

# Desenvolvimento de Novos Fármacos - Estudos Clínicos

Instituto de Ciências Biológicas, Universidade  
Federal do Rio de Janeiro (ICB/UFRJ).

**Luzia Sampaio**

20/02/2025



# Objetivos da Aula

## 1 Compreender as Fases

Explorar as quatro fases principais dos ensaios clínicos (I-IV) e suas respectivas funções no desenvolvimento de medicamentos.

## 2 Descrever Objetivos e Metodologias

Analisar os objetivos e as metodologias específicos de cada fase clínica, desde testes iniciais até monitoramento pós-comercialização.

## 3 Discutir Desafios e Inovações

Abordar inovações recentes, desafios enfrentados e considerações éticas nos ensaios clínicos modernos.

## 4 Analisar Exemplos

Examinar casos de sucesso e insucesso no desenvolvimento de fármacos, com foco em canabinoides.



# Introdução aos Estudos Clínicos: Eficácia e Segurança

## Definição

Ensaio clínico é uma etapa crítica e **obrigatória no desenvolvimento de fármacos**, avaliando segurança e eficácia em humanos.

## Objetivo Geral

Avaliar a **segurança e eficácia** de novos medicamentos em seres **humanos** antes e após sua aprovação para uso geral.

## Importância

Garantem que apenas os compostos **mais seguros e eficazes** sejam disponibilizados no mercado, protegendo a saúde da população.

O desenvolvimento de novos fármacos e a aplicação dos estudos clínicos são empreendimentos complexos e multidisciplinares, que exigem uma abordagem metódica e multiprofissional.

# Histórico aos Estudos Clínicos

1

## 1947 - Código de Nuremberg

Desenvolvido após os horrores dos experimentos nazistas na Segunda Guerra Mundial, o Código de Nuremberg foi pioneiro na introdução de princípios éticos fundamentais para a pesquisa com seres humanos. Ele enfatizou a importância do consentimento informado e da autonomia dos participantes, estabelecendo as bases para a ética em pesquisa clínica.

2

## 1948 - Estreptomicina para Tuberculose

Este foi o primeiro estudo clínico de grandes proporções, marcando um avanço significativo na metodologia de pesquisa clínica. Ele demonstrou a eficácia da streptomicina no tratamento da tuberculose, estabelecendo um modelo para futuros ensaios clínicos em larga escala.

3

## 1950 - Estudos Duplo-Cego

Introduzidos por Harry Gold, os ensaios duplo-cego foram uma inovação metodológica importante para reduzir o viés nos resultados dos estudos clínicos. Ao garantir que nem os participantes nem os pesquisadores soubessem quem recebia o tratamento ativo ou o placebo, essa abordagem aumentou a precisão e a credibilidade dos resultados.

4

## 1962 - Desastre da Talidomida

O uso da talidomida por mulheres grávidas, resultando em má formação congênita, destacou a necessidade urgente de rigor nos ensaios rigor nos ensaios clínicos. Este desastre levou a uma reformulação das normas regulatórias, enfatizando a importância de comprovar a segurança e eficácia dos medicamentos antes de sua comercialização.

# Histórico aos Estudos Clínicos

5

## 1964 - Declaração de Helsinque

Como complemento ao Código de Nuremberg, a Declaração de Helsinque reforçou a relação ética entre pesquisadores e participantes, estabelecendo diretrizes para a pesquisa com seres humanos que continuam a influenciar as práticas éticas globais.

6

## 1996 - Boas Práticas Clínicas (ICH)

A discussão promovida pela Conferência Internacional de Harmonização (ICH) e a Resolução 196/96 no Brasil foram fundamentais para estabelecer padrões éticos e científicos para a condução de estudos clínicos. Isso levou ao surgimento de Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), que garantem que as pesquisas sejam conduzidas de forma ética e segura.

7

## 1999 - Criação da ANVISA

A Lei 9782, que estabeleceu a ANVISA, foi um passo crucial para a regulação da pesquisa clínica no Brasil. A agência é responsável por garantir que os medicamentos sejam seguros e eficazes, monitorando a segurança dos fármacos após sua aprovação.

# Conceitos Básicos e Etapas dos Estudos Clínicos



## Ética e Boas Práticas

Diretrizes para o planejamento, execução, registro e relatório desses estudos, assegurando a qualidade e integridade dos dados coletados.



## Regulamentação

### RDC 945, 2024

Dispõe sobre as diretrizes e procedimentos para a realização de ensaios clínicos no país visando a a posterior concessão de registro de medicamentos.



## Protocolos

Dossiê de Desenvolvimento  
Desenvolvimento Clínico de de  
Medicamento (DDCM);  
Protocolo Clínico Aprovado  
Aprovado pelo CEP; Termo de  
de Consentimento Livre e  
Esclarecido (TCLE); Termo de  
de Assentimento Livre e  
Esclarecido (TALE)



## Randomização

Distribuição aleatória dos participantes entre grupos de grupos de tratamento e controle para minimizar vieses.



## Controle

Uso de grupos de controle, controle, frequentemente com placebo, para comparação direta dos efeitos do novo fármaco.

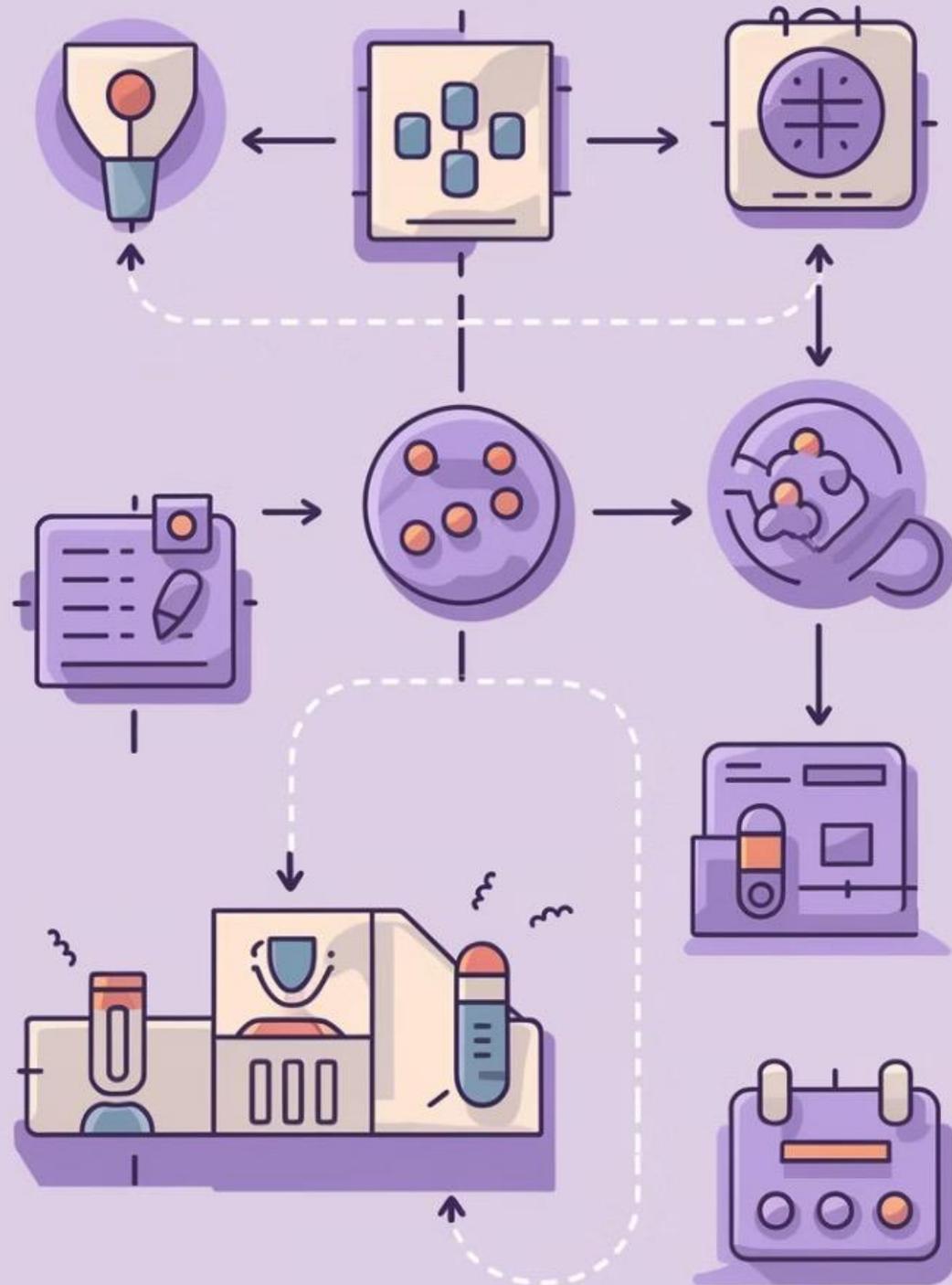


## Cegamento

Participantes e, às vezes, pesquisadores desconhecem quem recebe o tratamento ativo ou placebo, reduzindo o viés de observação.



# Conceitos Básicos e Etapas dos Estudos Clínicos



## 1 Fase I

Avalia segurança e dose em voluntários saudáveis (20-80). Estuda a farmacocinética do fármaco.

## 2 Fase II

Amplia o número de participantes e inclui pacientes com a condição a ser tratada. Concentra-se na eficácia e segurança.

## 3 Fase III

Valida eficácia e segurança em um número maior e diverso de participantes. Essencial para aprovação regulatória.

## 4 Fase IV

Monitora segurança e eficácia a longo prazo após a comercialização. Identifica efeitos adversos raros e novas aplicações de medicamentos registrados.



# Elaboração da Pergunta de Pesquisa

## População (P)

Qual a população de interesse? Características demográficas, clínicas.

## Intervenção (I)

Qual produto será testado e para qual indicação?

## Controle (C)

O que será comparado ao produto investigacional?

## Desfecho (D)

Qual o efeito/benefício esperado do produto investigacional?

**Exemplo: "Qual o impacto da prática regular de ioga (I) em comparação com a ausência de atividade física regular (C) na redução dos níveis de glicose no sangue (D) em adultos com diabetes tipo 2 (P)?"**

# Estudos Clínicos de Fase I

1

## Objetivo

Avaliar a **segurança e a farmacocinética** em humanos, determinando a **dose máxima tolerada**.

2

## Participantes

Pequeno grupo de 20 a 80 voluntários saudáveis ou, em casos específicos, pacientes (doenças raras ou urgências médicas e pandemias).

3

## Foco

Segurança, tolerabilidade e farmacocinética do **novo fármaco**.

4

## Duração

Geralmente de curta duração, variando de alguns dias a semanas.



# Detalhes da Fase I

1

## Escalonamento de Dose e Tolerância

Grupos de voluntários recebem doses crescentes (curva de dose) para para identificar a dose máxima tolerada (DMT).

2

## Monitoramento Rigoroso

Participantes são monitorados de perto, durante o tempo do estudo, para estudo, para detectar qualquer sinal de toxicidade e ajustar as doses doses conforme necessário.

3

## Estudos Farmacocinéticos

Estabelece a base de segurança e compreensão inicial do comportamento comportamento do fármaco no corpo humano. Como o medicamento é medicamento é absorvido, distribuído, metabolizado e excretado pelo pelo corpo.

4

## Estudos Farmacodinâmicos

Podem incluir estudos preliminares para observar os efeitos biológicos do biológicos do fármaco, desde que previamente justificado.

# Estudos Clínicos de Fase II

1

## Objetivo

Avaliar a **eficácia e continuar a avaliação de segurança em um grupo maior de pacientes**. Estabelecendo assim a eficácia assim a eficácia terapêutica do fármaco.

2

## Participantes

**Pacientes** com a condição alvo, geralmente algumas dezenas a centenas.

3

## Foco

Determinar uma **eficácia preliminar, a dosagem ideal e a segurança** continuada durante o tratamento.

4

## Duração

Pode durar de vários meses a dois anos.



## Detalhes da Fase II

### Fase IIa

Concentra-se na **dosagem e tolerabilidade** do fármaco, buscando determinar a dose ideal que equilibra eficácia e segurança.

### Fase IIb

Avalia a **eficácia do tratamento** em uma população maior de pacientes.

### Determinação da dose ideal

É um ponto crucial, pois doses inadequadas podem levar a resultados ineficazes ou um aumento dos efeitos adversos.

Os **estudos de dose-resposta** identificam a dose que proporciona o melhor equilíbrio entre eficácia e segurança.

### Desenho do Estudo

Frequentemente são ensaios controlados e randomizados, podendo ser cegos ou duplo-cegos para minimizar vieses.

Os resultados desta fase determinam se o fármaco pode avançar para a Fase III.

# Estudos Clínicos de Fase III

## Objetivo

1

Confirmar **eficácia** e monitorar **efeitos adversos** em uma **população maior e mais diversificada**.

2

## Participantes

Grandes grupos de pacientes, geralmente podendo atingir centenas a milhares. Que estão em **diferentes centros de pesquisa**.

## Foco

3

Eficácia farmacoterapêutica comprovada, segurança a longo prazo e comparação com tratamentos existentes.

4

## Duração

Pode durar de um a quatro **anos**.

# Detalhes da Fase III

## 1 Ensaio Multicêntrico

Conduzidos em múltiplos centros de pesquisa, frequentemente em diferentes países. Para uma garantia de diversidade e atingimento de uma grande número de participantes.

## 2 Randomizados e Controlados

**Ensaio Randomizado Controlado (RCT)** proporcionam um alto nível de nível de rigor científico. O uso de um grupo placebo, ou de controle ativo, permite comparações diretas dos efeitos do fármaco, estabelecendo um padrão de referência (padrão ouro)

## 3 Duplo-Cego

Nem participantes nem pesquisadores sabem quem recebe o tratamento ativo ou placebo. Dessa forma, minimizando vieses e aumentando a credibilidade dos resultados.

## 4 Aprovação Regulatória

Resultados são cruciais para obter **aprovação das agências reguladoras** para comercialização.



# Desafios Éticos Complementares

## Uso de Placebo

Impede que alguns recebam tratamento potencialmente benéfico. benéfico.

## Estudos Cross-Over

Permite que todos os participantes eventualmente recebem o fármaco em algum ponto do estudo.

## Rescue Medication

Garante a administração de tratamento tratamento padrão caso a condição do condição do paciente se agrave. Ou Ou ainda, caso o fármaco em teste tenha apresentado um eficácia superior, ele pode ser administrado administrado nesse paciente.

# Estudos Clínicos de Fase IV

## Objetivo

Monitorar a segurança a **longo prazo** e eficácia **pós-comercialização**. Complementa as informações obtidas nas fases anteriores,

1

2

## Foco

**Efeitos adversos raros ou inesperados**, uso a longo prazo longo prazo em populações diversas, **interações medicamentosas** e reposicionamento e novas de **indicações farmacoterapêuticas**.

3

4

## Participantes

População geral usando o medicamento após aprovação. aprovação. Enquadramento de **Mundo Real**, onde os os pacientes podem ter comorbidades e estar em tratamentos concomitantes, fornecendo uma compreensão mais abrangente do impacto do medicamento na prática clínica diária.

## Duração

**Contínua** após a comercialização do medicamento.

# Detalhes da Fase IV

## Estudos Observacionais

Coletam dados de pacientes usando o medicamento como parte do tratamento habitual. São menos controlados do que os RCTs, mas oferecem *insights* valiosos sobre o uso do medicamento em larga escala.

## Farmacovigilância

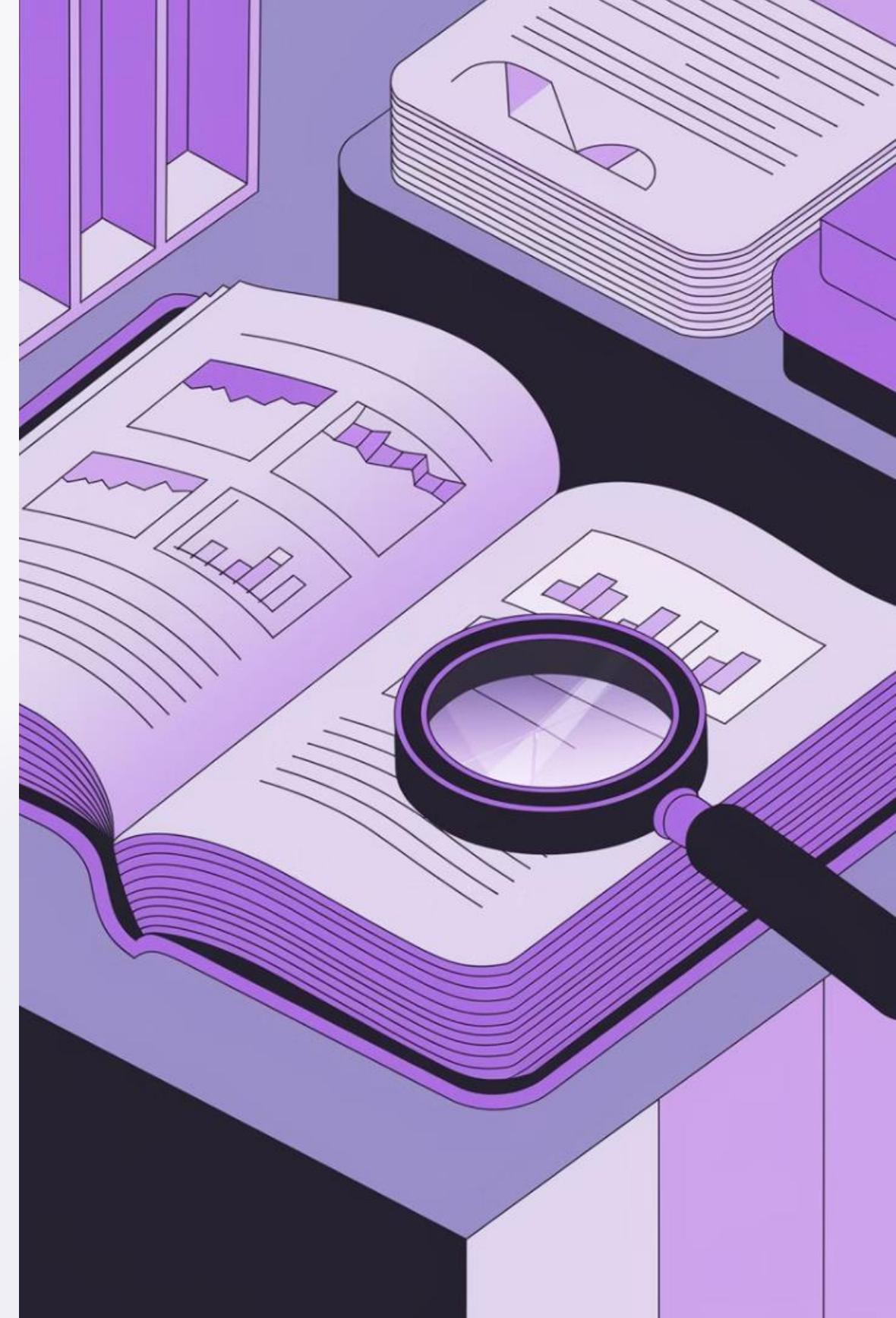
Monitoramento contínuo dos efeitos do medicamento e identificação de novos efeitos adversos. Sendo de responsabilidade dos laboratórios e das agências regulatórias.

## Estudos de Farmacoepidemiologia

Utilizam dados de registros clínicos e de seguros de saúde para avaliar segurança e eficácia em grandes populações.

## Evidências do Mundo Real

Fornecem uma compreensão mais abrangente do impacto dos medicamentos, incluindo uma variedade de pacientes, refletindo a diversidade da população em termos de idade, gênero, etnia e condições de saúde.



# Evidências do Mundo Real - ( Real World Evidence - RWE)

## 1 Aprimoramento de Diretrizes Clínicas

As evidências coletadas podem informar atualizações nas diretrizes de tratamento, auxiliando os profissionais de saúde na tomada de decisões.

## 3 Substituir Ensaios de Fase III

Há um crescente interesse em explorar como RWE pode complementar ou, em alguns casos, substituir ensaios de Fase III, especialmente em situações onde ensaios controlados são inviáveis ou antiéticos.

## 2 Considerações e Limitações

Embora RWE ofereça vantagens em termos de custo e aplicabilidade, ele também apresenta desafios, como a variabilidade na qualidade dos dados, vieses de seleção, e a necessidade de métodos analíticos robustos para garantir a validade dos resultados.

## 4 Inovação e Regulamentação

As agências reguladoras, como a FDA, EMA e ANVISA, estão desenvolvendo diretrizes para a incorporação de RWE no processo de aprovação de medicamentos, incentivando abordagens inovadoras na pesquisa clínica.

# Pirâmide de Evidências em Pesquisa Clínica

A hierarquia de evidências em pesquisa clínica organiza os estudos de acordo com o nível de rigor metodológico e o risco de risco de viés.

No **topo da pirâmide**, estudos com maior qualidade metodológica, como metanálises e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, fornecem as **evidências mais robustas e confiáveis**.

À medida que descemos na pirâmide, os estudos se tornam menos rigorosos e **mais suscetíveis a vieses**, como estudos observacionais e relatos de caso.



# Pirâmide de Evidências em Pesquisa Clínica

## Estudos Observacionais

Esses estudos **observam padrões e associações em populações** sem intervenção direta.

- Estudo de Coorte: Acompanhamento de um grupo ao longo do tempo para analisar relações causais.
- Estudo de Caso-Controle: Comparação de grupos com e sem o desfecho para identificar fatores de risco.
- Estudo Transversal: Medição de fatores de exposição e desfecho simultaneamente.



# Pirâmide de Evidências em Pesquisa Clínica

## Estudos Intervencionistas

Estudos que **testam a eficácia de intervenções específicas, como medicamentos ou tratamentos.**

- Ensaio Randomizado Controlado (RCT) : O padrão-ouro dos estudos clínicos, com randomização de participantes em grupos de intervenção e controle.
  - Randomização dos participantes
  - Controle rigoroso das variáveis
  - Possibilidade de cegamento
  - Menor risco de vieses



# Inovações em Ensaios Clínicos



## Desenhos Adaptativos

Permitem **ajustes no protocolo do ensaio** com base em análises interinas dos dados, aumentando a eficiência e potencialmente reduzindo tempo e custos.



## Ensaios Clínicos Clínicos Virtuais Virtuais

Utilizam plataformas digitais para recrutamento, monitoramento de dados e comunicação com participantes, aumentando **acesso, conveniência e adesão dos participantes**.



## Tecnologia Vestível

Dispositivos vestíveis para monitoramento remoto de sinais vitais, permitindo **coleta de dados contínua e em tempo real**.



# Desafios nos Ensaio Clínicos

## Recrutamento de Participantes

Dificuldades em encontrar voluntários adequados, especialmente para doenças raras ou condições específicas. Encontrar um número suficiente de participantes que atendam aos critérios de inclusão pode ser um desafio significativo. O abandono ou morte dos participantes ao longo do estudo é uma preocupação recorrente.

## Considerações Éticas

Garantir o consentimento informado e a proteção dos participantes. Considerações especiais devem ser feitas ao incluir populações vulneráveis, como crianças, idosos ou indivíduos com incapacidades cognitivas, assegurando que sua participação seja justificada e que medidas adicionais de proteção sejam implementadas.

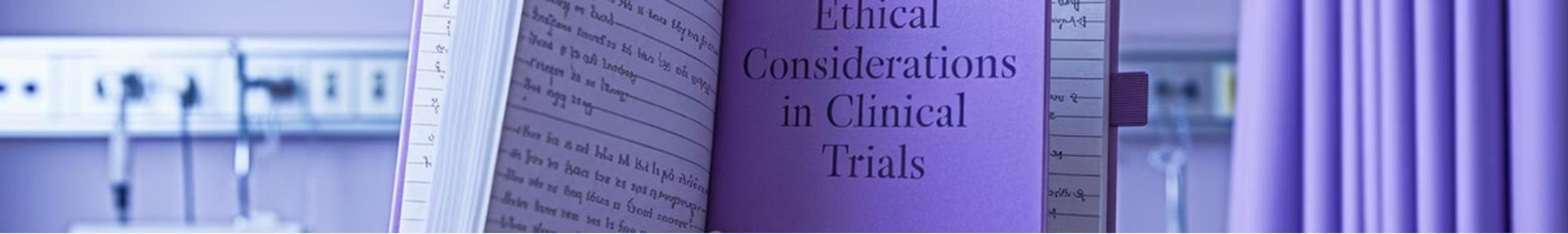
## Gestão de Dados

A segurança dos dados e a privacidade dos participantes são preocupações primordiais. A infraestrutura tecnológica deve ser robusta para garantir a integridade dos dados e a conformidade regulatória.

## Custos Elevados

Altos custos associados à condução de ensaios clínicos, sobretudo RCTs, pode impactar diretamente o custo do medicamento e a sua futura inclusão em protocolos de tratamento.





# Considerações Éticas em Ensaio Clínicos

## 1 Consentimento Informado

É um processo contínuo que envolve informar os participantes sobre todos os aspectos relevantes do estudo antes e durante a sua participação. É um direito fundamental que assegura que os participantes tomem decisões informadas sobre sua participação.

## 3 Confidencialidade e Acompanhamento

Proteger rigorosamente a privacidade e os dados pessoais dos pessoais dos participantes do estudo.

Os estudos devem ser submetidos a revisões contínuas por comitês de ética para garantir que as práticas de pesquisa permaneçam éticas e seguras ao longo do tempo.

## 2 Proteção dos Participantes

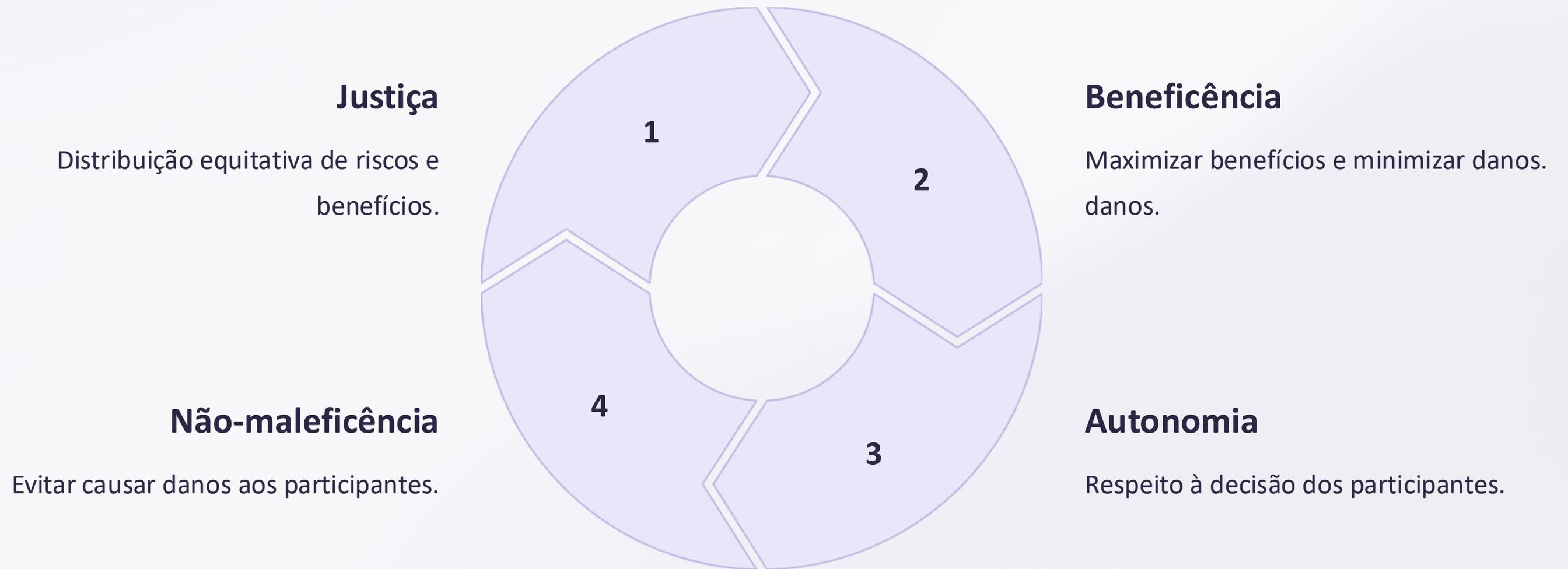
Os ensaios clínicos devem incluir um plano de monitoramento de monitoramento de segurança que identifique e responda rapidamente os eventos adversos. Isso pode envolver a criação de criação de um comitê de monitoramento de dados e segurança segurança

Implementar medidas de segurança para minimizar riscos e monitorar continuamente a segurança dos participantes durante o estudo.

## 4 Equidade na Seleção

Assegurar que a seleção de participantes seja justa e representativa, evitando discriminação. Centros com atendimento público e privado são importantes.

# Ética em Pesquisa: Princípios Fundamentais



# Exemplos em Pesquisa Clínica

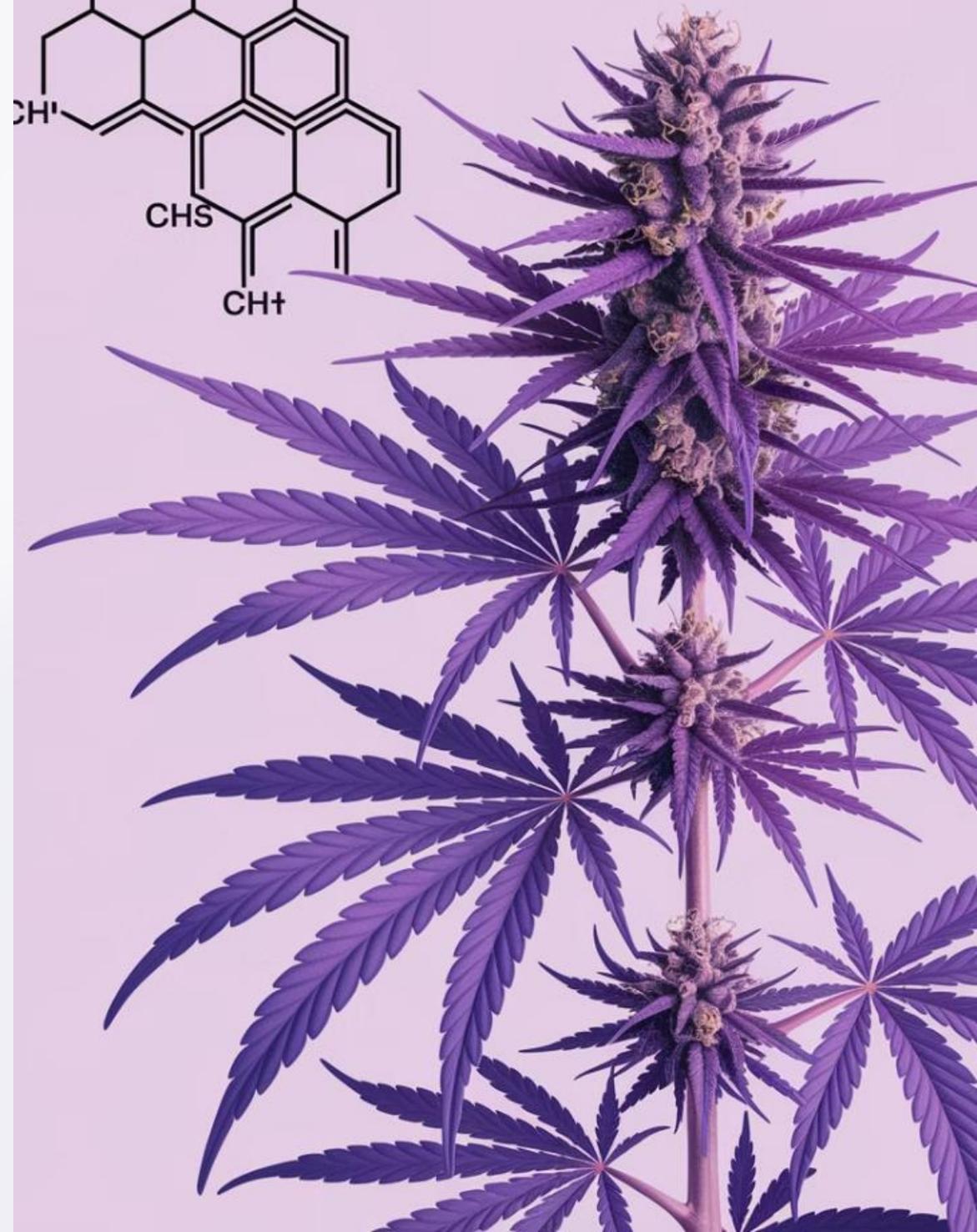
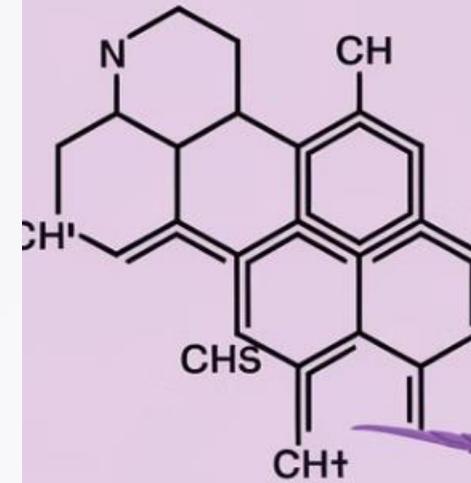
Examinar casos de sucesso e insucesso no desenvolvimento de fármacos, com **foco em canabinoides**.

## Definição

Canabinoides são moléculas com estruturas químicas únicas e **atividade canabimimética**, atuando sobre receptores canabinoides (CB1, CB2).

## Aplicação

Abrange substâncias capazes de interagir com **elementos do sistema endocanabinoide (receptores e enzimas)**, incluindo moléculas isoladas, produtos derivados da Cannabis, Cannabis, fitomedicamentos e medicamentos aprovados.



# Canabinoides: Tipos de Canabinoides

## Endocanabinoides

Moléculas endógenas de origem animal. Interagem com o Sistema endocanabinoide.

## Fitocanabinoides

Extraídos da *Cannabis sativa*. Possuem estruturas únicas e atividade canabimimética.

## Canabinoides Sintéticos

Compostos produzidos sinteticamente. Podem ser análogos dos fitocanabinoides.

# Casos de sucesso: Canabidiol (CBD) para Epilepsia Refratária

## Eficácia do CBD

Revisões sistemáticas abrangendo publicações de 1970 a 2015, haviam identificado vários estudos pré-clínicos clínicos que exploraram os efeitos do CBD em modelos de convulsões, além de poucos estudos clínicos que indicaram ausência de efeitos colaterais graves e alguma eficácia, embora sem conclusões definitivas devido ao tamanho reduzido das amostras.

## Mecanismos de Ação

Atua em múltiplos alvos no sistema nervoso. Modula a atividade neuronal e reduz a excitabilidade cerebral.

CBD é um modulador alostérico negativo negativo de CB1, além de possuir diferentes alvos como canais de cálcio e cálcio e sódio, enzimas endocanabinoides, endocanabinoides, e receptores órfãos órfãos como o GPR55.





## Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial

Orrin Devinsky\*, Eric Marsh\*, Daniel Friedman\*, Elizabeth Thiele, Linda Laux, Joseph Sullivan, Ian Miller, Robert Flamini, Angus Wilfong, Francis Filloux, Matthew Wong, Nicole Tilton, Patricia Bruno, Judith Bluvstein, Julie Hedlund, Rebecca Kamens, Jane Maclean, Srishti Nangia, Nilika Shah Singhal, Carey A Wilson, Anup Patel, Maria Roberta Cilio

### Summary

**Background** Almost a third of patients with epilepsy have a treatment-resistant form, which is associated with severe morbidity and increased mortality. Cannabis-based treatments for epilepsy have generated much interest, but scientific data are scarce. We aimed to establish whether addition of cannabidiol to existing anti-epileptic regimens would be safe, tolerated, and efficacious in children and young adults with treatment-resistant epilepsy.

**Methods** In this open-label trial, patients (aged 1–30 years) with severe, intractable, childhood-onset, treatment-resistant epilepsy, who were receiving stable doses of antiepileptic drugs before study entry, were enrolled in an expanded-access programme at 11 epilepsy centres across the USA. Patients were given oral cannabidiol at 2–5 mg/kg per day, up-titrated until intolerance or to a maximum dose of 25 mg/kg or 50 mg/kg per day (dependent on study site). The primary objective was to establish the safety and tolerability of cannabidiol and the primary efficacy endpoint was median percentage change in the mean monthly frequency of motor seizures at 12 weeks. The efficacy analysis was by modified intention to treat. Comparisons of the percentage change in frequency of motor seizures were done with a Mann-Whitney *U* test.

**Results** Between Jan 15, 2014, and Jan 15, 2015, 214 patients were enrolled; 162 (76%) patients who had at least 12 weeks of follow-up after the first dose of cannabidiol were included in the safety and tolerability analysis, and 137 (64%) patients were included in the efficacy analysis. In the safety group, 33 (20%) patients had Dravet syndrome and 31 (19%) patients had Lennox-Gastaut syndrome. The remaining patients had intractable epilepsies of different causes and type. Adverse events were reported in 128 (79%) of the 162 patients within the safety group. Adverse events reported in more than 10% of patients were somnolence (*n*=41 [25%]), decreased appetite (*n*=31 [19%]), diarrhoea (*n*=31 [19%]), fatigue (*n*=21 [13%]), and convulsion (*n*=18 [11%]). Five (3%) patients discontinued treatment because of an adverse event. Serious adverse events were reported in 48 (30%) patients, including one death—a sudden unexpected death in epilepsy regarded as unrelated to study drug. 20 (12%) patients had severe adverse events possibly related to cannabidiol use, the most common of which was status epilepticus (*n*=9 [6%]). The median monthly frequency of motor seizures was 30.0 (IQR 11.0–96.0) at baseline and 15.8 (5.6–57.6) over the 12 week treatment period. The median reduction in monthly motor seizures was 36.5% (IQR 0–64.7).

**Interpretation** Our findings suggest that cannabidiol might reduce seizure frequency and might have an adequate safety profile in children and young adults with highly treatment-resistant epilepsy. Randomised controlled trials are warranted to characterise the safety profile and true efficacy of this compound.

**Funding** GW Pharmaceuticals, Epilepsy Therapy Project of the Epilepsy Foundation, Finding A Cure for Epilepsy and Seizures.

# Este estudo avaliou a segurança e eficácia do canabidiol como terapia complementar em pacientes com epilepsia resistente ao tratamento. Um estudo de intervenção aberto, sem placebo (Fase II)

### Dados demográficos

10,5 anos, 51% do sexo feminino e em uso de 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes (mediana)

### Síndromes epilépticas

20% síndrome de Dravet, 19% síndrome de Lennox-Gastaut, 61% outras epilepsias refratárias

# Métodos do estudo



1

## Participantes

214 pacientes com epilepsia resistente ao tratamento, entre 1-30 entre 1-30 anos de idade, foram recrutados em 11 centros de de epilepsia nos EUA.

2

## Tratamento

Os pacientes receberam canabidiol oral (2-5 mg/kg/dia, aumentado até 25-50 mg/kg/dia) como terapia complementar por complementar por 12 semanas.

3

## Avaliação

A frequência de crises epiléticas e efeitos adversos foram foram monitorados. O desfecho primário foi a mudança percentual mediana na frequência mensal de crises motoras. motoras.



# Canabidiol (CBD) para Epilepsia Refratária - Estudo de Fase II

## Resultados em síndromes específicas

### Síndrome de Dravet

Redução mediana de 49,8% nas crises motoras mensais. 50% dos 50% dos pacientes tiveram redução  $\geq 50\%$ . Um paciente ficou livre de crises motoras durante os 3 meses de tratamento.

### Síndrome de Lennox-Gastaut

Redução mediana de 36,8% nas crises motoras. 37% dos pacientes tiveram redução  $\geq 50\%$ . Nenhum paciente ficou livre de crises após 3 meses de tratamento.

# Canabidiol (CBD) para Epilepsia Refratária - Estudo de Fase II

## Resultados de segurança

### 1 Eventos adversos comuns

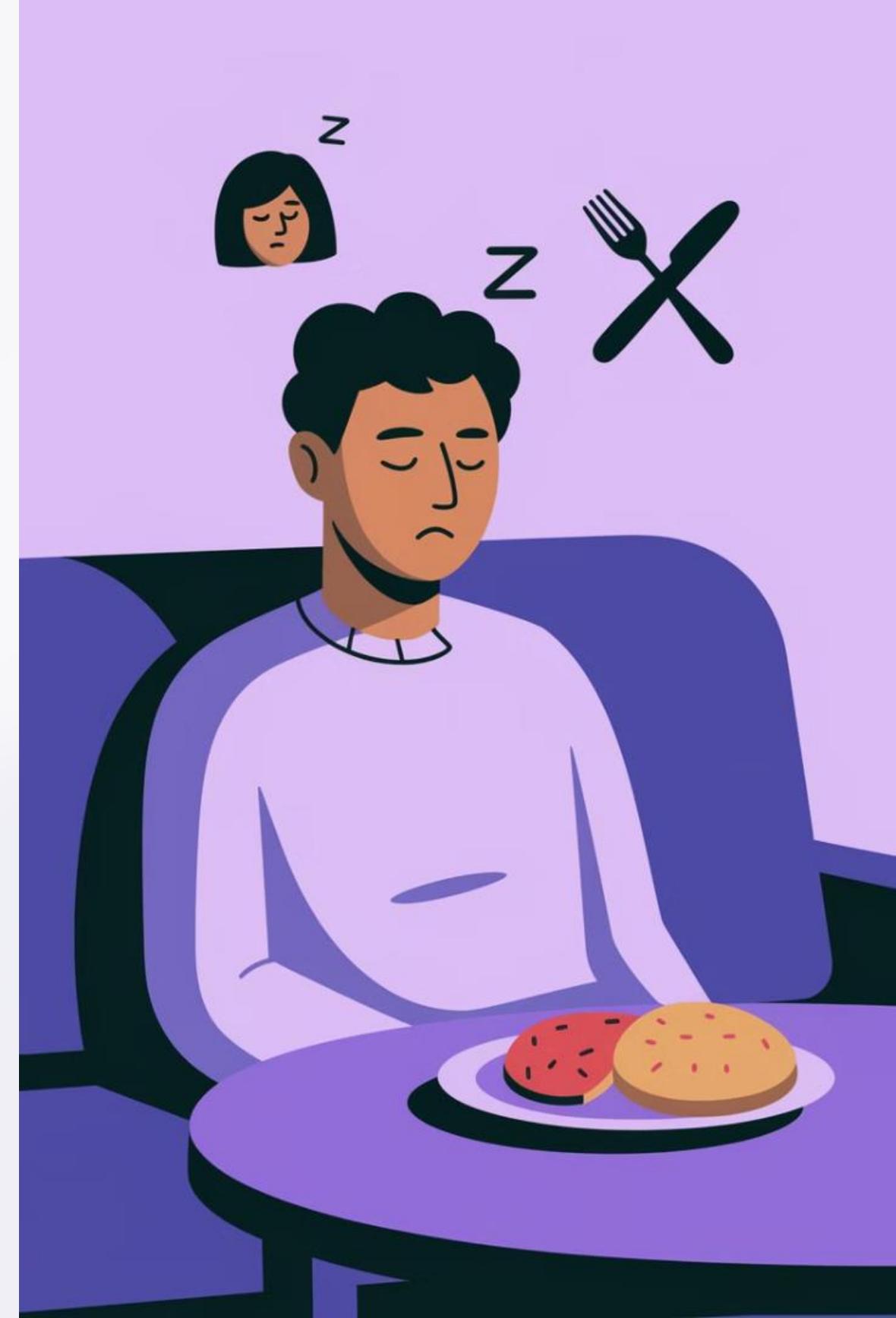
Sonolência (25%), diminuição do apetite (19%), diarreia (19%), fadiga (13%) e convulsões (11%) foram os eventos adversos mais frequentes.

### 2 Eventos adversos graves

30% dos pacientes tiveram eventos adversos graves, incluindo status epilepticus (6%). A maioria foi considerada possivelmente relacionada ao canabidiol.

### 3 Descontinuações

Apenas 3% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos, apesar da alta taxa de eventos adversos graves.



## Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial



Elizabeth A Thiele, Eric D Marsh, Jacqueline A French, Maria Mazurkiewicz-Baldzinska, Selim R Benbadis, Charuta Joshi, Paul D Lyons, Adam Taylor, Claire Roberts, Kenneth Sommerville, on behalf of the GWPCARE4 Study Group\*

### Summary

**Background** Patients with Lennox-Gastaut syndrome, a rare, severe form of epileptic encephalopathy, are frequently treatment resistant to available medications. No controlled studies have investigated the use of cannabidiol for patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. We therefore assessed the efficacy and safety of cannabidiol as an add-on anticonvulsant therapy in this population of patients.

**Methods** In this randomised, double-blind, placebo-controlled trial done at 24 clinical sites in the USA, the Netherlands, and Poland, we investigated the efficacy of cannabidiol as add-on therapy for drop seizures in patients with treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome. Eligible patients (aged 2–55 years) had Lennox-Gastaut syndrome, including a history of slow (<3 Hz) spike-and-wave patterns on electroencephalogram, evidence of more than one type of generalised seizure for at least 6 months, at least two drop seizures per week during the 4-week baseline period, and had not responded to treatment with at least two antiepileptic drugs. Patients were randomly assigned (1:1) using an interactive voice response system, stratified by age group, to receive 20 mg/kg oral cannabidiol daily or matched placebo for 14 weeks. All patients, caregivers, investigators, and individuals assessing data were masked to group assignment. The primary endpoint was percentage change from baseline in monthly frequency of drop seizures during the treatment period, analysed in all patients who received at least one dose of study drug and had post-baseline efficacy data. All randomly assigned patients were included in the safety analyses. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02224690.

**Findings** Between April 28, 2015, and Oct 15, 2015, we randomly assigned 171 patients to receive cannabidiol (n=86) or placebo (n=85). 14 patients in the cannabidiol group and one in the placebo group discontinued study treatment; all randomly assigned patients received at least one dose of study treatment and had post-baseline efficacy data. The median percentage reduction in monthly drop seizure frequency from baseline was 43.9% (IQR –69.6 to –1.9) in the cannabidiol group and 21.8% (IQR –45.7 to 1.7) in the placebo group. The estimated median difference between the treatment groups was –17.21 (95% CI –30.32 to –4.09; p=0.0135) during the 14-week treatment period. Adverse events occurred in 74 (86%) of 86 patients in the cannabidiol group and 59 (69%) of 85 patients in the placebo group; most were mild or moderate. The most common adverse events were diarrhoea, somnolence, pyrexia, decreased appetite, and vomiting. 12 (14%) patients in the cannabidiol group and one (1%) patient in the placebo group withdrew from the study because of adverse events. One patient (1%) died in the cannabidiol group, but this was considered unrelated to treatment.

**Interpretation** Add-on cannabidiol is efficacious for the treatment of patients with drop seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome and is generally well tolerated. The long-term efficacy and safety of cannabidiol is currently being assessed in the open-label extension of this trial.

**Funding** GW Pharmaceuticals.

Published Online  
January 24, 2018  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30136-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30136-3)  
See Online/Comment  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30135-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30135-1)

Este estudo randomizado, duplo-duplo-cego e controlado por placebo avaliou a eficácia e segurança do canabidiol como terapia anticonvulsivante adicional adicional em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut (Fase (Fase III) - Ensaio Randomizado Controlado (RCTs)

# Metodologia do Estudo



1

## Participantes

171 pacientes (2-55 anos) com síndrome de Lennox-Gastaut resistente ao tratamento, tendo pelo menos duas crises duas crises de queda por semana.

2

## Tratamento

Canabidiol oral 20 mg/kg/dia ou placebo por 14 semanas, semanas, adicionado à terapia antiepiléptica existente.

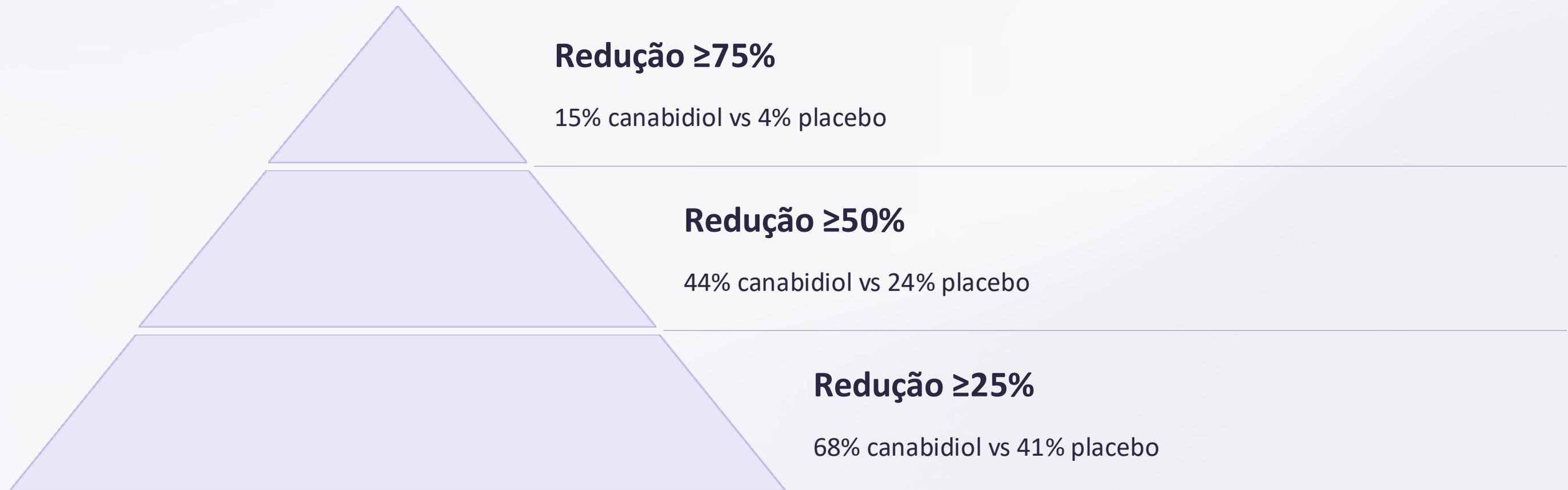
3

## Avaliação

Mudança percentual na frequência mensal de crises de queda queda durante o período de tratamento.

# Canabidiol (CBD) para síndrome de Lennox-Gastaut - Estudo de Fase III

## Resposta ao Tratamento



Significativamente mais pacientes no grupo canabidiol alcançaram reduções de 25% ou mais, 50% ou mais e 75% ou mais na frequência na frequência mensal de crises de queda em comparação com o grupo placebo.

# Perfil de Segurança

## 1 Eventos Adversos Comuns

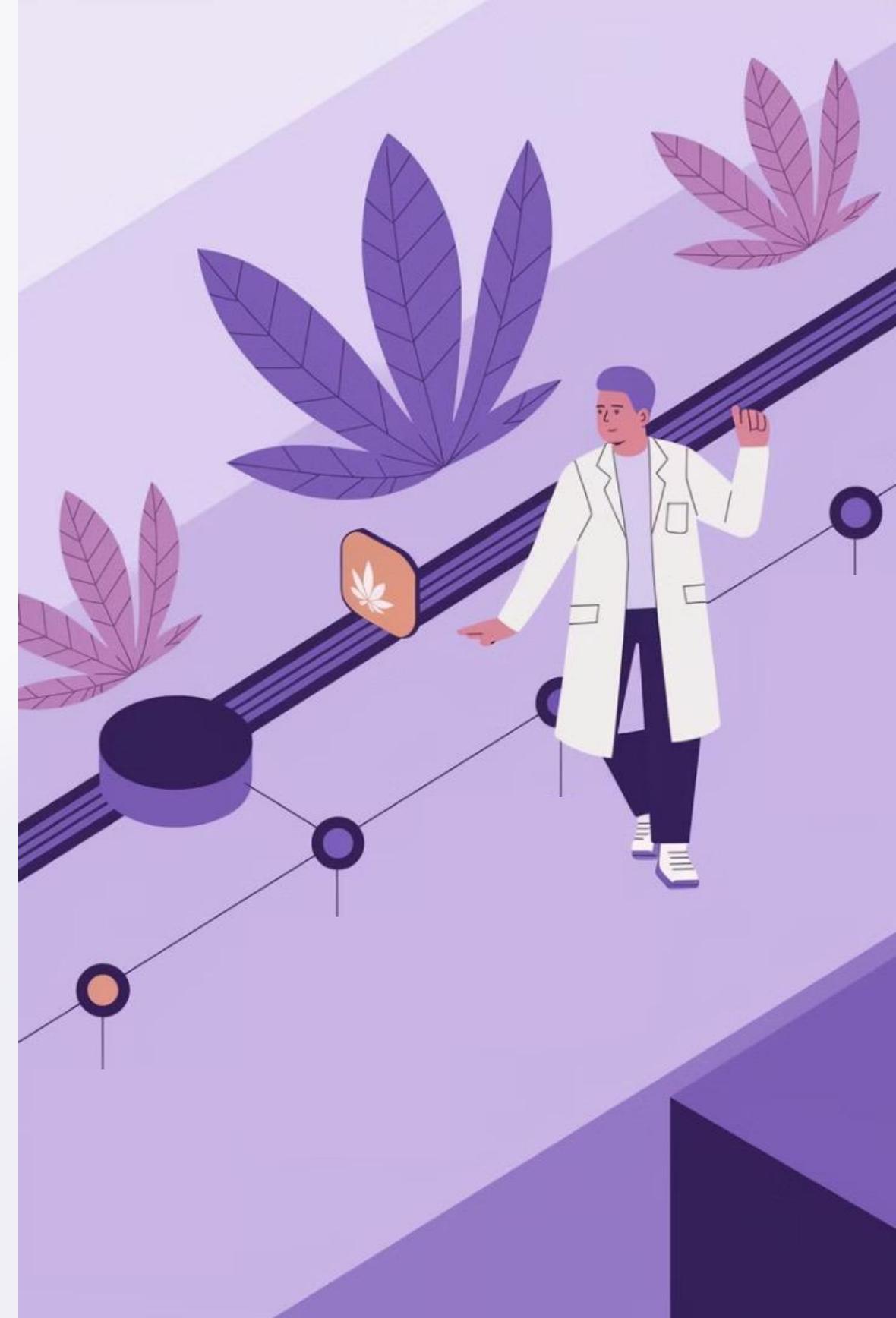
Diarreia, sonolência, febre, diminuição do apetite e vômitos foram mais frequentes frequentes no grupo canabidiol canabidiol

## 3 Descontinuação

12 pacientes (14%) no grupo canabidiol e 1 paciente (1%) no grupo grupo placebo descontinuaram devido a eventos adversos

## 2 Elevações de Enzimas Hepáticas

Observadas em 20 pacientes no grupo canabidiol, 16 dos quais estavam em uso concomitante de valproato



# Casos de insucesso: tratamento para obesidade e dor crônica

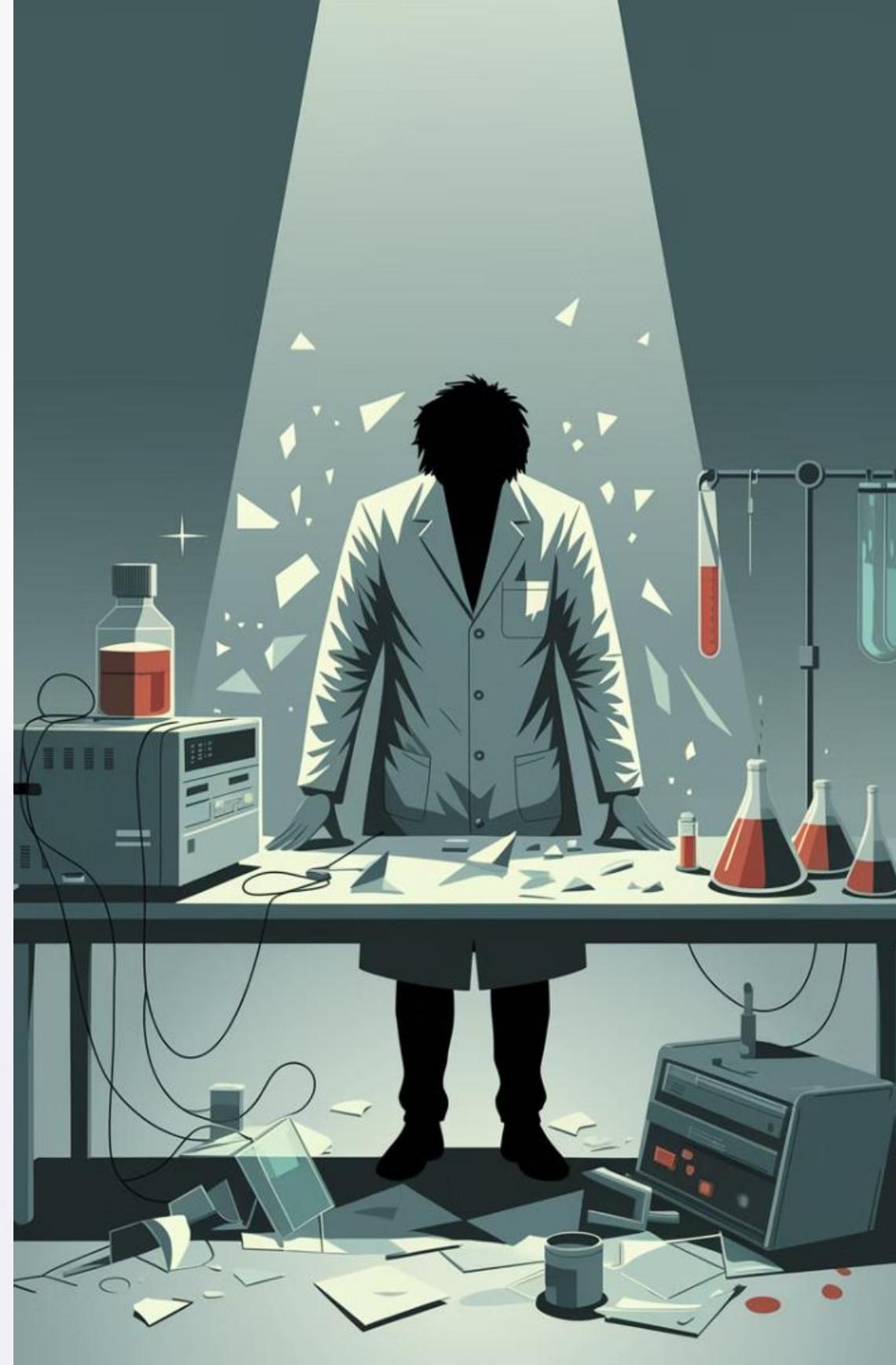
## Rimonabanto

O Rimonabanto foi desenvolvido como um antagonista seletivo do receptor canabinoide CB1, com o objetivo de tratar a obesidade e a disfunção metabólica.

Após ensaios clínicos de Fase III, foi aprovado para comercialização na Europa.

## BIA 10-2474

O BIA 10-2474 foi desenvolvido como um inibidor da enzima FAAH (ácido graxo amida hidrolase), com o potencial de tratar condições como dor crônica e ansiedade, ao aumentar os níveis de endocanabinoides.





# Rimonabanto – Estudos de metanálise e Fase IV

Em ensaios clínicos de fase III, o rimonabanto resultou em uma redução de peso 4,7 kg maior do que o placebo após 1 ano de tratamento. Pacientes tratados com rimonabanto tinham 5 vezes mais chances de alcançar pelo menos 10% de perda de peso em comparação com o placebo.

## 1 Quatro ensaios clínicos randomizados

A meta-análise incluiu quatro estudos do programa RIO (RIO-Europe, RIO-Lipids, RIO-North America e RIO-Diabetes), totalizando 4.105 participantes.

## 2 Duração e dosagem

Os estudos duraram de 12 a 24 meses, com dados detalhados após 1 ano de tratamento. Os participantes receberam 20 mg/dia mg/dia de rimonabanto ou placebo placebo.

# Efeitos na saúde mental

1

## Transtornos de humor depressivo

Pacientes tratados com rimonabanto tiveram 2,5 vezes mais chances de descontinuar o tratamento devido a transtornos de humor depressivo em comparação com o placebo.

2

## Ansiedade

A ansiedade causou descontinuação mais frequente nos grupos rimonabanto do que nos grupos placebo, com uma razão uma razão de chances de 3,0.

3

## Retirada do mercado

O laboratório responsável solicitou a retirada do Rimonabanto do Rimonabanto do mercado europeu e suspendeu o pedido de de aprovação junto ao FDA.



# BIA 10-2474 – Estudo de Fase I

## Incidente em Fase I

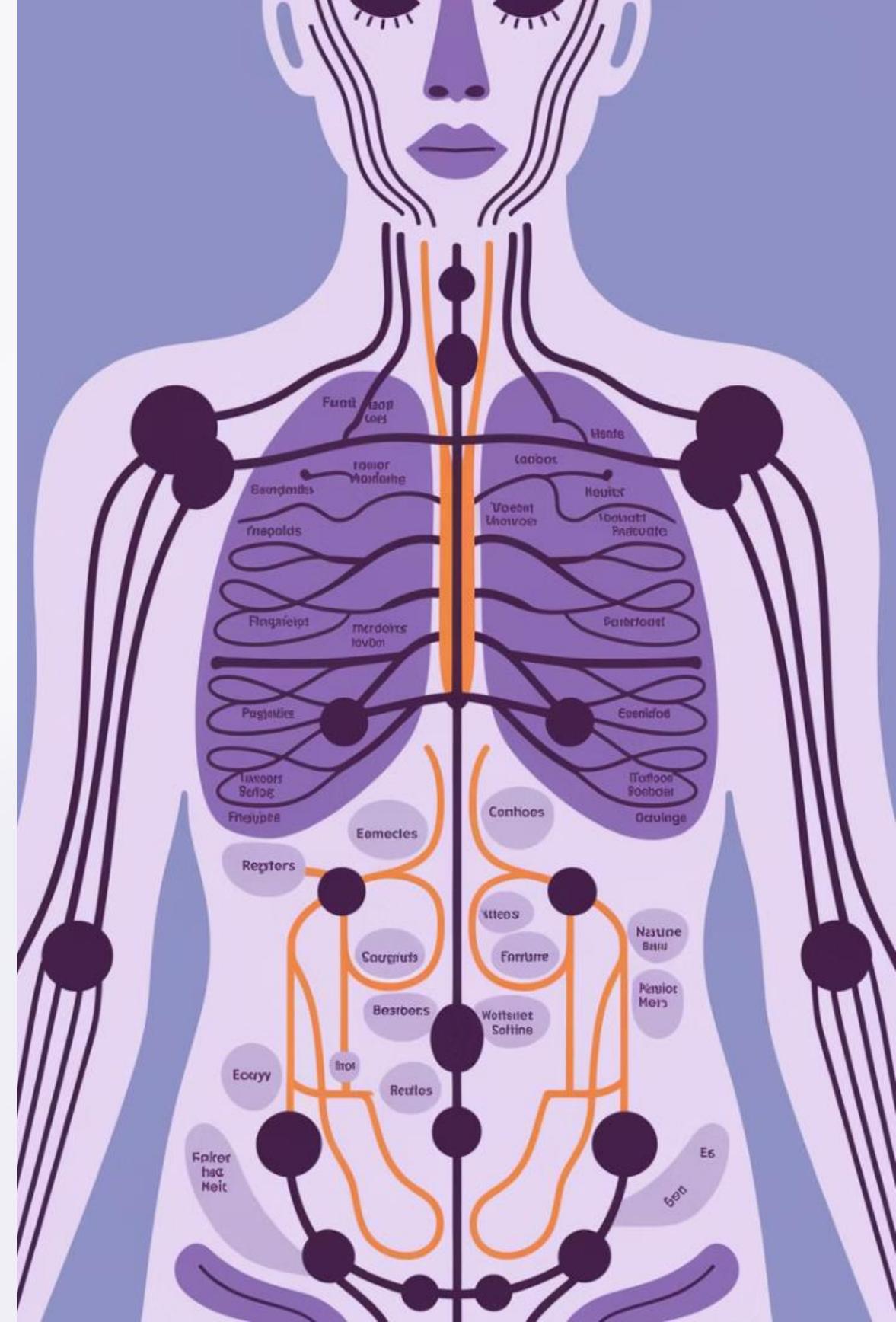
Durante ensaio clínico em Rennes, França, em 2016, um voluntário morreu e outros cinco foram hospitalizados com sintomas neurológicos graves.

## Consequências

Interrupção imediata do estudo e investigação revelando falhas no protocolo e na gestão de riscos.

## Impacto

Levantou preocupações sobre a segurança dos inibidores de FAAH e a translacionalidade de fármacos sintéticos tendo como alvo o Sistema Endocanabinoide.





# Lições Aprendidas com Insucessos

## 1 Avaliação e Monitoramento Rigorosos

Necessidade de avaliação minuciosa da dose máxima tolerada e dos efeitos adversos, especialmente psiquiátricos, durante todas as fases dos ensaios clínicos.

## 3 Protocolos Robustos

Desenvolvimento de protocolos de ensaio clínico mais robustos e gestão de riscos eficaz, em todas as fases clínicas.

## 2 Vigilância Pós-Comercialização

Importância da vigilância contínua após a introdução do medicamento no mercado para identificar riscos não detectados anteriormente.

## 4 Transparência

Necessidade de maior transparência e comunicação clara entre desenvolvedores de fármacos, reguladores e participantes dos estudos.

# Inovação Regulatória: RDC 327 da ANVISA

1

## Publicação

Resolução da Diretoria Colegiada – RDC 327 publicada em 9 de dezembro de 2019 pela ANVISA.

2

## Objetivo

Definir produtos de Cannabis e estabelecer procedimentos para para autorização sanitária, fabricação e comercialização.

3

## Prescrição

Produtos de Cannabis devem ser prescritos quando esgotadas outras opções terapêuticas, com consentimento informado do paciente. paciente.

4

## Inovação

Cria ferramenta para impulsionar pesquisas clínicas com produtos de produtos de Cannabis, exigindo apresentação de resultados de estudo estudo clínico até 5 anos após o início da comercialização do produto de produto de Cannabis, que passará a ser classificado como medicamento. medicamento.



# Conclusões: Importância dos Ensaio Clínicos

## 1 Validação Científica

Ensaio clínicos são essenciais para validar cientificamente novos tratamentos farmacológicos, garantindo segurança e eficácia.

## 2 Avanços Médicos

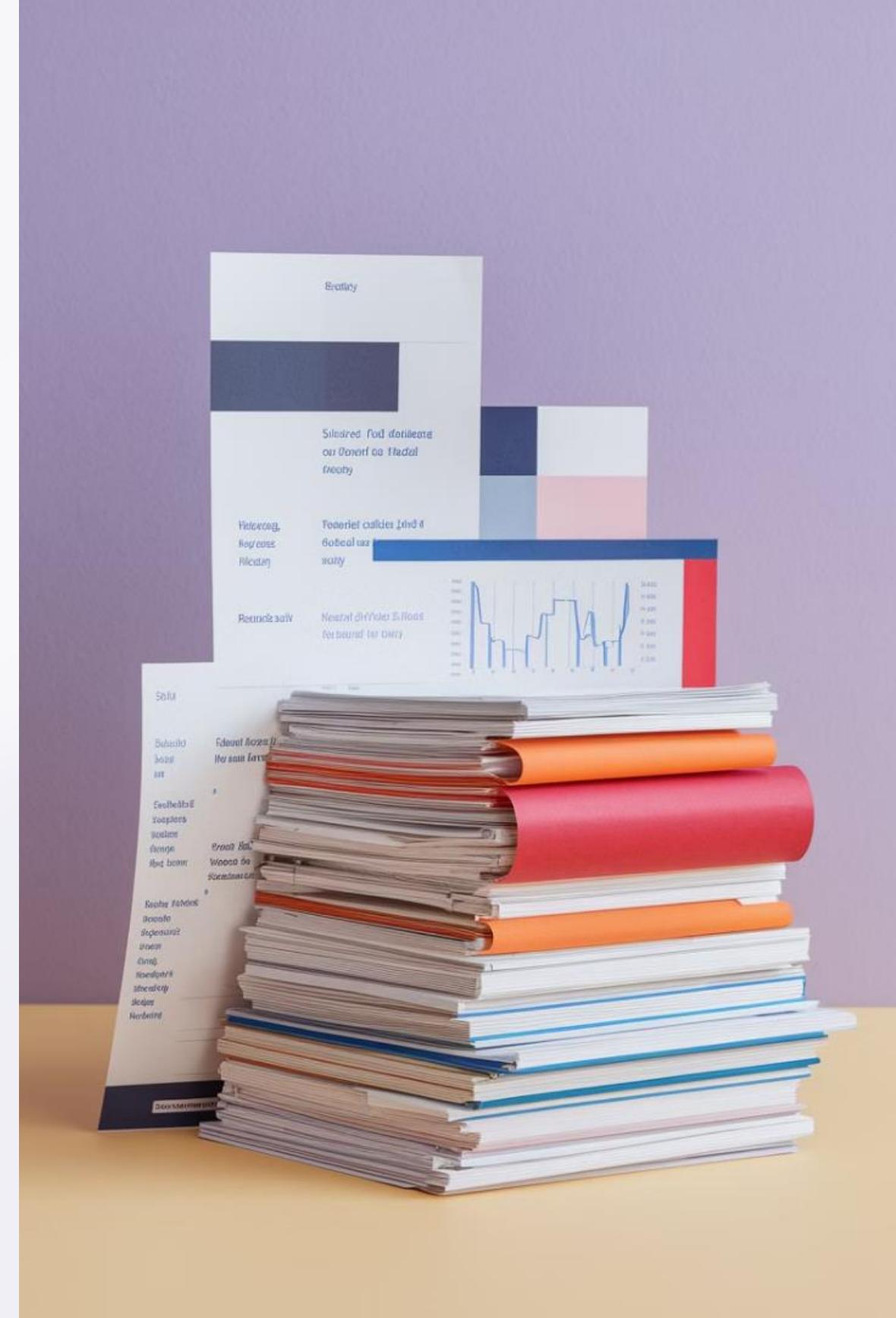
Fundamentais para o desenvolvimento de terapias inovadoras que melhoram a qualidade de vida dos pacientes.

## 3 Conformidade Regulatória

Fornecem dados necessários para aprovação de novos medicamentos por agências reguladoras.

## 4 Confiança Pública

Conduzidos eticamente, ajudam a manter a confiança do público na pesquisa farmacêutica e na segurança dos medicamentos.





# Futuro dos Ensaios Clínicos

1

## Globalização

Expansão de ensaios multinacionais, abordando diversidade populacional e necessidades globais de saúde.

2

## Personalização

Avanço em direção a ensaios mais personalizados, considerando características genéticas e biomarcadores individuais.

3

## Tecnologia

Maior integração de tecnologias digitais, incluindo inteligência artificial e big data na condução e análise de ensaios.

4

## Evidências de Mundo Real

Os dados e evidências de mundo real representam uma fronteira emergente na pesquisa clínica, oferecendo novas oportunidades para melhorar a eficiência e a relevância dos ensaios clínicos. No entanto, é essencial abordar suas limitações e garantir que sejam utilizados de forma rigorosa e ética para apoiar decisões regulatórias e clínicas.

# Como lidar de forma ética e apropriada com a disparidade na disparidade na representação de grupos étnicos em um um estudo clínico?

Ignorar a disparidade para manter a objetividade

Ajustar critérios de inclusão/exclusão para uma alocação mais equitativa

Excluir grupos sub-representados para simplificar a análise

Não é necessário abordar essa questão

# Como lidar de forma ética e apropriada com a disparidade na disparidade na representação de grupos étnicos em um um estudo clínico?

Ajustar critérios de inclusão/exclusão para uma alocação  
mais mais equitativa

# Referências Bibliográficas

1

## Diretrizes Regulatórias

RDC 09/2015; RDC 505/2021; RDC 327/2019; RDC 945/2024

2

## Artigos Científicos

Cortesi M, Fusar-Poli P. Potential therapeutical effects of cannabidiol in children with pharmaco-resistant epilepsy. *Med Hypotheses*. 2007;68(4):920-1. doi: 10.1016/j.mehy.2006.09.030.

Devinsky O, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016 Mar;15(3):270-8. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00379-8.

Thiele EA, et al. GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1085-17;391(10125):1085-1096. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3.

Peck RW, Holstein SA, van der Graaf PH. BIA 10-2474: Some Lessons are Clear but Important Questions Remain Unanswered. *Clin Unanswered. Clin Pharmacol Ther*. 2022 Feb;111(2):343-345. doi: 10.1002/cpt.2495.

Christensen R, et al. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2007 Nov 17;370(9600):1706-13. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61721-8. Murad MH, Asi N, Alsawas M, M,

Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based Med*. 2016 Aug;21(4):125-7. doi: 10.1136/ebmed-2016-110401.

3

## Livros de Referência

Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, fourteenth edition, 2024

4

## Recursos Online

[www.clinicaltrial.org](http://www.clinicaltrial.org)



# Obrigada



**Feedback**

sampaio.lu@biof.ufrj.br