis para as tomadas de decisão. Considera-se amplamente, portanto, que devem ser incluídos nas avaliações das tecnologias em saúde tantos estudos quanto possível, publicados e não publicados<sup>10</sup>. No entanto, muitas vezes, é impossível obter detalhes de todos os estudos relevantes, e dispender grande esforço na aquisição de dados não publicados pode ser de uso limitado, se uma amostra completa não puder ser obtida<sup>11</sup>. Além disso, estudos publicados têm a vantagem de ser submetidos a revisão por pares (ainda que esta possa ser imperfeita), enquanto o mesmo não acontece com os da-

dos não publicados. Resultados de estudos não publicados podem ser menos confiáveis, estar mais sujeitos a fraudes ou distorções, e podem ainda não ter sido realizados com o mesmo rigor<sup>11</sup>.

Outra questão importante sobre esta temática se refere aos ensaios clínicos apresentados para o processo de registro de um novo medicamento junto às agências sanitárias, como a *Food and Drug Administration* (FDA) americana. No caso desta agência, o solicitante da aprovação deve apresentar a documentação e análise de todos os dados de ensaios em animais e humanos (que deveriam incluir protocolos completos, desvios dos protocolos e dados de ensaios que falharam), além de outras informações relevantes sobre os componentes da formulação, farmacologia clínica, etc. Para medicamentos que recebem a aprovação da FDA, a divulgação pública dos resultados do julgamento pode tomar diferentes formas, uma das quais é um documento sumário que traz a base para a aprovação realizada (*Summary Basis of Approval*), que contém resumos e avaliações de dados clínicos e análises estatísticas realizadas pela agência durante o processo de aprovação. No entanto, estes resumos contêm apenas resultados selecionados dos ensaios clínicos; dados considerados confidenciais ou informações consideradas comerciais estão protegidos de divulgação<sup>12</sup>. Um relato completo e preciso dos resultados de ensaios clínicos é fundamental para garantir uma base de evidências imparcial e sem vieses que possibilite o avanço científico e facilite a tomada de decisões clínicas informada, e tem sido considerado uma obrigação ética. Contudo, até muito recentemente, não havia nenhuma exigência para que resultados dos ensaios dos medicamentos aprovados para comercialização pela FDA fossem publicados ou tornados públicos.

Em estudo realizado para determinar a proporção de ensaios submetidos à FDA para aprovação de novos medicamentos que foram publicados em revistas biomédicas de acesso ao clínico comum ou aos tomadores de decisão, Lee *et al* (2008)<sup>12</sup> encontraram que, dos 909 ensaios submetidos para 90 medicamentos aprovados pela FDA entre 1998 e 2000, apenas 43% estavam publicados até agosto de 2006, isto é, no mínimo,

mais de cinco anos e meio depois. Ensaios com resultados estatisticamente significantes e maiores populações de estudos, bem como aqueles que os autores denominaram como ensaios “pivotais” (usualmente, estudos fase II ou III que demonstravam a eficácia e segurança do novo medicamento para a indicação proposta e traziam a informação mais útil para a tomada de decisão), eram mais prováveis de serem publicados, deixando clara a existência de publicação seletiva dos resultados dos ensaios dos medicamentos comercializados naquele país.

Vieses de publicação e falta de transparência quanto aos resultados das pesquisas podem produzir não apenas efeitos negativos para o progresso científico, mas trazer importantes implicações para a saúde humana e mesmo para os sistemas de saúde. O objeto tratado neste artigo guarda relação com estes dois aspectos – viés de publicação e transparência (ou a falta dela) – aplicados ao caso dos antivirais inibidores da neuraminidase (oseltamivir e zanamivir) na influenza. E, como se verá, teve o “efeito colateral positivo” de ensejar um conjunto de iniciativas com vistas a melhorar o acesso a informação sobre os ensaios clínicos conduzidos.

### **O problema de saúde em tela: a influenza**

A gripe (influenza) é um importante problema de saúde pública em todo o mundo. Durante uma epidemia, cerca de 5% a 15% da população global desenvolvem infecção no trato respiratório superior, três a cinco milhões dessas pessoas desenvolvem complicações graves e cerca de até 500.000 morrem<sup>13</sup>.

Vacinação é a principal medida de controle em saúde pública para prevenir a influenza e seus efeitos em certos grupos mais vulneráveis. Os inibidores da neuraminidase (oseltamivir e zanamivir) ou os bloqueadores dos canais de íon M2 (amantadina e rimantadina) são empregados para reduzir a duração dos sintomas e melhorar desfechos clínicos<sup>13</sup>.

A partir do meio da década passada, gestores da saúde de diversos países endossaram o uso dos antivirais inibidores da neuraminidase, oseltamivir e zanamivir. Eles gastaram significantes recursos na aquisição destes

medicamentos para garantir estoque como parte de um esforço global para se preparar para uma pandemia de influenza. Quando a pandemia do vírus influenza H1N1 emergiu, em 2009, os inibidores da neuraminidase foram lançados ao redor do mundo para tratamento e prevenção da influenza e de suas complicações. O uso dos novos antivirais aumentou substancialmente durante a pandemia, em parte porque não havia vacina efetiva, mas, também, pela preocupação com a crescente resistência viral à amantadina e à rimantadina<sup>14</sup>.

Vista em retrospectiva, esta parece uma clássica história das grandes companhias farmacêuticas. Por trás das campanhas publicitárias e da propagação de temores não confirmados, um novo medicamento sustentado apenas por modestos dados clínicos tornou-se um campeão de vendas, gerando bilhões de dólares ao fabricante<sup>15</sup>.

### **O caso dos inibidores da neuraminidase**

Em 2006, Tom Jefferson e colaboradores analisaram as evidências sobre oseltamivir e zanamivir, e publicaram uma revisão sistemática na *Cochrane Library*, com base em resultados de pesquisas publicadas. Na ocasião, os autores da revisão concluíram que os antivirais reduziram o risco de complicações e de internações hospitalares pela influenza em adultos<sup>16</sup>.

Em 2009, no entanto, a opinião de Tom Jefferson começou a mudar. Enquanto a Europa estava em pânico pela influenza A H1N1, ele e seus colegas foram convidados pela *Cochrane Library* para atualizar a revisão de 2006. Na retomada do trabalho, o pesquisador recebeu uma correspondência de um pediatra japonês, Keiji Hayashi. Na carta, o médico relatou estar preocupado porque não conseguia verificar os dados que apoiaram algumas das conclusões de Tom Jefferson sobre oseltamivir. Em particular, ele apontou que as alegações de que o fármaco reduziria complicações secundárias e internações hospitalares estavam fundamentadas em uma análise limitada, publicada em 2003<sup>17</sup>, com coautoria de funcionários da Roche. Hayashi também observou que oito dos dez estudos incluídos na análise nunca

havia sido publicados em revistas com sistema de revisão por pares. Todavia, a equipe da Cochrane não teve como responder, pois desconheciam os resultados não publicados. Em outras palavras, a primeira revisão sistemática de Tom Jefferson estava fundamentada em um quadro incompleto e parcial das evidências<sup>16</sup>.

Algumas das hipóteses estavam sustentadas por uma meta-análise publicada por Kaiser e colaboradores, submetida à revisão por pares, que incluiu 10 ensaios clínicos randomizados de oseltamivir. Embora esta análise se mostrasse como ciência de alta qualidade e formasse uma poderosa base científica para justificar a estocagem do medicamento, durante a revisão de 2009 ficou claro que os dados que a subsidiaram não foram publicados e estavam inacessíveis a um escrutínio independente. A Roche, fabricante do oseltamivir e patrocinadora da revisão de Kaiser, empregava alguns de seus autores, e havia patrocinado os 10 estudos incluídos<sup>14</sup>.

Em dezembro de 2009, Tom Jefferson e colaboradores publicaram uma revisão atualizada sobre os inibidores da neuraminidase, no *British Medical Journal* - BMJ. Nesta ocasião, os pesquisadores pediram à Roche os dados brutos dos estudos não publicados, mas a companhia condicionou o fornecimento dos dados à assinatura de um acordo de confidencialidade com uma cláusula de sigilo. Assim, os acadêmicos recusaram e prosseguiram a revisão mesmo sem os dados da Roche, mencionando as inconsistências na evidência e omitindo os ensaios não publicados<sup>16</sup>. Dados de 60% das pessoas envolvidas nos estudos de fase III de oseltamivir estavam indisponíveis<sup>18</sup>.

Sem os dados brutos, concluíram que a eficácia de oseltamivir poderia não ser superior a de ácido acetilsalicílico. Além disso, não tinham elementos para afirmar que oseltamivir, de fato, reduziria o risco de complicações graves e de admissões hospitalares<sup>16</sup>. Esta revisão também realçou inconsistências nas tomadas de decisão por órgãos oficiais de diversos países. A *Food and Drug Administration* (FDA), que teve acesso aos relatórios completos dos ensaios clínicos, concluiu, na bula do produto, que "*Tamiflu não demonstrou prevenir tais complicações [infecções*

*bacterianas graves]*." A *European Medicines Agency* (EMA), que teve acesso apenas a relatórios parciais, e outra proeminente organização norte-americana, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), chegaram a uma conclusão exatamente oposta à da FDA - embora todas, aparentemente, fundamentadas nos mesmos estudos<sup>14</sup>.

No dia em que a revisão foi publicada, a Roche anunciou que forneceria à equipe da Cochrane os relatórios completos do ensaio clínico sobre oseltamivir. Em meados de 2010, a GlaxoSmithKline (GSK) também prometeu entregar dados não publicados de sua pesquisa sobre zanamivir. Todavia, o acesso aos dados requereu quase quatro anos de idas e vindas, cartas e e-mails para representantes das companhias, políticos, órgãos reguladores e apoio do BMJ e do grupo AllTrials (<http://www.alltrials.net/>)<sup>16</sup>.

Finalmente, no início de 2013, a GSK enviou cinco CDs e, em setembro do mesmo ano, a Roche enviou seis CDs contendo os tão disputados relatórios. Foram mais de 160.000 páginas de documentos sobre os estudos de zanamivir e de oseltamivir<sup>16</sup>. Entre os dados disponibilizados constavam o protocolo do estudo, plano de análise estatística, formulários de notificação de casos em branco, e outros apêndices que forneciam importantes informações do contexto, tais como certificados de análise descrevendo o conteúdo e aparência física da intervenção e do placebo<sup>14</sup>.

Entre as alegações das companhias Roche e GSK quanto à demora no fornecimento dos dados, estavam a dificuldade em consolidar todos os dados dos estudos e a busca de equilíbrio entre proteger a privacidade dos pacientes e disponibilizar os dados aos pesquisadores, os quais não eram de agência reguladora<sup>16</sup>.

### As novas revisões sistemáticas

As duas novas revisões sistemáticas publicadas por Tom Jefferson<sup>19</sup> e Carl Heneghan<sup>20</sup> e colaboradores sobre oseltamivir e zanamivir, respectivamente, são as mais completas análises, até o momento, do que se sabe a partir de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia e segurança destes antivirais<sup>21</sup>.

Os resultados da revisão sistemática sobre oseltamivir desafiam algumas das hipóteses sobre estes medicamentos. Embora o uso profilático reduza o risco de desenvolvimento de influenza sintomática, como não foi realizada cultura do vírus para todos os participantes do estudo, não ficou claro se a redução é porque os participantes não estavam infectados ou porque eles tiveram uma infecção assintomática. Isto é importante porque se supõe que a infecção também seja transmitida por indivíduos assintomáticos<sup>14</sup>.

Nas revisões, não foi encontrada evidência que permitisse afirmar que os medicamentos tenham efeito sobre o desfecho mortalidade. Também não houve evidência de que o tratamento com oseltamivir reduza o risco de admissão hospitalar em adultos [RR 0,92 (IC 95% 0,57-1,50)] ou em crianças [RR 1,92 (0,70-5,23)]; nenhum dado fora colhido para zanamivir. Assim como para mortalidade, admissão hospitalar foi evento raro, e nenhum protocolo de estudo os incluiu como desfechos de interesse<sup>14</sup>.

Embora a análise de Kaiser<sup>17</sup> tenha concluído que oseltamivir reduz o risco de complicações, os estudos incluídos não respondem a esta questão de forma completa, particularmente para pneumonia, e a maioria deles contava apenas com o relato do próprio paciente. A falta de definição não surpreende, pois a ocorrência de complicações não era um desfecho especificado no protocolo para metade dos estudos analisados por Kaiser. Para a outra metade, as complicações foram consideradas desfecho secundário ou terciário. A meta-análise de Tom Jefferson para eventos de pneumonia não-verificada (diagnóstico não confirmado por especialista) sugere que o oseltamivir reduza o risco em adultos [RR 0,55 (0,33-0,99); NNT 100 (67-451)], mas não em crianças [RR 1,06 (0,62-1,83)]. Todavia, como houve apenas 66 casos de pneumonia entre 4.452 participantes, os resultados não são robustos. Para calibrar o possível efeito de oseltamivir contra pneumonia não-verificada e outras complicações, foi conduzida uma análise adicional de todas as doenças secundárias que levaram à admissão hospitalar ou ao abandono do estudo. Com menos eventos (24), o resultado não foi significativo [RR 0,91 (0,4-2,06)]<sup>14</sup>.

Problemas similares estavam presentes nos estudos de zanamivir, mas não foi encontrado efeito significativo sobre pneumonia não-verificada [RR 0,90 (0,58-1,40)]. O zanamivir reduziu o risco de bronquite não-verificada em adultos [NNT 56 (36-155)], mas a redução com oseltamivir não foi significativa [RR 0,75 (0,56-1,01)]. Nenhum dos antivirais apresentou benefício significativo com relação à bronquite em crianças<sup>14</sup>.

Ambos os fármacos reduzem, de forma modesta, o tempo para o primeiro alívio dos sintomas da influenza, mas esta não foi a razão para a estocagem dos produtos por parte dos gestores da saúde de diversos países. Portanto, a relativa contribuição dos inibidores da neuraminidase em aliviar os sintomas não é clara quando comparada a medicamentos sintomáticos, tais como os analgésicos. Enfim, os benefícios de ambos medicamentos parecem modestos, e estes devem ser cotejados contra possíveis danos<sup>14</sup>.

As questões sobre danos estão ausentes das discussões públicas sobre oseltamivir, e a análise de Kaiser não relatou qualquer risco. Os resultados da nova revisão sistemática não mostram excesso de danos em adultos tratados com zanamivir. Contudo, quando usado para tratar influenza, oseltamivir aumentou o risco de náusea [RR 1,57 (1,14-2,15); NND 28 (14-112)] e vômito [RR 2,43 (1,75-3,38); NND 22 (14-42)]. O uso profilático aumentou o risco de cefaleia [RR 1,18 (1,05-1,33); NND 32 (18-115)] e de eventos psiquiátricos posteriores ao período de seguimento [RR 1,80 (1,05-3,08); NND 94 (36-1.538)]<sup>14</sup>.

### Discussão

Os órgãos oficiais não documentaram, de forma inequívoca, suas razões para estocar oseltamivir e zanamivir, mas as decisões parecem estar fundamentadas nas suposições de que tais medicamentos reduziriam pela metade as admissões hospitalares e uma complicação importante da influenza, como pneumonia, e retardariam a propagação do vírus<sup>14</sup>.

Não há dúvida de que a Roche, sediada na Suíça, e seus acionistas fizeram “muito bom uso” da marca Tamiflu®. O fármaco tornou-se um dos antivirais mais ampla-

mente mencionados no mundo, enquanto crescia a preocupação de uma nova pandemia de influenza<sup>14</sup>.

Desde seu lançamento, em 1999, oseltamivir gerou vendas acumuladas acima de 18 bilhões de dólares (11 bilhões de libras esterlinas; 13 bilhões de euros) para a Roche. Metade dos gastos foi de governos e empresas ao redor do mundo, os quais estocaram o medicamento como preparação para a pandemia. Só os EUA gastaram mais de 1,3 bilhão de dólares comprando uma reserva estratégica de antivirais, a maior parte nunca usada e, hoje, o estoque consiste de mais de 65 milhões de tratamentos. No Reino Unido, o governo gastou 424 milhões de libras para estocar cerca de 40 milhões de doses<sup>15</sup>. Embora não tenha sido encontrada informação sobre a quantidade de Tamiflu<sup>®</sup> adquirida e estocada pelo Ministério da Saúde do Brasil, dois documentos oficiais que tratam da ampliação do prazo de validade do antiviral indicam a existência do problema<sup>22,23</sup>.

A partir de um exame minucioso dos dados contidos nos extensos relatórios dos ensaios clínicos (*Clinical Study Report* - CSR - documentos de domínio da Roche e da GSK que, anteriormente, foram vistos apenas em parte por órgãos reguladores de medicamentos), os revisores da Cochrane estabeleceram novos padrões de exigência para a elaboração de revisões sistemáticas e para tomadas de decisão em saúde. A briga por dados também mostrou, com mais detalhes do que nunca, que todo o ecossistema de avaliação e regulação de medicamentos é profundamente falho<sup>21</sup>.

As revisões da Cochrane e os artigos do BMJ representaram um enorme esforço conjunto destas organizações e dos pesquisadores. Tom Jefferson, Carl Heneghan e colaboradores estão entre muitos autores de revisões sistemáticas que fizeram uso de CSR para chegar às suas conclusões. Os CSR são destinados a fornecer às autoridades reguladoras um relatório estruturado e detalhado de cada ensaio clínico. Em contraste com as informações abreviadas sobre os estudos, contidas em artigos publicados em revistas científicas, os CSR podem ter centenas de páginas. O

“fator compressão” varia de 1 a 8.805, isto é, para cada página de artigo publicado em revista científica, pode haver de 1 até 8.805 páginas do relatório sobre o estudo científico correspondente (o CSR)<sup>21</sup>.

A única agência reguladora a refazer a análise e revisar com minúcia alguns relatórios de ensaios clínicos, a FDA, considerou, há 15 anos, que os benefícios destes medicamentos eram “modestos” (este adjetivo aparece seis vezes em um documento de revisão médica oficial de oseltamivir). Contudo, a despeito desta afirmação presente na bula do produto, os medicamentos foram adotados de forma entusiástica. Atualmente, o CDC ainda sugere que os inibidores da neuraminidase “podem reduzir” complicações e morte, embora a FDA tenha conclusões conservadoras<sup>14</sup>.

Segundo Abbasi (2014)<sup>24</sup>, é preocupante que o bem-estar dos pacientes tenha sido secundário na decisão dos gestores. Os executivos das companhias farmacêuticas afirmam que trabalham para o benefício dos pacientes. As autoridades reguladoras são responsáveis pela proteção dos pacientes. Os políticos tomam decisões para o bem público. No entanto, diante da ameaça de pandemia do Influenza A H1N1, a qual não se materializou, cada parte se comportou de forma oportunista e irresponsável. As companhias farmacêuticas exploraram uma janela para rápidas vendas. Os reguladores aprovaram medicamentos com análise insuficiente, expostos agora pelo escrutínio dos pesquisadores da Cochrane. E os políticos estavam desesperados para agir, para fazer algo diante da crise percebida, fundamentada ou não em evidência. O bem-estar do paciente não importava, embora esta tenha sido a desculpa para as decisões.

Também se poderia questionar se os órgãos reguladores deveriam aprovar medicamentos após a conclusão de serem apenas modestamente eficazes contra placebo. Os arquivos da FDA sobre zanamivir sugerem que o medicamento foi aprovado não pelo seu desempenho, mas porque oferecia “uma alternativa à abordagem terapêutica para um importante problema de saúde pública” em um mercado onde “as

opções atuais de tratamento da influenza [eram] limitadas”<sup>14</sup>.

A EMA, que lança mão de consultores *ad hoc* para avaliar pedidos de licença de comercialização, aprovou oseltamivir sem acessar o arquivo completo da Roche. Segundo investigação do BMJ, em 2009, dois dos consultores convidados a opinar eram citados em material promocional da Roche, mas não se sabe se eles informaram isso à agência. Os conflitos de interesses deveriam ser sempre declarados, mas tais problemas poderiam ser evitados se a EMA fosse autossuficiente o bastante para permitir que as evidências fossem avaliadas internamente, sem depender de consultores externos<sup>14</sup>.

A pesquisa de Tom Jefferson coloca em cheque se a síntese de evidência dita acreditável seria confiável com base nas publicações revisadas por pares. Os atuais prazos e suporte financeiro não são suficientes para os autores de revisões sistemáticas analisarem relatórios detalhados de ensaios clínicos, como fazem com os artigos sintéticos publicados em revistas científicas<sup>14</sup>.

Em 2013, a Roche passou a financiar o *Multi-party Group for Advice on Science - MUGAS* (<http://www.mugas.net/>) para reanalisar os dados sobre oseltamivir, mas o financiamento pela própria companhia gera dúvidas sobre os reais objetivos. No primeiro encontro do MUGAS, a Roche minimizou a importância dos dados de seu estudo para responder à questão sobre complicações: “*Nós não pedimos aos médicos para buscarem ativamente por complicações... Eles simplesmente relataram, espontaneamente, conforme achassem que os pacientes tivessem, por exemplo, sinusite, otite média, bronquite, pneumonia, ou outras infecções respiratórias. (...) Para sermos honestos, não fomos rigorosos naquele momento.*” Todavia, a análise de Kaiser, patrocinada pela Roche, concluiu, sem qualificação, que oseltamivir reduz tais complicações<sup>14</sup>.

Espera-se que as organizações de saúde pública, como o CDC e a OMS, considerem as conclusões da nova revisão e revisem suas recomendações. O aval do CDC para os inibidores da neuraminidase está agora fundamentado na análise que inclui estudos observacionais retrospectivos, muitos dos

quais com quantidade significativa de dados perdidos e não ajustados para viés de sobrevivência. A OMS considera oseltamivir suficientemente importante para incluí-lo na lista de medicamentos essenciais, ou seja, dos medicamentos que deveriam estar universalmente disponíveis; as muitas hipóteses não provadas sobre o desempenho dos antivirais que sustentaram os planos da pandemia permanecem, em grande parte, inalteradas. É necessário agir para haver certeza de que decisões futuras não sejam tomadas com base em dados inconsistentes<sup>14</sup>.

O caso de oseltamivir, contudo, não é um exemplo isolado, o que apenas amplia as preocupações e reforça a necessidade de maior transparência nas informações. Publicação incompleta ou seletiva de resultados de ensaios submetidos a autoridades de licenciamento tem sido apontada por outros estudos. Entre ensaios relacionados a antidepressivos submetidos à FDA<sup>25</sup> e à autoridade regulatória sueca<sup>26</sup>, ensaios relatando resultados positivos e maiores tamanhos de efeito também se mostraram mais prováveis de ser publicados. No primeiro trabalho citado, os autores obtiveram os dados de revisões da FDA de estudos de 12 medicamentos antidepressivos, envolvendo 12.564 pacientes, e compararam os desfechos e o tamanho dos efeitos presentes nestes documentos com aqueles dos ensaios que chegaram a ser publicados na literatura. Dos 74 estudos registrados na FDA, 31% (n=3.449 pacientes) não foram publicados, o que se associa com seus desfechos: com apenas três exceções, estudos considerados como tendo resultados negativos ou questionáveis não foram publicados (22) ou foram publicados de uma forma que acabavam por sugerir um resultado positivo (11). Meta-análises realizadas separadamente com os resultados dos dados da FDA e dos estudos publicados mostraram que o aumento no tamanho do efeito variou de 11% a 69% entre os medicamentos examinados, atingindo 32% para o conjunto selecionado. Esse e outros exemplos reforçam a necessidade de maior acesso e transparência nas informações sobre ensaios clínicos, para uma tomada de decisão mais informada por todos os agentes, aí incluídos pacientes, profissionais da saúde e decisores governamentais.

## Acesso às informações sobre ensaios clínicos na Europa

Uma escolha informada pressupõe acesso a informações equilibradas e que tenham credibilidade. A maior razão para o movimento atual pelo acesso a dados completos dos estudos é a de prover informação para a tomada de decisões, particularmente, em situações que envolvem a necessidade de cotejar os potenciais benefícios e malefícios de medicamentos. Presume-se que os pacientes, com orientação de seus médicos, façam melhores escolhas, se os detentores dos dados liberarem toda a informação relevante sobre tratamentos específicos e se cientistas independentes forem capazes de analisar e comunicar os resultados de forma apropriada<sup>27</sup>.

De um lado, os pesquisadores lutam pelo acesso aos relatórios dos ensaios clínicos, os documentos detalhados normalmente fornecidos como parte do processo regulatório, para avaliar segurança e eficácia dos medicamentos de forma apropriada. Do outro lado, as companhias farmacêuticas dizem que, sob o ponto de vista comercial, elas precisam proteger informações confidenciais da divulgação para a concorrência<sup>28</sup>.

Em 2010, na tentativa de resolver o embate, a EMA passou a divulgar, a pedido, relatórios de estudos clínicos de medicamentos que passaram pelo processo de aprovação. A agência liberou cerca de dois milhões de páginas com dados que não tinham impedimento legal, mas o processo foi interrompido por liminar impetrada por duas companhias farmacêuticas norte-americanas na corte geral da União Europeia. Em novembro de 2013, a agência ganhou apelação na Corte de Justiça da Europa, a qual remeteu o caso de volta para a corte geral, estipulando que as companhias deveriam provar que a publicação dos dados resultaria em danos sérios e irreparáveis<sup>28</sup>.

Uma das companhias farmacêuticas dos EUA, AbbVie, que moveu ação judicial contra a EMA, voltou atrás depois de concordar que os documentos poderiam ser divulgados com redações que protegessem as informações comerciais<sup>28</sup>.

Em 2012, a GSK anunciou um portal na internet para compartilhar resultados dos pacientes envolvidos nos estudos, o que inspirou o recente lançamento do portal “ClinicalStudyDataRequest.com”, onde pesquisadores independentes podem solicitar resultados sobre pacientes envolvidos em estudos clínicos patrocinados pela GSK, Roche, Boehringer Ingelheim, Novartis, Sanofi e ViiV Healthcare<sup>16</sup>.

Em fevereiro de 2013, a GSK juntou-se à campanha pela transparência e declarou que tornaria público o acesso aos relatórios dos ensaios clínicos sobre todos seus medicamentos aprovados antes de 2000<sup>29</sup>.

A Johnson & Johnson, a Pfizer e a Roche criaram esquemas para pesquisadores acessarem os dados de seus ensaios clínicos, embora sejam criticados por excluir alguns estudos e por recusarem pedidos conforme interesse<sup>29</sup>.

No sentido de atender à demanda de forma definitiva, o Parlamento Europeu aprovou o Regulamento (UE) N° 536/2014, de 16 de abril de 2014, o qual estabelece novas normas para aumentar a transparência dos ensaios clínicos na Europa<sup>30</sup>.

A partir de 2016, quando se espera que o novo regulamento europeu<sup>30</sup> entre em vigor, todos os novos ensaios clínicos deverão ser registrados, mesmo antes de seu início, em uma base de dados de acesso público na Europa, e um resumo dos resultados deverá ser publicado dentro de um ano após a conclusão, juntamente com um resumo escrito em linguagem acessível para o público em geral. O novo regulamento também obrigará a que os relatórios completos dos ensaios clínicos sejam publicados onde são produzidos. O não cumprimento gerará multas.

Os conteúdos da referida base de dados terão interconexões, por meio de *hiperlinks*, entre um resumo, o resumo para leigos, o protocolo e o relatório do ensaio clínico, bem como com os dados relativos a outros ensaios clínicos que tenham utilizado o mesmo medicamento experimental<sup>30</sup>.

O sigilo relativo às informações pessoais dos sujeitos de pesquisa será garantido; todavia, os dados incluídos nos relatórios de ensaios clínicos não deverão ser considerados

informações comerciais confidenciais logo que a autorização de introdução no mercado tiver sido concedida, o procedimento de concessão estiver concluído ou o pedido de autorização tiver sido retirado. Além disso, as principais informações sobre um ensaio clínico, a decisão relativa à autorização de sua realização, alterações substanciais em sua condução e seus resultados, incluindo os motivos para a interrupção temporária ou a conclusão antecipada do mesmo, como regra geral, não deverão ser considerados informações confidenciais<sup>30</sup>.

Sobre o regulamento, Trish Groves, vice-editora do BMJ, afirmou: *“Ter os métodos e resultados de todos os ensaios clínicos de medicamentos sob domínio público é um grande avanço, e já começaram as discussões sobre aspectos práticos, vantagens e o que alguns podem considerar como potenciais desvantagens de compartilhar essa informação. É hora para os educadores médicos, pesquisadores, financiadores, patrocinadores, comitês de ética, e, principalmente, os participantes dos estudos, se prepararem para uma era de maior abertura”*<sup>29</sup>.

Ativistas que defendem o aumento da transparência saudaram a decisão como um passo, no sentido de garantir que futuros tratamentos estejam fundamentados em todas as evidências, aumentando a probabilidade de que os medicamentos aprovados sejam mais seguros e eficazes do que antes<sup>29</sup>.

No entanto, o trabalho ainda não está concluído, pois as evidências completas que fundamentaram a maioria dos medicamentos atualmente em uso permanecem protegidas e também deveriam estar publicamente disponíveis<sup>29</sup>.

Síle Lane, diretora de campanhas da *Sense About Science* (<http://www.senseaboutscience.org/>), parabenizou os membros do Parlamento Europeu pela decisão, mas enfatizou que os detalhes dos estudos anteriores a 2016 também precisam ser publicados: *“Centenas de milhares de pessoas, a maioria composta por pacientes, participaram de ensaios clínicos que nunca tiveram seus resultados publicados. Isto é uma traição à sua confiança”*<sup>29</sup>.

Ben Goldcare, autor de *Bad Pharma* e co-fundador do AllTrials, descreveu a legislação como *“um excelente pequeno passo à frente”*. *“Mas ainda não ataca problema muito maior: o de que nós ainda não temos relatório completo para os estudos dos medicamentos que utilizamos agora - e continuaremos a utilizar. Médicos e pacientes simplesmente não podem tomar decisões informadas sobre qual tratamento é melhor quando a evidência sobre os tratamentos que eles estão usando ainda é rotineiramente e legalmente retida. Nós precisamos que todos os estudos - sobre todos os usos de todos os tratamentos atualmente prescritos - sejam disponibilizados, urgentemente. Não há desculpa para a indústria impor danos aos pacientes, e à própria reputação, continuando em campanha contrária a esta posição. Eles deveriam juntar seus pares mais éticos e se comprometerem com o AllTrials.net”*<sup>29</sup>.

### **Acesso às informações sobre ensaios clínicos no Brasil**

No Brasil, algumas recentes mudanças vão ao encontro das discussões sobre acesso aos dados de ensaios clínicos que subsidiam registros de medicamentos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Todavia, ainda não dispomos de acesso livre a banco de dados com os relatórios completos desses estudos.

Em 18 de novembro de 2011, foi promulgada a Lei Nº 12.527<sup>31</sup>, da Presidência da República, conhecida como “Lei da Transparência”. Esta lei tem como proposta garantir o acesso a informações, conforme previsto na Constituição Federal. Com base nesta lei, seria possível tentar obter os dados de ensaios clínicos fornecidos pelas companhias farmacêuticas à Anvisa para o registro de medicamentos.

Outra medida regulatória é a publicação da resolução RDC Anvisa Nº 36, de 27 de junho de 2012<sup>32</sup>, segundo a qual todos os ensaios clínicos realizados no Brasil, que por isso requerem anuência da Anvisa, devem ser registrados na base de dados do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - ReBEC (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>). Para casos anteriores à data de publicação desta resolução, são aceitos comprovantes de que a

pesquisa já consta nos registros primários da *International Clinical Trials Registration Platform* (ICTRP/OMS).

Para o registro de um estudo na base ReBEC é obrigatório o fornecimento de dados que atendam aos critérios e recomendações da *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), atualizadas recentemente<sup>33</sup>, e da Organização Mundial da Saúde (OMS). Cada estudo recebe um número de registro único e os dados do ensaio não são removidos após serem publicados<sup>34</sup>.

A ReBEC é fruto de um esforço conjunto do Ministério da Saúde (DECIT/MS), do Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde (Icict/Fiocruz), da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (Bireme). Esta base aumenta a eficácia dos esforços dos ensaios clínicos ao divulgá-los de maneira pública, reduzindo o viés de publicação. Assim, é uma importante fonte de informação para pacientes, profissionais da saúde, pesquisadores, empresas e centros de pesquisa<sup>34</sup>.

### Conclusões

Infelizmente, nem toda pesquisa clínica concluída tem seus resultados publicados em revista científica. Viés de publicação pode ocorrer por diversos motivos, tais como os autores do artigo não cumprirem requisitos definidos pelo corpo editorial ou o tema/resultados da pesquisa não despertarem interesse dos editores. Além disso, a omissão dos resultados de um estudo pode ser intencional, por mera conveniência do pesquisador ou de seu patrocinador, quando os mesmos são desfavoráveis para um ou para ambos.

Com a omissão dos dados obtidos nos ensaios clínicos com oseltamivir e zanamivir, as companhias farmacêuticas Roche e GSK colhem bons lucros, não obstante a insustentabilidade científica dos benefícios atribuídos a seus produtos. Trata-se de apenas um de tantos artifícios de que o mercado farmacêutico lança mão, muitas vezes, para obtenção de lucros desproporcionais aos benefícios que entregam à sociedade.

O aumento da transparência para informações sobre eficácia e segurança dos medicamentos é mandatório para uma sociedade que se intitula moderna e na “era da informação”. Mas, para que isto ocorra, são necessários pulso forte do poder público constituído, cobrança da sociedade e uma boa dose de ética dos pesquisadores e de seus patrocinadores.

Espera-se que as iniciativas internacionais e nacionais aqui mencionadas ganhem força, de forma globalizada, para que tenhamos dias melhores como gestores, prescritores, dispensadores e usuários de medicamentos.

### Referências bibliográficas

1. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ*. 1994 Sep 3;309(6954):597-9.
2. Cochrane handbook for systematic reviews of intervention. Version 5.01. Chichester, UK: The Cochrane Collaboration\*. [updated March 2011]. Acesso em: 27.07.2014. Disponível em: <http://handbook.cochrane.org/>.
3. Rothstein HR, Sutton AJ, Borenstein M. (Editors) Chapter 1: Publication Bias in Meta-Analysis. In: *Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments* (eds. Rothstein HR, Sutton AJ, Borenstein M). John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, UK. 2005.
4. Møller AP, Jennions MD. Testing and adjusting for publication bias. *Trends Ecol Evolut* 2001;16:580-6.
5. Thornton A, Lee P. Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *J Clin Epidemiol*. 2000 Feb; 53(2):207-16.
6. Rosenthal R. The “file drawer problem” and tolerance for null results. *Psychol Bull* 1979;86:638-41.
7. Bodenheimer T. Uneasy alliance—clinical investigators and the pharmaceutical industry. *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 1539-1544.
8. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research. *Journal of the American Medical Association* 2003, 289(4): 454-465.
9. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, Kirkham JJ, for the Reporting Bias Group ( ) Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias — An Updated Review. *PLoS ONE* 2013; 8(7): e66844. doi:10.1371/journal.pone.0066844
10. Dundar Y, Dodd S, Dickson R, Walley T, Haycox A, Williamson PR. Comparison of conference abstracts and presentations with full-text articles in the health technology assessments of rapidly evolving technologies. *Health Technol Assess*. 2006 Feb;10(5):iii-iv, ix-145.
11. Cook DJ, Guyatt GH, Ryan G, Clifton J, Buckingham L, Willan A, McIlroy W, Oxman AD. Should unpublished data be included in meta-analyses? *JAMA* 1993;269:2749-53.

12. Lee K, Bacchetti P, Sim I. Publication of clinical trials supporting successful new drug applications: a literature analysis. *PLoS Med*. 2008 Sep 23;5(9):e191.
13. Freemantle N, Shallcross L J, Kyte D, Rader T, Calvert M J. Oseltamivir: the real world data. *BMJ*2014;348doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2371>(Published 10 April 2014).
14. Jefferson T, Doshi P. Multisystem failure: the story of anti-influenza drugs. *BMJ*2014;348doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2263> (Published 10 April 2014).
15. Jack A. Tamiflu: "a nice little earner", *BMJ*2014; 348doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2524>(Published 10 April 2014).
16. Belluz J. Tug of war for antiviral drugs data. *BMJ*2014; 348doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2227> (Published 10 April 2014).
17. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of Oseltamivir Treatment on Influenza-Related Lower Respiratory Tract Complications and Hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003 July 28; 163: 1667-1672.
18. McGettigan P, Pollock A, Herxheimer A. Department of Health's misguided alert recommending neuraminidase inhibitors for flu. *BMJ*2014;348:g1594 doi: 10.1136/bmj.g1594 (Published 19 February 2014).
19. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014; 348: g2545 doi: 10.1136/bmj.g2545 (Published 9 April 2014).
20. Heneghan CJ, Onakpoya I, Cohen MTHD, Spencer EA, Jones M, Jefferson T. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014; 348: g2547 doi: 10.1136/bmj.g2547 (Published 9 April 2014).
21. Loder E, Tovey D, Godlee F. The Tamiflu trials. *BMJ*2014; 348doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2630>(Published 10 April 2014).
22. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Nota Técnica nº 335/2013/GGMED/ANVISA. Assunto: Ampliação do Prazo de Validade do medicamento TAMI-FLU® (fosfato de oseltamivir), cápsula gelatinosa dura de 75mg, de 4 anos (mantido entre 15°C e 30°C) para 7 anos (desde que mantido abaixo de 25°C). Brasília, 04 de outubro de 2013. [acesso em 11 set 2014]. Disponível em: [http://www.saude.rs.gov.br/upload/20140529110835nota\\_tecnica\\_355\\_\\_2013\\_\\_ggmed\\_anvisa.pdf](http://www.saude.rs.gov.br/upload/20140529110835nota_tecnica_355__2013__ggmed_anvisa.pdf).
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação-Geral de Doenças Transmissíveis. Unidade Técnica de Doenças de Transmissão Respiratória e Imunopreveníveis. Ofício Circular nº 04/2013/CGDT/DEVIT/SVS/MS. Assunto: Ampliação do prazo de validade do Fosfato de Oseltamivir 75mg. Brasília, 20 de novembro de 2013. [acesso em 11 set 2014]. Disponível em: [http://www.saude.rs.gov.br/upload/20140529111639oficio\\_ampliacao\\_validade\\_oseltamivir\\_75mg\\_cgdt\\_20\\_11\\_2013\\_1.pdf](http://www.saude.rs.gov.br/upload/20140529111639oficio_ampliacao_validade_oseltamivir_75mg_cgdt_20_11_2013_1.pdf).
24. Abbasi K. The missing data that cost \$20bn. *BMJ* 2014;348:g2695doi: 10.1136/bmj.g2695 (Published 10 April 2014)
25. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*. 2008 Jan 17;358(3):252-60.
26. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence based medicine--selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ*. 2003 May 31;326(7400):1171-3.
27. Krumholz HM, Hines HH . Neuraminidase inhibitors for influenza. *BMJ*2014;348doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2548>(Published 10 April 2014).
28. Dyer C. Drug company drops case after EMA agrees to redactions in some documents to be published. *BMJ*2014;348doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2632>(Published 7 April 2014).
29. Kmietowicz K. Transparency campaigners welcome new rules for clinical trials in Europe. *BMJ*2014;348doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2579>(Published 3 April 2014).
30. União Europeia. Regulamento (UE) N° 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de abril de 2014. *Jornal Oficial da União Europeia*, 27.5.2014. Ementa: Relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE. [acesso em 01 Ago 2014]. Disponível em: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2014\\_536/reg\\_2014\\_536\\_pt.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_pt.pdf).
31. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Regula o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição Federal; altera a Lei no 8.112, de 11 de dezembro de 1990; revoga a Lei no 11.111, de 5 de maio de 2005, e dispositivos da Lei no 8.159, de 8 de janeiro de 1991; e dá outras providências. *DOU* de 18.11.2011. [citada em: 10.07.2014]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2011-2014/2011/lei/112527.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/112527.htm)
32. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 36, de 27 de junho de 2012. Altera a RDC nº 39, de 05 de junho de 2008, e dá outras providências. [citada em: 10.07.2014]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/sau-delegis/anvisa/2012/rdc0036\\_27\\_06\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/sau-delegis/anvisa/2012/rdc0036_27_06_2012.html)
33. International Committee of Medical Journal Editors. Guiding Principles for the Development of Policies on Sharing Clinical Trials Data. (January 2014). Disponível in: [http://www.icmje.org/news-and-editorials/principles\\_data\\_sharing\\_jan2014.html](http://www.icmje.org/news-and-editorials/principles_data_sharing_jan2014.html). Acesso em: 23.07.2014.
34. Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - ReBEC [Internet]. [citado em: 10.07.2014]. Disponível em: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>