

A.C.CAMARGO CANCER CENTER

FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE

PAULO HENRIQUE AIRES DE FREITAS

**PANORAMA NO BRASIL DOS MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS APROVADOS PELA VIA DE
APROVAÇÃO ACELERADA DO FDA QUE TIVERAM A INDICAÇÃO POSTERIORMENTE
RETIRADA NOS EUA, E A OPINIÃO DAS PARTES INTERESSADAS**

Trabalho aplicado do Programa de Mestrado Profissional, apresentado à Fundação Antônio Prudente como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Dr. José Cláudio Casali da Rocha

São Paulo

2025

Freitas, Paulo Henrique Aires de .

Panorama no Brasil dos medicamentos oncológicos aprovados pela via de aprovação acelerada do FDA que tiveram a indicação posteriormente retirada nos EUA, e a opinião das partes interessadas. / Paulo Henrique Aires de Freitas. São Paulo, 2025.

74f.

Trabalho aplicado (Mestrado Profissional) - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: José Claudio Casali da Rocha.

1. Aprovação acelerada, 2. Regulação sanitária, 3. Desfechos substitutivos

CDU 616

Elaboração eletrônica pela Biblioteca A.C.Camargo - Fundação Antônio Prudente.

Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

Nome: Paulo Henrique Aires de Freitas

Título: Panorama no Brasil dos medicamentos oncológicos aprovados pela via de aprovação acelerada do FDA que tiveram a indicação posteriormente retirada nos EUA, e a opinião das partes interessadas

Aprovado em: 29/08/2025

Banca Examinadora

Orientador: Dr. José Claudio Casali da Rocha

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Genival Barbosa de Carvalho

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Renato Luiz Guerino Cunha

Instituição: UNIFESP / Instituto Oncoclínicas

“O que me preocupa não é o grito dos maus, mas o silêncio dos bons.”
— Martin Luther King Jr.

À minha mãe, cujo amor doce e imenso segue comigo, mesmo após a despedida. Durante este mestrado, vivi uma das maiores dores da minha vida: a sua partida.

Você me ensinou a cuidar com ternura, a ouvir com paciência, a amar com profundidade. Foi sua doçura que moldou o que sou — e é sua ausência que todos os dias ecoa em mim.

Eu concluo este ciclo por você, com você, apesar da falta que faz. Com saudade eterna e amor sem fim.

AGRADECIMENTOS

Aos que caminharam comigo quando a estrada parecia mais íngreme, minha eterna gratidão.

Ao Dr. Casali, por me acolher com sensibilidade e oferecer presença no momento em que precisei ser amparado.

Ao Dr. Genival Barbosa, por compartilhar seu conhecimento como docente durante o curso e também por enriquecer esta etapa como membro da banca.

Ao Dr. Renato Cunha, cuja trajetória admiro profundamente, pela honrosa participação como membro da banca.

Ao Dr. Rubens, cuja firmeza e generosidade foram farol quando as sombras do desânimo se aproximavam.

E a todos os que fazem parte da estrutura de Ensino e Pesquisa, agradeço não apenas pelos procedimentos e orientações, mas pela forma com que se dedicam — com zelo, com escuta e com um compromisso silencioso, mas essencial.

RESUMO

Freitas PHA. **Panorama no Brasil dos medicamentos oncológicos aprovados pela via de aprovação acelerada do FDA que tiveram a indicação posteriormente retirada nos EUA, e a opinião das partes interessadas** [Dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2025.

A via de aprovação acelerada (AA) de medicamentos pelo *Food and Drug Administration* (FDA) tem sido amplamente utilizada em oncologia para viabilizar o acesso antecipado a tratamentos com potencial benefício, mesmo na ausência de comprovação clínica definitiva. Esse mecanismo regulatório pressupõe a realização posterior de estudos confirmatórios para determinar a conversão em aprovação regular ou a revogação da indicação. No cenário internacional, destaca-se a participação brasileira no Projeto Orbis (*Project Orbis*), iniciativa de cooperação entre autoridades regulatórias que permite a avaliação simultânea de medicamentos oncológicos, contribuindo para sua incorporação precoce no país. Este trabalho analisou a permanência, no mercado brasileiro, de medicamentos oncológicos aprovados via AA e cujas indicações foram posteriormente revogadas nos Estados Unidos da América (EUA), investigando o alinhamento regulatório nacional, os impactos do Projeto Orbis e as percepções de diferentes partes interessadas. A metodologia combinou análise documental de registros regulatórios e aplicação de questionário estruturado a profissionais da indústria, gestão em saúde, serviços oncológicos e organizações de *advocacy*. Os resultados demonstraram que, até abril de 2025, sete indicações oncológicas inicialmente aprovadas por AA e já descontinuadas pelo FDA permaneciam vigentes no Brasil. Observou-se ainda que, das 46 incorporações brasileiras no âmbito do Projeto Orbis, 12 foram concedidas por AA nos EUA, representando uma proporção de 26,1% — uma das mais elevadas entre os países participantes, o que reforça a tendência nacional à incorporação precoce de tecnologias ainda em fase de confirmação. As respostas dos participantes evidenciaram preocupações clínicas e éticas a respeito do tema e destacam a ausência de mecanismos institucionais de revisão pós-comercialização, bem como, a fragilidade na comunicação com os pacientes - que muitas vezes desconhecem o caráter provisório dessas aprovações. O estudo conclui que, diante do avanço da via AA, torna-se urgente fortalecer práticas regulatórias e bioéticas que assegurem maior responsabilidade institucional, transparência nas decisões e respeito à autonomia dos pacientes no contexto do cuidado oncológico.

PALAVRAS-CHAVE: Aprovação acelerada. Regulação sanitária. Oncologia. Desfechos substitutivos. Projeto Orbis.

ABSTRACT

Freitas PHA. **Overview in Brazil of oncology drugs approved through the FDA's Accelerated Approval pathway that were later withdrawn in the United States, and the perspectives of stakeholders.** [Tesis]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2025.

The Accelerated Approval (AA) pathway implemented by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) has been widely used in oncology to enable early access to potentially beneficial treatments, even in the absence of definitive clinical evidence. This regulatory mechanism requires the subsequent completion of confirmatory studies to determine whether the initial approval will be converted into a regular approval, or the indication will be withdrawn. In the international context, Brazil's participation in Project Orbis, a collaborative initiative among regulatory authorities, stands out by allowing the simultaneous review of oncology drugs, contributing to their early incorporation in the country. This study analyzed the persistence, in the Brazilian market, of oncology drugs initially approved via AA and whose indications were subsequently withdrawn by the FDA. It assessed national regulatory alignment, the influence of Project Orbis, and the perspectives of key stakeholders. The methodology combined documentary analysis of regulatory records with a structured questionnaire distributed to professionals from the pharmaceutical industry, healthcare management, oncology services, and patient advocacy organizations. Findings showed that, as of April 2025, seven oncology indications initially approved via AA and already withdrawn by the FDA remained active in Brazil. Furthermore, among the 46 oncology approvals granted in Brazil under Project Orbis, 12 were originally approved via AA in the U.S., accounting for 26.1%—one of the highest proportions among participating countries—highlighting Brazil's tendency to incorporate technologies still under confirmatory evaluation.

Respondents expressed clinical and ethical concerns on this subject, particularly regarding the lack of institutional mechanisms for post-marketing reassessment and the insufficient communication with patients, many of whom are unaware of the provisional nature of such approvals. The study concludes that, in the face of expanding use of the AA pathway, it is urgent to strengthen regulatory and bioethical practices that ensure greater institutional

accountability, decision-making transparency, and respect for patient autonomy in cancer care.

KEY WORDS: Accelerated approval. Regulatory policy. Oncology. Surrogate endpoints. Project Orbis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxo regulatório da via de AA	16
Figura 2 - Desfechos Regulatórios das AA (2013–2023)	18
Figura 3 - Situação regulatória das AAs oncológicas até abril 2025 nos EUA	27
Figura 4 - Distribuição de participantes em cada grupo após a reclassificação	34
Figura 5 - Familiaridade com via AA do FDA	35
Figura 6 - Resumo das Percepções sobre a Via AA em Oncologia	36
Figura 7 - Resumo das Percepções sobre atraso da revogação das AAs retiradas no Brasil ...	38
Figura 8 - Resumo das Percepções sobre impactos do atraso da revogação das AAs.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Perfil institucional dos convidados.....	24
Tabela 2 - Panorama brasileiro das Indicações revogadas	28
Tabela 3 - AAs revogadas nos EUA, porém vigentes no Brasil.....	29
Tabela 4 - Projeto Orbis: AAs vs. regulares por país	31
Tabela 5 - Perfil institucional dos participantes.....	33
Tabela 6 - Requisitos éticos para AA	49
Tabela 7 - Custo semestral do tratamento por paciente	52

LISTA DE SIGLAS

AA	Aprovação acelerada
AAs	Aprovações aceleradas
ABHH	Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEP	Comitê de ética em pesquisa
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
LGPD	Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
SBAM	Sociedade Brasileira de Auditoria Médica
SBC	Sociedade Brasileira de Cancerologia
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SBPC	Sociedade Brasileira de Pesquisa Clínica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS.....	20
2.1. Geral	20
2.2. Específicos	20
3. METODOLOGIA.....	21
3.1. Tipo de estudo.....	21
3.2. Análise Documental Regulatória	21
3.3. Análise da participação do Brasil no Projeto Orbis.....	22
3.4. Levantamento de percepções	22
3.5. Análise estatística	24
3.6. Ética em pesquisa	25
4. RESULTADOS	27
4.1. Resultados da análise das AAs revogadas	27
4.2. Análise das informações do Projeto Orbis	30
4.3. Análise das respostas dos questionários.....	32
4.4. Análise qualitativa das respostas abertas	42
4.5. Publicação na Onconews.....	43
4.6. Resposta da ANVISA e ANS	45
5. DISCUSSÃO.....	46
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
7. REFERÊNCIAS.....	55
ANEXO A – PARECER CEP.....	57
APÊNDICE A – RESULTADOS COMPLETOS DA ANÁLISE DAS AAS REVOGADAS FDA	58
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO APLICADO	69

1. INTRODUÇÃO

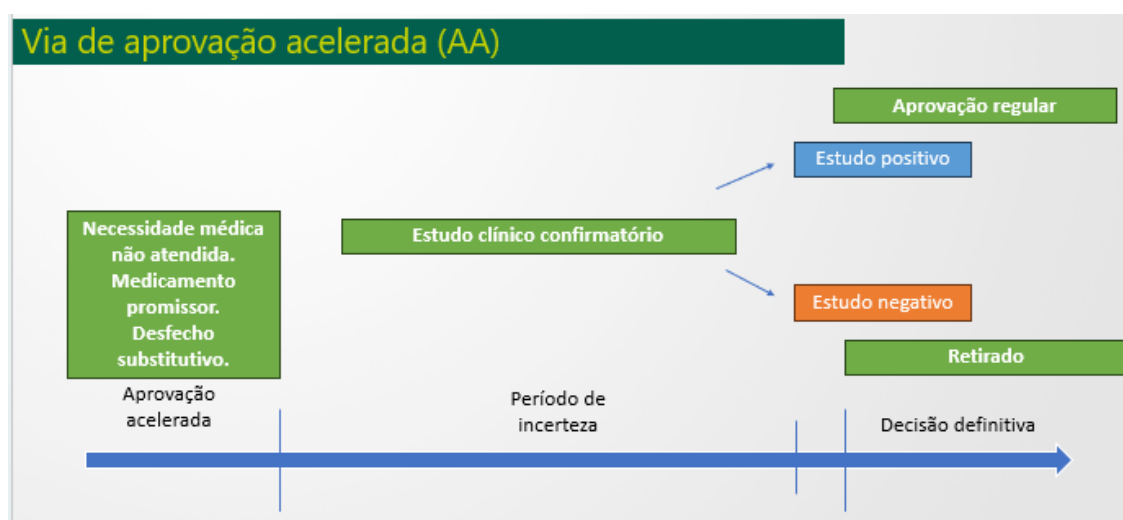
Nos EUA, uma parcela expressiva das recentes aprovações de medicamentos oncológicos — aproximadamente dois terços — tem se baseado em desfechos substitutivos, como marcadores laboratoriais e achados radiológicos, em vez de desfechos clínicos consolidados, como sobrevida global ou qualidade de vida¹. Embora esses desfechos alternativos possam indicar precocemente algum grau de eficácia, sua capacidade preditiva em relação ao benefício clínico real nem sempre está plenamente validada, o que levanta preocupações quanto à solidez da evidência utilizada para embasar tais aprovações.

Em 1992, no contexto da emergência sanitária causada pela epidemia de HIV/AIDS, o *Food and Drug Administration* (FDA) instituiu a chamada via de aprovação acelerada (AA), com o objetivo de permitir que medicamentos considerados promissores pudessem ser disponibilizados de forma antecipada a pacientes com doenças graves ou fatais, sobretudo na ausência de alternativas terapêuticas efetivas². Esse modelo regulatório passou a permitir que fármacos fossem aprovados com base em desfechos intermediários — entendidos como razoavelmente indicativos de benefício clínico — sob a condição de que estudos confirmatórios fossem realizados posteriormente para validar esses resultados.

Embora tenha sido originalmente desenhada para atender às demandas urgentes da população vivendo com HIV, a via de AA passou a ser amplamente empregada em oncologia, tornando-se o principal campo de aplicação desse instrumento regulatório. Estima-se que a maior parte das aprovações aceleradas atuais esteja relacionada a tratamentos oncológicos. Nesse cenário, desfechos como a taxa de resposta objetiva tornaram-se frequentes, constantemente mensurados por critérios radiológicos, sendo que muitos dos estudos utilizados para obtenção do registro consistem em ensaios de braço único, o que limita a possibilidade de comparação direta com outros tratamentos já estabelecidos.

A legislação que rege a via de AA determina que a aprovação concedida seja condicional, exigindo que os fabricantes realizem estudos posteriores capazes de confirmar o benefício clínico alegado. Durante esse período de transição, o medicamento continua sendo prescrito e comercializado, mesmo sem evidências conclusivas sobre sua efetividade em desfechos clínicos relevantes³. Caso os estudos confirmatórios não sejam capazes de sustentar a eficácia esperada, o órgão regulador pode optar por retirar a indicação ou até mesmo

revogar o registro do produto. De acordo com estimativas recentes, a utilização da via de AA tem possibilitado a disponibilização de terapias oncológicas cerca de 3,1 anos antes do que ocorreria caso fossem submetidas ao processo regular de aprovação⁴. Esse ganho temporal pode ser relevante em cenários de alta morbimortalidade, mas também introduz um grau elevado de incerteza sobre a real efetividade e segurança desses medicamentos, sobretudo quando seu uso se dissemina antes da conclusão dos estudos de confirmação. Essa tensão entre celeridade no acesso e robustez na evidência clínica representa um dos maiores desafios enfrentados pela regulação sanitária especialmente na oncologia.



Fonte: Autoria própria.

Figura 1 - Fluxo regulatório da via de AA

Apesar das histórias de sucesso ao longo dos tempos com aprovações aceleradas de medicações que mudaram a prática oncológica, o programa vem recebendo muitas críticas⁵. As preocupações são relacionadas ao atraso dos estudos confirmatórios, mas também no atraso da retirada das medicações ou indicação mesmo após os estudos confirmatórios não demonstrarem benefícios.

Um estudo analisou a prevalência de utilização de medicamentos oncológicos aprovados por meio da via acelerada do FDA, cujas indicações foram posteriormente revogadas⁶. Foram incluídas cinco situações clínicas específicas: atezolizumabe na primeira linha do câncer de mama triplo negativo; pembrolizumabe na terceira linha do câncer gástrico

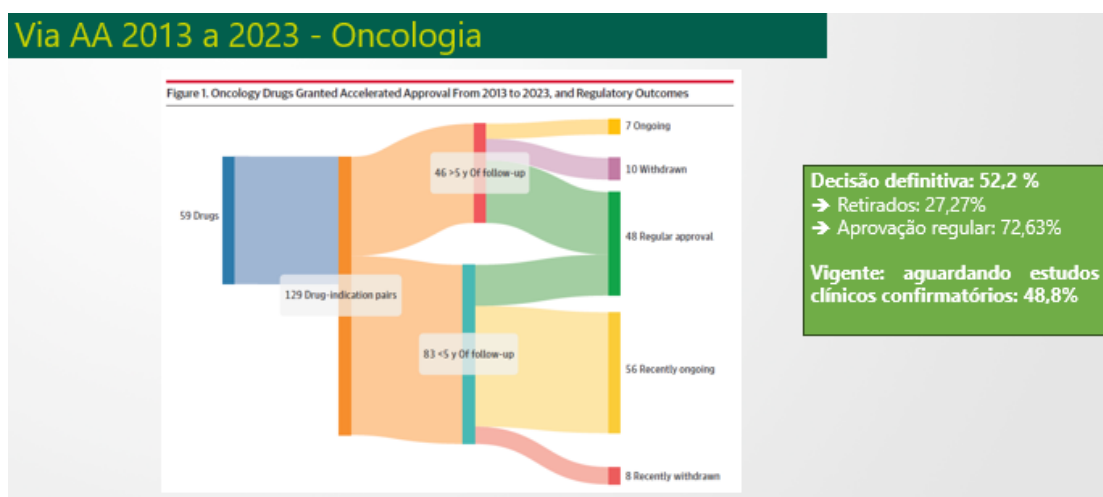
PD-L1 positivo; atezolizumabe no câncer de bexiga avançado; nivolumabe no hepatocarcinoma avançado; e nivolumabe no câncer de pulmão de pequenas células. Os resultados revelaram que 26,1% dos pacientes tratados utilizaram medicamentos oncológicos cujas indicações foram posteriormente retiradas. Esse achado evidencia que um número expressivo de pacientes, na prática clínica real, é exposto a terapias cuja eficácia definitiva era incerta e foi posteriormente refutada por ensaios clínicos de fase confirmatória. Em diversos casos, os medicamentos continuaram sendo amplamente utilizados por meses, ou até anos, mesmo após evidências claras de ausência de benefício clínico, como ocorreu com o nivolumabe na indicação para carcinoma hepatocelular, com 20,3% de prevalência no intervalo entre a publicação do estudo negativo e a sua retirada. De modo geral, o intervalo entre a AA e a retirada do mercado foi significativo, com taxas de exposição superiores a 20% em todas as indicações analisadas, o que evidencia a utilização prolongada de terapias cuja eficácia já havia sido refutada. Esses dados reforçam preocupações quanto à efetividade dos mecanismos de revisão pós-comercialização e os potenciais riscos associados à manutenção de medicamentos sem benefício comprovado em uso clínico.

Um estudo conduzido por Liu et al. (2024) trouxe evidências relevantes sobre a trajetória regulatória de medicamentos oncológicos aprovados por meio da via acelerada do FDA⁷. Analisando todas as aprovações entre 2013 e 2023, os autores identificaram 129 combinações droga–indicação, das quais 46 já contavam com pelo menos cinco anos de acompanhamento. Apenas 63% dessas aprovações foram convertidas em definitivas, enquanto 22% foram retiradas e 15% ainda estavam pendentes. De forma mais preocupante, apenas 43% demonstraram benefício clínico concreto em sobrevida global ou qualidade de vida nos estudos confirmatórios.

Este mesmo estudo também evidenciou uma mudança no comportamento regulatório ao longo dos anos: o tempo médio até a retirada de uma indicação caiu de 9,9 para 3,6 anos, ao passo que o tempo para conversão definitiva aumentou de 1,6 para 3,6 anos. Entre as conversões realizadas, menos da metade se baseou em desfechos clínicos robustos; a maioria ainda utilizou desfechos substitutivos, como sobrevida livre de progressão ou taxa de resposta. Uma das principais conclusões dos autores é a necessidade de que os pacientes sejam adequadamente informados, de forma clara e transparente, sobre as limitações das evidências que sustentam a aprovação inicial dessas terapias. Isso é fundamental para que

possam exercer seu direito à decisão compartilhada, especialmente em contextos de incerteza quanto ao benefício clínico real.

Ao analisar os dados deste estudo, que contempla um total de 129 indicações aprovadas inicialmente por meio da via acelerada, observa-se que apenas 52,2% dessas já possuem uma decisão definitiva. Dentre essas, 72,6% foram convertidas em aprovações regulares, enquanto 27,3% resultaram na retirada da indicação. Destaca-se, ainda, que quase metade das indicações (48,8%) permanece em avaliação, aguardando a conclusão dos estudos confirmatórios exigidos como condição para manutenção da autorização inicial.



Fonte: Adaptado de Liu (2024)

Figura 2 - Desfechos regulatórios das AA (2013–2023)

Um estudo demonstrou que as indicações de medicamentos oncológicos com AA têm menor probabilidade de receber classificações de evidência de alto nível e status preferenciais nas diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) em comparação com indicações com aprovação regular⁸. Dados desse mesmo estudo revelaram que 38% das Aas já revogadas ainda persistiam no NCCN.

Para trazer informação acessível ao público, o Centro de Excelência em Oncologia do FDA lançou o Projeto *Confirm* (*Project Confirm*), em que é disponível consultar todas AAs e verificar claramente quais medicamentos já tem benefício confirmado, ou que os estudos confirmatórios estão em andamento ou ainda cujo resultado dos estudos não demonstrou benefício e a medicação ou indicação foi retirada⁴.

Alguns autores questionam se a via de AA promove o desenvolvimento global de medicamentos, sabendo que aqueles com AA nos EUA demoraram mais tempo para receber aprovação regular, principalmente devido aos atrasos no início dos estudos confirmatórios⁹.

Em 2019, o Centro de Excelência em Oncologia do FDA lançou o Projeto Orbis que é um programa global de revisão cooperativa para facilitar o acesso a terapias oncológicas inovadoras¹⁰. O Projeto visa a submissão, revisão e ação regulatória simultâneas entre os países participantes. Participam as autoridades de regulação em saúde dos EUA, Brasil, Austrália, Canadá, Israel, Reino Unido, Singapura e Suíça. Recentemente a ANVISA divulgou o resultado no Projeto Orbis no Brasil com a aprovação de 33 novos medicamentos ou aprovações desde o início do Projeto.

No contexto brasileiro, persistem preocupações adicionais relacionadas à via AA. Entre elas, destaca-se o fato de que algumas indicações aprovadas originalmente por meio da AA e posteriormente retiradas pelo FDA continuam vigentes no Brasil, sem que haja avaliação formal de revalidação. Ademais, não existe no país um sistema público e transparente de monitoramento contínuo dessas aprovações, como ocorre nos Estados Unidos por meio da plataforma *Projeto Confirm*, o que compromete a rastreabilidade e o acompanhamento do cumprimento dos estudos confirmatórios exigidos. Soma-se a isso a possibilidade de ampliação do uso da via AA por meio da participação brasileira no Projeto Orbis, ainda sem um arcabouço regulatório nacional robusto que assegure a verificação sistemática da validação clínica posterior, o que pode representar um risco à coerência técnica e à segurança sanitária das decisões regulatórias no Brasil.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

O objetivo geral deste trabalho é analisar criticamente a permanência, no contexto brasileiro, de medicamentos oncológicos que obtiveram AA pelo FDA e tiveram suas indicações posteriormente revogadas, considerando os aspectos regulatórios, a influência do Projeto Orbis e a percepção de diferentes partes interessadas quanto aos impactos clínicos, éticos e econômicos associados a esse fenômeno.

2.2. Específicos

- a) Analisar a situação regulatória atual no Brasil dos medicamentos oncológicos que receberam AA pelo FDA e, posteriormente, tiveram suas indicações revogadas devido à ausência de comprovação de benefício clínico em estudos confirmatórios.
- b) Avaliar a influência do Projeto Orbis no contexto brasileiro, por meio da análise da distribuição das aprovações regulares e aceleradas entre os países participantes, com foco na frequência relativa de uso da via AA e discussão de suas possíveis implicações regulatórias e sanitárias para o Brasil, enquanto país membro do consórcio.
- c) Investigar a percepção das partes interessadas — incluindo órgãos reguladores representantes da indústria farmacêutica, gestores de saúde, prestadores de serviços em oncologia e organizações de direitos dos pacientes e familiares (*advocacy*) — quanto à permanência no mercado brasileiro de medicamentos cujas indicações foram retiradas pelo FDA, identificando os fundamentos clínicos, éticos, econômicos e regulatórios que embasam suas posições.

3. METODOLOGIA

3.1. Tipo de estudo

Estudo de abordagem metodológica mista, com integração de métodos quantitativos e qualitativos, desenvolvido em duas frentes principais: a) análise documental de normas e registros regulatórios internacionais e nacionais e b) coleta de dados primários por meio de questionário estruturado eletrônico aplicado a partes interessadas em diferentes esferas da oncologia e da gestão em saúde.

3.2. Análise Documental Regulatória

Foi realizada a identificação e sistematização das aprovações oncológicas via AA concedidas pelo FDA, com base no repositório público Projeto *Confirm*, acessado em abril de 2025 no endereço eletrônico: <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/project-confirm>. Essa plataforma é mantida pelo FDA e permite o rastreamento longitudinal das aprovações aceleradas, seu status atual, cumprimento ou não dos estudos confirmatórios, bem como eventual conversão em aprovação tradicional ou revogação da indicação.

A análise abrangeu exclusivamente medicamentos antineoplásicos sistêmicos com finalidade terapêutica em oncologia tanto neoplasias sólidas ou hematológicas. Foram excluídos da amostra:

- Produtos classificados como suporte terapêutico, tais como fatores de crescimento hematopoiético, antieméticos e medicamentos adjuvantes;
- Aprovações referentes apenas a mudanças de posologia, via de administração ou formulação, sem nova indicação clínica.

As indicações oncológicas com AA revogadas pelo FDA foram objeto de pesquisa normativa e documental no cenário brasileiro, visando verificar:

- Se o medicamento correspondente se encontra registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);

- Se a indicação originalmente concedida pela via de AA permanece ativa na bula brasileira.

As fontes de consulta utilizadas foram:

- Bulário eletrônico da Anvisa no endereço eletrônico <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>;
- Websites dos fabricantes.

3.3. Análise da participação do Brasil no Projeto Orbis

Foi realizada a extração de dados públicos disponibilizados no site oficial do FDA, especificamente na página do Projeto Orbis (<https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/project-orbis>), acessada em maio de 2025. Foram incluídas todas as autorizações concedidas a medicamentos oncológicos submetidos à análise conjunta no âmbito do programa, classificadas em duas categorias: aprovação regular (com base em evidências completas de eficácia e segurança) e AA fundamentada em desfechos substitutivos ou dados preliminares.

As informações foram organizadas por país participante, com o registro do número total de aprovações, da quantidade de aprovações aceleradas e do cálculo da proporção relativa de AA. Incluiu-se, ainda, a categoria “Nenhum parceiro”, correspondente a aprovações realizadas exclusivamente pelo FDA, sem participação internacional. A análise descritiva teve como objetivo comparar a frequência relativa de AA entre os países e interpretar os resultados à luz dos diferentes padrões de rigor regulatório adotados internacionalmente.

3.4. Levantamento de percepções

Foi elaborado um questionário estruturado, composto por perguntas fechadas e abertas, com o objetivo de captar a percepção de diferentes partes interessadas (*stakeholders*) envolvidas na cadeia de avaliação, prescrição, regulação ou uso de medicamentos oncológicos. Os grupos contemplados foram:

- Profissionais da indústria farmacêutica (especialistas em assuntos regulatórios, acesso e relações institucionais);
- Gestores do sistema de saúde, tanto do setor público quanto da saúde suplementar;
- Prestadores de serviços em oncologia, incluindo médicos oncologistas e representantes de instituições de tratamento oncológico;
- Representantes de organizações de direito de pacientes e familiares e profissionais de *advocacy*;
- Representantes de órgãos reguladores e agências de avaliação de tecnologias em saúde.

As perguntas buscaram explorar múltiplas dimensões relacionadas à via de AA, incluindo: grau de conhecimento sobre o processo, percepção de risco e benefício, impacto das decisões regulatórias internacionais (como as revogações do FDA) no contexto brasileiro e opiniões sobre a manutenção de medicamentos com eficácia não confirmada no mercado nacional.

A coleta de dados foi realizada entre os meses de maio e julho de 2025, por meio da plataforma REDCap® (*Research Electronic Data Capture*), assegurando a participação voluntária, anônima e confidencial dos respondentes. Os convites foram enviados por meio de uma carta convite eletrônica, que continha o *link* de acesso ao questionário hospedado na plataforma.

Foram enviados 35 convites para participação na pesquisa, sendo 33 por correio eletrônico direcionados a representantes previamente identificados e 2 por meio de protocolo oficial na plataforma Fala.BR, destinados às autarquias reguladoras Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Os convites por e-mail foram encaminhados entre os meses de maio e junho de 2025, enquanto os protocolos eletrônicos foram formalizados na plataforma Fala.BR em 09 de junho de 2025.

A tabela 1 apresenta a classificação do perfil institucional dos convidados a participar da pesquisa, de acordo com a área de atuação.

Tabela 1 - Perfil institucional dos convidados

Perfil institucional	Número
Representantes dos direitos dos pacientes (associações de apoio a pacientes e familiares e especialistas em <i>advocacy</i>)	6
Associações de profissionais da saúde relacionados ao tema (SBC, SBOC, ABHH, SBAM, SBPC)	6
Gestores de saúde	6
Representantes da indústria farmacêutica	9
Prestadores de serviço	6
Orgão reguladores (ANVISA e ANS)	2

Fonte: Autoria própria.

3.5. Análise estatística

A análise estatística desta pesquisa foi realizada com base nos dois eixos metodológicos centrais do estudo: a análise documental de dados secundários e a coleta de dados primários por meio de questionário. Os métodos empregados priorizaram a descrição e organização das informações, sem aplicação de testes de hipótese, uma vez que o objetivo foi explorar tendências e padrões regulatórios, bem como percepções qualitativas de diferentes atores envolvidos no cenário oncológico.

As informações obtidas nas plataformas Projeto *Confirm* e Projeto Orbis, ambas de domínio público e mantidas pelo FDA, foram organizadas em planilhas eletrônicas. Cada registro foi classificado de acordo com o tipo de aprovação (acelerada ou regular) e o país participante da análise conjunta. À partir disso, foram calculadas frequências absolutas e percentuais, com foco especial na posição do Brasil no conjunto dos países participantes do Projeto Orbis.

No que diz respeito ao cenário brasileiro, as 31 indicações revogadas nos EUA foram analisadas individualmente a fim de verificar se os respectivos medicamentos chegaram a ser

registrados no Brasil e, caso positivo, se a indicação oncológica permanecia ativa na bula nacional. Para essa etapa, foram consultados o bulário eletrônico da ANVISA e os sites dos fabricantes.

Os dados primários obtidos por meio do questionário estruturado foram analisados com base na natureza das perguntas. As respostas fechadas foram tabuladas eletronicamente e expressas em números absolutos e percentuais, permitindo observar o perfil das percepções de cada grupo institucional. A análise foi feita de forma estratificada, buscando identificar diferenças entre os grupos participantes — como representantes da indústria, gestores, prestadores de serviços, entidades de *advocacy* e sociedades profissionais.

As perguntas abertas foram examinadas por meio de análise qualitativa de conteúdo, com leitura cuidadosa e categorização temática das respostas. Buscou-se compreender, nas falas dos participantes, argumentos sobre risco, incerteza regulatória, confiança nos processos de aprovação e críticas à permanência de medicamentos sem eficácia comprovada no mercado brasileiro.

As análises foram realizadas com apoio do Microsoft Excel® para os dados quantitativos e com leitura interpretativa manual no caso das respostas abertas. As respostas foram coletadas por meio da plataforma REDCap® (*Research Electronic Data Capture*), e os dados exportados foram organizados e analisados no *software* Microsoft Excel® (versão 365). Esse ambiente permitiu a tabulação, o agrupamento e a categorização das variáveis, bem como a geração de visualizações gráficas e consolidação das frequências.

3.6. Ética em pesquisa

O presente estudo foi desenvolvido em conformidade com os preceitos éticos aplicáveis às pesquisas que envolvem seres humanos, especialmente aqueles dispostos na Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde. Adicionalmente, foram observadas as diretrizes da Lei nº 13.709/2018 – Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD), garantindo a proteção, anonimização e não rastreabilidade das informações eventualmente relacionadas a indivíduos. Todas as etapas da investigação foram conduzidas com rigor ético, assegurando a integridade dos participantes e a transparência metodológica exigida para estudos desse escopo.

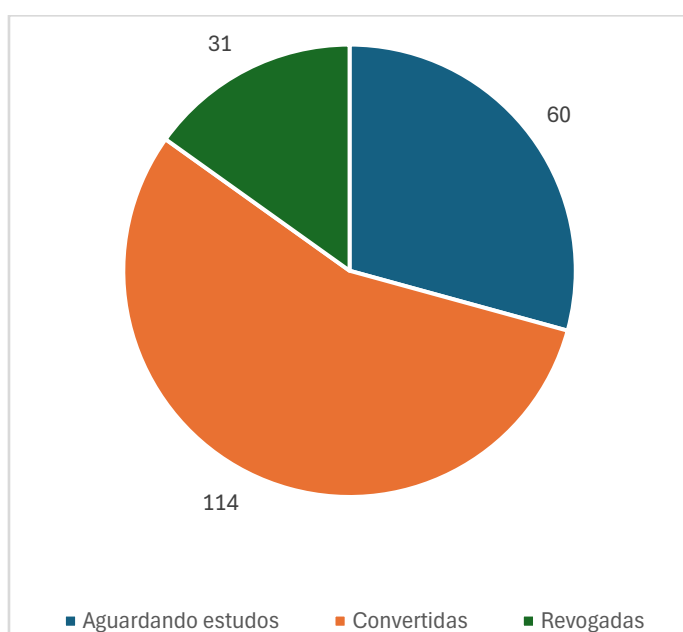
Antes do início da coleta de dados primários, o projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa vinculado ao A.C. Camargo *Cancer Center*. Após avaliação do protocolo, foi emitido parecer consubstanciado 7.496.808 informando que não era necessário a tramitação pela Plataforma Brasil, tendo em vista que o questionário aplicado se caracterizava como uma pesquisa de mercado institucional ou enquete, sem risco à integridade dos participantes, conduzida com sujeitos não identificáveis e sem coleta de dados sensíveis. Dessa forma, a proposta foi formalmente retirada da Plataforma Brasil.

As demais etapas do estudo basearam-se exclusivamente em dados públicos e acessíveis, extraídos de plataformas governamentais oficiais, como os portais da ANVISA, Projeto Orbis e Projeto *Confirm*.

4. RESULTADOS

4.1. Resultados da análise das AAs revogadas

Dados obtidos em abril de 2025, a partir do Projeto *Confirm*, mostram que, desde o início do programa de AAs para indicações oncológicas tanto para tumores sólidos ou hematológicos, foram registradas 205 aprovações: 114 (55,6%) tiveram o benefício clínico verificado e convertidas em aprovação tradicional, 60 (29,3%) permanecem com exigência de estudos clínicos pós-comercialização para confirmação do benefício clínico, e 31 (15,1%) foram posteriormente retiradas do mercado. Produtos de suporte terapêutico e alterações de dose ou formulação foram excluídos desta análise.



Fonte: Autoria própria.

Figura 3 - Situação regulatória das AAs oncológicas até abril 2025 nos EUA

A Tabela 2 apresenta a categorização da situação regulatória no Brasil referente às 31 AAs que tiveram suas indicações posteriormente revogadas nos Estados Unidos. A análise individualizada de cada caso encontra-se detalhada no Apêndice A.

Tabela 2 - Panorama brasileiro das Indicações revogadas

Situação regulatória	Número de AAs
Medicamento não tem registro no Brasil	14
Aprovação vigente no Brasil	7
Medicação tem registro no Brasil, mas a indicação nunca foi aprovada	4
A indicação já foi vigente, porém posteriormente revogada ou registro do medicamento foi cancelado.	3
Avaliação prejudicada	2
Medicamento tem registro no Brasil, porém, bula não aprovada.	1

Fonte: Autoria própria.

Das indicações analisadas, observa-se que, em quase metade dos casos, os medicamentos não chegaram a obter registro no Brasil. Em contrapartida, identificou-se que quatro medicamentos, correspondentes a sete indicações distintas, ainda mantêm registro vigente no país, mesmo após a revogação dessas indicações pelo FDA. Um caso que merece análise mais aprofundada é o do fosfato de fludarabina. No Brasil, o medicamento Fludara® foi descontinuado em 2021, quando ainda era disponibilizado nas duas formas de apresentação (oral e intravenosa). Atualmente, encontra-se disponível apenas a formulação parenteral, fabricada pela empresa Libbs – mesma situação observada nos Estados Unidos, onde a apresentação oral também foi retirada do mercado.

A Tabela 3 apresenta as sete indicações atualmente vigentes no Brasil, apesar de já terem sido revogadas pelo FDA. O intervalo de tempo entre a data da revogação nos Estados Unidos e o momento da análise (abril de 2025) foi, de 4,5 anos em média, com uma variação entre 1,87 e 13,37 anos. Esses dados evidenciam a defasagem regulatória na atualização das indicações no país, mesmo diante de decisões internacionais de retirada.

Quatro das indicações analisadas referem-se a medicamentos que possuem registro ativo no Brasil; entretanto, essas indicações específicas nunca foram aprovadas pela ANVISA.

Em dois casos, as indicações chegaram a ser aprovadas no país, mas foram posteriormente retiradas, com um intervalo de 2,21 e 5,96 anos após a revogação da aprovação pelo FDA. Em outros dois casos, não foi possível realizar a avaliação, uma vez que as revogações ocorreram há mais tempo e houve cessão ou descontinuação da fabricação no Brasil, o que compromete a disponibilidade de informações históricas completas nos registros de bulas da ANVISA.

A revogação mais recente é a do mobocertinibe, que, embora tenha registro sanitário vigente no Brasil, nunca teve bula aprovada. Em contato com a empresa fabricante, Takeda, foi informado que o medicamento foi utilizado apenas em caráter compassivo no país e que não há intenção de comercialização no mercado brasileiro. Adicionalmente, destaca-se o caso do bevacizumabe, cuja revogação pelo FDA ocorreu em um processo não voluntário e é ainda amplamente utilizada para tratamento de câncer de mama.

Tabela 3 - AAs revogadas nos EUA, porém vigentes no Brasil

(continua)

Droga	Indicação	Data AA	Data da revogação
Atezolizumabe	Em combinação com paclitaxel ligado à proteína para câncer de mama triplo negativo localmente avançado ou metastático irresssecável com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$.	08/03/2019	10/06/2021
Pembrolizumabe	Tratamento de adenocarcinoma gástrico ou de junção gastroesofágica recorrente, localmente avançado ou metastático, PD-L1 positivo (CPS ≥ 1), após ≥ 2 linhas de tratamento, incluindo quimioterapia com fluoropirimidina + platina e, se indicado, terapia anti-HER2.	22/09/2017	04/02/2022
Atezolizumabe	Pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que não são elegíveis para quimioterapia com cisplatina e cujos tumores expressam PD-L1, conforme determinado por um teste aprovado pelo FDA, ou que não são elegíveis para qualquer quimioterapia contendo platina, independentemente do status de PD-L1.	17/04/2017	12/02/2022

Tabela 3 - AAs revogadas nos EUA, porém vigentes no Brasil

(conclusão)

Ibrutinibe	Pacientes adultos com linfoma da zona marginal que necessitam de terapia sistêmica e que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia baseada em anti-CD20	18/01/2017	12/02/2023
Atezolizumabe	Carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que progrediu durante ou após quimioterapia contendo platina, ou dentro de 12 meses após tratamento neoadjuvante ou adjuvante com quimioterapia à base de platina.	05/05/2016	13/04/2021
Ibrutinibe	Pacientes adultos com linfoma de células do manto que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia.	13/11/2013	18/05/2023
Bevacizumabe	Em combinação com paclitaxel para pacientes que não receberam quimioterapia para câncer de mama metastático HER2-negativo.	22/02/2008	18/11/2011

Fonte: Autoria própria.

4.2. Análise das informações do Projeto Orbis

A Tabela 4 apresenta a distribuição dos medicamentos incorporados pelos países participantes do Projeto Orbis, classificados nesta pesquisa conforme o tipo de aprovação inicial concedida pelo FDA — regular ou acelerada (AA). Observa-se uma considerável variabilidade entre os países quanto à proporção de aprovações aceleradas em relação ao total de medicamentos analisados no âmbito do projeto, evidenciando diferentes abordagens regulatórias adotadas pelas autoridades sanitárias envolvidas.

Tabela 4 - Projeto Orbis: AAs vs. regulares por país

País	Regular	AA	Total	% AA / Total
FDA	80	32	112	28,57%
Brasil	34	12	46	26,09%
Austrália	59	19	78	24,36%
Canadá	58	13	71	18,31%
Israel	31	6	37	16,22%
Singapura	15	6	21	28,57%
Reino Unido	17	4	21	19,05%
Suíça	39	13	52	25,00%
Nenhum parceiro	5	5	10	50,00%

Fonte: Autoria própria.

O FDA foi responsável pelo maior número absoluto de aprovações (n = 112), seguida por Austrália (n = 78), Canadá (n = 71) e Suíça (n = 52). O Brasil, com 46 aprovações, apresentou taxa de AA de 26,09%, próxima da observada nos EUA (28,57%) e em Singapura (28,57%).

Destaca-se, por outro lado, os países com menor proporção de uso da AA, o que pode sugerir um perfil regulatório mais conservador:

- Israel, com apenas 16,22% de aprovações por AA (6 de 37);
- Canadá, com 18,31% (13 de 71);
- Reino Unido, com 19,05% (4 de 21).

Esses países demonstraram menor propensão a conceder autorizações baseadas em dados preliminares, o que pode estar associado a políticas sanitárias mais restritivas ou a exigências locais de maior robustez clínica antes da concessão de registros comerciais.

Por outro lado, a categoria “Nenhum parceiro”, que corresponde a medicamentos aprovados apenas pelo FDA sem colaboração internacional, apresentou a maior taxa proporcional de AA (50,00%).

4.3. Análise das respostas dos questionários

Perfil dos respondedores

Dos 35 convites enviados, foram recebidas 19 respostas (54,3%), compondo a amostra da pesquisa. Os participantes representam diferentes setores envolvidos no ciclo de desenvolvimento, avaliação, regulação e utilização de medicamentos oncológicos no Brasil. Os perfis institucionais identificados foram: indústria farmacêutica (n=7), gestão do sistema de saúde (n=5), prestadores de serviços em oncologia (n=4), associações de apoio a pacientes e familiares (n=2), sociedade ou associação de profissionais de saúde (n=1) e advocacia especializada em direito sanitário (n=1). Nenhum representante de órgãos reguladores de medicamentos participou do estudo.

Esse perfil evidencia a predominância de atores diretamente envolvidos na tomada de decisão clínica, financeira, institucional e social no contexto oncológico brasileiro, permitindo captar percepções aplicadas e estratégicas sobre a via de AA. No entanto, a ausência de representantes de instâncias regulatórias limita a abrangência institucional e normativa da amostra, o que deve ser considerado na análise crítica dos resultados.

Para fins analíticos e de comparação entre grupos, os perfis autoidentificados foram reorganizados em quatro categorias analíticas: (1) Indústria farmacêutica, (2) Gestão do sistema de saúde, (3) Prestadores de serviços em oncologia (incluindo profissionais assistenciais e associações técnicas) e (4) Representantes dos direitos dos pacientes familiares - *advocacy* (englobando associações de apoio a pacientes e representantes legais vinculados à temática da saúde).

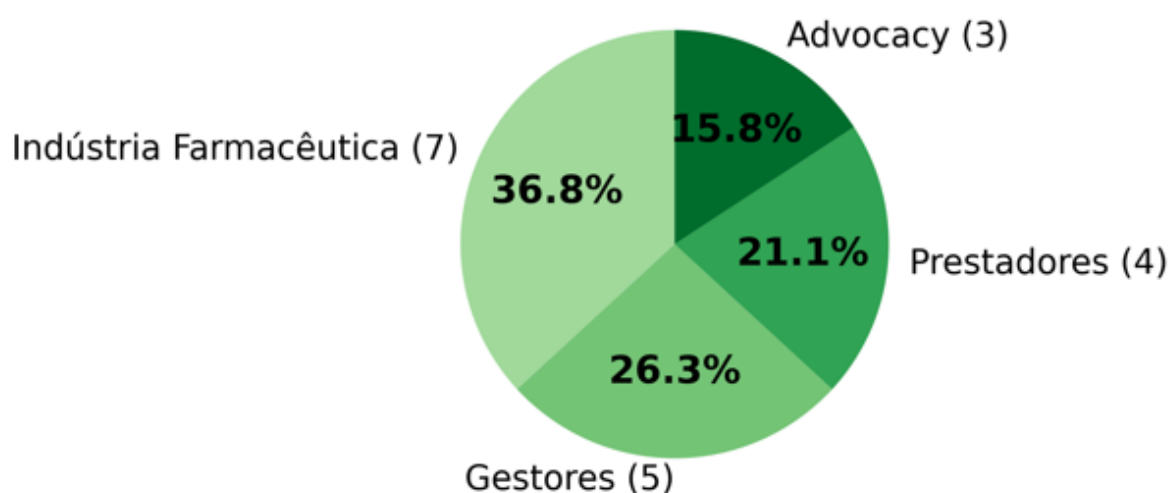
Essa reclassificação permitiu a consolidação de blocos interpretativos coerentes com os diferentes papéis desempenhados pelos respondentes no contexto da oncologia, possibilitando uma análise comparativa mais consistente entre as visões institucionais. A ausência de representantes de agências reguladoras, contudo, limitou a abrangência normativa da amostra e deve ser considerada uma restrição metodológica.

Tabela 5 - Perfil institucional dos participantes

Descrição do Perfil Institucional	Número	Perfil analítico
Associação de apoio a pacientes e familiares	2	Representantes dos direitos dos pacientes (<i>advocacy</i>)
Gestão do sistema de saúde	5	Gestores
Indústria farmacêutica	7	Indústria Farmacêutica
Outros: Advogado especialista em direito sanitário	1	Representantes dos direitos dos pacientes (<i>advocacy</i>)
Outros: Prestador de serviço em oncologia	3	Prestadores
Sociedade ou associação de profissionais de saúde	1	Prestadores
Regulação de medicamentos	0	
Total	19	

Fonte: Autoria própria.

Essa reclassificação permitiu a consolidação de blocos interpretativos coerentes com os diferentes papéis desempenhados pelos respondentes no contexto da oncologia, possibilitando uma análise comparativa mais consistente entre as visões institucionais. A Figura 4 demonstra distribuição de participantes em cada grupo após a reclassificação.



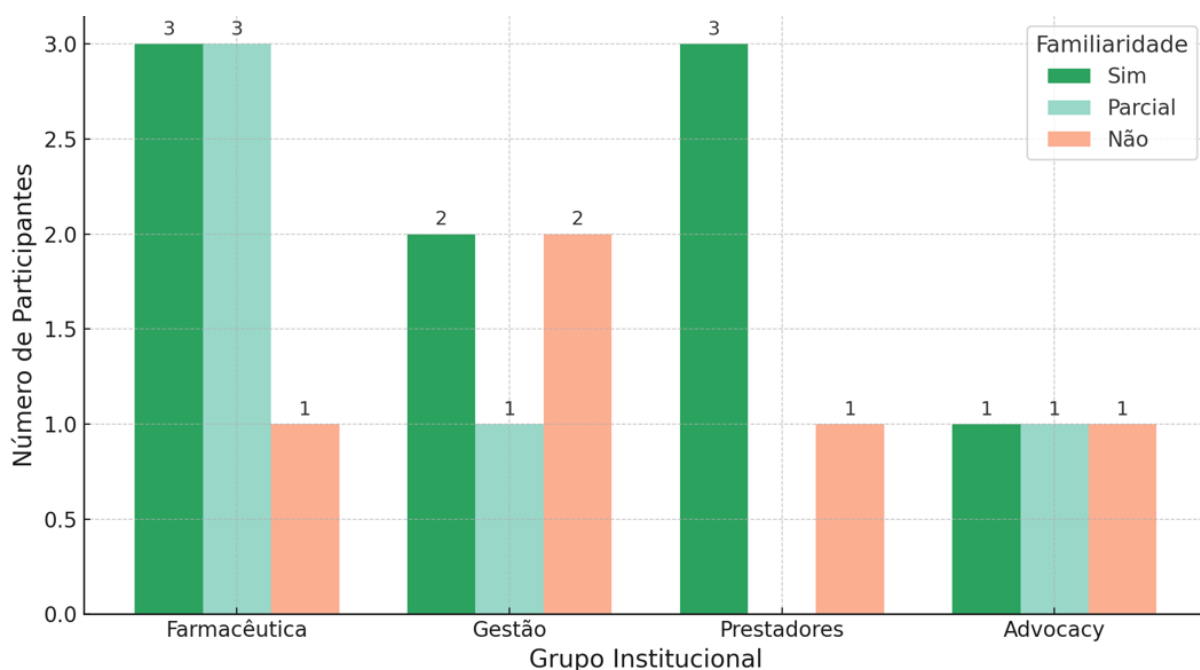
Fonte: Autoria própria.

Figura 4 - Distribuição de participantes em cada grupo após a reclassificação

Conhecimento sobre a via AA

A pesquisa procurou, em um primeiro momento, identificar o grau de familiaridade dos participantes com o processo de AA utilizado pela agência reguladora norte-americana. Dos 19 respondentes, nove afirmaram ter conhecimento sobre o tema, enquanto seis disseram conhecer parcialmente e quatro declararam não ter familiaridade com o processo. Ainda que nenhum dos grupos tenha se sobressaído numericamente, nota-se que menos da metade relata domínio sobre a temática.

Quando os dados são analisados de forma estratificada, observa-se que o conhecimento declarado como pleno está mais concentrado entre representantes da indústria farmacêutica (3 de 7) e de prestadores de serviços especializados em oncologia (3 de 4). Essa distribuição pode refletir a maior proximidade desses setores com os trâmites regulatórios internacionais e com a incorporação de novas tecnologias. Já entre os participantes vinculados à gestão e à defesa de direitos dos pacientes, predominaram respostas que indicam conhecimento parcial ou desconhecimento, o que levanta questões sobre o acesso desigual à informação técnico-regulatória entre os diferentes atores envolvidos na tomada de decisão em saúde.



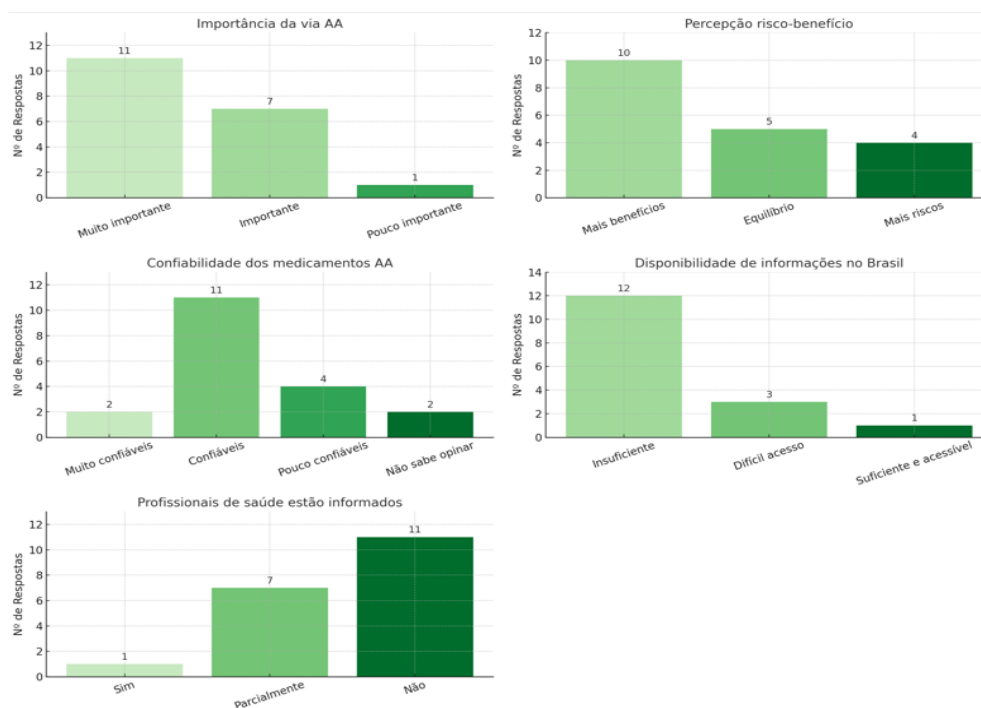
Fonte: Autoria própria.

Figura 5 - Familiaridade com via AA do FDA

Percepções sobre importância, riscos e benefícios da AA

Ao avaliar a importância da via acelerada para o tratamento de doenças graves, como o câncer, 18 dos 19 participantes a classificaram como muito importante (n=11) ou importante (n=7), demonstrando amplo reconhecimento de seu papel na ampliação do acesso a terapias oncológicas inovadoras. Apenas um participante a considerou pouco importante. Contudo, ao analisar o equilíbrio entre riscos e benefícios, observa-se uma percepção mais heterogênea: 10 participantes afirmaram que a via traz mais benefícios, cinco consideraram haver equilíbrio entre riscos e benefícios, e quatro apontaram que ela acarreta mais riscos. Essa última percepção foi predominante entre os gestores de saúde, responsáveis por três das quatro respostas nesse sentido, o que sugere maior sensibilidade desse grupo às implicações sanitárias, econômicas e operacionais de introduzir tecnologias ainda não plenamente validadas na prática assistencial.

Esses dados evidenciam que, apesar de amplamente reconhecida como uma estratégia relevante para acelerar o acesso a terapias oncológicas, a via acelerada também suscita preocupações significativas quanto à segurança e efetividade dos medicamentos aprovados.



Fonte: Autoria própria.

Figura 6 - Resumo das Percepções sobre a Via AA em Oncologia

Quando avaliados quanto à confiabilidade dos medicamentos aprovados pela via de AA, a maioria (n=13) classificou-os como confiáveis ou muito confiáveis, enquanto quatro os consideraram pouco confiáveis e dois não souberam opinar. Quanto à disponibilidade de informações sobre medicamentos aprovados com base em desfechos substitutivos no Brasil, 12 participantes os consideraram insuficiente, três relataram dificuldade de acesso e apenas um declarou que as informações são suficientes e acessíveis. Outros três não souberam responder.

A percepção de escassez de dados disponíveis no Brasil reflete uma lacuna importante para o acompanhamento e a prática clínica baseada em evidências atualizadas, especialmente nesse contexto em que a eficácia dos tratamentos ainda não está confirmada.

Na análise por perfil institucional, verifica-se que a percepção de maior confiabilidade dos medicamentos aprovados pela via acelerada do FDA concentrou-se entre os representantes da indústria farmacêutica: um participante considerou-os muito confiáveis e seis os classificaram como confiáveis. Entre os gestores, a avaliação foi mais crítica: três os classificaram como pouco confiáveis e dois afirmaram não saber opinar. Já entre os

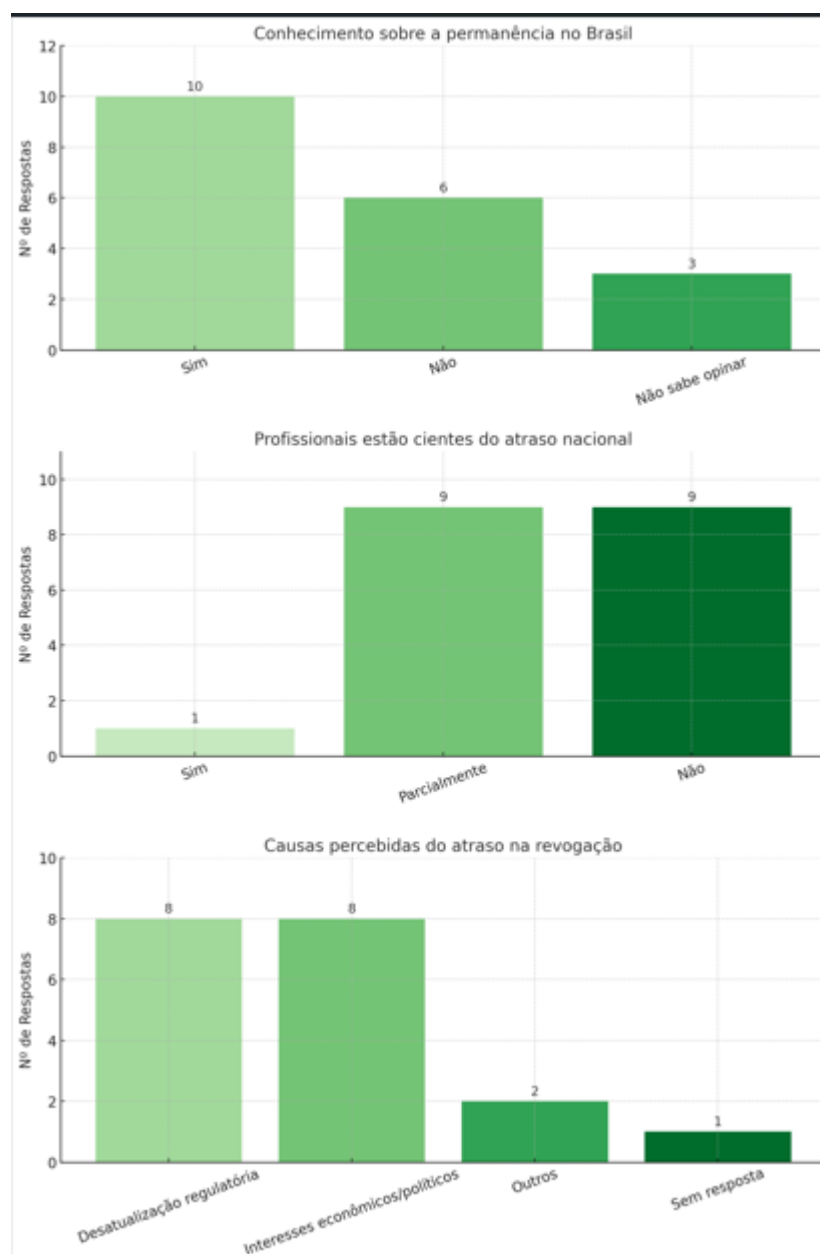
prestadores de serviços em oncologia, houve maior dispersão de opiniões: um avaliou como muito confiável, dois como confiável e um como pouco confiável. Por fim, entre os representantes de *advocacy*, três responderam que consideram os medicamentos confiáveis, sem manifestações de desconfiança ou indecisão.

Essa distribuição reforça a hipótese de que os atores ligados à indústria tendem a ver a via acelerada sob uma ótica mais positiva, enquanto os gestores, prestadores e *advocacy* demonstram maior cautela, expressando preocupações com a segurança e a evidência clínica que fundamenta essas aprovações. Tais divergências podem refletir os distintos pontos de vista sobre a responsabilidade terapêutica, econômica e ética associada ao uso dessas terapias.

Outro ponto avaliado foi a percepção dos participantes quanto ao nível de informação dos profissionais de saúde sobre os riscos e incertezas associados aos medicamentos aprovados pela via acelerada.

Entre os 19 participantes, apenas um (5,3%) acredita que os profissionais são adequadamente informados. Outros sete participantes (36,8%) consideraram que essa informação ocorre apenas de forma parcial. A maioria, composta por 11 participantes (57,9%), entende que os profissionais de saúde não estão suficientemente informados sobre os riscos e incertezas relacionados a esse tipo de aprovação.

Conhecimento sobre a permanência no Brasil de indicações revogadas pelo FDA



Fonte: Autoria própria.

Figura 7 - Resumo das Percepções sobre atraso da revogação das AAs retiradas no Brasil

Dos 19 participantes, 10 afirmaram estar cientes de que medicamentos com indicações já revogadas pelo FDA continuam disponíveis no Brasil; seis disseram não saber e três não souberam opinar. A percepção de maior conhecimento foi observada entre gestores e

prestadores, enquanto a indústria farmacêutica e representantes de *advocacy* apresentaram maior desconhecimento.

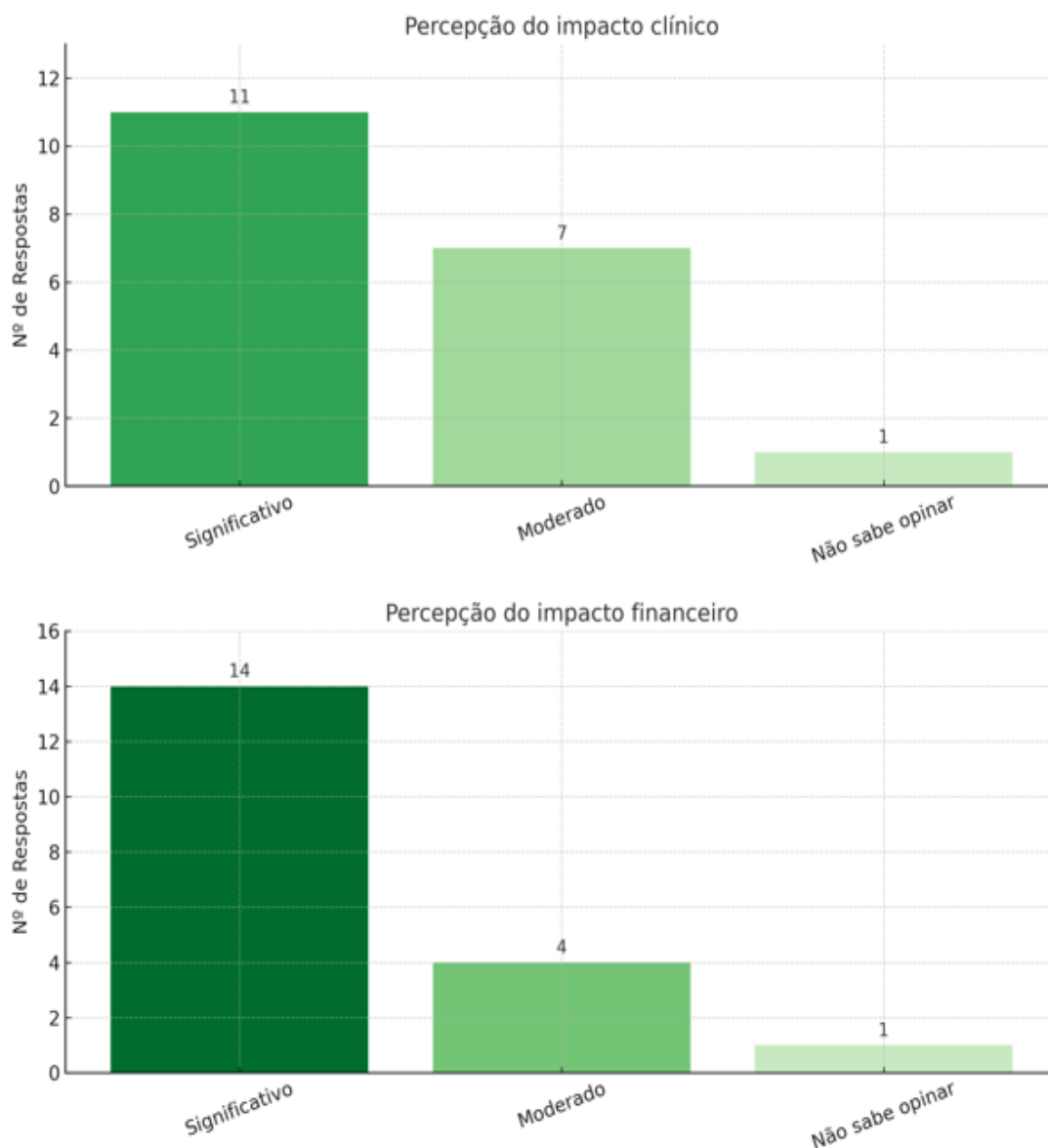
Esse resultado indica uma lacuna informacional significativa, especialmente entre atores que influenciam decisões de prescrição e acesso, reforçando a necessidade de maior transparência regulatória e comunicação ativa sobre atualizações internacionais.

Investigou-se também se os participantes acreditam que os profissionais de saúde no Brasil estão cientes do atraso na revogação, em âmbito nacional, de indicações terapêuticas já retiradas pelo FDA. Dos 19 participantes, apenas um respondeu afirmativamente. Outros nove participantes consideraram que há conhecimento parcial sobre o tema, e outros nove, por sua vez, acreditam que os profissionais de saúde não têm conhecimento a respeito desse atraso.

Além disso, foi investigada a percepção dos participantes sobre as possíveis causas do atraso, no Brasil, na revogação de medicamentos cujas indicações já foram retiradas pelo FDA. Entre os 19 participantes, a maioria atribuiu esse atraso a dois principais fatores: a falta de atualização das diretrizes regulatórias (n=8) e interesses econômicos ou políticos (n=8). Outros dois participantes mencionaram motivos diversos, sem especificação, e apenas um não respondeu à pergunta.

A análise por grupo institucional mostra que os gestores de saúde associaram majoritariamente o atraso a interesses econômicos ou políticos, enquanto os prestadores de serviços e representantes de *advocacy* destacaram com mais frequência a desatualização regulatória. Já os representantes da indústria farmacêutica se dividiram entre as duas principais causas, e um deles deixou de responder.

Percepções sobre os impactos clínico e financeiro da manutenção, no Brasil, de medicamentos com indicações já revogadas pelo FDA



Fonte: Autoria própria.

Figura 8 - Resumo das Percepções sobre impactos do atraso da revogação das AAs

A maioria dos participantes (n=11; 57,9%) considera que o atraso na revogação dessas indicações acarreta um impacto clínico significativo, com riscos elevados para os pacientes. Outros sete participantes (36,8%) classificaram o impacto como moderado, enquanto apenas um declarou não saber opinar.

A análise por grupo institucional mostra que todos os gestores consideraram o impacto clínico como significativo. Entre os representantes da indústria farmacêutica e dos prestadores de serviços, as opiniões estiveram divididas entre impacto significativo e moderado. Já entre os representantes de *advocacy*, houve predominância da percepção de impacto moderado.

Com relação ao impacto financeiro para o sistema de saúde brasileiro, 14 participantes (73,7%) apontaram que o uso de medicamentos com indicações revogadas pelo FDA representa um impacto significativo, em virtude de custos elevados sem benefícios clínicos comprovados. Outros quatro participantes (21,1%) classificaram o impacto como moderado, e um declarou não ter opinião formada.

Entre os gestores e prestadores, todos consideraram o impacto financeiro como significativo. Entre os representantes da indústria farmacêutica, as opiniões se dividiram entre impacto significativo (n=3), moderado (n=2) e ausência de opinião (n=2). O grupo de *advocacy* também apresentou uma distribuição mista entre impacto significativo e moderado.

Percepções Éticas sobre a Aprovação Acelerada de Medicamentos

A pesquisa também abordou dimensões éticas relacionadas à AA de medicamentos, particularmente no que se refere ao equilíbrio entre acesso rápido e segurança, à comunicação de riscos com pacientes e à conduta profissional diante de revogações internacionais.

Quando questionados acerca do equilíbrio entre a necessidade de agilizar o acesso a medicamentos destinados ao tratamento de doenças graves e a obrigação de assegurar a sua segurança e eficácia, nove participantes relataram perceber um desequilíbrio com predomínio da agilidade em detrimento da segurança. Por outro lado, quatro participantes apontaram um desequilíbrio inverso, caracterizado por ênfase excessiva na segurança em relação ao acesso. Outros quatro consideraram que o processo se encontra em equilíbrio, ao passo que dois declararam não possuir opinião a respeito. Observou-se que a percepção de desequilíbrio em favor da agilidade foi mais prevalente entre gestores e prestadores de serviços.

A quase totalidade dos participantes (n=17; 89,5%) afirmou que os pacientes não são adequadamente informados sobre os riscos e incertezas associados aos medicamentos aprovados pela via acelerada. Apenas dois participantes (ambos da indústria farmacêutica) indicaram que a comunicação ocorre de forma parcial ou satisfatória. Nenhum participante

dos grupos de gestão, prestação de serviços ou *advocacy* respondeu afirmativamente. Esses dados sugerem uma percepção generalizada de falhas na comunicação e consentimento informado.

Ao serem questionados sobre a ética na prescrição, por profissionais de saúde, de medicamentos cuja AA foi revogada pelo FDA, 10 participantes (52,6%) consideraram que a conduta pode ser ética a depender do contexto clínico. Outros cinco (26,3%) julgaram a prática como não ética, enquanto apenas quatro (21,1%) responderam afirmativamente de forma irrestrita. A resposta "depende do caso" predominou entre todos os grupos institucionais, especialmente entre representantes de *advocacy*. Já os gestores apresentaram a maior proporção de respostas negativas.

Entre todos os participantes, apenas um representante do grupo de prestadores de serviços relatou ter tido experiência direta com o uso de medicamentos cuja indicação foi posteriormente revogada após AA. Essa experiência foi descrita como positiva.

4.4. Análise qualitativa das respostas abertas

Foram analisadas 12 respostas abertas provenientes de participantes dos quatro grupos institucionais da amostra (indústria farmacêutica, gestão, prestadores e *advocacy*). As respostas foram organizadas em três eixos: (1) aprovação com base em desfechos substitutos, (2) implicações clínicas e éticas, e (3) impacto do atraso na revogação de medicamentos. A análise permitiu identificar convergências e tensões entre os discursos.

Aprovação com base em desfechos substitutos

Aprovação condicionalmente aceita: a maioria dos participantes considera que essa via pode ser válida em casos de doenças graves, raras ou sem alternativas terapêuticas.

Necessidade de rigor: há concordância sobre a importância de validação dos desfechos substitutos e da realização de estudos confirmatórios.

Críticas à fragilidade científica: alguns participantes questionam a aplicabilidade dos desfechos para decisões clínicas reais.

Implicações clínicas e éticas

Déficit de informação: muitos participantes destacaram que médicos e pacientes nem sempre são bem-informados sobre os riscos e incertezas.

Responsabilidade ética: há consenso sobre a importância do consentimento esclarecido e da responsabilidade profissional na decisão.

Risco de negligência: pelo menos um participante apontou riscos éticos graves, como negligência ou imperícia.

Impacto do atraso na revogação

Riscos à saúde dos pacientes: a manutenção de medicamentos ineficazes pode comprometer a qualidade do cuidado.

Impacto financeiro: muitos apontaram prejuízo ao sistema de saúde pelo uso contínuo de medicamentos sem benefício comprovado.

Problemas regulatórios: citou-se a falta de estrutura e coordenação como causa do atraso.

Percepção divergente: um participante minimizou o impacto, considerando os medicamentos seguros apesar da revogação.

4.5.Publicação na Onconews

Visando dar visibilidade ao projeto anteriormente ao envio dos questionários e sensibilizar o público alvo para o tema da AA, uma matéria jornalística foi divulgada publicamente por meio de publicação na plataforma Onconews, em 22 de abril de 2025, sob o título “Progressos e armadilhas da aprovação acelerada”, redigida pela jornalista especializada em oncologia Valéria Hartt¹¹. A matéria teve como propósito ampliar o alcance da discussão sobre os desafios regulatórios e éticos relacionados ao uso da via de AA de medicamentos, especialmente no campo da oncologia. Como diferencial, a publicação contou com a participação do sanitarista Gonzalo Vecina Neto, fundador e ex-presidente da ANVISA, cuja contribuição trouxe importantes elementos críticos ao debate.

Em sua declaração, Vecina ressaltou a responsabilidade coletiva no processo regulatório, destacando os limites da atuação institucional isolada: “A ANVISA não é onisciente, não é onipotente, não é onipresente. Ela necessita da voz da sociedade, das entidades médicas, das entidades técnicas e científicas.”

Ele também abordou, de forma contundente, os riscos da manutenção de indicações terapêuticas após a publicação de estudos confirmatórios negativos, enfatizando as implicações éticas para os profissionais que insistem em prescrever medicamentos sem eficácia comprovada:

“Em relação aos médicos que acreditaram na promessa desse tratamento, certamente alguns pararam de prescrever diante dos desfechos negativos dos estudos confirmatórios. Aqueles que continuam a prescrever incorrem em erro grave. Estão prometendo para os pacientes um benefício que não existe, e isso foi reconhecido pelo patrocinador. No entanto, esse patrocinador não ter retirado a indicação do seu produto, mesmo sem benefício de eficácia, isso evidentemente também é muito grave. Claro que a agência não ter percebido tudo isso é igualmente da maior gravidade. A agência precisa ser cobrada disso.”

A escolha da Onconews como veículo de divulgação inicial se mostrou estratégica, uma vez que se trata de uma das principais plataformas de comunicação científica voltadas à oncologia no Brasil. Dirigida a médicos e profissionais da saúde, a Onconews atua como um repositório multimídia confiável, com conteúdo voltado à prática clínica baseada em evidências. Sua programação editorial inclui entrevistas, artigos de opinião, cobertura de congressos e atualizações sobre pesquisas e diretrizes nacionais e internacionais, conferindo legitimidade e visibilidade à temática abordada.

A publicação dessa matéria contribuiu para inserir o tema de forma mais incisiva no debate público especializado, além de estimular o engajamento de diferentes atores — clínicos, gestores e representantes da indústria — com a proposta desta pesquisa. Ao colocar em evidência a necessidade de maior responsabilidade institucional diante da permanência de medicamentos com eficácia não confirmada, o artigo serviu como importante ponto de partida para a coleta de percepções que compõem o eixo qualitativo deste trabalho. O artigo na íntegra está disponível na rede de internet e pode ser acessado pelo *link*:

<https://www.onconews.com.br/site/noticias/ultimas/progressos-e-armadilhas-da-aprovacao-acelerada.html>

4.6.Resposta da ANVISA e ANS

As manifestações encaminhadas eletronicamente por meio da plataforma Fala.BR geraram protocolos de atendimento. No caso da ANVISA respondeu que com base nas informações fornecidas pela Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança, área técnica afeta ao assunto questionado, registradas no Sistema de Atendimento da Anvisa - SAT, Protocolo nº 2025157163, a ANVISA agradecia o convite e informou que iria avaliar internamente a oportunidade de participação.

Por outro lado, a resposta recebida da ANS apresentou-se como um posicionamento institucional padronizado, sem abordar diretamente o objeto da pesquisa. Nenhum dos participantes do estudo se identificou como membro de órgãos reguladores, o que limita a análise da percepção interna dessas instituições.

Ainda assim, a resposta da ANS reforça seu papel regulador no equilíbrio entre operadoras, prestadores de serviço e consumidores, conforme estabelecido pela Lei nº 9.961/2000. A agência esclarece que a cobertura obrigatória de medicamentos está vinculada ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, regido pela Resolução Normativa nº 465/2021, com ênfase na obrigatoriedade de registro na ANVISA e prescrição conforme bula aprovada.

Destaca-se, no entanto, que há previsão de cobertura indireta para medicamentos associados a procedimentos listados no rol, desde que observados os critérios técnicos, a prescrição pelo profissional assistente e a regularização junto à ANVISA.

5. DISCUSSÃO

Este trabalho buscou analisar, de forma crítica, como ocorre no Brasil, a descontinuação de medicamentos oncológicos em que estudos demonstraram ausência de comprovação de eficácia clínica ou toxicidade excessiva após sua aprovação inicial. Como contraponto, foi utilizada a experiência norte-americana com a via de AA, estruturada pelo FDA, que estabelece critérios formais não apenas para a concessão, mas também para a manutenção das aprovações. Um diferencial relevante desse modelo é a existência do Projeto *Confirm*, uma base pública e atualizada que permite o monitoramento contínuo do andamento dos estudos confirmatórios exigidos para validar ou reavaliar os benefícios inicialmente sugeridos por desfechos substitutivos.

No cenário brasileiro, entretanto, observa-se um descompasso entre a adoção e a reavaliação dessas tecnologias. Entre as dez indicações oncológicas que foram posteriormente retiradas pelo FDA por ausência de benefício clínico, mas que também haviam sido aprovadas no Brasil, apenas três foram formalmente descontinuadas até o momento. A média de tempo entre a revogação nos Estados Unidos e a falta de atualização correspondente no país é de aproximadamente 4,5 anos, evidenciando uma lacuna regulatória significativa.

A permanência de medicamentos e indicações ainda vigentes no Brasil, mesmo diante de evidências contrárias consolidadas, representa a face mais preocupante dessa fragilidade regulatória. Trata-se de um sistema que admite a aprovação com base em desfechos substitutivos, mas que não dispõe de instrumentos eficazes para o acompanhamento e a revisão posteriores, o que compromete a segurança dos pacientes e a integridade do processo regulatório.

Esse fenômeno não se restringe a países de baixa ou média renda; mesmo nações desenvolvidas, como o Japão, mantêm o uso de medicamentos que já foram retirados do mercado norte-americano. Apesar de dispor de um sistema próprio de AA, o Japão raramente revoga aprovações previamente concedidas, o que pode estar relacionado à resistência burocrática a mudanças e à valorização de dados do mundo real, ainda que não sustentados por ensaios clínicos randomizados. Esses exemplos evidenciam a necessidade urgente de mecanismos mais ágeis e coordenados internacionalmente para a reavaliação contínua da eficácia e segurança de medicamentos incorporados com base em evidências preliminares¹².

Um outro caso que ilustra os desafios da assimetria regulatória entre países foi relatado em publicação da revista *Nature*, envolvendo o uso do atezolizumabe no tratamento do câncer de mama triplo-negativo¹³. Embora essa indicação tenha sido retirada do mercado nos EUA em agosto de 2021, após a divulgação de estudos que não confirmaram benefício clínico significativo, o medicamento continuava sendo promovido para essa mesma finalidade na Índia. Segundo relato do oncologista Amol Akhade, de Mumbai, ele recebeu, naquele mesmo mês, material promocional da farmacêutica recomendando o uso do fármaco para pacientes com esse subtipo de câncer. O episódio gerou estranhamento por parte do profissional, que destacou a incongruência ética e científica de manter ativa uma indicação que já havia sido formalmente revogada em outro país, especialmente considerando a gravidade da doença e a vulnerabilidade dos pacientes¹³.

Essa situação revela como a ausência de mecanismos globais de alinhamento e transparência pode comprometer a segurança e a equidade na prática oncológica, sobretudo em países que, embora contem com agências reguladoras próprias, muitas vezes seguem de forma indireta os precedentes estabelecidos por autoridades como o FDA.

Conforme apontam especialistas, a indústria frequentemente apresenta a AA como equivalente à aprovação regular, o que contribui para uma percepção equivocada de eficácia¹³. Como resultado, médicos tendem a adotar rapidamente esses medicamentos após sua liberação, mesmo diante da ausência de evidências confirmatórias robustas. Estudos mostram que, mesmo após a revogação de determinadas indicações pelo FDA por ineficácia, uma proporção significativa de prescrições persiste, evidenciando falhas nos mecanismos de atualização e comunicação de risco na prática clínica.

Esse panorama adquire contornos ainda mais delicados quando se observa a participação do Brasil no âmbito do Projeto Orbis. O país figura entre aqueles com maior proporção de aprovações baseadas em desfechos substitutivos, o que evidencia uma estratégia regulatória voltada à aceleração do acesso a novas terapias oncológicas. Embora essa via tenha possibilitado a entrada mais célere de medicamentos inovadores no mercado nacional, ela requer uma estrutura regulatória mais imponente em relação ao monitoramento pós-comercialização ou à revisão das indicações quando surgem evidências que contradizem os benefícios inicialmente sugeridos.

Na prática, isso significa que o Brasil passou a incorporar tecnologias que ainda não tiveram sua eficácia clínica definitivamente comprovada, sem contar com mecanismos institucionais sólidos que assegurem respostas tempestivas às atualizações científicas. Tal lacuna exigirá uma maior capacidade do sistema regulatório nacional de reavaliar criticamente decisões anteriores, perpetuando o uso de medicamentos cuja utilidade clínica permanece incerta, mesmo diante de novos dados desfavoráveis.

Um estudo que analisou 762.752 pacientes e investigou o impacto da retirada de indicações aprovadas via AA para quatro medicamentos oncológicos — atezolizumabe (câncer de mama e câncer urotelial), idelalisibe (linfoma folicular) e romidepsina (linfoma periférico de células T)¹⁴. Observou-se que, mesmo com a permanência dos fármacos no mercado para outras indicações, houve redução significativa no uso clínico após a divulgação de resultados negativos ou alertas de segurança, indicando uma resposta sensível por parte da comunidade médica ou ações restritivas dos pagadores. Esses achados reforçam a importância da comunicação rápida, clara e eficaz dos resultados de estudos confirmatórios às partes envolvidas, especialmente aos médicos prescritores, para evitar a continuidade do uso de medicamentos ineficazes. A resposta observada sugere que, quando bem-informados, os profissionais de saúde ajustam sua prática clínica de forma ágil, o que destaca o papel crítico da transparência regulatória e da vigilância pós-comercialização na proteção dos pacientes.

O programa de AA do FDA vem sofrendo fortes críticas, especialmente diante de casos amplamente debatidos como o da hidroxiprogesterona caproato, indicada para prevenção de parto prematuro, e o do aducanumabe, direcionado ao tratamento da doença de Alzheimer^{15,16}. Em ambos os exemplos, o FDA concedeu aprovação com base em desfechos substitutos não validados — e em ambos os casos, os estudos confirmatórios posteriores falharam em demonstrar benefício clínico real. Apesar disso, houve demora na retirada do mercado, resistência da indústria farmacêutica e debates públicos sobre os riscos de manter terapias duvidosas disponíveis por longos períodos.

Em razão dessas controvérsias, tem sido crescente a demanda por critérios éticos mais consistentes para orientar o uso da AA¹⁷. Um modelo propositivo relevante foi apresentado por Andreoletti e Blasimme que sugerem seis condições essenciais para que esse tipo de aprovação seja moralmente defensável. Os critérios foram resumidos na tabela 6.

Tabela 6 - Requisitos éticos para AA

(continua)

Condição Ética	Justificativa	Medidas Práticas	Princípio Ético
Solicitude moral	Prevenir deterioração clínica ou morte do paciente	Diretrizes com definições claras de condições graves e necessidades não atendidas	Beneficência
Evidência	Reduzir incertezas sobre segurança e benefício clínico	Orientação por doença sobre desfechos substitutivos aceitáveis; uso de desenho Bayesiano	Não maleficência
Mitigação de risco	Viabilizar a obtenção de evidências robustas o quanto antes	Estudos confirmatórios obrigatórios em prazo razoável; ação imediata após resultados negativos	Não maleficência
Imparcialidade	Minimizar viés decisório por interesses de partes envolvidas	Revisão independente de potenciais conflitos de interesse	Não maleficência
Sustentabilidade	Evitar impacto financeiro desproporcional dos medicamentos AA	Envolver precocemente órgãos de ATS; modelagem de custo-benefício pelos patrocinadores	Justiça

Tabela 6 - Requisitos éticos para AA

(conclusão)			
Transparência	Promover decisões compartilhadas com os pacientes	Informar explicitamente sobre aprovação acelerada nos rótulos e aos pacientes	Respeito à autonomia

Fonte: Adaptado de Andreoletti e Blasimme (2023),

Ao examinar as respostas fornecidas pelas partes interessadas, emergiram percepções densas e multifacetadas de quem vivência, sob diferentes perspectivas, a realidade do cuidado oncológico no Brasil. A proposta de reunir um grupo intencionalmente heterogêneo permitiu captar olhares distintos — e por vezes complementares — sobre os dilemas que cercam o processo regulatório de medicamentos oncológicos. As contribuições lançaram luz sobre aspectos frequentemente negligenciados na literatura técnica, especialmente no que se refere à aprovação com base em desfechos substitutivos, aos atrasos na revogação de indicações já descontinuadas no exterior e às consequências éticas, clínicas e institucionais dessa permanência no mercado nacional.

Os dados coletados pelos questionários revelam diferenças relevantes entre os grupos que atuam na oncologia quanto ao entendimento e à percepção da via de AA utilizada pelo FDA. O conhecimento mais aprofundado concentrou-se em setores mais próximos da incorporação de tecnologias, como a indústria e os prestadores de serviços especializados, enquanto gestores e representantes de *advocacy* demonstraram menor familiaridade com o processo. Essa diferença pode estar ligada ao acesso desigual às informações regulatórias e à forma como esses grupos se relacionam com o tema na prática cotidiana.

Embora a maior parte dos participantes reconheça a importância da AA para acelerar o acesso a tratamentos oncológicos, surgem divergências quando se avaliam os riscos e a confiabilidade dessas aprovações. Gestores de saúde, por exemplo, expressaram maior cautela, refletindo sua preocupação com os impactos práticos da entrada de medicamentos ainda sob avaliação definitiva de eficácia.

A falta de dados atualizados e acessíveis no Brasil sobre medicamentos aprovados com base em desfechos substitutivos foi apontada como um entrave importante, tanto para a prática clínica, quanto para a tomada de decisões informadas. Além disso, muitos participantes não sabiam que determinadas indicações já retiradas nos Estados Unidos ainda seguem ativas no país, o que expõe uma fragilidade nos fluxos de atualização regulatória e de comunicação entre instâncias decisórias.

Tanto do ponto de vista clínico quanto financeiro, a permanência desses medicamentos no mercado brasileiro foi considerada problemática pela maioria dos participantes da pesquisa, especialmente por gestores e prestadores de serviços de saúde, que lidam diretamente com os impactos da continuidade de tratamentos sem comprovação definitiva de benefício clínico. Esse cenário levanta preocupações não apenas quanto à eficácia terapêutica, mas também em relação à sustentabilidade do sistema de saúde.

No Brasil, ainda não há um sistema público ou base nacional estruturada que permita acompanhar, de forma transparente, o uso real de cada indicação clínica nem os custos associados à sua utilização. Essa ausência de dados compromete a capacidade de aferir os gastos com esses tratamentos.

Com o objetivo de estimar o impacto econômico da manutenção dessas tecnologias, optou-se por utilizar valores de compra de serviços de oncologia de operadoras da saúde suplementar — fonte à qual esta pesquisa teve acesso — como base para o cálculo do custo médio semestral por paciente. Os dados foram organizados na tabela 7, apresentada a seguir, que demonstra o dispêndio estimado, por paciente, ao longo de seis meses de tratamento com os medicamentos que, embora já tenham tido suas indicações revogadas internacionalmente, ainda permanecem vigentes no Brasil.

Tabela 7 - Custo semestral do tratamento por paciente

Droga	Custo semestral por paciente
Atezolizumabe	R\$ 200.000
Ibrutinib	R\$ 234.000
Bevacizumabe (biossimilar)	R\$ 45.000
Pembrolizumabe	R\$ 256.000

Fonte: Autoria própria

No campo bioético, os resultados indicam uma percepção generalizada de que os pacientes não são devidamente informados sobre os riscos e incertezas associados a essas terapias. Além disso, a conduta de prescrever medicamentos com indicações já revogadas foi considerada aceitável por muitos apenas em contextos específicos, o que evidencia o dilema enfrentado por profissionais diante da ausência de posicionamentos regulatórios claros.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de este trabalho destacar um aspecto extremo do problema, isto é, a permanência no mercado brasileiro de indicações já revogadas por uma das principais agências regulatórias do mundo, ele também abre espaço para discussões mais amplas sobre a validade e os limites da via de AA. Entre os pontos centrais em debate, destacam-se o possível uso excessivo dessa via regulatória, a real relevância clínica dos desfechos substitutivos utilizados como base para essas aprovações e os dilemas éticos relacionados à prescrição de medicamentos cuja eficácia não foi confirmada ou já foi refutada por estudos subsequentes.

Um dos objetivos mais relevantes da presente análise é lançar luz sobre o chamado “período de incerteza”, fase compreendida entre a aprovação condicional de um medicamento e a eventual conclusão dos estudos confirmatórios. Estima-se que aproximadamente 50% das AAs estejam atualmente nessa situação crítica. A duração desse período é extremamente variável, com algumas indicações permanecendo por mais de uma década sem confirmação de benefício clínico definitivo.

O custo clínico, social e ético desse período de incerteza permanece pouco explorado. Ainda que o princípio da beneficência seja frequentemente invocado para justificar a manutenção do uso desses medicamentos, com o intuito de ampliar o acesso a terapias promissoras, tal justificativa muitas vezes entra em conflito com o princípio da autonomia. Isso ocorre porque, na prática, os pacientes raramente recebem informações suficientes para exercer uma escolha verdadeiramente informada. A ausência de um consentimento esclarecido que informe claramente que o tratamento oferecido se baseia em uma aprovação provisória, e não definitiva, compromete o equilíbrio entre os quatro pilares da bioética. Nesse contexto, observa-se uma sobrevalorização da beneficência em detrimento da autonomia, da justiça e, potencialmente, da não maleficência, o que pode contribuir para a geração de expectativas irreais quanto ao potencial terapêutico do tratamento recebido.

Outro ponto relevante a ser destacado é a inexistência, no Brasil, de uma base de dados pública e centralizada que reúna, de forma atualizada, informações sobre medicamentos aprovados com caráter provisório. Essa lacuna dificulta o acesso transparente à situação

regulatória dessas terapias, tanto para profissionais da saúde quanto para gestores, pacientes e demais partes interessadas.

Considerando o caráter aplicado deste mestrado profissional, que tem entre seus objetivos gerar impacto prático e deixar um legado institucional, optamos por divulgar parte dos resultados preliminares na plataforma Onconews, veículo especializado e amplamente acessado por médicos, representantes da indústria farmacêutica, gestores de saúde e movimentos de *advocacy*. Além dessa primeira publicação, já submetemos uma atualização sobre o status regulatório dos medicamentos aprovados pela via acelerada e que deverá ser publicada em breve. A proposta é que essas atualizações sejam periódicas, contribuindo para suprir a atual carência de informações acessíveis e qualificadas sobre o tema, fortalecendo assim o debate público e técnico em torno da regulação de medicamentos oncológicos no país.

Cabe aos gestores do sistema de saúde refletir criticamente sobre a autorização e o financiamento de medicamentos aprovados por via acelerada, tanto durante o período de incerteza regulatória quanto, de forma ainda mais sensível, no período posterior à revogação da indicação por agências internacionais. A permanência dessas terapias nos protocolos assistenciais, mesmo diante da ausência de comprovação de benefício clínico, impõe riscos e custos que devem ser cuidadosamente ponderados sob a perspectiva da sustentabilidade e da responsabilidade ética na alocação de recursos.

Por sua vez, aos prestadores de serviços de saúde — especialmente médicos — recai o dever de garantir que os pacientes sejam devidamente informados quando forem submetidos a terapias em caráter provisório ou cuja eficácia tenha sido questionada. Isso inclui a obrigação de obter um consentimento esclarecido, no qual conste de forma explícita a condição regulatória do medicamento, suas incertezas e limitações, assegurando que a decisão terapêutica seja, de fato, compartilhada. O respeito à autonomia do paciente, nesse contexto, não é apenas um princípio bioético, mas um imperativo clínico e legal.

7. REFERÊNCIAS

1. Gyawali B, Kesselheim AS, Ross JS. The Accelerated Approval Program for Cancer Drugs — Finding the Right Balance. *N Engl J Med*. 2023 Sep 14;389(11):968–971.
2. Beaver JA, Howie LJ, Pelosof L, Kim T, Liu J, Goldberg KB, et al. A 25-Year Experience of US Food and Drug Administration Accelerated Approval of Malignant Hematology and Oncology Drugs and Biologics. *JAMA Oncol*. 2018 Jun 1;4(6):849.
3. Gyawali B, Rome BN, Kesselheim AS. Regulatory and clinical consequences of negative confirmatory trials of accelerated approval cancer drugs: retrospective observational study. *BMJ* [Internet]. 2021 set 9 [citado 2025 jul 22];374:n1959. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1959>
4. Commissioner O of the. Project Confirm [Internet]. FDA. 2023 abr 13 [citado 2025 jul 22]. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/project-confirm>
5. Beaver JA, Pazdur R. “Dangling” Accelerated Approvals in Oncology. *New England Journal of Medicine*. 2021 May 6;384(18):e68.
6. Parikh RB, Hubbard RA, Wang E, Royce TJ, Cohen AB, Clark AS, et al. Exposure to US Cancer Drugs With Lack of Confirmed Benefit After US Food and Drug Administration Accelerated Approval. *JAMA Oncol* [Internet]. 2023 abr 1 [citado 2025 jul 22];9(4):567–569. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2801800>
7. Itt L, As K, Ers C. Clinical Benefit and Regulatory Outcomes of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval. *JAMA* [Internet]. 2024 abr 7 [citado 2025 jul 22]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38583175/>
8. Scheffer ER, Rome RS, Kesselheim AS, Rome BN. National Comprehensive Cancer Network Guideline Recommendations of Cancer Drugs With Accelerated Approval. *JAMA Netw Open*. 2023 nov 14;6(11):e2343285–5.

9. Ito A, Narukawa M. Impact of the US Accelerated Approval for New Anticancer Drugs on Time to Verification of Benefit and Regulatory Approval in the EU and Japan. *Ther Innov Regul Sci*. 2023 out 3;58(1):136–142.

10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Anvisa divulga resultados do Projeto Orbis [Internet]. [citado 2025 jul 22]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/anvisa-divulga-resultados-do-projeto-orbis>

11. Hartt V. Progressos e armadilhas da aprovação acelerada [Internet]. São Paulo: OncoNews; 2025 abr 22 [citado 2025 jul 22]. Disponível em: <https://www.onconews.com.br/site/noticias/ultimas/progressos-e-armadilhas-da-aprovacao-acelerada.html>

12. Ozaki A, Gonda K, Kaneda Y, Tanimoto T. Collateral damage from accelerated drug approval. *Nature*. 2023 Oct;622(Oct):242.

13. Madhusoodanan J. How a controversial US drug policy could be harming cancer patients worldwide. *Nature*. 2023 Aug;620(7973):264–267. doi:10.1038/d41586-023-02492-x.

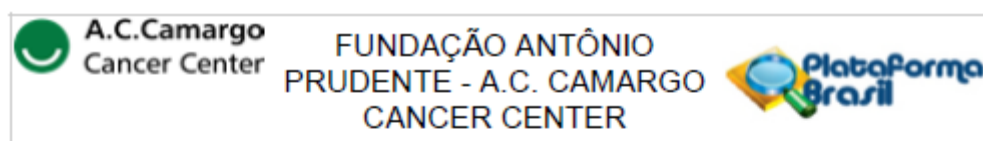
14. Hwang CS, Kesselheim AS, Kelkar AH, Scheffer Cliff ER, Rome BN. Changes in oncology medication use after withdrawal of accelerated approval. *JAMA Oncol*. 2025 Apr 3;doi:10.1001/jamaoncol.2025.0359.

- 15 Maulden A. Ignoring the experts: implications of the FDA's Aduhelm approval. *Am J Law Med*. 2022;48(1):108–133. doi:10.1017/amj.2022.15.

16. Aaron DG, Cohen IG, Adashi EY. The FDA struggle to withdraw Makena: problems with the accelerated approval process. *JAMA*. 2022 Dec;328(24):2394–2395.

17. Andreoletti M, Blasimme A. Accelerated drug approval: meeting the ethical yardstick. *Bioethics*. 2023;37(7):647–655.

ANEXO A – PARECER CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Panorama no Brasil dos medicamentos oncológicos aprovados pela via de aprovação acelerada do FDA que tiveram indicação retirada posteriormente nos EUA e opinião das partes interessadas.

Pesquisador: JOSE CLAUDIO CASALI DA ROCHA

Área Temática:

Versão: 2

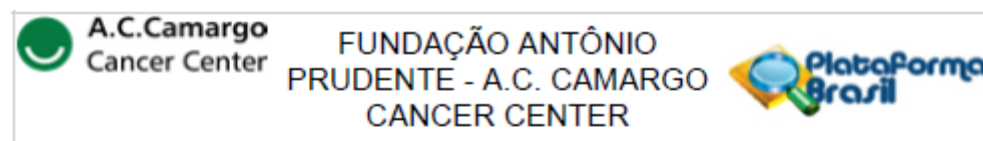
CAAE: 86608425.3.0000.5432

Instituição Proponente: FUNDACAO ANTONIO PRUDENTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.496.808



Continuação do Parecer: 7.496.808

completamente anonimizada. Dessa forma, reforçamos o caráter de pesquisa de opinião pública, sem identificação dos participantes ou possibilidade de rastreamento das respostas.

Com essa reformulação metodológica, o estudo se alinha às diretrizes estabelecidas para pesquisas de opinião ou de mercado, que, conforme as Resoluções vigentes. Diante disso, solicitamos a retirada do estudo do Sistema CEP/Conep.

ANÁLISE: Pendência atendida.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa - CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS n.º 466, de 2012, e na Norma Operacional n.º 001, de 2013, do CNS, manifesta-se pela RETIRADA do protocolo de pesquisa. Conforme as Resoluções CNS nº 510/12 (art. 1º) e CNS nº 674/22 (art. 26), bem como os OFÍCIOS CIRCULARES Nº 17/2022/CONEP/SECNS/MS e Nº 12/2023/CONEP/SECNS/DGIP/SE/MS, tais pesquisas são dispensadas da apreciação pelo Sistema CEP/Conep, por possuírem natureza distinta da pesquisa científica e por não apresentarem riscos éticos, e por caracterizar-se por uma pesquisa de opinião.

APÊNDICE A – RESULTADOS COMPLETOS DA ANÁLISE DAS AAS REVOGADAS FDA

Droga	Indicação	Data AA	Data da revogação	Situação no Brasil
Mobocertinibe	Tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células localmente avançado ou metastático com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR, cuja doença progrediu após quimioterapia baseada em platina.	15/09/2021	15/07/2024	Medicamento tem registro no Brasil. Não teve bula registrado. Entrado em contato com o fabricante que expressou o desejo de não comercialização no Brasil.
Infigratinibe	Tratamento de pacientes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, irressecável, previamente tratados, com fusões ou rearranjos do gene FGFR2.	28/05/2021	16/05/2024	Medicação sem registro no Brasil.

Sacituzumabe govitecan	Tratamento de pacientes adultos com câncer urotelial localmente avançado ou metastático (mUC) que tenham recebido previamente quimioterapia à base de platina e inibidor de PD- 1 ou PD-L1	13/04/2021	22/11/2024	Medicação tem registro no Brasil, porém essa indicação nunca foi aprovada no Brasil.
Melphalan flufenamida	Tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário após ≥ 4 linhas de tratamento, incluindo inibidor de proteassoma, imunomodulador e anticorpo anti-CD38.	26/02/2021	23/11/2024	Medicação sem registro no Brasil.
Umbralisibe	Linfoma da zona marginal (MZL) após ≥ 1 tratamento com anticorpo anti-CD20.	05/02/2021	31/05/2022	Medicação sem registro no Brasil.
Umbralisibe	Linfoma folicular recidivado/refratário após ≥ 3 linhas de terapia anteriores.	05/02/2021	31/05/2022	Medicação sem registro no Brasil.

Pralsetinib	Tratamento de pacientes adultos e pediátricos com 12 anos de idade ou mais com câncer medular de tireoide (CMT) avançado ou metastático com mutação em RET, que necessitam de terapia sistêmica.	01/12/2020	20/07/2023	Medicação sem registro no Brasil.
Belantamabe mafodotin	tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que tenham recebido pelo menos quatro linhas anteriores de tratamento, incluindo inibidor de proteassoma, agente imunomodulador e anticorpo anti-CD38.	05/08/2020	06/02/2023	Sem registro no Brasil
Pembrolizumabe	Câncer de pulmão de pequenas células metastático (SCLC) com progressão da doença durante ou após quimioterapia à base de platina e pelo menos uma outra linha prévia de tratamento	17/06/2019	30/03/2021	Produto registrado no Brasil, porém essa indicação nunca foi aprovada no país.

Atezolizumabe	Em combinação com paclitaxel ligado à proteína para câncer de mama triplo negativo localmente avançado ou metastático irressecável com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$.	08/03/2019	10/06/2021	Indicação vigente no Brasil
Duvelisibe	Tratamento de pacientes adultos com linfoma folicular recidivado ou refratário após pelo menos duas terapias sistêmicas prévias.	24/09/2018	17/12/2021	Medicação sem registro no Brasil.
Nivolumabe	Carcinoma de pulmão de pequenas células metastático com progressão após quimioterapia à base de platina e pelo menos uma outra linha de tratamento.	16/08/2018	29/12/2020	Produto registrado no Brasil, porém essa indicação nunca foi aprovada no país.

Pembrolizumabe	Tratamento de adenocarcinoma gástrico ou de junção gastroesofágica recorrente, localmente avançado ou metastático, PD-L1 positivo (CPS ≥ 1), após ≥ 2 linhas de tratamento, incluindo quimioterapia com fluoropirimidina + platina e, se indicado, terapia anti-HER2.	22/09/2017	04/02/2022	Indicação vigente no Brasil
Nivolumabe	Tratamento de hepatocarcinoma previamente tratado com sorafenibe.	22/09/2017	23/07/2021	Medicação tem registro no Brasil, porém essa indicação nunca foi aprovada no Brasil.
Copanlisibe	Tratamento de pacientes adultos com linfoma folicular (FL) recidivado que tenham recebido pelo menos duas terapias sistêmicas prévias.	14/09/2017	18/03/2024	Medicação sem registro no Brasil.
Durvalumabe	Carcinoma urotelial avançado/metastático com progressão durante ou até 12 meses após quimioterapia com platina.	17/04/2017	19/02/2021	Aprovação retirada 10/05/2023 no Brasil

Atezolizumabe	Pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático (mUC) que não são elegíveis para quimioterapia com cisplatina e cujos tumores expressam PD-L1, conforme determinado por um teste aprovado pelo FDA, ou que não são elegíveis para qualquer quimioterapia contendo platina, independentemente do status de PD-L1.	17/04/2017	12/02/2022	Indicação vigente no Brasil
Ibrutinibe	Pacientes adultos com linfoma da zona marginal (MZL) que necessitam de terapia sistêmica e que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia baseada em anti-CD20	18/01/2017	12/02/2023	Indicação vigente no Brasil

Olaratumabe	Em combinação com doxorubicina para adultos com sarcoma de partes moles, com subtipo histológico para o qual um regime contendo antraciclina seja apropriado e que não seja passível de tratamento curativo com radioterapia ou cirurgia.	19/10/2016	25/02/2020	Medicação sem registro no Brasil.
Atezolizumabe	Carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que progrediu durante ou após quimioterapia contendo platina, ou dentro de 12 meses após tratamento neoadjuvante ou adjuvante com quimioterapia à base de platina.	05/05/2016	13/04/2021	Indicação vigente no Brasil

Panobinostat	Em combinação com bortezomibe (BTZ) e dexametasona (DEX) para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo (MM) que tenham recebido pelo menos dois esquemas terapêuticos anteriores, incluindo BTZ e um agente imunomodulador.	23//02/2015	24/03/2022	Medicação sem registro no Brasil.
Idelalisibe	Para o tratamento de linfoma não Hodgkin folicular de células B (FL) recidivado em pacientes que tenham recebido pelo menos duas terapias sistêmicas anteriores, e linfoma linfocítico de pequenas células (SLL) recidivado em pacientes que tenham recebido pelo menos duas terapias sistêmicas anteriores.	23/07/2014	18/02/2023	Medicação sem registro no Brasil.
Ibrutinibe	Pacientes adultos com linfoma de células do manto (MCL) que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia.	13/11/2013	18/05/2023	Indicação vigente no Brasil

Sulfato de vincristina lipossomal	Para adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) negativa para o cromossomo Philadelphia (Ph-) em segunda recidiva ou mais, ou com progressão da doença após duas ou mais linhas de tratamento anti-leucemia.	09/08/2012	02/05/2022	Medicação sem registro no Brasil.
Romidepsina	Linfoma de células T periféricas (PTCL) em pacientes que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia	16/06/2011	30/07/2021	Medicação sem registro no Brasil.
Fosfato de fludarabina	Para adultos com leucemia linfocítica crônica (LLC) de células B que não responderam ou apresentaram progressão durante ou após o tratamento com pelo menos um esquema contendo agente alquilante.	18/12/2008	31/12/2011	A fludarabina endovenosa segue disponível via o medicamento Fludalibbs®. Já as apresentações oral e injetável do Fludara®, anteriormente registradas pela Sanofi, tiveram a fabricação descontinuada e o registro inativado em 12 de março de 2021. Atualmente, não há formulação oral de fludarabina registrada no país.

Bevacizumabe	Em combinação com paclitaxel para pacientes que não receberam quimioterapia para câncer de mama metastático HER2-negativo.	22/02/2008	18/11/2011	Indicação vigente no Brasil
Tositumomabe e iodo I-131 tositumomabe	Para pacientes com linfoma não Hodgkin (NHL) de baixo grau folicular recidivado ou refratário, ou transformado CD20+, que não tenham recebido rituximabe	22/12/2004	23/10/2013	Medicação sem registro no Brasil.
Gefitinibe	Como monoterapia para câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC) localmente avançado ou metastático, após falha de quimioterapia.	05/05/2003	25/04/2012	Medicação com registro ativo sem essa indicação atualmente. Retirada em 12/04/2018.
Gemtuzumabe ozogamicina	Para pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) CD33+ em primeira recidiva, com 60 anos ou mais, e que não são candidatos à quimioterapia citotóxica.	17/05/2000	28/11/2011	Avaliação inviabilizada pela troca de detentor e ausência de histórico no bulário da ANVISA.

Celecoxibe	Para reduzir o número de pólipos colorretais adenomatóides em pacientes com polipose adenomatosa familiar, como adjuvante ao cuidado habitual.	23/12/1999	08/06/2012	Avaliação inviabilizada pela troca de detentor e ausência de histórico no bulário da ANVISA. Porém em pesquisa na internet localizada uma bula de 04/08/2008 com essa indicação
------------	--	------------	------------	---

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO APLICADO

1. Qual perfil melhor descreve a instituição que você representa?
 - ☐ Sociedade ou associação de profissionais de saúde
 - ☐ Gestão do sistema de saúde
 - ☐ Regulação de medicamentos
 - ☐ Associação de apoio a pacientes e familiares
 - ☐ Indústria farmacêutica
 - ☐ Outros (especifique): _____
2. Você conhece o processo de aprovação acelerada de medicamentos pelo FDA?
 - ☐ Sim
 - ☐ Não
 - ☐ Parcialmente
3. Na opinião de vocês, qual é a importância da aprovação acelerada de medicamentos para o tratamento de doenças graves, como o câncer?
 - ☐ Muito importante
 - ☐ Importante
 - ☐ Pouco importante
 - ☐ Não é importante
 - ☐ Não sei opinar sobre
4. Vocês acreditam que a aprovação acelerada de medicamentos traz mais

benefícios ou riscos para os pacientes?

- Mais benefícios
- Mais riscos
- Equilíbrio entre benefícios e riscos
- Não sei opinar

5. Como vocês avaliam a confiabilidade dos medicamentos aprovados pela via acelerada do FDA?

- Muito confiáveis
- Confiáveis
- Pouco confiáveis
- Nada confiáveis
- Não sei opinar

6. Como vocês avaliam a disponibilidade de informações, no Brasil, sobre medicamentos aprovados provisoriamente com base em desfechos substitutos e que ainda aguardam estudos confirmatórios para aprovação definitiva?

- Suficiente e acessível
- Insuficiente
- Difícil de acessar
- Não sei opinar

7. Vocês estão cientes de que alguns medicamentos aprovados pela via acelerada do FDA e que tiveram suas indicações revogadas nos EUA continuam

disponíveis no Brasil?

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Não sei opinar

8. Vocês acreditam que os profissionais de saúde são adequadamente informados sobre os riscos e incertezas associados a medicamentos aprovados pela via acelerada?

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Parcialmente
- ☐ Não sei opinar

9. Na opinião de vocês, qual é a principal razão para o atraso na revogação desses medicamentos no Brasil?

- ☐ Falta de atualização das diretrizes regulatórias
- ☐ Dificuldade de acesso a informações atualizadas
- ☐ Interesses econômicos ou políticos
- ☐ Outros (especifique): _____
- ☐ Não sei opinar

10. Vocês acreditam que os profissionais de saúde no Brasil estão cientes do atraso na revogação de medicamentos com indicações já revogadas pelo FDA?

- ☐ Sim

- Não
- Parcialmente
- Não sei opinar

11. Na opinião de vocês, qual é o impacto clínico do atraso na revogação de medicamentos com indicações já revogadas pelo FDA?

- Impacto significativo (riscos elevados para os pacientes)
- Impacto moderado
- Impacto mínimo
- Sem impacto
- Não sei opinar

12. Como vocês avaliam o impacto financeiro para o sistema de saúde brasileiro com o uso de medicamentos que tiveram suas indicações revogadas pelo FDA?

- Impacto significativo (custos elevados sem benefícios comprovados)
- Impacto moderado
- Impacto mínimo
- Sem impacto
- Não sei opinar

13. Como vocês avaliam o equilíbrio entre a necessidade de agilizar o acesso a medicamentos para doenças graves e a obrigação de garantir sua segurança e eficácia?

- Bem equilibrado
- Desequilibrado (prioriza agilidade)

- Desequilibrado (prioriza segurança)
- Não sei opinar

14. Vocês acreditam que os pacientes são adequadamente informados sobre os riscos e incertezas associados a medicamentos aprovados pela via acelerada?

- Sim
- Não
- Parcialmente
- Não sei opinar

15. Vocês acreditam que a aprovação acelerada de medicamentos pode gerar expectativas irreais na sociedade sobre tratamentos inovadores?

- Sim
- Não
- Parcialmente
- Não sei opinar

16. Na opinião de vocês, é ético que um profissional de saúde prescrever medicamentos que tiveram suas aprovações aceleradas revogadas pelo FDA?

- Sim
- Não
- Depende do caso
- Não sei opinar

17. Sua instituição já teve alguma experiência direta ou indireta com medicamentos aprovados pela via acelerada do FDA que tiveram suas

indicações revogadas posteriormente?

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Não sei opinar

18. Caso sim, como você descreveria essa experiência?

- ☐ Positiva
- ☐ Negativa
- ☐ Neutra
- ☐ Não sei opinar

19. Gostaríamos de conhecer sua opinião sobre:

- A aprovação de medicamentos com base em desfechos substitutos;
- As implicações clínicas e éticas relacionadas ao uso desses medicamentos pelos pacientes;
- O impacto do atraso na revogação de medicamentos quando os estudos confirmatórios não demonstram os benefícios clínicos esperados.

20. Você tem alguma sugestão ou comentário adicional sobre o tema da pesquisa?
