

Análise da Justiça Distributiva no Fornecimento de Medicamentos após Estudos Clínicos no Brasil

Keyla Liliana Alves de Lima Deucher

**Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Saúde Pública para a obtenção do
título de Mestre em Saúde
Pública.**

**Área de Concentração: Serviços
de Saúde Pública.**

**Orientador: Prof. Dr. Paulo
Antonio de Carvalho Fortes**

**São Paulo
2009**



É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese/dissertação.

Agradecimentos

Ao meu amado marido, por seu apoio e paciência incondicionais.

À minha mãe, por seu incentivo e preocupações sempre presentes.

Ao meu pai, pela presença e orgulho que sempre demonstrou por mim.

Ao meu querido irmão, que até das menores maneiras sempre me ajudou nas dificuldades.

Ao querido professor Paulo Fortes, que me ensinou lições de vida dentro e fora das salas de aula.

Aos meus amigos, pelo apoio, auxílio e interesse no projeto.

Resumo

Introdução – O trabalho contempla o fornecimento da medicação após estudos clínicos no Brasil, indicando as principais fontes de discussão e seus referenciais, observando os diferentes pontos de vista entre o paciente de pesquisa, o laboratório farmacêutico (patrocinador) e o governo brasileiro. **Objetivo** – Discutir e analisar o fornecimento de medicamento pela indústria farmacêutica no Brasil aos sujeitos de pesquisa após o término de estudos clínicos, sob o enfoque do princípio ético da justiça distributiva. **Métodos** - Pesquisa qualitativa e exploratória, utilizando revisão bibliográfica e entrevistas estruturadas com o uso de formulários. Os entrevistados foram profissionais de indústria farmacêutica e de CROs (organizações de pesquisa contratada) que representavam empresas sem escritório no Brasil, com experiência anterior em submissão de dossiês regulatórios de estudos clínicos. Foram realizadas 25 entrevistas, selecionadas por amostragem de conveniência, após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública e consentimento dos entrevistados. A interpretação do material coletado seguiu os procedimentos de análise de conteúdo. **Resultados** - Observou-se que pacientes com doenças graves e risco de vida não são negligenciados, recebendo sempre medicação após o final das pesquisas. As indústrias farmacêuticas sem representação no Brasil têm maior dificuldade de entender a necessidade de fornecimento de medicamento após estudos do que empresas com escritório local, além de muitas indústrias tratarem a questão como meramente administrativa. Adicionalmente, a legislação existente hoje não é suficientemente abrangente para todas as situações de fornecimento de medicamento após estudo. Observou-se que a CONEP exige que o paciente tenha benefício direto com a pesquisa e mantém postura irredutível perante a requisição de fornecimento pós estudo, independentemente do tipo e pesquisa e necessidade dos pacientes, gerando questionamentos referentes à indução indevida na aceitação do paciente em entrar no estudo. Tanto a CONEP quanto as indústrias farmacêuticas projetam no médico o ator decisivo no fornecimento de medicamento pós pesquisa. Pôde-se observar ainda o posicionamento de entidades governamentais contra o Serviço Público de Saúde ser onerado por pesquisas privadas. **Conclusão:** O princípio ético de justiça prevalente é atender às pessoas conforme as suas necessidades, não as deixando ao sabor das leis do livre mercado e não restringindo o atendimento somente às pessoas mais desfavorecidas, apesar da condição de desfavorecimento social da maior parte dos sujeitos de pesquisa, SUS-dependentes. Foi visto que o fornecimento de medicação após o término das pesquisas está longe de ter unanimidade de opiniões entre médicos, entidades regulatórias e indústria farmacêutica, porém as resoluções e orientações Brasileiras e internacionais não deixam dúvidas quanto à real necessidade de manter os benefícios das pesquisas aos sujeitos. Porém, o requisito de disponibilização razoável como fornecimento de medicação pós estudo pode ser restrito ou mesmo fraco. Ele oferece a garantia de um benefício, porém não necessariamente um benefício justo, além de não garantir que o sujeito de pesquisa não seja explorado.

Palavras Chave: Justiça distributiva, fornecimento de medicamento após estudo.

Abstract

Introduction – This work approaches the post study medication supply in Brazil, indicating the main sources of debate and their referential, observing the different points of view among the research patient, pharmaceutical industry (the sponsor) and the Brazilian government. **Objective** – To discuss and analyze the post study medication supply by the pharmaceutical industry in Brazil to research subjects, focusing on the ethical principle of the distributive justice. **Methods** – Qualitative and exploratory research using bibliographic revision and frame interviews with the use of forms. The researched ones were professionals from the pharmaceutical industry and from Contracted Research Organizations which represented companies with no offices in Brazil. The professionals should have previous experience in regulatory dossier submission for clinical studies. 25 interviews were performed, selected by sample of convenience. The interpretation of the collected material followed the content analyses procedure. **Results** – It was observed that patients with life treating diseases are not neglected. They always receive drug supply after the end of the research. Pharmaceutical industries without representation in Brazil have a bigger difficulty to understand the needs of drug supply after the studies than do the companies with a local office. In addition, many industries treat this matter as a merely administrative one. Also, the current legislation does not have enough support for all post study medicine events. It was observed that CONEP demands the patient to have a direct benefit with the research and stands in a firm position face the requirements of post study medicine supply, no matter the kind of research and patients needs. Thus creating questions regarding the improper induction on the patient's acceptance to enroll in studies. Both CONEP and pharmaceutical industries see the physicians as a decisive agent in the post study drug supply. It was also possible to observe the positioning of governmental entities against the possibility of public health being responsible for possible damages caused by private research. **Conclusion:** The prevalent ethical principle of justice is to assist the people according to their needs, without let them depending on the laws of the market and not restringing the care only to the less fortunate ones (despite the social adverse condition of the biggest part of the individuals involved in the research with were dependents on SUS). It was seen that the post study drug supply is far from being one consensus among the physicians, regulatory entities and pharmaceutical industries opinion, and there is no doubt regarding the necessity to keep the benefit of the research to the subjects. But the requirements for the reasonable disponibilization as the post study drug supply may be restrict or even weak. It offers the warranty of a benefit, but not necessarily a fair benefit. Besides, it does not guarantee that the subject on the research is not going to be explored.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	10
1.1 A Pesquisa Clínica.....	10
1.1.1 As Fases de Pesquisa:.....	11
1.1.2 As Perguntas do Ensaio Clínico	13
1.1.3 Tipos de Controle	14
1.1.4 Uniformidade de Grupos	16
1.1.5 O Cegamento ou Mascaramento	18
1.1.6 Os Ensaio Multicêntricos.....	21
1.2 História da Pesquisa Clínica no Mundo.....	21
1.2.1 Os Desastres	23
1.2.2 Os Marcos Regulatórios Importantes:.....	24
1.2.3 Benefícios Justos - <i>Fair Benefits</i>	27
1.3 A Pesquisa Clínica no Brasil	30
1.4 A CONEP	36
1.4.1 Aprovação Ética do Estudo Clínico no Brasil.....	37
1.5 ANVISA	40
1.5.1 Programa de Acesso Expandido - RDC26/1999:.....	41
1.5.2 Extensão de Estudo Clínico:.....	43
1.5.3 Doação da Medicação	43
2. JUSTIFICATIVA.....	45
3. OBJETIVOS.....	46
4. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	47
4.1 Tipo de pesquisa:	47
4.2 Sujeitos de pesquisa.....	48
4.3 A Coleta de Dados	51
4.4 Referenciais de Análise Teórica	53
4.4.1 A Todas as Pessoas uma Parte Igual	55
4.4.2 A Cada um de Acordo com a sua Necessidade	55
4.4.3 A Cada um de Acordo com as Trocas de Livre Mercado ..	56
4.4.4 A Cada um de Acordo com a Maximização dos Benefícios	56
4.4.5 A Priorização dos Mais Desafortunados	57
5. ANÁLISE DE DADOS	57
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	58
6.1 Idéia Central: Pacientes com doenças graves e risco de vida não são negligenciados.....	58
6.2 Idéia Central: O fornecimento de medicação após estudo no Brasil não é entendido pelas indústrias farmacêuticas sem representação nacional.	60
6.3 Idéia Central: A legislação não é suficientemente abrangente para todas as situações de fornecimento de medicação após estudos. .	63
6.4 Idéia Central: CONEP: inflexível em relação ao fornecimento de medicação após estudo?	72

6.5	Idéia Central: O fornecimento de medicação após estudo visto como questão meramente administrativa pelas indústrias	77
6.6	Idéia Central: O médico como o ator decisivo no fornecimento da medicação após estudo	81
6.7	Idéia Central: As exigências de fornecimento de medicação após estudo como indução indevida.	85
6.8	Idéia Central: A CONEP exige que o paciente tenha benefício direto com o estudo	86
6.9	Idéia Central: O serviço público de saúde onerado por pesquisas privadas.	88
7.	CONCLUSÃO.....	91
8.	REFERÊNCIAS	96
9.	ANEXOS.....	102
9.1	Anexo 1 - Termo de responsabilidade do pesquisador.....	102
9.1.1	Formulário Submetido à Profissionais de Pesquisa Clínica em CRO.....	105
9.1.2	Formulário Submetido a Profissionais de Pesquisa Clínica em Indústria Farmacêutica.	107
9.1.3	Anexo 3 – Aprovação do estudo	109

1. INTRODUÇÃO

1.1 A PESQUISA CLÍNICA

Estudo clínico ou pesquisa clínica consiste em qualquer investigação que utilize humanos com o intuito de descobrir ou verificar efeitos clínicos, farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos de um produto em investigação; e/ou identificar qualquer reação adversa ao mesmo, com o objetivo de mensurar a sua segurança e/ou eficácia¹⁶.

As respostas para novos tratamentos vêm de intensa investigação científica, que abrange estudos em seres humanos. Seja para aprovação da comercialização de um novo fármaco ou para aprovação de uma nova indicação terapêutica, os estudos clínicos são necessários para comprovar a segurança e eficácia de medicamentos/ equipamentos médicos/ produtos biológicos. Entidades regulatórias no Brasil e em todo o mundo requisitam essa comprovação da segurança e eficácia dos novos produtos para aprovar a sua comercialização, e para isso os estudos clínicos são fundamentais.

O processo de estudo de um novo fármaco é longo, podendo levar de 10 a 12 anos para ser concluído e é constituído de fases pré-determinadas: fase pré-clínica e clínica, essa última formada pelas fases I, II, III e IV. A pesquisa de uma molécula pode ser encerrada em qualquer fase a partir do conhecimento de falta de eficácia, características nocivas ao ser humano ou mesmo por mudanças de prioridades no investimento da pesquisa. Existem regulamentações para que o processo de aprovação de novas drogas/moléculas seja facilitado, quando se mostram seguras e eficazes. Porém, essas regulamentações também devem estabelecer um sistema

efetivo para não aprová-las quando não mostram essas características. Diferentes sistemas de controles (antes, durante e após a realização de ensaios clínicos) são utilizados por agências regulatórias em todo o mundo, como por exemplo, os sistemas de aprovação do FDA, (Food and Drug Administration - agência de vigilância sanitária americana) EMEA, (European Medicine Agency – agência de vigilância sanitária da união européia), ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil), ANMAT (Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica, agência reguladora da Argentina), e agências reguladoras dos países orientais.

1.1.1 As Fases de Pesquisa:

Na fase pré-clínica as características físico-químicas da nova molécula são determinadas e iniciam-se estudos em animais com o intuito de conhecer as características farmacocinéticas, farmacodinâmicas, toxicológicas e potenciais efeitos sobre a reprodução dos animais.

A passagem para a fase seguinte de pesquisa é feita quando o fármaco não apresenta alta de toxicidade nas cobaias.

Na fase clínica, os estudos tornam-se controlados e com objetivos específicos visando a obtenção de dados de segurança e eficácia. Estes estudos são realizados seguindo normas padronizadas internacionalmente, respeitando a autonomia, direitos e segurança dos voluntários. Cada estudo é aprovado por autoridades regulatórias antes de ser iniciado.

Na fase I de pesquisa clínica determinam-se os dados farmacocinéticos da molécula e a tolerância à mesma. Ainda, verifica-se a segurança da

administração do fármaco a seres humanos. Para essa fase de estudos são utilizados voluntários sadios. No caso de doenças graves como câncer, pacientes doentes podem ser também participantes voluntários, como em casos de produtos sendo estudados para doenças que causem risco de vida ou que sejam severamente debilitantes. ⁽²⁰⁾

Nas fases II a IV de pesquisa são realizados estudos direcionados a voluntários doentes que tenham critérios de inclusão pré-determinados. Estudos controlados são os mais freqüentes, nos quais existe um grupo controle para obtenção de dados comparativos. Esse grupo é formado por pacientes que recebem placebo ou droga ativa eficaz para a patologia específica. Todas as fases possuem um objetivo comum de analisar a segurança e eficácia da droga, seguimento de eventos adversos e continuidade dos estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. A passagem de uma fase de pesquisa para a outra é feita quando se conclui que o fármaco é mais eficaz e seguro que o controle, e indica a continuidade da pesquisas e conseqüente continuidade de investimentos. Nestas fases os estudos podem ser multicêntricos e envolver vários países.

A fase II da pesquisa clínica tem a intenção de determinar posologias apropriadas e utiliza número maior de voluntários (10 a 200).

Na fase III apenas estudos controlados são realizados e a participação de sujeitos de pesquisa é bem maior (até milhares).

A fase IV de pesquisa consiste no controle da segurança do novo medicamento. Esta fase ocorre após a comercialização do mesmo, através de estudos multicêntricos com o envolvimento de dezenas de milhares de pacientes.

Após as fases clínicas de I a III, os resultados destes estudos são compilados em relatórios que são submetidos às autoridades regulatórias com a finalidade de obter aprovação para comercialização do novo medicamento.

1.1.2 As Perguntas do Ensaio Clínico

O ensaio clínico é a última fase de testes a que uma molécula foi planejada, e as informações específicas a serem identificadas formam o aspecto mais importante do estudo clínico, pois é através da definição delas que se pretende responder às questões do estudo (por exemplo, definir se um fármaco é mais eficaz que outro).

As questões devem ser sempre muito abrangentes e ser respondidas através de desfechos (*endpoints*) do estudo, previamente indicados. Estes desfechos podem ser principais ou secundários, e corroboram para a conclusão do estudo. Um desfecho secundário pode apoiar ou sugerir a ocorrência de um desfecho primário, que é o principal resultado a ser medido para saber se um estudo efetivamente funcionou. É através do estabelecimento de desfechos e das perguntas que todo o ensaio é planejado, incluindo métodos de análise e mensuração⁶¹.

Como exemplo, será utilizado um estudo em cardiologia conduzido no Brasil ^(1,19) que avalia a prevenção de eventos vasculares em pacientes com Fibrilação Atrial (FA) através da utilização de droga em investigação. A questão principal era avaliar se o tratamento com a droga Clopidogrel juntamente com aspirina não era inferior à terapia com

anticoagulante oral (no caso a warfarina) na prevenção de eventos vasculares.

Os desfechos primários foram: a primeira ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC), embolia, infarto do miocárdio ou morte de causa vascular. Os desfechos secundários foram novos AVCs, eventos hemorrágicos maiores ou morte por qualquer causa.

1.1.3 Tipos de controle

Os estudos clínicos podem ser controlados ou não controlados. Os estudos clínicos não controlados são também denominados de estudos “abertos”, e ocorrem geralmente nas fases iniciais de pesquisa de um fármaco.

Os estudos controlados possuem um padrão com o qual as observações experimentais são comparadas e avaliadas. Os controles seriam utilizados para diminuir os efeitos de variáveis não relacionadas ao medicamento em experimentação. O seu uso é de suma importância nos ensaios clínicos, sendo indispensáveis para garantir resultados confiáveis.

Em pesquisa clínica, um grupo de participantes pode receber a droga experimental enquanto outro grupo (por exemplo, o grupo controle) recebe o tratamento de comparação, que poderá variar dependendo do tipo de controle utilizado.

Controle ativo – Neste caso, o grupo controle recebe o padrão de tratamento para a doença em estudo, que será a terapêutica eficaz e segura (padrão ouro) a ser utilizada na comparação com a nova molécula.

Controle placebo – Neste caso, o grupo controle recebe um placebo (geralmente com apresentação farmacêutica idêntica ao tratamento ativo no estudo, porém sem ações farmacológicas). Nos dias de hoje, o placebo tem sido muito utilizado para cegamento (mascaramento) do estudo ou quando ainda não existem tratamentos comprovadamente eficazes para a patologia em questão. A utilização de placebos quando já existem tratamentos efetivamente comprovados é considerado antiético (Declaração de Helsinque). Porém, as recentes alterações na Declaração de Helsinque que ocorreram em 2008 geraram importante polêmica quanto à relativização do uso do placebo e a consequente possibilidade de exploração de sujeitos de pesquisa em países em desenvolvimento³⁰.

No estudo clínico conduzido no Brasil, o controle utilizado foi o tratamento padrão para a profilaxia de eventos vasculares em pacientes com fibrilação atrial, o anticoagulante oral warfarina^(1,19).

Entretanto, algumas vezes é possível efetuar esquema cruzado (*cross-over*), em que os mesmos pacientes passam do tratamento do estudo para o tratamento controle, ou vice e versa, sendo os resultados comparados⁶⁵.

Um exemplo deste tipo de ensaio foi o estudo de fase 3 aberto, ocorrido no Brasil¹⁹, que avaliou a eficácia e segurança de uma insulina inalável com uma insulina injetável (glargine). Os participantes portadores de diabetes melitus tipo 2 foram randomizados em dois grupos que eram posteriormente cruzados: um grupo tomava insulina glargine e medicamentos hipoglicemiantes durante 24 semanas e após este período fazia esquema cruzado, iniciando tratamento com insulina inalável juntamente com hipoglicemiantes por mais 24 semanas. O outro braço fazia o esquema contrário (iniciava 24 semanas com insulina inalável

mais hipoglicemiantes e então entrava no cruzamento das terapias, iniciando tratamento com insulina glargine e agentes hipoglicemiantes).

1.1.4 Uniformidade de Grupos

A randomização é um método baseado na chance de um participante ser designado a um grupo de tratamento. Trata-se de um método de alocação ao acaso utilizado para reduzir possíveis vieses. Ou seja, este procedimento minimiza a diferença entre os grupos através de distribuição igualitária de pessoas com uma característica particular entre os braços do estudo. Os pesquisadores não sabem qual tratamento é melhor e qualquer um dos braços/tratamentos escolhidos poderá beneficiar o participante ^(19 61).

Em estudos multicêntricos a randomização é realizada através de programas de computador, e comumente utilizam-se os sistemas interativos de resposta por voz (IVRS – *Interactive Voice Response System*). Estes sistemas são acessados pelo médico investigador (ou membro delegado da equipe do estudo) através do telefone. São introduzidos os dados de cada paciente pelos dígitos do telefone e automaticamente o sistema gera um número de identificação do paciente e aloca-o para um braço da pesquisa. Este programa é novamente acessado sempre que indicado, ou a cada nova dispensação da medicação do estudo ao participante.

No estudo utilizado como exemplo ^(1,19), a randomização foi realizada através de programa de computador e cada paciente foi alocado

aleatoriamente para receber terapia anticoagulante (warfarina) ou clopidogrel mais aspirina.

A estratificação é utilizada quando as amostras não possuem grau necessário de homogeneidade. Nessa situação as amostras são subdivididas em subgrupos excludentes entre si, de forma a estabelecer maior uniformidade dos grupos⁶¹. Além de evitar erros decorrentes de um desequilíbrio nos grupos, a estratificação também pode permitir a elaboração de conclusões mais aprimoradas⁶⁵.

A exemplo pode-se subdividir amostra de pacientes com insuficiência renal a partir dos níveis de depuração de creatinina apresentados.

Outra forma de minimizar a tendenciosidade nos estudos clínicos é estabelecer de forma adequada o tamanho da amostra a ser utilizada. Considerações éticas e financeiras exigem que o estudo clínico inclua o menor número possível de candidatos, e é através das análises estatísticas que este número é estabelecido (evitando-se conclusões errôneas de falso positivas ou falsas negativos)⁶⁵.

A análise estatística de um estudo poderia ficar prejudicada caso alguns pacientes, por alguma razão, nunca tenham chegado a receber tratamento, ou tenham abandonado o ensaio, deixando incompleto algum braço do experimento. A análise poderia ficar prejudicada pela “parcialidade de resultados obtidos com o participante retirado e pela extrapolação estatística de dados de outros pacientes”⁶¹. Entretanto, estudos que utilizam a análise por intenção de tratar (*intention to treat*) têm este problema minimizado. Estudos *intention to treat* possuem análise dos resultados do ensaio clínico que inclui todos os dados dos participantes nos grupos em que foram randomizados. Como geralmente se tratam de

ensaios muito extensos, dado o maior número de pacientes, a perda de alguns deles parece não prejudicar estatisticamente as conclusões do trabalho. Este foi o caso do estudo em cardiologia previamente indicado.

1.1.5 O Cegamento ou Mascaramento

Um estudo randomizado pode ser considerado cego, ou mascarado, se parte dos atores do ensaio não tiver conhecimento de qual braço de tratamento da pesquisa o paciente foi alocado, ou seja, não tem conhecimento se está no braço de tratamento experimental ou no braço de tratamento controle.

O mascaramento em estudos clínicos é necessário para minimizar variáveis psicológicas que podem interferir na eficácia terapêutica da medicação em estudo⁶¹. Para isso se utilizam os procedimentos de randomização e mascaramento nos tratamentos da pesquisa.

As apresentações farmacêuticas devem ser idênticas entre si, independentemente da modalidade de tratamento. Desta forma, se um estudo clínico cego (*blinded*) possui como controle uma medicação anti-hipertensiva em forma de cápsulas amarelas, o medicamento em investigação também deverá apresentar a mesma forma farmacêutica.

Existem diferentes formas de mascaramento:

Estudos abertos (*open label*) – Nestes estudos, tanto o participante quanto o médico investigador sabem quais os tratamentos estão sendo

administrados. A pesquisa conduzida no Brasil, utilizada como exemplo, foi um estudo aberto. Tanto os pacientes quanto os médico investigadores e a equipe do estudo sabiam para qual tratamento o participante foi alocado (braço do anticoagulante oral ou tratamento com clopidogrel mais aspirina).

Mascaramento único (*single blind*) – Estudos em que o médico investigador ou o participante (mais comumente o participante), não sabe qual medicação está sendo administrada.

Mascaramento duplo (*double blind*) – é a modalidade mais comumente utilizada e consiste em um estudo clínico no qual nem os participantes nem o médico investigador e equipe do estudo sabem qual tratamento está sendo administrado aos participantes. Não se conhece quem está tomando a droga comparadora ou o padrão (ou placebo). Os estudos com duplo mascaramento produzem resultados objetivos, pois as expectativas dos médicos investigadores e dos participantes sobre a medicação em teste não afetam os resultados/desfechos da pesquisa.

Mascaramento triplo (*triple blind*) – é a pesquisa na qual, além do paciente e do médico investigador, o estatístico também ignora a alocação dos tratamentos⁶¹.

Dupla simulação (*double dummy*) – é o ensaio no qual os medicamentos em comparação possuem diferenças importantes nas apresentações farmacêuticas, como tamanho, cor, odor, consistência, gosto, ou diferenças nas vias de administração ou intervalos de administração diferentes. Neste caso, ambas as apresentações farmacêuticas utilizadas serão administradas (sendo o princípio ativo ou placebo). Como exemplo, pode-se citar um estudo também conduzido no Brasil¹⁹, que comparava o

produto em investigação (apixaban) em diferentes concentrações com os controles ativos enoxaparina e warfarina em pacientes que sofreram cirurgia de artroplastia de joelho. O apixaban apresenta forma farmacêutica de tabletes, com via de administração oral, enquanto a enoxaparina é administrada de forma subcutânea. Para que o mascaramento do ensaio fosse possível, foram utilizados placebos de enoxaparina e placebos de apixaban. Desta forma, pacientes que foram alocados para o braço do tratamento controle recebiam injeções de enoxaparina e tomavam tabletes de placebo, enquanto os pacientes alocados para o braço do produto em investigação tomavam tabletes de apixaban e injeções de placebo.

Em casos de emergência, quando se faz necessário o conhecimento da medicação que o paciente está tomando, é realizada a “quebra do código”, e o tratamento do participante é conhecido. A quebra do código deve ser realizada apenas em situações emergenciais, e pode ser feita de diferentes formas, dentre elas através do sistema de IVRS.

Outros casos interessantes de cegamento podem ser observados com os Comitês de Monitoramento de Segurança de Dados (*Data Safety Monitoring Board - DSMB*). DSMB são comitês independentes, compostos principalmente por especialistas clínicos que revisam os dados dos estudos (principalmente desfechos clínicos) enquanto o ensaio está em andamento, para garantir que os participantes não serão expostos a riscos desnecessários. Estes comitês podem recomendar o término prematuro de um estudo caso existam preocupações quanto à segurança dos pacientes ou os objetivos do estudo forem alcançados. No caso do estudo em cardiologia indicado, foi utilizado um comitê de monitoramento de dados cego, para garantir a avaliação independente de

cada evento. Pelas análises interinas, o estudo foi interrompido devido à clara superioridade do tratamento controle (Warfarina) ^(1,19).

1.1.6 Os Ensaio Multicêntricos

Os ensaios clínicos multicêntricos são executados simultaneamente em diversas instituições de pesquisa, sendo conduzidos por diferentes pesquisadores seguindo o mesmo protocolo e sob a coordenação de um mesmo centro. Podem ser nacionais ou multinacionais, em regra fornecem resultados mais consistentes e respostas mais confiáveis, sob o aspecto estatístico, por serem mais complexos. ^(47,61)

A seleção de países para a condução de estudos clínicos é feita a partir da avaliação dos seguintes critérios: população com a patologia em questão, capacidade técnica e infra-estrutura adequada. ^(52, 61, 68,75)

1.2 HISTÓRIA DA PESQUISA CLÍNICA NO MUNDO

A partir do século XIX foram observadas grandes alterações na medicina com base na experimentação farmacêutica, havendo crítica científica e avaliação da eficácia terapêutica de medicamentos. Houve a introdução de processos de síntese química e extração de compostos farmacêuticos e experiências introdutórias de substâncias atuantes em microbiologia, descobrindo-se os primeiros antibióticos. Essa expansão trouxe as

primeiras firmas farmacêuticas que se tornaram hoje grandes multinacionais. Nesta época foi possível a síntese de compostos como o ácido acetilsalicílico, a aspirina.

A falta de tratamento para as enfermidades, as necessidades advindas com a segunda grande guerra mundial e o grande retorno financeiro de substâncias comprovadamente eficazes, fez com que as firmas farmacêuticas investissem em produtos na busca de novos e eficazes tratamentos, resultando em vultosos lucros e impulsionando a pesquisa científica na área farmacêutica⁶¹.

Esse desenvolvimento da ciência vivido na época pode ser considerado como um dos fatores responsáveis pelo aumento da expectativa e esperança de vida da população.

Marcos desastrosos aconteceram em consequência desta corrida ao lucro no início do século XX: fármacos sendo vendidos sem a comprovação de eficácia e segurança, utilização de “voluntários” captados em campos de concentração e submetidos a ensaios clínicos de fármacos ou a pesquisas médicas desumanas^(53,61).

O pós-guerra mundial acentuou o número de medicamentos disponíveis, designando-se uma “explosão de fármacos”. Produtos farmacêuticos como os antibióticos, corticosteróides, anti-hipertensivos, antiarrítmicos, antipiscóticos, antineoplásicos, hormônios, antialérgicos, ansiolíticos, antiparasitários, bloqueadores de canal de cálcio, antiasmáticos estavam disponíveis^(53,61).

Acidentes ocorridos devido a reações adversas a esses novos medicamentos provocaram modificações nos órgãos reguladores, como o

FDA, nos EUA, tornando as regras mais rígidas para a submissão de novos produtos; exigindo que a eficácia e a segurança fossem adequadamente estudadas antes de serem introduzidos no mercado interno (53,61).

As exigências de órgãos reguladores fizeram com que os ensaios clínicos gradativamente melhorassem seu delineamento nos aspectos éticos e científicos. Surgiram os primeiros estudos randomizados e ensaios duplo cegos (53,61).

1.2.1 Os Desastres

Trágicos acontecimentos ocorreram durante a busca por novos e efetivos medicamentos, em razão da pouca regulamentação existente na época. Após esses eventos houve a criação dos órgãos nacionais de controle nos Estados Unidos, como o FDA, e partir destes eventos os produtores passaram a ter maior responsabilidade pelos produtos lançados no mercado, e a vigilância sobre os eventos adversos dos medicamentos foi acentuada nos países desenvolvidos.

Em 1937, o acidente com o Xarope de sulfanilamida nos Estados Unidos culminou com a morte de uma centena de pessoas (adultos e crianças) devido à insuficiência renal causada por um excipiente contido na formulação, considerado nefrotóxico (53,61).

Houve também o desastre da talidomida, que teve início quando o medicamento sedativo começou a ser comercializado. No início do período comercial foram iniciadas notificações de neuropatias periféricas, muitas vezes irreversíveis e eventos de focomelia nos filhos de mulheres

que haviam utilizado o produto na gravidez. Estes eventos foram atribuídos a outros agentes. Após três anos no mercado a talidomida foi retirada, em 1961, deixando 8000 crianças defeituosas em 46 países, incluindo o Brasil^(53,61).

1.2.2 Os Marcos Regulatórios Importantes:

O desenvolvimento da indústria farmacêutica trouxe marcos regulatórios importantes, que culminaram com a elaboração de normas aceitas mundialmente, tanto em termos da melhor qualidade na produção como nos aspectos bioéticos da pesquisa e produção farmacêuticas. Inicialmente muitas das medidas foram tomadas nos Estados Unidos, e posteriormente aceitas e implementadas em documentos aplicáveis em outras localidades.

- 1813: *Vaccine Act*, nos Estados Unidos: lei demonstrando preocupação das autoridades regulatórias quanto à qualidade dos produtos farmacêuticos. Restringia-se à adulteração da matéria prima.
- 1902 – *Biologics Act*: Base para as legislações de vigilância sanitária subsequentes. Foi promulgado devido a mortes causadas por vacinas antidiftéricas contaminadas.
- 1906 – *Pure Food and Drug Act*: Norma precursora da agência Sanitária Americana (*Food and Drug Administration – FDA*).
- 1931 - Fundação do FDA - *Food and Drug Administration*: Agência Sanitária Americana.
- 1938 – *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*: promulgado após a crise da sulfanilamida.

- 1947 – Código de Nurembergue: O tribunal de Nurembergue julgou médicos considerados criminosos da segunda guerra mundial devido aos brutais experimentos realizados em seres humanos presos nos campos de concentração. Neste documento foi estabelecido o consentimento voluntário do paciente de pesquisa como indispensável, além de conceitos de beneficência e não maleficência e livre retirada de consentimento por parte do paciente⁶⁰.
- 1955 - GCP/WHO (*Guidelines for good clinical practice – GCP – for trials on pharmaceutical products/ World Health Organization*) Guia das boas práticas clínicas em pesquisas com produtos farmacêuticos/Associação Médica Mundial: a associação médica mundial estabelece regulamentação para a condução de pesquisas clínicas⁷³.
- 1964 – Declaração de Helsinque: Este documento é oficial da Associação Médica Mundial e trata-se do marco ético para a regulação das pesquisas clínicas no mundo. Promove a utilização do termo de consentimento para os sujeitos de pesquisa, prioriza a autonomia do sujeito, beneficência e não maleficência. Este foi o primeiro documento a identificar a necessidade de retorno dos benefícios aos sujeitos de pesquisa. Também descreve a necessidade de publicação dos resultados da pesquisa, independentemente de seus resultados e o conceito de comitês de ética/revisão de dados. Esta declaração sofreu alterações posteriores. Em 2002 estas alterações foram referentes ao uso de placebo e ao retorno dos benefícios aos sujeitos de pesquisa. A declaração de Helsinque (2000) em seu artigo 30 indica que, “ao final do estudo, todos os participantes devem ter assegurado o acesso aos métodos comprovados profiláticos, diagnósticos e terapêuticos identificados pelo estudo.” Na nota de

esclarecimento da Associação Médica Mundial, de 2004, há a citação de que é “necessário durante o planejamento do estudo identificar meios para assegurar os procedimentos identificados como benéficos no estudo ou, o acesso ao outro cuidado apropriado. O acesso aos benefícios após o estudo, ou outros cuidados, deve estar descritos no protocolo de estudo para que os comitês de ética possam considerar esses planejamentos durante a revisão do protocolo”⁷⁴.

- 1966 – GCP/ICH (*Good Clinical Practices/International Conference of Harmonization*) Boas Práticas em Pesquisa Clínica – Conferência Internacional de Harmonização: Estabelecimento de padrões éticos e científicos internacionais na condução de estudos clínicos harmonizados, pelos EUA, Europa e Japão. Este tratado foi também respeitado mundialmente⁴⁹.
- 1977 – GCP/FDA (Good Clinical Practices/ Boas Práticas Clínicas – BPC): FDA estabelece normas para a boa condução dos estudos clínicos, enfatizando a qualidade dos estudos e a proteção dos direitos dos sujeitos de pesquisa.
- 1982 – Guia CIOMS – (Council for International Organizations of Medical Sciences) Conselho Internacional para Organização de Ciências Médicas: Trata-se de um guia ético internacional para pesquisa biomédica envolvendo sujeitos de pesquisa, elaborado pelo Conselho para as organizações mundiais de ciências médicas. O seu escopo reflete as mudanças, os avanços e as controvérsias que caracterizaram a pesquisa biomédica nas últimas duas décadas. O guia recebeu alterações em 1993 e em 2002. Foi estabelecido para o uso em países com políticas nacionais de ética em pesquisa ainda em definição, aplicando padrões éticos em circunstâncias locais e estabelecendo ou melhorando os mecanismos de revisão ética. A revisão de 2002

estabelece regras para o retorno de benefícios aos países em desenvolvimento que venham a participar de pesquisas envolvendo seres humanos, refletindo as condições e necessidades desses países com baixos recursos, as implicações de uma pesquisa multinacional em que estes sejam parceiros²⁷.

- 2005 - Declaração de Bioética e de Direitos Humanos - UNESCO. Em seus objetivos (art. 20 VI) indica a promoção do acesso, difusão e compartilhamento, de forma equitativa, de desenvolvimentos médico-científico-tecnológicos aos países em desenvolvimento, com especial atenção às necessidades destes. Ainda, prevê a participação destes países nos benefícios destes desenvolvimentos. O seu artigo 15 reforça o compartilhamento de benefícios vindos de pesquisas científicas, especialmente com países em desenvolvimento e, especificamente, indica “ajuda especial e sustentável e reconhecimento” a sujeitos que tenham participado de pesquisas⁷¹.

A globalização dos guias de pesquisa foi estabelecida não apenas pela necessidade de respeito aos direitos dos sujeitos de pesquisa, mas também pela necessidade de aprovação dos dados de pesquisa em outros países nos quais o fármaco seria comercializado. Desta forma, a harmonização e padronização na condução das pesquisas trouxeram regras internacionais que possibilitaram a aceitação dos dados da mesma pesquisa em vários países⁶³.

1.2.3 Benefícios Justos - *Fair Benefits*

Devido à grande discussão em relação à disponibilização razoável e o consequente fornecimento de medicação após estudo, alguns países optaram por uma forma diferente de distribuição de benefícios, os “Benefícios Justos” (*Fair Benefits*). Esses princípios indicam formas diferentes do retorno de benefícios aos sujeitos de pesquisa e ao país que abrigou o estudo, não se limitando apenas à disponibilização razoável como fornecimento de medicação após estudos, mas abrangendo aspectos como: Benefícios Justos, Parceria Colaborativa e Transparência

Em 2001 houve a conferência em aspectos éticos em pesquisa nos países em desenvolvimento, quando foram estabelecidos os “Benefícios Justos” ou “*Fair Benefits*”, com a participação de pesquisadores, bioeticistas, membros de comitês de ética de países da África como Egito, Gana, Kenya, Malawi, Mali, Nigéria, Tanzânia Uganda, e países desenvolvidos como Noruega, Reino Unido e Estados Unidos. ^(63,64)

As discussões deste encontro concluíram que, primeiramente, a pesquisa deve ter valor social, ou seja, deve atender a problemas de saúde pública do país onde será realizada.

Em segundo lugar, os sujeitos de pesquisa devem ser selecionados de forma justa: os objetivos científicos, e não a pobreza ou vulnerabilidade dos sujeitos de pesquisa devem fornecer uma justificativa forte para a condução da pesquisa naquela população específica.

Em terceiro lugar, a pesquisa deve fornecer uma relação risco-benefício favorável, onde os benefícios aos participantes devem ser superiores aos riscos, ou os riscos previstos devem ser aceitavelmente baixos.

A estes princípios largamente aceitos, foram adicionados os seguintes:

Princípio 1: Benefícios justos. Deve haver benefícios tangíveis aos participantes da pesquisa e à população desde a condução até a obtenção dos resultados. Esses benefícios podem ser: benefícios aos sujeitos de pesquisa durante a condução da mesma, benefícios à população durante a pesquisa, benefícios aos participantes e à população após o término da pesquisa. Ou seja, o retorno dos benefícios seria aceito tanto durante quanto após a finalização das pesquisas, não se restringindo apenas aos participantes envolvidos.

Princípio 2: Parceria Colaborativa. A população que irá participar da pesquisa determinará quando determinados benefícios serão suficientes e justos.

Princípio 3: Transparência. A população em um país em desenvolvimento poderá ter desvantagens em relação ao patrocinador de um país desenvolvido na determinação de quais serão os benefícios e se serão justos. Para corrigir esta preocupação, deverá existir um repositório de acesso público com todos os contratos de benefícios, estabelecido e operado por entidades independentes, como a Organização Mundial da Saúde. Um repositório central permitirá avaliações independentes dos contratos de benefícios pela população, pesquisadores, governos, organizações não governamentais. Poderia também existir uma série de consultas à comunidade para fazer a população em países em desenvolvimento cientes dos termos dos acordos estabelecidos em outros projetos de pesquisas.

Juntamente com as outras três condições base, estes três novos princípios de benefícios justos asseguram que: a população foi selecionada por

razões científicas boas e coerentes; a pesquisa submete os voluntários a menos riscos; haverá benefícios suficientes aos participantes e população, a população não será escolhida de forma coerciva, a ela determina de forma livre quando participar e quando a relação risco-benefício é justa, e existe a oportunidade de avaliações comparativas dos acordos de benefícios em relação à justiça. ^(63,64)

1.3 A PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL

Na década de 1990 a empresa Merck Sharp & Dome iniciou o primeiro estudo clínico internacional no país para a avaliação de segurança e eficácia de um medicamento inibidor de protease para pacientes com HIV/AIDS. Houve a inclusão de aproximadamente 900 sujeitos de pesquisa. Os centros participantes tiveram que se estruturar para melhor adequação aos requerimentos internacionais. A primeira auditoria do FDA no país deu-se em função deste estudo, em razão do maior número de inclusões de sujeitos de pesquisa até aquele momento quando comparado com a inclusão mundial. Devido aos bons resultados o produto foi aceito nesta agência regulatória e também na Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, precursora da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, criada em 1999.⁶¹

A partir desta data outros estudos foram trazidos ao país, fazendo com que muitas instituições criassem estruturas para a realização de ensaios clínicos. Profissionais qualificados para essa nova área começaram a surgir e a demanda por estudos no país também.

A condução de estudos clínicos multicêntricos no Brasil e nos países em desenvolvimento da América Latina vem crescendo de forma acentuada nos últimos anos, acompanhada pelo aumento de normas locais orientadas nos aspectos éticos e regulatórios das pesquisas ^(59,68). Em 1993, 2.1% dos estudos clínicos mundiais foram conduzidos na América Latina, sendo que em 1997, 5.1% e em 2000, 7.5%. ⁷⁵

A regulamentação brasileira relativa a ensaios clínicos é comparável às legislações presentes nos países mais desenvolvidos⁵⁹, porém ainda assim o país enfrenta problemas éticos comuns relacionados à condução destes ensaios em países em desenvolvimento, como a utilização de pacientes considerados vulneráveis devido a sua condição sócio-econômica, com limitado acesso à saúde, acompanhamento médico e educação.

Adicionalmente, é grande o número de pesquisadores com reconhecimento científico no país e de profissionais qualificados envolvidos com os estudos clínicos, além do grande número de pacientes com potencial para entrada nos estudos. ⁶¹

Desta forma, as indústrias farmacêuticas vêem grande vantagem na realização dos ensaios clínicos na região da América Latina, pois, além do menor custo de investimentos (claramente indicado pelas diferenças monetárias, de honorários), existe a facilidade de recrutamento de pacientes. O tamanho e a complexidade da população desta região trazem inúmeras vantagens para os dados epidemiológicos e estatísticos dos estudos. Adicionalmente, existe grande taxa de pacientes virgens de tratamentos, ou seja, que possuem a patologia necessária, porém não iniciaram nenhum tipo de tratamento. Tratamentos já estabelecidos em países desenvolvidos, que são considerados padrão para determinada

doença, acabam por dificultar a inclusão de pacientes virgens. Já nos países em desenvolvimento, a falta de acesso a tratamentos e acompanhamento médico faz com que o número de pacientes sem tratamento prévio seja maior. Existe ainda no Brasil a alta taxa de aderência aos estudos e tratamentos e alta retenção de pacientes, que continuam a ser acompanhados em estudos clínicos longos. ^(75, 62,70)

No Brasil, a grande maioria dos sujeitos participantes de pesquisas clínicas é formada por pacientes SUS - dependentes. A utilização destes pacientes ocorre justamente pela representação principal de hospitais públicos como centros de pesquisas, pela presença de investigadores renomados juntamente com a alta taxa de inclusão destes hospitais ou instituições públicas de ensino. ^(68,62)

Esta situação dá-se principalmente em função do status da saúde pública nos países em desenvolvimento. Como no caso do Brasil, a população com maior dificuldade de acesso aos serviços de saúde possui piores condições econômicas. Pacientes SUS-dependentes têm o perfil de baixa escolaridade e renda. A existência de grandes desigualdades sociais e a presença de sistemas de saúde privados faz com que o SUS seja utilizado predominantemente pela população sem acesso aos planos privados de saúde. ⁶⁷

Desta forma, pacientes com grandes dificuldades de acesso aos serviços públicos de saúde são importantes sujeitos de pesquisas clínicas, pois a possibilidade de acesso a consultas médicas frequentes e terapia sem custos (em contrapartida com a dificuldade no agendamento de consultas médicas e obtenção de tratamentos médicos específicos) lhes é muito atrativa. Adicionalmente, resulta em grande taxa e velocidade de recrutamento de sujeitos de pesquisa, altas taxas de aderência aos

tratamentos do estudo além de baixa desistência na participação ou seguimento. ^(68, 75, 62)

Entretanto, as características já mencionadas dos pacientes SUS - dependentes dão a eles perfil de vulnerabilidade, que segundo a Res. 196/96, refere-se a estado de pessoas ou grupos que, por quaisquer razões ou motivos, tenham a “sua capacidade de autodeterminação reduzida, sobretudo no que se refere ao consentimento livre e esclarecido”. Este fato gera conflitos éticos quanto à participação em estudos clínicos. As vantagens apresentadas aos pacientes podem ser superestimadas em detrimento às desvantagens na participação, critério igualmente importante a ser avaliado antes da entrada do paciente em um estudo clínico. ¹⁸ A vulnerabilidade dos pacientes de pesquisa acarreta em decisões não autônomas. A tomada de decisão no cuidado da saúde, o poder da pessoa em tomar decisões que afetem a sua saúde é condição essencial de liberdade, com independência de influências controladoras e livre de coações internas ou externas. ^(6,35)

As pesquisas em saúde possuem um papel fundamental para diminuir as desigualdades na área e no desenvolvimento humano. Porém, a condução de estudos clínicos em países em desenvolvimento vem gerando muitos questionamentos por parte de bioeticistas, entidades reguladoras e organizações médicas locais e internacionais. ^(7,8,9,18) Estas pesquisas têm ocorrido em todo o mundo e especialmente em países em desenvolvimento, sem a devida participação destes em seu delineamento e no retorno dos benefícios, sendo que a maioria é dirigida para beneficiar comunidades já privilegiadas com estabelecimento de prioridades através das expectativas de retorno financeiro no mercado. ^(9,18)

Existem 29 indústrias farmacêuticas de pesquisa estabelecidas no Brasil, com um faturamento de 14,7 bilhões de reais, gerando 23 mil empregos diretos e 100 mil indiretos. A indústria farmacêutica em geral no país possui faturamento de 8 bilhões de dólares, sendo responsável por 1,4% do faturamento mundial. O domínio das empresas multinacionais no mercado brasileiro é quase total, sendo responsáveis por 80% do faturamento total correspondente às vendas no mercado interno.⁵⁰

Desde os anos 90 verifica-se um aumento das pesquisas clínicas realizadas no Brasil, a partir do incentivo da indústria farmacêutica. Isso tem sido acompanhado desde a emissão da Resolução do Conselho Nacional de Saúde n°. 196, no ano de 1996; de um substancial aumento no número de Comitês de Ética em Pesquisa e de projetos analisados.

Esse progresso veio acompanhado de grande crescimento de projetos das áreas temáticas especiais. De 1996 a 2005, 9400 projetos foram submetidos, sendo 50% destes com cooperação estrangeira. A indústria farmacêutica é responsável por 70% dos projetos de cooperação estrangeira (projetos multicêntricos internacionais). Desta forma, pode-se concluir que 3290 projetos com cooperação estrangeira foram submetidos neste período.^(22,39)

O aumento dos estudos multicêntricos multinacionais trouxe crescimento para a área da pesquisa clínica na América Latina e no Brasil. Houve a geração de empregos tanto em laboratórios farmacêuticos como em empresas encarregadas de transporte de materiais biológicos, assim como o surgimento de profissionais especializados, e novas empresas tipo CRO (Contracted Research Organization, ou Organização de Pesquisa Contratada, que terceirizam os serviços de pesquisa clínica para a indústria farmacêutica), antes inexistentes no país. Com controle e boa

administração financeira, não se pode negar que muitas instituições de ensino, pesquisa e empresas privadas foram e são beneficiadas pelas verbas trazidas pelos estudos clínicos. ^(68,75) Porém, todos estes benefícios devem ser considerados secundários aos benefícios trazidos aos sujeitos de pesquisa.

Exige-se que o conhecido balanço de recursos de pesquisas (menos de 10% dos recursos de pesquisas mundiais são investidos para 90% dos problemas de saúde) seja revisado para promover maior equidade na pesquisa em saúde e fortalecer a capacidade dos países em desenvolvimento de conduzir pesquisas mais relevantes para eles. (Bhutta⁹, citando Mills)

Os projetos de pesquisa focados em objetivos e prioridades regionais particulares dos patrocinadores e indústrias farmacêuticas (em detrimento dos interesses do local onde a pesquisa será realizada) tinham aspectos práticos (como desenho e desenvolvimento do protocolo) mais discutidos do que os acordos e seguros sobre os benefícios da pesquisa e seus produtos como retorno à população que efetivamente participou dela.

Porém, dentre as diversas questões éticas que envolvem as pesquisas clínicas, uma que vem em acentuado crescimento de discussão é a referente ao fornecimento de benefícios devidos à população pesquisada nos países em desenvolvimento, principalmente quando do término da participação nas pesquisas, e tornou-se parte indispensável nos processos regulatórios para aprovação de pesquisas na CONEP.

Assim sendo, este projeto visa discutir e analisar essa questão, sob o enfoque do princípio ético da justiça distributiva.

1.4 A CONEP

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa foi criada pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) como órgão de controle social para analisar e acompanhar os aspectos éticos das pesquisas em seres humanos, desenvolver regulamentação sobre a proteção dos sujeitos de pesquisa e constituir uma instância final de recursos para qualquer das partes interessadas. Tem um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) criados nas instituições com os quais forma o sistema CEP/CONEP. Constitui também em órgão consultor junto ao Ministério da Saúde e outros órgãos do Sistema Único de Saúde (SUS). (23,48)

Tem ainda a função de estimular a criação de CEPs, registrá-los e acompanhar as suas atividades, avaliar projetos de pesquisa de áreas temáticas especiais, após análise e aprovação prévia nos CEPs. Essas áreas foram definidas pelo CNS, com critérios de maior risco aos sujeitos de pesquisa e/ou que tratam de dilemas éticos mais complexos. São elas: genética humana, reprodução humana, fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas; equipamentos, insumos e dispositivos para a saúde novos, ou não registrados no país; novos procedimentos ainda não consagrados na literatura; populações indígenas, projetos que envolvam aspectos de biossegurança, pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material

biológico para o exterior, além de projetos que, a critério do CEP, sejam julgados merecedores de análise pela CONEP. ^(23,48)

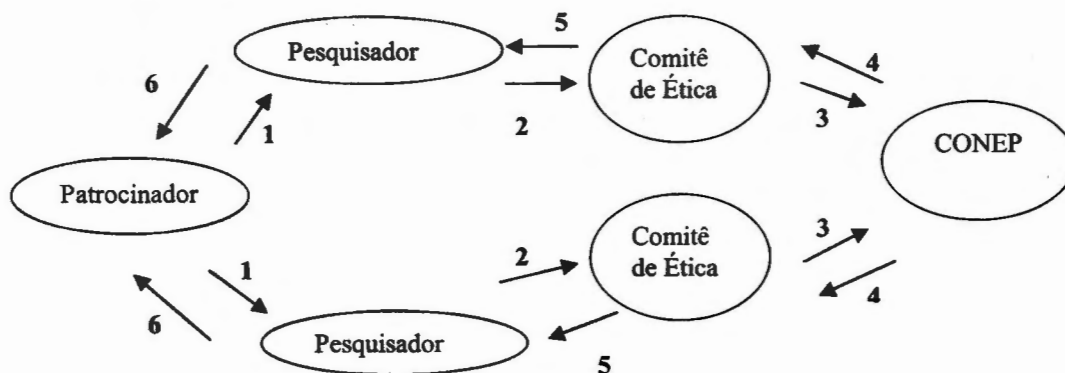
A Comissão tem a composição de 13 membros titulares e 13 suplentes, com característica multidisciplinar e multiprofissional, com mandato de 4 anos, com renovação alternada a cada 2 anos de metade de seus membros.

Em meio a todas as suas atividades, a CONEP tem funcionado como instância de recursos, a partir de solicitação de pesquisadores, coordenadores de CEPs e de sujeitos de pesquisa. Tem realizado também averiguação de possíveis irregularidades, atividade esta que tem aumentado devido ao grande número de pesquisas ocorrendo no país, ao aprimoramento das normas de bioética no Brasil e maior capacitação e maturidade dos CEPs. ^(38, 45,48)

1.4.1 Aprovação Ética do Estudo Clínico no Brasil

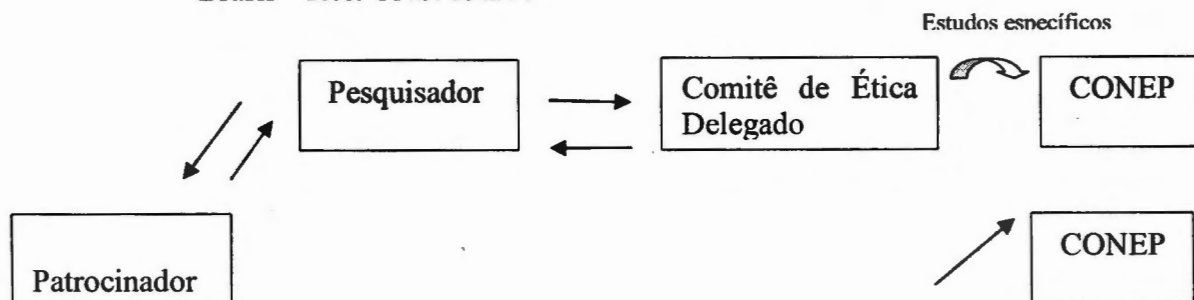
Desde a resolução CNS 196/96, os procedimentos para a aprovação regulatória dos estudos clínicos no Brasil vêm sofrendo mudanças. Com esta resolução, a tramitação de protocolos tinha a necessidade de aprovação da CONEP para todos os centros participantes, após avaliação dos respectivos comitês de ética. O fluxo de aprovação era repetitivo para todos os centros de pesquisa e dependia de 6 etapas iguais: a submissão do protocolo pelo pesquisador ao Comitê de Ética, análise e submissão do Comitê de Ética, resolução de eventuais pendências e submissão do dossiê para avaliação da CONEP. Todo o processo inverso deveria ser realizado até que a aprovação do protocolo chegasse ao pesquisador e Patrocinador, e o estudo fosse iniciado.

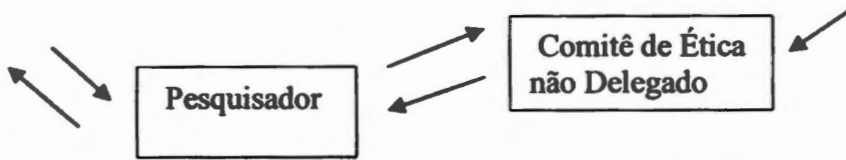
Fluxograma de Aprovação Ética de Protocolos de Pesquisa Clínica no Brasil – Res. CNS 196/96



Com a resolução CNS no. 292, de 1999, apenas os Comitês de Ética que não recebessem competência para aprovação final dos projetos de pesquisa deveriam encaminhá-los para aprovação final da CONEP, permitindo assim maior agilidade nas avaliações. Adicionalmente, estudos clínicos específicos como fase I ou II, com uso exclusivo de placebo, com medicamentos para HIV/AIDS e com previsão de armazenamento ou formação de banco de material biológico também deveriam ser submetidos à aprovação final da CONEP.

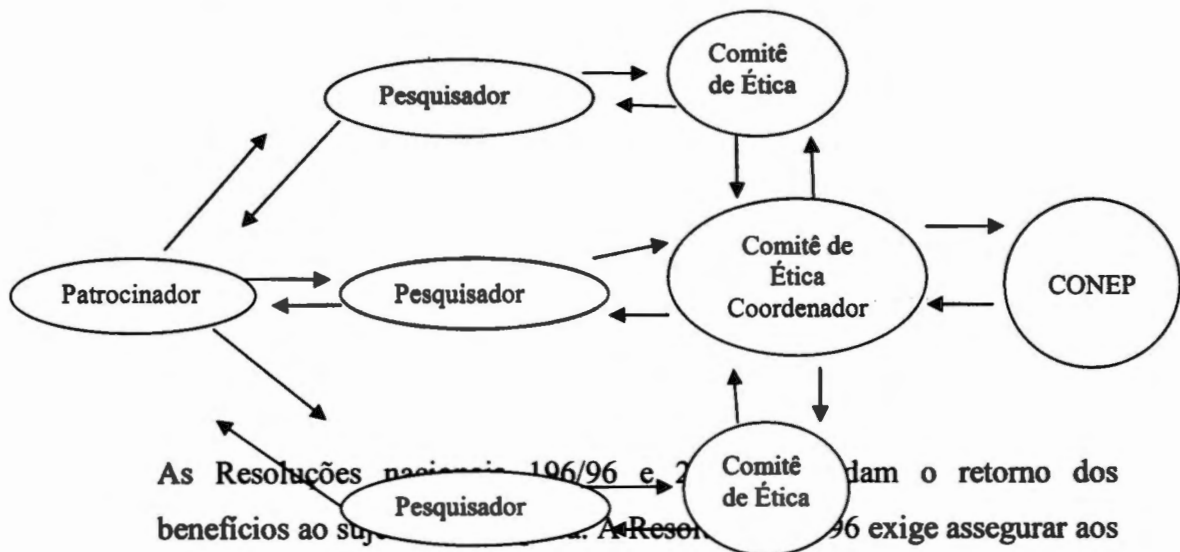
Fluxograma da Aprovação ética de Protocolos de Pesquisa Clínica no Brasil – Res. CNS. 292/99





Já em 2005 surge a resolução CNS no. 346, que estabelece novos trâmites para a avaliação e aprovação de projetos de pesquisa clínica. Esta resolução revoga a delegação de Comitês de Ética da resolução anterior e estabeleceu um Comitê de Ética coordenador, que submete os protocolos de pesquisa clínica à CONEP. Ou outros CEPs avaliadores receberam delegação para aprovação final dos projetos, sendo responsáveis por seguir a todas as exigências emitidas pela CONEP. Desta forma, os trâmites de aprovação de protocolos de pesquisa clínica ganharam maior eficiência, ainda que todo o processo continue moroso.

Fluxograma de Aprovação Ética de Protocolos de Pesquisa Clínica no Brasil – Res. CNS 346/05



As Resoluções nacionais 196/96 e 251/97 estabelecem o retorno dos benefícios ao sujeito. A Resolução 196/96 exige assegurar aos sujeitos de pesquisa os benefícios resultantes do projeto. A Resolução ainda engloba o retorno dos benefícios para as comunidades onde as mesmas foram realizadas. A Resolução 251/97 indica ainda as responsabilidades pelo fornecimento de medicação após estudo, indicadas

ao patrocinador e na sua inexistência, à instituição de pesquisa, caso se comprove a sua superioridade ao tratamento convencional.

1.5 A ANVISA

Os primeiros regimentos em relação à profissão farmacêutica e à regulamentação das farmácias veio com a promulgação do decreto no. 19.606, de 19 de Janeiro de 1931, e do Decreto no. 20.377 de 8 de setembro de 1931. Em 14 de Janeiro de 1946, o decreto no. 20.937 estabelecia o regimento das indústrias farmacêuticas. Nos anos de 1942 a 1957 a fiscalização era realizada pelo Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e de 1957 a 1976 pelo Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e Farmácia. Nos anos de 1976 até 1999 a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária foi a responsável pela vigilância sanitária no país.⁶¹

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária foi criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, substituindo a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. Trata-se de uma agência reguladora com independência administrativa, ou seja, uma autarquia sob regime especial, caracterizada pela estabilidade de seus dirigentes durante o período de mandato e autonomia financeira. A gestão da ANVISA é responsabilidade de uma Diretoria Colegiada.

A Agência está vinculada ao Ministério da Saúde, e tem a finalidade de promover a proteção da saúde da população por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados. Além disso, a Agência exerce o controle de portos, aeroportos e fronteiras e a interlocução junto

ao Ministério das Relações Exteriores e instituições estrangeiras para tratar de assuntos internacionais na área de vigilância sanitária. A área específica de Pesquisa Clínica vinculou-se à Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisas e Ensaio Clínicos.

Em seguimento à garantia dos benefícios ao sujeito de pesquisa e à Resolução 251/97, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) determina procedimentos para extensão do tratamento após o término de estudos quando os pacientes beneficiam-se da terapia: o acesso expandido, a extensão de estudo clínico e a doação de medicação.

1.5.1 Programa de Acesso Expandido - RDC26/1999:

Os programas de acesso expandido são propostos por patrocinadores, sendo muitas vezes caracterizados como ações de ajuda humanitária. Têm como objetivo principal possibilitar o acesso a uma droga ainda em fase de experimentação (mas com boas probabilidades de receber aprovação regulatória) a pacientes com doenças graves e/ou com risco de morte, que não tenham alternativa de tratamento disponível.⁴³ Os programas de acesso expandido podem ou não ser definidos antes da pesquisa, e por este motivo estarem indicados no protocolo e termo de consentimento livre e esclarecido, que será lido pelo paciente antes de entrar em um estudo clínico.

Também pode ser classificado como uma das formas de extensão do tratamento a pacientes participantes de pesquisas. A Resolução da

Diretoria Colegiada da ANVISA, RDC 26/99 determina o programa de acesso expandido a produtos em fase III de pesquisa, pesquisas estas

“desenvolvidas no Brasil ou no país de origem e com programa de acesso expandido aprovado no país de origem ou com aprovação de comercialização no país de origem, para pacientes com doença grave e que ameaçam a vida, na ausência de alternativas terapêuticas satisfatórias disponibilizadas no País, sem ônus adicional para o paciente”.

Porém, o regulamento técnico anexado a essa resolução abre possibilidades para exceções, informando que o patrocinador pode apresentar justificativa para a inexistência de documentos comprobatórios de programas de acesso expandido no país de origem ou aprovação do produto (artigo 2, item IV) ⁴³, possibilitando a realização do programa de acesso expandido no Brasil mesmo quando este programa não existe no país de origem.

Sobre o tipo de doença a ser abrangida, o Art. IV indica “(i) fornecer tratamento aos pacientes com doenças crônicas durante o tempo definido, não menor que um ano. No caso de tratamento de duração definida no protocolo, o patrocinador comprometer-se-á a fornecer o produto necessário para o tratamento completo do paciente.” Trata-se de “um novo recurso terapêutico cuja eficácia e segurança ainda estão em avaliação”.

O Patrocinador deverá enviar à ANVISA/MS relatório final do programa de acesso expandido e relação dos médicos responsáveis pelo atendimento dos pacientes. Ainda, existe a responsabilidade de informar a cada médico participante do programa de acesso expandido os relatos de eventos adversos graves e inesperados, no prazo máximo de 72 (setenta e duas) horas, após a notificação feita pelo médico. Os médicos participantes dos programas de acesso expandido são geralmente os pesquisadores dos

estudos clínicos que chegaram ao fim e, portanto, esses profissionais possuem experiência e conhecimento para a prescrição do produto, caso achem indicado para o paciente.

Os médicos interessados deverão “efetuar solicitação formal do produto ao patrocinador, para cada paciente a ser tratado, justificando o uso através de laudo médico”.

Os programas de acesso expandido são encaminhados à ANVISA, que os avalia e encaminha à CONEP para aprovação de seus aspectos éticos. Não há participação dos Comitês de ética das instituições nesse processo. ^(14,43)

1.5.2 Extensão de Estudo Clínico:

Os projetos de extensão propiciam aos participantes de um estudo que utiliza uma nova droga a continuidade do acesso à mesma após o término do estudo ao qual estavam vinculados. ⁴³ A extensão deste estudo deverá estar prevista no protocolo original a ser submetido aos Comitês de Ética para avaliação juntamente com o projeto inicial. Deverá ser oferecido aos pacientes que se beneficiam do tratamento, como continuidade (opcional) da terapia. Os projetos de extensão de estudo clínico variam em relação a período de fornecimento e objetivos da extensão do projeto.

1.5.3 Doação da Medicação

Visando conciliar-se a legislação sanitária vigente com a Resolução CNS 251/1997, que estabelece que o acesso de medicamento sob investigação para pacientes que vêm se beneficiando do uso deva ser garantido pelo patrocinador, quando não houver a extensão do estudo clínico. A ANVISA “recomenda que o patrocinador proceda à doação do fármaco” seguindo critérios e procedimentos predeterminados. “Quando se aproximar do término do estudo, depois de quebrado o código cego, quando aplicável, e após discussão com investigador, o patrocinador deve submeter à ANVISA uma estimativa anual do quantitativo necessário para uma provisão anual, ou outro prazo determinado, mediante justificativa”. O patrocinador deve ainda encaminhar “relatório médico apontando as razões para manutenção da terapia sob investigação em determinados pacientes” e fornecer declaração “comprometendo-se com o fornecimento da medicação em estudo e com a avaliação contínua da segurança dos pacientes sob a terapia em questão”.²

2. JUSTIFICATIVA

“O princípio da Justiça Distributiva requer que a distribuição dos resultados favoráveis obtidos pelas pesquisas que envolvem seres humanos seja regulada pela noção de equidade”.³⁶ Em termos gerais, refere-se a uma distribuição justa, equitativa e apropriada, determinadas por normas que estruturam a cooperação social.⁶

Desta forma, o fornecimento de medicação após o término de estudos clínicos é uma das formas de justa distribuição dentro da sociedade e a prática é hoje incentivada ou mesmo obrigatória para a aprovação e realização de estudos clínicos em muitos países.

Mesmo o país tendo diretrizes abrangentes a respeito do acesso aos benefícios da pesquisa, à medicação pós estudos, essas medidas ainda não são suficientes para solucionar ou mesmo minimizar a polêmica gerada pelo fornecimento de medicações após o término de estudos clínicos. As questões em discussão a este respeito não se limitam à quem fornecer, de que forma, por quanto tempo, sob quais responsabilidades.

Assim sendo, devido à relevância da questão e da pequena presença de pesquisas como esta em nosso país e do desconhecimento do tema em nosso meio, optamos por desenvolver projeto que estude aspectos do fornecimento de medicações aos sujeitos de pesquisa após o término de estudos clínicos.

3. OBJETIVOS

Geral: discutir e analisar o fornecimento de medicamentos pela indústria farmacêutica no Brasil aos sujeitos de pesquisa após o término de estudos clínicos, sob o enfoque do princípio ético da justiça distributiva.

Objetivos específicos:

1. Conhecer os procedimentos de Indústrias Farmacêuticas em relação aos programas de fornecimento de medicações aos sujeitos de pesquisa após o término dos estudos clínicos.
2. Conhecer o processo de controle da ANVISA, CEPs e CONEP quanto ao efetivo fornecimento de medicações aos pacientes após o término das pesquisas. .
3. Conhecer os obstáculos para a aprovação de estudos clínicos e o impacto para indústrias e Organizações de Pesquisa Contratada, CROs, em consequência dos questionamentos de CEPs, CONEP e ANVISA referentes à garantia de fornecimento de medicações após o final das pesquisas.

4. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

4.1 TIPO DE PESQUISA:

A pesquisa é qualitativa e exploratória, buscando obter dados prioritariamente objetivos. A obtenção das informações foi realizada através de pesquisa bibliográfica, documental e realização de entrevistas estruturadas com o uso de formulários.

A pesquisa documental foi focada nas regulamentações, declarações e documentos existentes (nacionais e internacionais) que contêm referências ao fornecimento de medicação após estudos clínicos e informações referentes a programas de distribuição de medicamentos.

A revisão bibliográfica buscou literaturas fornecedoras de bases conceituais da justiça distributiva. Na Internet, web sites nacionais e internacionais de associações de Indústrias farmacêuticas e CROs; consulta aos endereços eletrônicos de entidades médicas internacionais relacionadas a pesquisa clínica, agências reguladoras Nacionais e Internacionais.

Parte dos dados foi obtida mediante entrevistas. Minayo ⁵⁷ citando Lundberg indica que a entrevista em pesquisas sociais pode obter dados objetivos que se referem a “fatos que o pesquisador poderia conseguir através de outras fontes como censos, estatísticas, registros civis, atestados de óbitos, etc. e dados “subjetivos” que se referem a características individuais como opiniões e valores pessoais”. Assim

sendo, justificativas e valores defendidos por cada entrevistado são fatores subjetivos que puderam ser conhecidos.

4.2 SUJEITOS DE PESQUISA

O objeto do estudo foram as indústrias farmacêuticas e CROs (as organizações de pesquisa terceirizadas para realização das atividades de pesquisas clínicas), contratadas por indústrias farmacêuticas sem representação no Brasil. Muitas empresas que realizam estudos clínicos no país não possuem o seu escritório local aqui, e sim em seus países de origem. Para que seus estudos sejam conduzidos aqui, necessitam de um representante que realize tanto seu papel jurídico como de atividades de pesquisa, e desta foram, as CROs são contratadas. Para que fosse possível conhecer o perfil tanto das indústrias farmacêuticas com sede no Brasil como destas empresas sem a representação local, fez-se a opção de trabalhar com CROs contratadas por empresas sem escritório no Brasil. Por sua vez, a representação das indústrias farmacêuticas multinacionais e CROs estudadas foram feita pelos funcionários que trabalham com a submissão regulatória dos protocolos clínicos aos CEPs e ANVISA. Desta forma, estes funcionários foram indicados como sujeitos da pesquisa.

O contato primário com estes sujeitos ocorreu por e-mail e telefone. Todas as informações referentes à pesquisa foram passadas e, após a confirmação de interesse, o formulário foi encaminhado via e-mail juntamente com o termo responsabilidade do pesquisador.

O Termo de responsabilidade continha as informações referentes à manutenção da confidencialidade pessoal e da empresa na qual o funcionário trabalha e/ou representa. Também apresentou resumidamente o objetivo e metodologia da pesquisa, assim como a intenção de publicação de seus resultados.

Os formulários tinham questões indiretas e abertas, de forma a obter repostas de livre deliberação. Os formulários foram encaminhados por e-mail com antecedência à data da entrevista para que o sujeito pudesse conhecer as questões e respondê-las com propriedade. As entrevistas foram realizadas por telefone, gravadas e transcritas para avaliação.

Todos os sujeitos serão notificados dos resultados da pesquisa assim como da publicação da mesma.

As entrevistas tiveram o seu início após o processo de qualificação do projeto e respectiva aprovação pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo – FSPUSP.

A escolha das indústrias farmacêuticas deu-se pelos seguintes critérios:

- Indústria Farmacêutica multinacional com representação local, que realize estudos clínicos multicêntricos em diferentes países, incluindo o Brasil.

A escolha das CROs deu-se também pelos mesmos critérios:

- CRO multinacional com representação local, que gerencie estudos clínicos multicêntricos em diferentes países, incluindo o Brasil, e que gerenciem estudos de multinacionais farmacêuticas sem representação local.

A divisão de tarefas dentro da área de pesquisa clínica de indústrias farmacêuticas ou CROs seguem padrões que podem sofrer algumas variações. Em geral há equipes de monitoria, que realizam os trabalhos de campo nos centros de pesquisa, averiguando se o estudo está sendo realizado de acordo com os padrões estabelecidos, legislações vigentes e boas práticas clínicas. Há também equipes de médicos e especialistas clínicos que, dentre outras atividades, dão suporte médico para as equipes e centros de pesquisa. Como observado anteriormente, uma das etapas mais importantes e que mais dispendem tempo é a submissão regulatória dos estudos para as entidades regulatórias do Brasil. Por este aspecto, há equipes de especialistas que trabalham apenas nas submissões regulatórias CEP/CONEP/ANVISA. Desta forma, profissionais atuando nas atividades regulatórias de submissão seriam importantes fontes de informação.

A seleção dos sujeitos de pesquisa dentro das indústrias farmacêuticas e CROs ocorreu da seguinte forma:

- Funcionário Sênior ou com experiência de 3 a 4 anos atuando na submissão à CEPs e ANVISA de processos regulatórios de estudos clínicos multinacionais.

Foi utilizada amostragem de conveniência, sendo 10 indústrias farmacêuticas e 05 CROs. Esta amostra foi escolhida baseando-se no número de empresas cadastradas nas respectivas associações: INTERFARMA – Associação das Indústrias Farmacêuticas de Pesquisa no Brasil, com 30 empresas associadas, e ABRACRO – Associação Brasileira de Organizações Representativas de Pesquisa Clínica, com 6 empresas associadas.

Existem Indústrias farmacêuticas de pesquisa no Brasil que não estão associadas, porém o número cadastrado nessas associações já contém a grande maioria delas.

Já com as CROs, existe número limitado de empresas cadastradas, pois este foi um dos seguimentos que mais cresceu no Brasil desde os anos 90⁽²⁴⁾ e a Associação é recente (fundada em 2006). Entretanto, grande parte das CROs no Brasil é formada por empresas menores, sendo que os estudos de indústrias farmacêuticas multinacionais sem escritório no país são conduzidos em sua maioria pelas indústrias associadas à ABRACRO.

Desta forma, foi escolhida amostra significativa em relação ao número de empresas cadastradas nas respectivas associações.

4.3 A COLETA DE DADOS

Foram feitas 10 entrevistas com profissionais de indústrias farmacêuticas com representação local e 5 entrevistas com profissionais de CROs (representando empresas sem escritório local), sendo que cada CRO contemplava em média 3 empresas. Foram pesquisadas ao todo 25 empresas.

Apesar da utilização do termo de responsabilidade do pesquisador, muitas entrevistas não puderam ser realizadas, pois as questões apresentadas nos formulários foram consideradas de caráter confidencial da empresa, e vários funcionários não concordaram em participar da pesquisa. Houve ainda dificuldade geral para agendar as entrevistas com os profissionais

após a aceitação da participação por e-mail, pois tinham pouco tempo disponível para se preparar.

Ainda, muitos funcionários, mesmo tendo a experiência requerida, não sentiam total domínio do assunto e preferiram encaminhá-las aos seus superiores. Esse fator mostrou que a segmentação de setores dentro das empresas (sendo CROs ou Indústria Farmacêutica com representação local), embora útil para a realização das funções esperadas, não permite o total conhecimento da questão de fornecimento de medicação após estudo pelo funcionário. Em parte dos casos percebeu-se que os profissionais têm conhecimento do assunto apenas para fins regulatórios, ou seja, para obter a aprovação regulatória do estudo no país.

O real fornecimento da medicação após o término do estudo não chega ao conhecimento do profissional, devido às divisões de atividades dentro da empresa, e o compromisso firmado pela empresa no momento da submissão regulatória não chega ao conhecimento do profissional ao fim do estudo.

As entrevistas também mostraram diferença de conhecimento entre funcionários de indústria farmacêutica e CROs, no que diz respeito às políticas de fornecimento de medicação após estudo. Funcionários de indústrias farmacêuticas com representação local tinham conhecimentos mais sólidos em relação às políticas/procedimentos de suas empresas enquanto que os profissionais de CROs tinham conhecimentos menos específicos, provavelmente devido ao grande número de patrocinadores e/ou à restrições de informações passadas pelos próprios patrocinadores.

Foi realizado pré-teste com 5 entrevistas e poucas alterações ao questionário foram necessárias. Uma importante alteração foi a maior

generalização das questões, para que o entrevistado pudesse discorrer livremente sobre o tema. Dados relevantes do pré teste foram aproveitados para o resultado final da pesquisa.

4.4 REFERENCIAIS DE ANÁLISE TEÓRICA

A análise teórica foi baseada no conceito ético de justiça distributiva e algumas de suas teorias.

A justiça, para Aristóteles⁴, é inseparável da *pólis*, da vida em comunidade. A *pólis* grega encarnada na figura do Estado é uma necessidade humana, cuidando da vida do homem como o organismo precisa cuidar de suas partes vitais. A Justiça Distributiva para Aristóteles consiste na distribuição ou repartição de bens e honrarias segundo os méritos de cada um. Visa uma proporcionalidade natural, sempre em defesa do coletivo. Estas premissas fundamentam a necessidade de regulação da vida social através da lei, respeitando os critérios da justiça e da equidade. O bem comum seria necessariamente anterior ao bem individual. ^(4,26)

No final do século XVII, John Locke descreveu como direitos primários de todo ser humano o direito à vida, à saúde, à integridade física, à liberdade e à propriedade. Houve evolução no entendimento da justiça da lei natural para um bem decidido em termos de um contrato social e da liberdade individual. O campo da saúde deveria ser regido pelas leis do livre comércio.

Karl Marx e Friedrich Engels propuseram como alternativa para as injustiças da sociedade liberal o regime socialista como caminho para uma sociedade justa e igualitária. Argumentavam que a justiça distributiva jamais poderia prosperar no liberalismo. Pregavam que o Estado deveria oferecer a todo cidadão, de modo integral e gratuito, a assistência sanitária segundo suas necessidades.⁵⁴

Já a teoria de Justiça de John Rawls, desenvolvida no século XX, visa priorizar os mais necessitados. Não há a idéia de proporcionalidade natural presente na justiça aristotélica. Entre o liberalismo extremo e o socialismo ortodoxo propõe uma tese intermediária que denomina de justiça como equidade; equidade como o princípio da diferença. A concepção de "justiça como equidade" ("*justice as fairness*"), significando que é uma justiça estabelecida numa posição inicial de perfeita equidade entre as pessoas, e cujas idéias e objetivos centrais constituem uma concepção para uma democracia constitucional.^(26,66)

Segundo Beauchamp and Childress (2002) o princípio de justiça distributiva possui conceitos que, unidos, formarão as diversas teorias de justiça. Não seria possível construir uma teoria de justiça abrangente e unificada que englobasse todas as diferentes concepções.

Desta forma, estabelecem os princípios materiais de justiça, que especificam características relevantes para a distribuição justa. Estes conceitos materiais possuem conteúdo condizente com teorias éticas como o igualitarismo, liberalismo.

Ainda segundo estes autores, os princípios materiais de justiça são integrados em teorias de justiça distributiva. Algumas destas teorias e princípios foram pré-definidos e serão levados em consideração durante a análise de dados da pesquisa.

São eles:

- A todas as pessoas uma parte igual
- A cada um de acordo com a sua necessidade.
- A cada um de acordo com as trocas de livre mercado
- A cada um de acordo com a maximização dos benefícios.
- A priorização aos mais desafortunados

4.4.1 A Todas as Pessoas uma Parte Igual

Refere-se a igual acesso a serviços e materiais, às oportunidades equitativas, de forma a minimizar as desigualdades entre os indivíduos. Refere-se à igualdade de qualidade de vida e bem-estar. Devem-se permitir igualdades entre todos para que oportunidades privilegiadas sejam dadas aos menos favorecidos.

Visa que todos tenham igualdade de oportunidades ou minimizar fatores que resultem em oportunidades desiguais. Como consequência, haverá igualdade de bem-estar para todos. ^(6,36)

4.4.2 A Cada um de Acordo com a sua Necessidade

Esta teoria indica que a distribuição de recursos escassos deve ser orientada às necessidades. A máxima acima representa o princípio da diferença, ou seja, dá-se tratamento diferenciado entre as pessoas com

base nas necessidades individuais. ^(6,33) Não há a mesma prestação de serviços a todos, e sim a prestação proporcional às necessidades. ³⁶

4.4.3 A Cada um de Acordo com as Trocas de Livre Mercado

Na teoria do liberalismo prioriza-se a liberdade individual para fazer escolhas e tomar decisões. Tem base e foca em direitos que se sobrepõe às obrigações. Ainda segundo esta teoria nenhum cidadão tem a obrigação de agir em benefício do outro. A beneficência e generosidade são virtudes morais, e estas podem ser refletidas em ações de benefício ao próximo, porém não se tratam de uma obrigatoriedade. Esta teoria não implica na tentativa de minimizar as desigualdades causadas pela “loteria da vida”.

Da mesma forma, a teoria indica que o pagamento de tributos para ações sociais não podem ser subtraídos de forma coercitiva pelo Estado para beneficiar outros.

A teoria baseia-se em “procedimentos justos e não em resultados justos”, cabendo ao indivíduo a melhora de sua situação social dentro do livre mercado. ^(6, 33,36)

4.4.4 A Cada um de Acordo com a Maximização dos Benefícios

Esta teoria está baseada nos preceitos emitidos no século XIX pelos filósofos ingleses de John Stuart Mill e Jeremy Bentham e visa o atendimento do princípio da utilidade social que avalia as consequências que determinada decisão ou programa social pode acarretar. As decisões devem ser tomadas de forma a beneficiar a maioria da população envolvida, mesmo que isso signifique prejuízo a uma minoria. Devem-se maximizar as vantagens e minimizar as desvantagens, ou seja, maior benefício para o maior número de pessoas. ⁶

4.4.5 A Priorização dos Mais Desafortunados

De acordo com John Rawls, nesta teoria a equidade deve ser o imperativo categórico para as decisões das instituições sociais. Parte do princípio da igualdade nos direitos e deveres básicos, aceitando o princípio da diferença, sendo considerada justa a ação que tenha resultados ou consequências desiguais aos envolvidos, quando resultam em benefícios ou compensações para os mais desfavorecidos. ^(36,66)

5. ANÁLISE DE DADOS

Como o estudo é qualitativo e foram obtidos dados de diversas fontes (com o intuito de estabelecer informações sobre o fornecimento de medicações a pacientes de pesquisa após o término de estudos clínicos), optou-se pelo procedimento de análise de conteúdo, de acordo com os procedimentos de Lawrence Bardin (1994).

O material foi tratado através da codificação, processo pelo qual dados brutos são agregados em unidades que permitem uma descrição exata das características pertinentes do conteúdo. A transformação dos dados brutos ocorreu por recorte, agregação e enumeração, permitindo atingir uma representação do conteúdo.

Após o recorte das unidades de registro, as partes com um mesmo tema foram agregadas formando um discurso único. A seguir escolheu-se o título de cada tema para a codificação.

Desta forma, os resultados das entrevistas foram resumidos em idéias centrais, observações formuláveis, como hipóteses a serem feitas a partir da avaliação das entrevistas, que foram resumidas em expressões chave. Os resultados das entrevistas foram corroborados pelas pesquisas bibliográficas e indicados após cada idéia central.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 IDÉIA CENTRAL: PACIENTES COM DOENÇAS GRAVES E RISCO DE VIDA NÃO SÃO NEGLIGENCIADOS

Expressão Chave: “Normalmente nessas situações de vida ou morte, doenças graves, onde existe a necessidade de continuar o tratamento e não há muitas medicações com a mesma classe terapêutica, normalmente há um consenso do fornecimento a nível global. Não se tem muito questionamento, e a questão no risco-benefício de você fornecer um

medicamento ainda sem evidência total da eficácia e segurança normalmente se justifica. Não se descontinua pacientes de doenças graves.”

A preocupação com a justiça, em termos de retorno de benefícios ao sujeito mostrou-se adequado quando se tratam de doenças graves e com risco de vida ao paciente. Os resultados da pesquisa mostraram que em todos esses casos existe a preocupação com as necessidades de pacientes graves, e há programas de fornecimento de medicação após os estudos, visando manter o tratamento e o retorno dos benefícios da pesquisa ao voluntário. Desta forma. Pôde-se concluir que pacientes graves não são negligenciados.

“No passado houve algumas situações claras de estudos que a gente teve uso crônico do medicamento para uma patologia onde você não teria alternativa então a própria matriz já aprovou o estudo acompanhado de um estudo de extensão. Nos estudos de fase III de não inferioridade quanto os fase II, algumas patologias (como oncologia, por exemplo) eu acho que a situação normalmente é muito clara e se opta pela continuidade do fornecimento da droga”- Entrevista B

“Normalmente nessas situações de vida ou morte não se tem muito questionamento e a questão no risco-benefício de você fornecer um medicamento ainda sem evidência total da eficácia e segurança isso normalmente se justifica... em alguns casos é bem claro, normalmente em estudos de oncologia, em situações onde obviamente existe esse risco de vida para o paciente, normalmente há um consenso do fornecimento a nível global” – Entrevista Y

“possui um SOP (*standart operational procedure*), um POP (procedimento operacional padrão), específico para isso, um POP internacional. Em geral ele é aplicável para estudos de doenças graves, ou que o paciente corra risco se não tiver o medicamento. Corra risco de morrer, né? - O procedimento diz especificamente para doenças crônicas, grave, com risco de vida” - Entrevista M

“Diferente quando há doenças graves, onde existe a necessidade de continuar o tratamento e não há muitas medicações com a mesma classe terapêutica... tem acesso expandido e acompanhamento (como se fosse programa NHI). Não faz monitoria, apenas coleta de material. Isto acontece para doenças graves (Infectologia - AIDS, HIV, câncer) A situação não é tão negra. Existem os procedimentos de protocolo expandido, migração para outros protocolos, *roll over*, acesso expandido... A (nome da empresa) não descontinua os pacientes de doenças graves”. – Entrevista W

Pode-se notar o procedimento de fornecimento de medicação após estudos das empresas para pacientes graves. Sob o aspecto da justiça distributiva, as necessidades individuais dos pacientes graves são observadas nestes estudos.

6.2 IDÉIA CENTRAL: O FORNECIMENTO DE MEDICAÇÃO APÓS ESTUDO NO BRASIL NÃO É ENTENDIDO PELAS INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS SEM REPRESENTAÇÃO NACIONAL.

Expressão Chave: “Num primeiro momento eles tentam não fazer (a declaração padrão de fornecimento de medicação após estudo), alegando não garantir o acesso, alegam a segurança do uso do medicamento, que ainda não foi testado, ou preferem continuar os estudos nos outros países e deixar (o Brasil) “on hold”. As indústrias farmacêuticas sem representação nacional acham que a lei é séria.”

A indústria farmacêutica possui estratégias de marketing e desenvolvimento de produtos como qualquer outra empresa dentro do mercado capitalista.²² Visando o lucro e a sobrevivência dentro de uma realidade altamente competitiva, as decisões estratégicas são tomadas visando resultados financeiros compensatórios para a continuidade do

negócio, linhas de pesquisas e investimentos de acionistas. Estas estratégias podem, por vezes, ser vistas como, ou realmente serem, antiéticas e descomprometidas com a responsabilidade social.^{40,51}

O processo de informação sobre a realidade social e legislação de cada país nas indústrias farmacêuticas dá-se pelos seus representantes em cada localidade. As filiais locais são responsáveis por informar a Matriz das necessidades e requerimentos de cada país. Os estudos clínicos são planejados para condução global, tanto nos aspectos éticos quanto clínicos. Os procedimentos regulatórios são especificados para cada país, segundo os seus requerimentos e leis. Todo esforço é feito para que sejam obtidas as aprovações regulatórias em menor espaço de tempo, e fornecendo todos os requerimentos necessários.⁶²

Embora o fornecimento de medicação a pacientes graves seja baseado nas necessidades individuais, as justificativas para a contestação do fornecimento de medicação após estudo são importantes, do ponto de vista do livre mercado. A manutenção deste benefício é o um dos pontos essenciais que ainda necessita ser determinado. Conforme mencionado, as legislações existentes não são claras a respeito de quem tem a obrigação de fornecer os benefícios e nem por quanto tempo.

Um voluntário de pesquisa autônomo, em uma realidade ideal, daria seu consentimento de forma altruísta, consciente de que existem outras formas de tratamento que não a pesquisa, e o fato de participar dela já seria um benefício, pelo melhor acompanhamento médico.

Ainda, responsabilidade pelo acesso à saúde no Brasil do Estado,¹⁰ é pública e essa responsabilidade não pode ser simplesmente transferida para o capital privado, como é requerido no fornecimento de medicação

após estudos clínicos. O fornecimento de medicação pós-estudo, quando visa garantir o acesso à saúde, extrapola os objetivos da atividade de pesquisa clínica e torna-se uma solução inadequada e insuficiente para a resolução dos problemas de acesso à saúde. ³⁴ Desta forma, pelas leis do livre mercado o fornecimento de medicação após estudos seria avaliado como ação de beneficência aos sujeitos de pesquisa, que não seriam obrigatórias.

Pôde-se perceber pelo relato dos entrevistados, que indústrias sem representação no país seguem mais fortemente o princípio de justiça distributiva de livre mercado, e tiveram maiores dificuldades em aceitar o compromisso de fornecimento de medicação após estudo, assim como indústrias com filial estabelecida recentemente. Conforme descrito pelos entrevistados, a realidade socioeconômica do Brasil, um país em desenvolvimento, não é vivenciada nos países de origem destas indústrias. Já as indústrias com representação local há mais tempo têm um melhor entendimento da realidade social brasileira, pois todo o processo de informação dos requerimentos legais já foi discutido e é constantemente revisado.

“Normalmente eles (indústrias sem representação local) não tem um posicionamento muito firmado com respeito a isso, pelo menos com o que é requerido aqui no Brasil. Num primeiro momento eles tentam não fazer (a declaração), alegando... não garantir o acesso, alegam a segurança,... do uso do medicamento, que ainda não foi testado, e tal.”
- entrevista Q

“As indústrias farmacêuticas sem representação nacional acham que a lei é séria...” – entrevista W

“... por ser uma indústria européia... por eles terem fácil acesso a outros medicamentos, não seria tão necessário quanto em países subdesenvolvidos.” - I

“Eles tem muita dificuldade em entender este item da nossa legislação. Não é uma coisa que ocorre muito nos outros países.”
Entrevista I

Por outro lado, o interesse na condução de pesquisas no Brasil deve-se, principalmente, pelo alto potencial de recrutamento e retenção de pacientes, resultados de uma população de voluntários vulneráveis. A pobreza e desigualdades pronunciadas têm por consequência dificuldade de sua população no acesso à saúde. O constante acompanhamento e atenção médicos, realização de exames e recebimento de tratamento gratuito rende grande interesse de pacientes carentes a tornarem-se voluntários de pesquisa. Porém, a indústria farmacêutica tem ciência de que o maior motivo para o bom desempenho das pesquisas no Brasil é devido à vulnerabilidade dos sujeitos, devido aos fatores sociais já discutidos. Trata-se então de uma realidade não ideal, que requer diferenciação de ações no que se entende por justiça distributiva.

6.3 IDÉIA CENTRAL: A LEGISLAÇÃO NÃO É SUFICIENTEMENTE ABRANGENTE PARA TODAS AS SITUAÇÕES DE FORNECIMENTO DE MEDICAÇÃO APÓS ESTUDOS.

Expressão Chave: *“Eu acho muito difícil ter uma legislação que cubra todos os casos. É uma questão extremamente polêmica, tanto a nível nacional quanto a nível global. Desde a questão principal, quando isso deve ocorrer, até como isso pode ser feito. E não existe uma clareza. É até a droga estar disponível no mercado, até obter o registro, até estar disponível no SUS? Independente de a droga estar no SUS ou não?”*

O acesso dos pacientes aos benefícios trazidos pela droga em investigação é exigido em diversos documentos internacionais e este acesso é geralmente concedido através do fornecimento de medicação após estudo, conforme exemplos a seguir. Porém, não há padronização de informações dentre eles e, em muitos países, incluindo o Brasil, esta exigência vem através de leis pragmáticas, que exigem o retorno dos benefícios aos pacientes de pesquisa sem maiores detalhamentos e sem o planejamento de sanções caso isso não ocorra.

“E não existe uma clareza de até quando esse fornecimento. É até a droga estar disponível no mercado, até obter o registro, até estar disponível no SUS? Independente de a droga estar no SUS ou não?”
entrevista B

“Aí vem aquela discussão da responsabilidade pela saúde do paciente, a questão do SUS, versus a responsabilidade do patrocinador, toda aquela questão. Eu acho muito difícil ter uma legislação que cubra todos os casos, até porque a gente está falando de medicina, de ciências biológicas, cada caso é um caso” – entrevista N

“Porque isso, eu acho que a questão do fornecimento pós estudo, como você está estudando é uma questão extremamente polêmica, tanto a nível nacional quanto a nível global. Desde a questão principal, quando isso deve ocorrer, até como isso pode ser feito.” – entrevista M

“Agora qual que é o período de disponibilização, até quando que vai ser dado, isso não foi colocado em pauta, assim sabe tipo se vai ser até a comercialização, se vai ser até estar disponível na lista de alto custo, isso eles acharam melhor deixar pra depois, sabe ter um caso primeiro para eles poderem se basear” – entrevista R

Estas questões levantadas pelos entrevistados também são feitas por diversos autores.

Segundo Cooley²⁵ (2001) e Glantz⁴² (1998), o significado da expressão “razoavelmente disponível” presente nas diretrizes do guia CIOMS, assim

como a abrangência dos termos “população” e “comunidade” geram muitas dúvidas e críticas devido ao seu conceito “vago” e “ambíguo”.

As diretrizes do guia CIOMS de 1993 apresentam orientações referentes à pesquisa em populações e comunidades com recursos limitados, e indicam que o produto deve estar “razoavelmente disponível” para o país ou a comunidade que hospedou o estudo. Cada exceção deve ser devidamente justificada e previamente acordada com todos os envolvidos na pesquisa. Adicionalmente, a revisão de 2002 indica que “o patrocinador e o investigador devem fazer todo o esforço necessário para assegurar que qualquer intervenção ou produto desenvolvido, ou conhecimento gerado seja colocado razoavelmente disponível para o benefício da população ou comunidade”.

Essa falta de especificidade leva à conclusão de que uma norma vaga pode trazer mais prejuízos do que benefícios à população vulnerável participante de pesquisas, pois regras imprecisas podem justificar atos ilícitos e interpretações tendenciosas, justificadas pela falta de clareza das normas.²⁵

Em termos práticos, na realidade comercial competitiva da indústria farmacêutica, a interpretação de um produto razoavelmente disponível em um país em desenvolvimento será totalmente diferente da interpretação da comunidade local. Ou seja, um produto poderá ser considerado “razoavelmente disponível” pela indústria farmacêutica caso seja disponibilizado a preços de mercado, enquanto a população local ou entidades regulatórias locais podem considerar o produto razoavelmente disponível caso seja disponibilizado a preços subsidiados ou gratuitamente.^(25,29,42)

Para que um produto seja considerado razoavelmente disponível, devem ser levados em consideração os custos de produção, distribuição, instruções de utilização, tipos de serviços requeridos para o correto uso deste produto (por exemplo, refrigeração, manipulação/diluição do produto, etc.). Muitos produtos não serão corretamente utilizados caso serviços e ferramentas auxiliares não sejam disponibilizados também. O guia CIOMS não determina se estes custos devem ou não ser arcados pela empresa patrocinadora do estudo clínico.²⁵ Desta forma, o fornecimento do produto apenas, quando este necessita de outros tipos de serviço para ser corretamente utilizado, pode não ser considerado “razoavelmente disponível”.

Ainda, a interpretação do termo “comunidade” é considerada aberta.²⁵ O termo delinea uma grande variedade de associações humanas, podendo ser considerado como área geográfica (imediata onde o teste foi conduzido ou no país no qual ocorreu a pesquisa), área política, especificando tribos, municipalidades, credos religiosos, etnia/raça.⁷⁴ A indefinição quanto ao termo pode, mais uma vez, justificar atos injustos em relação ao país em desenvolvimento onde a pesquisa foi realizada ou onerar em demasia o patrocinador da pesquisa.

Do ponto de vista mercadológico, segundo Cooley (2001), a extensão dos benefícios a toda uma comunidade irá diminuir os lucros das empresas e colocá-las em severa desvantagem no mercado competitivo. A interpretação de “comunidade” mais “custo-efetiva” para a indústria farmacêutica será a de estender os benefícios da pesquisa apenas aos que participaram dela. Caso considere o termo “comunidade” de forma menos restritiva, pode-se entender, por exemplo, como a maioria da população das áreas urbanas, não disponibilizando benefícios para áreas geográficas mais difíceis. Levando-se em consideração o conceito de disponibilidade

razoável como fornecimento gratuito, tratamentos caros fornecidos a comunidades carentes durante estudos clínicos geram a responsabilidade da empresa patrocinadora em continuar a fornecer o produto de forma gratuita por tempo indeterminado, e esse fator pode levar empresas a serem financeiramente prejudicadas, perdendo custos de produção e lucros que teriam caso tivessem focado apenas em pesquisas em populações mais favorecidas. Ainda, estes custos seriam repassados a consumidores, empregados das empresas e acionistas, custos estes considerados injustos.

Por todos estes motivos, o guia CIOMS, embora tenha irrefutável relevância para a regulamentação da condução de estudos clínicos, pode gerar conflitos em relação ao conceito de justiça e retorno de benefícios aos sujeitos de pesquisa.

Ainda corroborando com os achados dos entrevistados em relação a falta de abrangência das normas existentes, há a declaração de Helsinque que enfatiza a importância do pré acordo de retorno dos benefícios da pesquisa, especificando o retorno em relação ao produto de pesquisa. Porém não é específica na forma de retorno destes benefícios e torna-se não abrangente para todas as formas de pesquisa em humanos.

Já a declaração de Bioética e Direitos Humanos diz claramente que os benefícios da pesquisa devem ser retornados aos “indivíduos e grupos” que efetivamente participaram dela, incluindo nos benefícios, mas não limitando a eles, os produtos de pesquisa.

Um resumo comparativo das exigências das resoluções internacionais é visto no quadro 6.1.

Quadro 6.1 – As Resoluções Internacionais

Resolução	Tipo de Benefício	Benefício para Quem?	Responsabilidade de Quem?	Como retornar o benefício?
CIOMS	Produto em Investigação	Sujeitos de pesquisa e comunidade.	Investigador e Patrocinador	Não indica
Declaração de Helsinque e Revisões	Produto em Investigação	Sujeitos de pesquisa apenas	Não indica	Não indica
Declaração de Bioética e Direitos Humanos	Produto em Investigação, cuidados em saúde, ajuda aos sujeitos de pesquisa.	Sujeitos de pesquisa	Não indica	Não indica

(Adaptado de Ferraz, 2008)

Embora as resoluções internacionais indiquem a real necessidade de acesso aos benefícios das pesquisas, ainda não há total conformidade entre elas. A Declaração de Helsinque e Declaração de Bioética e Direitos Humanos indicam que os benefícios devem ser dados aos participantes da pesquisa, enquanto as diretrizes CIOMS determinam o acesso à comunidade em geral, incluindo os sujeitos de pesquisa.³⁴

Ainda, não há indicação em relação a quem tem a responsabilidade de assegurar este acesso: O patrocinador, instituição, investigador ou mesmo o estado, e nem como este acesso deva ser assegurado: por quanto tempo e em quais condições.^(9,29)

A natureza educativa destes guias e declarações faz com que sejam abrangentes, dando margem a diferentes interpretações (à luz das diferentes teorias de justiça) que podem ser bem fundamentadas, porém tendenciosas, e levar a resultados injustos aos sujeitos de pesquisa.^(25,55)

Em relação às resoluções nacionais, observa-se que o Brasil tem acompanhando as exigências internacionais referentes à justa distribuição de benefícios nas pesquisas clínicas. O Conselho Nacional de Saúde, já na Resolução 196/96 exige assegurar aos sujeitos de pesquisa os benefícios resultantes do projeto. A resolução ainda engloba o retorno dos benefícios para as comunidades onde as mesmas foram realizadas:

II – Termos e definições:

m) garantir que as pesquisas em comunidades, sempre que possível, traduzir-se-ão em benefícios cujos efeitos continuem a se sentir após a sua conclusão.

n) garantir o retorno dos benefícios obtidos através das pesquisas para as pessoas e as comunidades onde as mesmas foram realizadas.

p) assegurar ao sujeito de pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes de pesquisa.

V – Riscos e Benefícios:

V.3 –... tão logo constatada a superioridade de um método de estudo sobre o outro, o projeto deverá ser suspenso, oferecendo-se a todos os sujeitos de pesquisa o melhor regime.

A Resolução 196/96, assim como na Declaração de Bioética e Direitos Humanos, prevê o retorno dos benefícios não apenas através do produto em investigação. No caso da presente resolução, também através de “retorno social”.

A Resolução 196/96 ainda indica que os benefícios da pesquisa devem ser distribuídos entre o sujeito participante e a comunidade, porém não indica quem têm a responsabilidade de garantir este acesso e nem as formas para que isso aconteça.³⁴

Em relação ao retorno dos benefícios através do produto em investigação, conforme já descrito, não é possível estabelecer a superioridade de um

tratamento a partir de um estudo apenas. Ainda, existem estudos de fase II ou fase III de não-inferioridade (quando não há intenção de provar superioridade de um tratamento em relação ao outro e sim comprovar que um tratamento não é inferior ao já aceito), necessários para a avaliação do produto em seu programa de pesquisa (conjunto de estudos).

A Resolução não especifica, no item p), o que seria “retorno social”³⁴. Interpretando-se o termo como benefícios gerais que as pesquisas trazem ao país, estes são inúmeros: aos locais onde a pesquisa é realizada (hospitais, por exemplo) há o treinamento e capacitação de profissionais de saúde e de pesquisa, geração de empregos, construção e melhoramento de serviços e infra-estrutura de saúde, mensuração de qualidade de serviços de saúde além daqueles requeridos pela pesquisa.⁷⁴ Todos estes benefícios podem atender aos critérios de “retorno social” e são benefícios cujos efeitos continuam a se sentir após a sua conclusão, requerimento da resolução 196. Ainda, existe o treinamento e capacitação de profissionais de pesquisa clínica, com grande demanda e geração de empregos, além do crescimento de mercados de serviços de pesquisa clínica, como transportadoras e laboratórios de análises clínicas.⁷⁵

Na Resolução 251/97, o artigo IV. 1 exige:

“assegurar por parte do patrocinador, ou na sua inexistência, por parte da instituição, pesquisador ou promotor, acesso ao medicamento em teste, caso se comprove a sua superioridade em relação ao tratamento convencional.”

Essa resolução indica claramente quem tem a responsabilidade de garantir o acesso aos benefícios da pesquisa: o patrocinador, assim como o investigador e instituição. Porém não especifica quem recebe o acesso e nem como este acesso é dado.

Autores indicam a possibilidade de diferentes interpretações desta resolução em relação ao termo “acesso”³⁴, assim como na interpretação do guia CIOMS. Pode-se disponibilizar a medicação à comunidade quando o produto é posto no mercado, para aquisição pública ou privada (“interpretação ampla”, conveniente à indústria farmacêutica, justificada pela teoria de justiça baseada no livre mercado), ou, pode-se disponibilizar a medicação diretamente aos sujeitos de pesquisa (“interpretação restritiva”, conveniente aos sujeitos de pesquisa e à entidades regulatórias locais, justificada pela teoria de justiça baseada nas necessidades individuais).

Em relação à interpretação ampla do acesso, há a obrigatoriedade de fornecimento de medicação após estudo pelo patrocinador e demais promotores da pesquisa. O não fornecimento pode gerar sanções éticas, como a não aprovação de protocolos que não prevejam o fornecimento após estudo, ou mesmo sanções legais, baseadas no consentimento informado e na resolução CNS 251/97.³⁴

Embora a interpretação da CONEP das legislações vigentes seja restritiva, contrapõe-se que não é papel da pesquisa assegurar acesso, mas sim “desenvolver métodos e produtos úteis”. Ainda, é dever do Estado assegurar acesso à saúde¹⁰ e este deve ser implementado pelos serviços de saúde do Sistema Único de saúde⁵⁷. Adicionalmente, nenhuma resolução ou lei pode transferir este dever a terceiros.³⁴

Embora a interpretação da CONEP seja a da obrigatoriedade de fornecimento gratuito, as resoluções nacionais ainda deixam um campo vago no que diz respeito a como programar o acesso. Não há indicação se o mesmo deve ser gratuito, por prazo determinado ou enquanto houver necessidade (no caso de doenças crônicas, por toda a vida?)^{29,34}

Ainda, não há indicação de quem deve seguir o paciente no período pós estudo (o médico responsável pelo estudo, outro médico do paciente) assim como quem o deve remunerar.^{29,34} A amplitude da resolução no que diz respeito aos métodos de fornecimento da medicação após estudo pode disponibilizar o tratamento após o seu término, porém apenas o tratamento, sem o fornecimento de serviços requeridos para o bom acompanhamento do paciente pode inviabilizar o acesso aos benefícios da pesquisa²⁵:

“... inclusive teve alguns centros do (nome da droga) que não participaram deste programa, sabia? Por que assim, a gente fornece a droga, mas a infusão é por conta do investigador... A gente teve dois centros que resolveram não participar, pois você sabe que eles vão ter custos, né?” - Entrevista L

Pôde-se perceber que as entrevistas refletiram as bibliografias pesquisadas no que diz respeito à falta de especificidade das legislações existentes. Assim como nos documentos internacionais, há margem para diferentes interpretações baseadas nas teorias de justiça, que podem vir a ser tendenciosas quando analisadas pelas leis do livre mercado e prejudicar o sujeito de pesquisa

6.4 IDÉIA CENTRAL: CONEP: INFLEXÍVEL EM RELAÇÃO AO FORNECIMENTO DE MEDICAÇÃO APÓS ESTUDO?

Expressão Chave: *“CONEP mandou uma carta dizendo que independia da fase do estudo, que o fornecimento de medicação tinha que ser sine qua non para qualquer tipo de estudo. O que acontece normalmente é que o investigador aceita, o comitê de ética aceita a justificativa, mas a CONEP não aceita. Eles não parecem fazer nenhuma distinção com relação à fase de estudo. Estão sendo muito inflexíveis de uma maneira*

até temerária. É uma coisa assustadora por que não estão analisando realmente a necessidade disso. Eles querem que não haja restrição. Falta certa distinção entre o tipo de estudo, qual o objetivo do estudo, para você estar fornecendo a medicação. O problema é que eles generalizam. A gente vai fornecer a partir do momento que tiverem os resultados dos estudos e até a droga estar disponível para o paciente na rede pública. A gente acha que é uma temeridade estar expondo o paciente ao risco desnecessário, se já tem produtos consolidados, existem alternativas no mercado. Para que fazer o paciente correr o risco de uma nova droga que ainda não está totalmente desenvolvida? Não pode fornecer essa droga enquanto não tiverem os resultados do estudo, que o benefício se justifique para o paciente.”

Embora a Resolução 196/96 balize outras formas para o retorno de benefícios das pesquisas, a CONEP tem exigido este retorno apenas como o fornecimento de medicação após estudo, independentemente da fase e da comprovação de eficácia:

“... teve um estudo... que a pessoa insistiu dizendo que era um fase II, que não tinha comprovação de superioridade..., e daí a CONEP mandou outra carta dizendo que independia da fase do estudo, que o fornecimento de medicação tinha que ser “sine qua non” para qualquer tipo de estudo e que isso deveria ser de decisão do médico, e não da... (nome da empresa). O estudo não iria ser aprovado caso não tivesse essas alterações porque a pessoa tinha respondido de acordo com o que a gente tem negociado com o time, de que o estudo fase II não tem muitos dados...” - Entrevista V

“... na verdade... até então era dito que era a possibilidade de fornecimento de medicação após estudo após a comprovação de eficácia, mas era uma possibilidade que foi questionada... Porque a... (nome da empresa) não estava se comprometendo a fornecer esta medicação, que a possibilidade era uma condicional de

fornecimento e que a gente tinha que se comprometer... Isso era um estudo clínico de não inferioridade.” - Entrevista R

“... quando a gente vai a algum congresso, alguma coisa que tenha algum membro a CONEP, eles não parecem fazer nenhuma distinção com relação à fase de estudo... Eles querem que não haja restrição.” - Entrevista L

“Já veio como exigência, no caso de estudo específico agudo, onde seria fornecida a medicação no pós cirúrgico do paciente,... Então na hora da submissão nós não enviamos esta carta sobre o fornecimento da medicação após estudo e então houve pendência por causa da carta. É uma coisa assustadora por que as pessoas não estão analisando realmente a necessidade disso,... o paciente não vai passar por uma cirurgia igual... eu vejo que falta certa distinção entre o tipo de estudo, qual o objetivo do estudo, pra você estar fornecendo a medicação. O que no final você vai comprovar? O que no final o paciente vai precisar?” - Entrevista A

Ainda, acordos para garantir o acesso aos benefícios da pesquisa, especificamente ao produto de pesquisa, têm aplicação restrita. Aplicam-se apenas a uma classe específica de drogas, vacinas e outros produtos presentes nos projetos. Adicionalmente, a comprovação de eficácia de uma droga em relação à outra é complexa. Conforme descrito, são necessários vários estudos em diferentes fases de pesquisa para garantir que a droga seja mais segura e mais eficaz do que outro tratamento disponível. Desta forma, eles não podem ser aplicados para estudos clínicos de fase I ou II, pesquisas de fase III de não inferioridade (ou mesmo estudos de fase III sem sucesso), pesquisas epidemiológicas e de ciências sociais, simplesmente porque em estudos de fase I, II e III de não inferioridades, não é possível a conclusão de que o produto em investigação é superior ao tratamento padrão. Nas pesquisas epidemiológicas e sociais, porque não há produto/medicamento a ser pesquisado. ^(29,63,64) Adicionalmente, o fornecimento de medicação após

estudo para pesquisas de fase III ainda seria discutível, pois a fase total de pesquisas não foi finalizada com o término de um único estudo, pois não é possível estabelecer a superioridade de um tratamento com apenas um estudo.

Partindo-se do pressuposto de que se pode concluir a superioridade de um tratamento a partir de um estudo, e que existam análises interinas de dados que indicam tendência de resultados e diminuem o tempo de análise dos dados finais, há considerável período de tempo entre o término da pesquisa (sendo o término do tratamento) e a publicação dos resultados. O que fazer com os pacientes de pesquisa neste período é incerto, visto que ainda não há embasamento para o tratamento com a droga em investigação.²⁹

“A gente acha que é uma temeridade, e a nossa internacional obviamente veio com essa argumentação, e a gente concordou com eles que a gente vai expor o paciente ao risco desnecessário, sendo que já existe alternativas no mercado, apesar de a posologia ser menos conveniente, mas agente não pode fornecer essa droga enquanto não tiverem os resultados do estudo, de que o benefício se justifique para o paciente... Então a gente acha que não se justifica, a gente mandou isso para a CONEP, a gente faz uma justificativa que a gente vai fornecer a partir do momento que tiverem os resultados dos estudos e até a droga estar disponível para o paciente na rede pública” entrevista B

Adicionalmente, a grande maioria dos estudos clínicos é duplo-cega, ou seja, nem o paciente nem o médico sabem qual tratamento está sendo administrado. Após a quebra do código, que ocorre no término da pesquisa, deve-se definir o que fazer com os pacientes em braço placebo/placebo ativo ou com os pacientes que não se beneficiaram da terapia com a droga em estudo durante a pesquisa.²⁹

Pode-se perceber pelas entrevistas que a CONEP tem exigido a garantia de fornecimento de medicação após estudo como garantia do retorno dos benefícios da pesquisa. Comprova-se aqui a prioridade dada ao atendimento das necessidades dos participantes das pesquisas, porém esta aplicação tem sido feita mesmo a circunstâncias não indicadas, como no caso de estudos anteriores à fase III ou estudos fase III de não inferioridade.

“Parece-me que agora a coisa está mais complicada, pelo que a gente percebe de colegas da indústria e até pelo posicionamento da CONEP por representantes da CONEP em congressos de pesquisa clínica, eles estão sendo muito inflexíveis de uma maneira até temerária: - deve existir o fornecimento do medicamento baseado na avaliação individual do paciente pelo investigador, mesmo em estudos fase I, né?” e é muito complicado porque a gente está pondo um paciente a um risco e vamos lá, chega lá num fase 3 se demonstrou que a droga trazia na realidade um malefício ou um risco, ou o risco/benefício era maior e aí, que vai cobrir o dano deste paciente?” – entrevista B

“Até porque o feedback que a gente recebeu, nós do dep. Regulatório quando a gente vai a algum congresso, alguma coisa que tenha algum membro a CONEP, eles não parecem fazer nenhuma distinção com relação à fase de estudo. Pelo menos com terapêuticos. Eles querem que não haja restrição. – que o problema é que eles generalizam né?... Agora a generalização para qualquer produto... Tem tanto produto aí, tanta área terapêutica que já tem produtos consolidados, pra que fazer o paciente correr o risco de uma nova droga que ainda não está totalmente desenvolvida” – entrevista Q

“Então na hora da submissão nós não enviamos esta carta sobre o fornecimento da medicação após estudo e então houve pendência por causa da carta. É uma coisa assustadora por que as pessoas não estão analisando realmente a necessidade disso, porque o paciente não vai passar por uma cirurgia igual. É engraçado, eu penso que falta certa distinção entre o tipo de estudo, qual o objetivo do estudo, pra você estar fornecendo a medicação. O que é que no final você vai comprovar? O que eu no final o paciente vai precisar? – como é que num fase II a gente vai garantir que o tratamento seja o melhor tratamento... É muito específico, depende muito do tipo de

droga, do tipo de estudo... Eu acho que também vai ser muito complicado para a indústria, daqui a um ano, um ano e meio tentar se justificar, né? E ter que fornecer a medicação para o paciente, né?”- entrevista A

Pôde-se perceber que a forma de controle da CONEP em relação ao fornecimento de medicação após estudo ocorre de forma irrestrita no momento da submissão regulatória dos estudos.

6.5 IDÉIA CENTRAL: O FORNECIMENTO DE MEDICAÇÃO APÓS ESTUDO VISTO COMO QUESTÃO MERAMENTE ADMINISTRATIVA PELAS INDÚSTRIAS

Expressão Chave: “A nossa declaração é basicamente uma padronização de acordo com o que a CONEP espera, com o texto padrão da nossa legislação, dizendo que o Patrocinador não se opõe a dar o medicamento e que eles vão seguir as leis locais. A justificativa é sempre a mesma, independente do tipo de protocolo. A declaração que agente propõe para tentar evitar uma pendência é sempre a mais geral possível. Dá a impressão de uma coisa meramente cartorial, não tem sinalização de que isso está sendo realmente seguido. Não há acompanhamento (inspeção). A gente está empurrando o problema com a barriga, porque vai estourar lá na frente. As empresas realmente estão perdendo estudos. O Brasil está sendo, via de regra, o único país em que o estudo não está sendo aprovado (por esta questão), e você está perdendo investimento, perdendo emprego no país”

A avaliação das entrevistas pode mostrar a atitude das empresas em relação ao fornecimento de medicação após estudo como uma questão meramente regulatória. Para a maioria das empresas, este é um dos

problemas regulatórios mais complicados de se administrar e que tem trazido prejuízos para a pesquisa clínica no Brasil. Existe um comprometimento inicial com o fornecimento, para que se atendam aos requerimentos de aprovação de estudos no Brasil. Porém, existe a consciência de que este fato não é efetivamente averiguado pelas autoridades.

“A declaração que agente propõe (até porque como a coisa está meio complicada e tem um wording de declaração que vem sendo aprovada), a gente usa esse argumento a nosso favor pra tentar evitar uma pendência. a nossa estratégia é sempre ser o mais geral possível até porque a gente sabe que a CONEP ela se pega nas vírgulas. A nossa declaração é basicamente dizendo que o Patrocinador não se opõe a dar o medicamento e que eles vão seguir as leis locais, as leis e regulamentações locais... Se você pegar alguma carta da CONEP aí ela sempre baseia esse tipo de pendência em alguma regulamentação local. Ela sempre cita alguma regulamentação e então a gente sempre baseia as nossas respostas em cima dessas regulamentações e nos artigos das regulamentações que eles citam.”- Entrevista Q

O procedimento de fornecimento de medicação após estudo mostrou-se padrão para as empresas, porém, isso não garante que os requerimentos do país serão realmente seguidos. Primeiramente porque as resoluções CNS196/96 e CNS251/01 são de caráter programático, e o conselho Nacional de Saúde não possui competências de polícia. O mesmo caráter programático encontra-se nas diretrizes internacionais (ICH, Declaração de Helsinque – 2007), além de deixarem muitos pontos importantes sem definição, conforme discussão anterior. Embora as indústrias não sofram ações legais no caso de não fornecimento, existe a sanção de âmbito nacional (CONEP) com a não aprovação dos estudos. Desta forma há a declaração enviada com o dossiê de submissão dos estudos, visando a aprovação regulatória, porém sem consequências maiores, caso a declaração não venha a ser cumprida.

“Todo mundo finge que é ético. A resolução não tem poder de lei, não pode obrigar; e ninguém pode fazer ou deixar de fazer algo se não por força de lei... A empresa não é obrigada a dar a medicação após o estudo terminar. Ela apenas escreve para não ser punida (para evitar a retaliação da CONEP, com protocolos não sendo aprovados)... Ninguém verifica nada e o paciente não recebe a medicação, porém a... (nome da empresa) não descontinua os pacientes de doenças graves... A justificativa é sempre a mesma, independente do tipo de protocolo: A lei será cumprida” – entrevista W.

“Ninguém vai ficar cobrando, não é de uso crônico, os médicos não indicam. O paciente não ia querer receber a droga após o estudo, o médico não queria dar o acesso e a indústria sabia que não iria dar e a CONEP finge que faz o papel dela”- entrevista S

Entretanto, algumas empresas mostraram comprometimento, com planejamento de programa de fornecimento de medicação após o término do estudo submetido no dossiê regulatório inicial, mostrando o real entendimento das necessidades de nossos pacientes e das requisições regulatórias do país:

“Por enquanto está sendo realmente caso a caso. Mesmo nessas questões você tem a questão de como operacionalizar este fornecimento, e isso acaba acontecendo caso a caso. Na (nome da empresa) pelo menos... a gente não tinha e continua não tendo um POP... mas nesse caso felizmente a gente conseguiu convencer a matriz da necessidade e ela realmente concordou com o fornecimento para o nosso país e a gente está tentando (agora é a segunda parte) montar a logística para isso quando o estudo terminar...” Entrevista B

“Realmente isso é um ponto importantíssimo na discussão porque isso no fornecimento da droga como nos diversos outros aspectos da pesquisa clínica no Brasil, dá a impressão de uma coisa meramente cartorial, a gente tem de registrar tudo, a gente se compromete e manda todas as declarações, mas a gente não tem sinalização de se isso está sendo realmente seguido, pelo menos na maior parte dos comitês de ética e pela CONEP eu realmente desconheço que a CONEP fez algum tipo de *follow up* nesse tipo de estudo... até entendo a postura dos colegas, dessa padronização, de fazer uma declaração de acordo com o que a CONEP espera: com o texto padrão da nossa legislação e mandar, né, só que assim

no nosso ponto de vista a gente está empurrando o problema com a barriga, porque vai estourar lá na frente”- entrevista Y

Os entrevistados indicaram que a falta de meios de comunicação mais efetivos com a CONEP tem atrasado ou mesmo impedido a realização das pesquisas no Brasil:

“Mas eu vou te falar, hoje eles estão questionando bastante. E se não tem, ele deixa pendente, sabe? Pendência para ser resolvida e depois aprovar.” – Entrevista M

“o que a gente precisaria ter é um canal de comunicação, que a gente pudesse agendar com a CONEP... Senta, conversa na hora, não essa coisa de fazer todo o esforço, chega lá depois de 6 meses, um ano, e a CONEP diz que não. Daí mais três meses e a CONEP diz que não, e volta... Precisa de diálogo aberto e rápido, pois são projetos que estão acontecendo globalmente e a nossa linha de comunicação com a CONEP é sempre uma linha indireta... então, normalmente em 2, 3 diálogos, entre aspas, que a gente faz através de documentos, já acabou o estudo no mundo, né? E isso deixou de ter função.”- entrevista Y

“A gente não tem um canal aberto de maneira clara e sistemática que a gente possa tentar sentar com o investigador, CONEP e patrocinador” - entrevista L

“a realidade que você está vendo, as empresas realmente estão perdendo estudos, o Brasil está sendo, via de regra, o único país em que o estudo não está sendo aprovado (por esta questão), e você está perdendo investimento, perdendo emprego no país” – Entrevista B

Pode-se perceber que existem padrões de comportamento pelas indústrias farmacêuticas, que levam a pendências ou à não aprovação de projetos: dossiês regulatórios bem elaborados, porém sem o real planejamento de fornecimento de medicação após estudo, ou dossiês refletindo o real planejamento de fornecimento de medicação após estudo, que por vezes não é aceito pela CONEP.

Em ambos os casos, tanto as entrevistas quanto as publicações na área ^(28, 75, 34, 62) indicam que há falta de agilidade nas avaliações pela CONEP, e muitas vezes falta de padronização nas avaliações, o que tem colaborado para o impacto na diminuição de pesquisas conduzidas no país:

“Estudos clínicos de Fase I ou II a CONEP diverge. Existe hoje a discussão atual na ANVISA de que este fornecimento não se aplica e a CONEP quer o acesso para toda e qualquer medicação - A droga não tinha indicação para ser usada de forma crônica, porém a CONEP exigiu” – entrevista S

“Agora estudos que você tenha um uso limitado, normalmente a CONEP vem aceitando a argumentação... O que eu lamento é que essa justificativa normalmente não é aceita de primeira vez, né? Muitas vezes a gente tem que voltar ao mesmo assunto e o que nos deixa frustrados (você já deve ter ouvido isso de outros colegas) é que a gente acaba na maioria das vezes respondendo com outras palavras ou referenciando o que já está na documentação do estudo. Então a gente acaba não trazendo nada de novo, teoricamente, porque tudo já estava presente na documentação inicialmente enviada, e a gente acaba perdendo tempo nisso.”- Entrevista B

6.6 IDÉIA CENTRAL: O MÉDICO COMO O ATOR DECISIVO NO FORNECIMENTO DA MEDICAÇÃO APÓS ESTUDO

Expressão Chave: “A CONEP mandou outra carta dizendo que o fornecimento de medicação deveria ser de decisão do médico, e não da (... nome da empresa). O Investigador é a principal figura que defende os interesses do paciente, então se ele aceitou participar de um estudo, sabendo que vai ter a possibilidade de um fornecimento para garantir o benefício do paciente dele, eu acho que ele é o primeiro interessado em que isso se cumpra. Quando o estudo acabar, Investigador vai fazer uma avaliação caso a caso, e se achar realmente que aquele paciente tem o benefício, a gente vai fornecer a medicação. Deve existir o fornecimento

do medicamento baseado na avaliação individual do paciente pelo investigador. Os investigadores acabam perguntando isso na visita de seleção, e nos casos em que o investigador não aceite (a justificativa) já na visita de seleção ele descarta a participação no estudo. Se por ventura o PI quiser dar, a Indústria tenta criar acesso expandido ou importar diretamente para o PI. Centros do (nome da droga) não participaram deste programa (de acesso expandido), pois você sabe que eles vão ter custos. Nesse caso o médico retorna o paciente ao tratamento padrão ou inclui em outro estudo clínico.”

Notou-se que a CONEP exige que a decisão de fornecimento de medicação após estudo seja feita pelo médico investigador e nunca pela empresa, como forma de proteção aos sujeitos de pesquisa, visando o interesse destes, de acordo com as necessidades individuais:

“Na verdade teve um estudo que a pessoa insistiu dizendo que era um fase II, que não tinha comprovação de superioridade né, e daí a CONEP mandou outra carta dizendo que independia da fase do estudo, que o fornecimento de medicação tinha que ser sine qua non para qualquer tipo de estudo e que isso deveria ser de decisão do médico, e não da (nome da indústria farmacêutica)” Entrevista R

“O Investigador é a principal figura aqui que defende os interesses do paciente, então se ele aceitou participar de um estudo, sabendo que vai ter a possibilidade de um fornecimento para garantir o benefício do paciente dele, eu acho que ele é o primeiro interessado em que isso se cumpra. Quando o estudo acabar,... o Investigador vai fazer uma avaliação caso a caso e conforme tiverem a necessidade e o médico achar realmente que aquele paciente tem o benefício a gente vai fornecer a medicação” – entrevista B

“Deve existir o fornecimento do medicamento baseado na avaliação individual do paciente pelo investigador, mesmo em estudos fase I, né? como este assunto está muito em voga, os investigadores acabam perguntando isso na visita de seleção.

Normalmente a argumentação que a gente levará à CONEP e ao comitê de ética do fornecimento ou não, normalmente o investigador aceita, concorda com a argumentação do patrocinador e nesses casos ele aceita participar sem problemas. Agora podem ocorrer casos em que o investigador não aceite e nesse caso já na visita de seleção ele descarta a participação no estudo “- entrevista Y

“Se por ventura o PI quiser dar a Indústria tenta criar acesso expandido ou importar diretamente para o PI.” – Entrevista S

“nós forneceríamos a medicação caso o médico do estudo ache que seja pertinente, que seja o melhor tratamento para o paciente, a gente se comprometei a estar fornecendo”- entrevista A

Porém, aspectos financeiros podem inviabilizar o fornecimento de medicação após estudos pelo médico, como a falta de remuneração, que levou investigadores a não aceitar o programa, conforme já mencionado.

Aspectos legais também dificultam a implementação do fornecimento de medicação após estudo, conforme descrito no Código de ética médica:

Código de Ética Médica, Art. 124

“Usar experimentalmente qualquer tipo de terapêutica, ainda não liberada para uso no País, sem a devida autorização dos órgãos competentes e sem consentimento do paciente ou de seu responsável legal, devidamente informados da situação e das possíveis conseqüências.”

Este receio pode ser vivenciado pelos médicos investigadores:

“Eu acho que os médicos se sentem muito mais inseguros para estar prescrevendo este tipo de medicação assim, mesmo sendo um produto fornecido pela empresa, quem é que paga pela segurança do médico? Ele vai ter respaldo jurídico num processo ou qualquer coisa do gênero?” entrevista A

“O médico é o primeiro a não querer fornecer o medicamento para o paciente (fora do protocolo em que a empresa não responde mais pelas responsabilidades.)” - Entrevista W

Porém, existem programas de fornecimento após estudo pela ANVISA que legalizam o ato de prescrever medicamentos ainda não aprovados pela agência reguladora.

As indústrias farmacêuticas têm seguido este programa para doenças graves como AIDS/HIV, hepatite, câncer:

“... em alguns casos é bem claro, normalmente em estudos de oncologia, em situações onde obviamente existe esse risco de vida para o paciente, normalmente há um consenso do fornecimento a nível global...” entrevista B

Porém, pôde-se perceber que o acesso expandido, embora vantajoso para pacientes graves, ainda não soluciona os problemas administrativos para os médicos responsáveis, pois implica em continuidade de atenção médica ao paciente (acompanhamento de tratamento, avaliação e relato de eventos adversos) sem a inclusão de honorários médicos. O não pagamento de honorários implica em dificuldades logísticas para o médico responsável e sua equipe, conforme visto na coleta de dados:

“teve alguns centros que não participaram deste programa, sabia? Por que... a gente fornece a droga, mas a infusão é por conta do investigador... porque ele também é co-responsável, pois foi ele que conduziu a pesquisa... A gente teve... centros que resolveram não participar, pois você sabe que eles vão ter custos, né?” - Entrevista F

Ainda, a exigência de fornecimento da medicação de estudo de foram irrestrita e por ilimitado não encontra respaldo nos programas de acesso expandido e doação de medicação da ANVISA, que propõem prazo pré-estabelecido para a duração do programa, que não pode ser inferior a um ano para doenças crônicas ou até a melhora clínica, para doenças agudas.

(2,14)

6.7 IDÉIA CENRAL: AS EXIGÊNCIAS DE FORNECIMENTO DE MEDICAÇÃO APÓS ESTUDO COMO INDUÇÃO INDEVIDA.

Expressão Chave: *“Esse fornecimento não está induzindo o paciente a participar do estudo?”*

Conforme perfil dos usuários dos serviços de saúde públicos no país, os participantes das pesquisas têm pouco acesso aos serviços de saúde, pouca compreensão sobre os riscos do estudo e também menor capacidade de pleitear judicialmente no caso de prejuízos. O acesso garantido à assistência médica, que de outra forma não seria disponível e recompensa financeira modesta pelo tempo e deslocamento devido à pesquisa são apropriados como incentivo, porém não devem ser utilizados como ferramentas de coação. “Esse tipo de incentivo é aceitável desde que os benefícios potenciais sejam maiores que os danos potenciais a curto e longo prazo”. As populações alvo das pesquisas nos países “deixam-se levar por incentivos baratos”.¹⁸

“Esse fornecimento não está induzindo o paciente a participar do estudo?” Entrevista B

O retorno dos benefícios das pesquisas baseado nas necessidades individuais dos pacientes, quando estes se encontram em situação de extrema vulnerabilidade, pode levar à indução indevida para a entrada nos estudos clínicos.

6.8 IDÉIA CENTRAL: A CONEP EXIGE QUE O PACIENTE TENHA BENEFÍCIO DIRETO COM O ESTUDO

Expressao Chave: *“A CONEP tem um entendimento que o paciente, individualmente, tem que ter um benefício com a participação no estudo. Se ele não vai ter o benefício direto, parece que a CONEP não aceita isso. A justificativa deles, cabível, é de que eles (indústria farmacêutica) vêm aqui, utilizam os dados dos nossos pacientes, vão embora e não registram a medicação. Se ela for boa, o que vai acontecer?”*

A preocupação da CONEP com a não exploração dos sujeitos de pesquisa é explícita. Nas pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira deveria haver o pressuposto de cooperação. “A participação dos integrantes, ainda que não rotulada como cooperação deverá ser do interesse das partes, sem o que poderia configurar situação eticamente inaceitável. A preservação dos interesses das partes, afastadas as possibilidades de subjugação, espoliação, exploração, submissão privilégios”... ⁴⁷

A potencialidade de exploração de sujeitos de pesquisa é inerente a qualquer estudo clínico, porém o potencial de exploração é maior em países em desenvolvimento. ⁶⁴

“Porque o cerne da questão (o que parece ser), que a CONEP tem um entendimento que o paciente individualmente tem que ter um benefício com a participação dele no estudo.” – entrevista B

“E a gente viu em muitos congressos que parece que não se aceita a justificativa óbvia: o paciente está fazendo isso, mas ele sabe que é para o bem da comunidade, que vai haver mais uma opção terapêutica no mercado, que ele vai ganhar, entre aspas, o

medicamento durante o estudo, mas acabou. Ele não vai ter o benefício direto, parece que a CONEP não aceita isso” – entrevista C

“A justificativa deles não digo louvável, mas cabível, é de que eles vêm aqui, utilizam os dados dos nossos pacientes, vão embora e não registram a medicação. Se ela for boa, o que vai acontecer, e tal?” – entrevista N

Pode-se perceber que a CONEP baseia seus requerimentos na teoria de Justiça da equidade, exigindo o retorno dos benefícios de acordo com a necessidade de cada sujeito de pesquisa, não permitindo que sejam explorados.

“Sujeitos expostos aos riscos da pesquisa devem, ao menos, ser assegurados do acesso aos frutos da pesquisa”.⁹ Este é o ponto crucial indicado por todas as regulamentações nacionais e internacionais em pesquisa clínica.

Ainda segundo outras interpretações do guia CIOMS⁶⁴, para que a pesquisa seja realizada de forma ética, ela deve oferecer benefício potencial aos habitantes do país em desenvolvimento. Para que as comunidades recebam este benefício, elas devem ter acesso aos frutos das pesquisas. Ou seja, as orientações são feitas para minimizar a exploração de comunidades de países em desenvolvimento que fornecem pacientes de pesquisa.

“Se um país desenvolvido utiliza habitantes de países subdesenvolvidos para criar novos produtos que beneficiariam ambos os países, mas os países em desenvolvimento não conseguem o acesso ao produto devido ao preço, então os pacientes destes países foram gravemente explorados.”⁶⁴

Contrariamente, e partindo-se do mesmo pressuposto teórico, pode-se perguntar por que participantes de pesquisas teriam preferência no

recebimento de tratamento após pesquisa em detrimento de conterrâneos com as mesmas necessidades e critérios de elegibilidade.⁵⁶ Esse ponto de vista não parece ser o da CONEP. O requerimento de extensão do benefício da pesquisa aos membros da comunidade que não participaram dela é um ponto tão polêmico quanto o conceito de justiça. Para alguns autores, a extensão dos benefícios apenas aos participantes da pesquisa não gera exploração de população que não tenha participado da pesquisa, pois eles não contribuíram com a mesma e, portanto, não se submeteram aos seus riscos. Ao contrário, receber benefícios sem nenhum custo caracterizaria exploração dos sujeitos que contribuíram com a pesquisa. A extensão dos benefícios à comunidade visa distribuir recursos “a cada um, de acordo com as suas necessidades”, porém sem determinar contribuições individuais.²⁵

6.9 IDÉIA CENTRAL: O SERVIÇO PÚBLICO DE SAÚDE ONERADO POR PESQUISAS PRIVADAS.

Expressao Chave: “Essa era uma justificativa que a gente tinha que o medicamento ia ser dado até que estivesse disponível no sistema público de saúde. Mas hoje em dia a CONEP não aceita isso alegando que o SUS não pode ser onerado por procedimento ou qualquer decorrência de uma pesquisa privada.”

Conforme já descrito, as pesquisas realizadas no Brasil têm população majoritariamente atendida pelo Sistema Único de Saúde, e esse aspecto pode trazer custos ao SUS, como no caso de tratamento e acompanhamento de eventos adversos que podem ser relacionados aos produtos em investigação. Ainda, após o término dos estudos, a população

que veio a participar pode perder o acompanhamento médico do estudo e mesmo o fornecimento da medicação após o término da pesquisa, que poderá ser passado para o sistema único de saúde, se chegar a ser disponibilizada pelo SUS.

“essa era uma justificativa anterior que a gente tinha de colocar que os patrocinadores geralmente concordavam que era falar que o medicamento ia ser dado até que estivesse disponível no sistema público de saúde. Mas hoje em dia a CONEP não aceita isso alegando que o SUS não pode ser onerado por procedimento ou qualquer decorrência de uma pesquisa privada.” - Entrevista Q

Em alguns casos, quando a medicação não foi disponibilizada pelo SUS, a falta de recursos pode levar a processos na justiça para o recebimento de tratamento.⁵¹ Essa consequência dos estudos clínicos levou ao desenvolvimento do projeto de Lei no Senado Federal no. 396, de 2007

O projeto de lei em andamento no Congresso Nacional (última ação em 17 de Novembro de 2008) visa dar ao fornecimento de medicação após estudo caráter de Lei, estabelecendo sanções legais no caso de descumprimento, ao Patrocinador, Instituição e Investigador. Este projeto tenta justificar-se para evitar prejuízos ao Estado visto que os financiadores das pesquisas, ao não fornecerem acesso aos medicamentos após o término das pesquisas não sofrem sanções legais ou administrativas, e, com a autorização de registro de comercialização dos produtos, “os pacientes que sentiram os benefícios durante a pesquisa aforarão ações judiciais com a finalidade de obrigar os gestores do Sistema Único de Saúde (SUS) a fornecê-lo”. Propõe ainda a obrigatoriedade da publicação dos resultados de cada pesquisa, independentemente dos resultados e da fase de pesquisa. Ainda, o projeto prevê que o fornecimento da medicação deve ser feito pela instituição pesquisadora “até a efetiva comercialização, a partir da qual, o fornecimento gratuito deverá ser feito pelo fabricante”.

Este projeto de lei obriga o fornecimento de medicação após estudo apenas aos sujeitos de pesquisa, para todos os projetos, independentemente da fase e objetivos do estudo. Ainda, é o único documento que indica a responsabilidade de fornecimento à Instituição na qual foi realizada a pesquisa, até que o produto esteja disponível no mercado. Apesar de mais específico em relação aos requerimentos de fornecimento de medicação e de identificar sanções específicas pelo seu descumprimento, não prevê como a Instituição na qual a pesquisa foi realizada poderá responsabilizar-se pelo fornecimento após o estudo, visto que a única forma de obter o produto em investigação é através da empresa Patrocinadora. Ainda, ao indicar a responsabilidade de fornecimento de medicação à Instituição até a aprovação da droga para comercialização, contraria a resolução 251, que atribui essa responsabilidade apenas ao patrocinador. Adicionalmente essa imposição de responsabilidades gera custos adicionais às instituições que realizam as pesquisas.

Neste projeto de lei, assim com o reembolso de eventuais despesas decorridas da participação no estudo, o fornecimento gratuito de medicação e por período indefinido não é considerado remuneração ao sujeito, apesar de poder ser considerado como uma forma de remuneração, assim como uma indução indevida.²⁹

O projeto de lei transmite a idéia de que os patrocinadores de estudos clínicos não têm seguido as exigências das normas já existentes em relação ao fornecimento de medicação após estudo:

“Em que pese a importância das normas infralegais, é notória a resistência à sua obediência, imposta por aqueles que estão sujeitos a elas. Daí a

necessidade de que certos aspectos contidos em regulamentos, resoluções, portarias e outros atos normativos sejam claramente definidos em lei.”

7. CONCLUSÃO

Puderam-se conhecer os procedimentos das indústrias farmacêuticas em relação aos programas de fornecimento de medicação após o término dos estudos clínicos. As empresas sempre fornecem o tratamento para pacientes com doenças graves, porém o fornecimento para doenças agudas ou crônicas menos graves que já possuem tratamentos similares ou com avaliação de eficácia e segurança melhor embasadas gera polêmica entre as indústrias. O fornecimento de medicação após estudo é mais bem entendido por empresas com escritório local, enquanto empresas farmacêuticas sem representação no país têm maior dificuldade em entender a necessidade deste fornecimento. Algumas empresas apresentam o planejamento para fornecimento de medicação após estudos apenas para a obtenção de aprovação regulatória da pesquisa, sem a real intenção de fornecimento devido às incertezas de segurança e eficácia da medicação em estudo. Ou, apresentam os processos de fornecimento de medicação não estabelecidos. Porém, outras empresas já planejam o fornecimento de medicação após estudo antes mesmo da submissão regulatória, mostrando maior preocupação com as consequências das informações submetidas às entidades regulatórias do país.

O processo de controle da ANVISA, CEPs e CONEP quanto ao efetivo fornecimento de medicações aos pacientes após o término das pesquisas é

feito durante a submissão regulatória dos estudos, sendo uma condição essencial para a realização das pesquisas no país. Não há distinção em relação a fase ou tipo de estudo. Há a exigência de que o paciente tenha benefício direto com a pesquisa, sendo o fornecimento de medicação após o seu término a única forma aceita de retorno de benefícios. Com esta condição houve o questionamento, por parte dos entrevistados, em relação a uma possível indução para entrada de pacientes vulneráveis nas pesquisas.

Não foi indicado nenhum tipo de fiscalização por nenhum destes órgãos ao término das pesquisas. Notou-se que a CONEP exige a avaliação do médico para julgar a necessidade de cada paciente em relação ao fornecimento de medicação após estudos. A ANVISA apenas regulamenta e viabiliza este fornecimento.

Foi conhecido que a necessidade de fornecimento de medicação após estudo tornou-se um obstáculo para a aprovação de estudos clínicos no país, visto que muitas das pesquisas têm sido perdidas em função da recusa do Patrocinador em fornecer a medicação após o término das pesquisas, ou as pendências recebidas pela CONEP em relação a este aspecto tomaram muito tempo durante a submissão regulatória fazendo com que o país não tivesse tempo de recrutar pacientes. A perda de estudos tem se refletido em perdas econômicas e empregos na área. As entrevistas mostraram a necessidade de se criar um meio de comunicação efetivo com a CONEP de forma a agilizar a avaliação de estudos e um melhor entendimento entre as partes em relação ao fornecimento de medicação após estudos.

Ainda, foi notado que quando este fornecimento ocorre, enfrenta problemas como a falta de remuneração dos profissionais de saúde, o que pode dificultar a continuidade no tratamento dos pacientes.

Pôde-se ver que o fato de as normas nacionais e internacionais que regulamentam as pesquisas em seres humanos terem caráter infralegal, existem diferentes interpretações quanto ao fornecimento de medicação após estudos clínicos, baseados nas necessidades individuais dos pacientes ou nas leis de livre mercado.

Pôde-se perceber que a CONEP segue o princípio de justiça distributiva baseado nas necessidades individuais. Esse posicionamento pode ser visto através das exigências de benefício direto para o sujeito de pesquisa; no requerimento de avaliação da necessidade individual de cada indivíduo, a ser feita pelo médico investigador, para o fornecimento de medicação após estudo; e mesmo na inflexibilidade de sua postura nas exigências de fornecimento de medicação após estudos.

Quanto às indústrias farmacêuticas, foi observado que seguem o princípio de justiça baseado nas necessidades individuais para pacientes graves ou com risco de vida, sempre fornecendo tratamento ao término do estudo. Já para doenças crônicas e agudas menos graves, há maior discussão quanto à real necessidade de fornecimento, sendo muitas vezes o princípio do livre mercado referenciado para justificar o não fornecimento da medicação.

Assim, o princípio ético da justiça prevalente é atender às pessoas conforme suas necessidades, não as deixando ao sabor das leis do livre mercado e não restringindo o atendimento somente às pessoas mais

desfavorecidas, apesar da condição de desfavorecimento social da maior parte dos sujeitos de pesquisa, SUS - dependentes

Foi visto que o fornecimento de medicação após o término de estudos clínicos está longe de ter unanimidade de opiniões entre médicos, entidades regulatórias e indústria farmacêutica, porém as resoluções e orientações Brasileiras e internacionais não deixam dúvidas quanto à real necessidade de manter os benefícios das pesquisas aos seus sujeitos.

O requisito de disponibilização razoável como fornecimento de medicação após estudo se tornou um consenso, porém pode ser restrito ou mesmo fraco. Ele oferece a garantia de um benefício, porém não necessariamente um benefício justo, além de não garantir que o sujeito de pesquisa não seja explorado. A vulnerabilidade de uma das partes (como é o caso da maioria dos sujeitos de pesquisa no Brasil) pode facilitar a exploração, porém não é inerente à ela, não é necessária e nem suficiente para que ocorra, visto que a exploração está baseada na distribuição de riscos/prejuízos e benefícios. Uma ação pode ser justa mesmo tendo partes pobres, com falta de acesso à informação, vulnerável ou em desvantagem.

Apesar da defensável postura da CONEP em relação à não exploração dos sujeitos de pesquisa, as ações tomadas para que essa exploração não ocorra deve ser vista com maior cautela. O fornecimento de medicação após estudo clínico não é a única forma de retorno de benefícios aos sujeitos de pesquisa, e pode ser muitas vezes imprópria, como em casos de falta de comprovação de segurança e eficácia das medicações. Nesses casos o médico investigador dificilmente prescreverá a medicação em investigação, e o retorno dos benefícios da pesquisa (se limitado apenas à disponibilização da medicação em estudo) ficará prejudicado.

8. REFERÊNCIAS

- 1) ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367(9526):1903-12.
- 2) Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Doação de Medicamentos após o término de estudos clínicos. [procedimentos na internet] Brasília. [acesso em 20 de Novembro de 2007] Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/doacao_medicamento.htm
- 3) Angell M. The ethics of clinical research in the third world. *NEJM* 1997; 337 (12) 847-849.
- 4) Aristóteles. The works of Aristotle vol II. Chicago: Encyclopedia Britannica, Inc; 1978
- 5) Bardin L. Análise de conteúdo. Lisboa: Edições 70 – 1988.
- 6) Beauchamp T L, Childress JF. Princípios da Ética Biomédica. São Paulo: Loyola, 2002:
- 7) Benatar S R. Distributive Justice and Clinical trials in the third world. *Theoretical Medicine*. 2001; 22: 169-176.
- 8) Benatar S R, Singer P A. A new look at international research ethics. *BMJ* 2000. 321: 824-826
- 9) Bhutta Z A. Ethics in international health research: a perspective from the developing world. *Bulletin of the World Health Organization*. 2002; 80(2): 114-120.
- 10) Brasil. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado; 1988
- 11) Brasil. Decreto-Lei no. 2.848, de 7 de Dezembro de 1940. Código Penal Brasileiro. Brasília, DF
- 12) Brasil. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. *Diário Oficial da União; Poder Executivo*, de 27 de janeiro de 1999
- 13) Brasil/ Lei no. 8.080, de 19 de Setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 20 de Setembro de 1990; Seção 1:018055.

- 14) Brasil. Resolução RDC nº 26, de 17 de dezembro de 1999. Aprova o seguinte Regulamento, constante do anexo desta Resolução, destinado a normatizar a avaliação e aprovação de programas de acesso expandido somente de produtos com estudos de fase III em desenvolvimento no Brasil ou no país de origem e com programa de acesso expandido aprovado no país de origem, ou com registro do produto no país de origem. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 20 de dezembro de 1999.
- 15) Brasil. Projeto de Lei no. 397 de 2007. Dispõe sobre a obrigatoriedade da continuidade do tratamento de sujeito de pesquisa em seres humanos com fármacos, medicamento, nova formulação ou nova combinação de fármacos, por meio de sua dispensação gratuita pela instituição pesquisadora no decorrer da pesquisa até a efetiva comercialização, e sobre a divulgação dos dados da pesquisa. [documento na internet] [acessado em 17 de Junho de 2008] disponível em:
http://www.senado.gov.br/sf/atividade/materia/detalhes.asp?p_cod_mate=81743
- 16) Brookwood Medical Publications. Dictionary of clinical research. Richmond,UK; 2002.
- 17) Buchanan D, Sifunda S, Naidoo N, James S, Reddy P. Assuring adequate protections in International Research: a principled justification and Practical recommendations for the role of community oversight. Public Health Ethics, 2008; 1 (3): 246-257
- 18) Cabral M.L; Schindler H.C; Abath F.C. Regulamentações, conflitos e ética em pesquisa médica em países em desenvolvimento. Rev Saúde Pública. 2006; 40(3): 521-527.
- 19) Clinical Trials.gov. [home page na internet]. U.S. National Institutes of Health. [acessado em 08 de Junho de 2009]. Disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>.
- 20) Code of Federal regulations Title 21 – FDA. [documento disponível na internet] [acessado em 01 de Julho de 2009]. Disponível em <http://www.accessdata.fda.gov/SCRIPTS/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm>
- 21) Conselho Federal de Medicina. Resolução no. 1.246 de 1988. Código de Ética Médica. Diário Oficial da União. 08 de Janeiro de 1988.
- 22) Conselho Nacional de Saúde - CONEP - Sistemas CEPs-CONEP – 9 anos (1996-2005). [relatório internet]. [acessado em 06 de Fevereiro de 2008]. Disponível em:
http://conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/conep/index.html
- 23) Conselho Nacional de Saúde – Resolução no. 196 de 10 de Outubro de 1996. [Resolução da Internet]. [acessado em 03 de Julho de 2007]. Disponível em:
http://conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/resolucoes.htm

- 24) Conselho Nacional de Saúde – Resolução no. 251 de 07 de Agosto de 1997. [Resolução da Internet]. [acessado em 25 de Fevereiro de 2007] Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/resolucoes.htm
- 25) Cooley D R. Distributive Justice and Clinical trials in the third world. *Theoretical Medicine*. 2001; 22: 151-167.
- 26) Costa SIF, Garrafa V, Oselka G - Coordenadores. Iniciação à Bioética. Brasília. Conselho Federal de Medicina; 1998.
- 27) Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. [documento disponível internet]. Geneva; 2002. [acessado em 20 de Novembro de 2007]. Disponível em: http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm
- 28) Dainei SM. Agilizando o processo regulatório de estudos clínicos no Brasil. *Rev Assoc Med Bras* 2005; 51(3): 121-32.
- 29) Dainesi SM. Como Assegurar benefício aos pacientes após sua participação em pesquisas clínicas? *Rev Assoc Med Bras*. 2006; 52(1): 1-16.
- 30) Diniz D; Corrêa M. Declaração de Helsinki: relativismo e vulnerabilidade. *Cad. Saúde Pública*. 2001; 17(3): 679-688.
- 31) Drane J F. Cuestiones de justicia en la prestacion de servicios de salud. *Bolo f Sanit Panam*. 1990; 108:5-6.
- 32) Edejer T T. North-South research partnerships: the ethics of carrying out research in developing countries. *BMJ*. 1999; 319: 438-441
- 33) Engelhart H T. The foundations of bioethics. New York: Oxford University Press, 1986.
- 34) Ferraz O L M. Quando a pesquisa termina: Fornecimento de Medicação pós estudo. 2º. Simpósio da Associação Brasileira de Pesquisa Clínica do Brasil. 7 de Abril de 2008. São Paulo – SP.
- 35) Fortes P A, As Pesquisas em Seres Humanos e o Princípio Ético da Justiça. *Cadernos de Ética em Pesquisa*. 2008; 1(2):22-23.
- 36) Fortes PA, Zoboli EL. Bioética e Saúde Pública. São Paulo: Edições Loyola, 2003.
- 37) Freitas CB. O Brasil quer ser parceiro. *Cad Etica em Pesquisa*. 1999; 2(3):22
- 38) Freitas CB, Lobo MO, Gonçalves GB. A atuação da CONEP. *Cad Etica em Pesquisa*. 2003; ano VI(12): 5-9.
- 39) Freitas CB, Lobo M, Hossne WS. Oito anos de evolução: um balanço do sistema CEP-CONEP. *Cad Etica em Pesquisa*. 2005; ano VI (16):20-30.
- 40) Gadelha MIP. Pesquisa Clínica e Indústria Farmacêutica. *Cad Etica em Pesquisa*. 2005; ano VI(15): 24-30.
- 41) Gil, A C. Como elaborar projetos de pesquisa. 3ª.ed. São Paulo: Atlas S.A., 1996.

- 42) Glantz L H, Annas, G J, Grodin, M A. Research in developing countries: taking “benefit” seriously. *The Hastings Center Report*, 1998; 28 (6) 38-42.
- 43) Goldim J R. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. *Pan Am J Public Health*. 2008; 23 (3): 198-206.
- 44) Hossne W S, Vieira S. A questão da Cooperação Estrangeira. *Cad Etica em Pesquisa*. 2002; ano V (9):18-20.
- 45) Hossne WS. Composição e Sistemática. *Cad Etica em Pesquisa*. 2004; ano VI (13):3-5.
- 46) Hossne WS. Nós e a Bioética. *Cad Etica em Pesquisa*. 1999; ano II (3):1
- 47) Hossne WS. Pesquisas com cooperação estrangeira: qual cooperação? *Cad Etica em Pesquisa*. 2004; ano VI(14):3-5.
- 48) Hossne Ws. Regimento Interno da CONEP/CNS. *Cad Etica em Pesquisa*. 2001; ano IV (8): 26-29.
- 49) ICH E6: Good Clinical Practice: Consolidated Guideline 1996. [Documento da internet] [acessado em 8 de Junho de 2009] disponível em <http://www.ich.org/>
- 50) Interfarma – Indicadores estatísticos. [página internet]. [acessado em 06 de Fevereiro de 2008]. Disponível em: <http://www.interfarma.org.br/indicadores.asp#>
- 51) Laboratório é obrigado a manter tratamento após fim de pesquisa com humanos. *Ultima Instância Revista Jurídica*. 05 de Janeiro de 2009. Disponível em <http://ultimainstancia.uol.com.br/noticia/60723.shtml>
- 52) Lackey P.D. Clinical research in developing countries: recent moral arguments. *Cad. Saúde Pública*. 2002; 18(5):1455-1461.
- 53) Lee PR, Herzstein J. International Drug Regulation. *Ann Rev Public Health*. 1986; 7: 217-35.
- 54) Marx KH. *Capital*. (2. Edição) Rio de Janeiro: Zahar; 1969
- 55) Marinho V. Necessidade de Novos Fármacos gera oportunidades e impõe desafios. *Journal of Investigative Medicine*. 2007;
- 56) Merritt M., Grady C. Reciprocity and post-trial access for participants in antiretroviral therapy trials. *AIDS*. 2006; 20: 1791-1794.
- 57) Minayo MCS. *Pesquisa Social: teoria, método e criatividade*. (5 ed) Petropolis-Rj: Vozes; 1996.
- 58) Morel C.M. The road to recovery. *Nature*. 2007; 449: 180-182.
- 59) Nishioka S.A. Regulação da pesquisa clínica no Brasil: passado, presente e futuro. *Prática Hospitalar*. 2006; 48:17-26.
- 60) Nuremberg Code. *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10, Vol. 2, pp. 181–182*. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1949.[documento da internet] [acessado em 8 de Junho de 2009] Disponível em: <http://www.med.umich.edu/irbmed/ethics/Nuremberg/NurembergCode.html>

- 61) Oliveira G.G. *Ensaio Clínicos Princípios e Prática*. Brasília: Editora ANVISA; 2006.
- 62) Organização Panamericana da Saúde. *Buenas Práticas Clínicas: Documento de las Américas*. [documento na internet] [acessado em 10 de Fevereiro de 2008]. Disponível em: www.opas.org.br
- 63) Participants in the 2001 Conference on Ethical Aspects of Research in Developing Countries - Fair Benefits for Research in Developing Countries. *Science*, 2002. 298: 2133-2134
- 64) Participants in the 2001 Conference on Ethical Aspects of Research in Developing Countries. *Moral Standards for Research in Developing Countries from "Reasonable Availability" to "Fair Benefits"*. *Hastings Center Report* 2004; 34 (3): 17-27.
- 65) Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacologia*. 4a. edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
- 66) Rawls J. *Theory of Justice*. London : Oxford Univ Press, 1976
- 67) Ribeiro M.A; Barata R.B; Almeida M.F; Silva Z.P. Perfil sociodemográfico e padrão de utilização de serviços de saúde para usuários e não-usuários do SUS – PNAD 2003. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2006; 11(4): 1011-1022.
- 68) Rodrigues D G. *Clinical research and drug development in Latin America: weighing the pros and cons, talking about the future*. *Journal of Investigative Medicine*. 2001; 55:223-229.
- 69) Rodrigues DG, Kesselring G. *Clinical Trials in Brazil: Facing Challenges*. *Journal of Investigative Medicine*. 2008;
- 70) UNESCO - *Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos*. Tradução e revisão final sob a responsabilidade da Cátedra UNESCO de Bioética da Universidade de Brasília (UnB) e da Sociedade Brasileira de Bioética (SBB).[documento da Internet]. [acessado em 11 de Abril de 2007]. Disponível em: <http://www.sbbioetica.org.br/destaque/146180PODeclara%C3%A7%C3%A3oR.pdf>
- 71) Varmus H., Satcher D. *Ethical Complexities of conducting research in developing countries*. *The New England Journal of Medicine*. 1997; 337 (14): 1003 – 1005.
- 72) World Health Organization. *Handbook for Good Clinical Practice: Guidance for Implementation*.
World Medical Association *Declaration of Helsinki*. *Ethical principles for medical research involving human subjects*. Tokyo, 2004. [Documento na Internet]. [Acessado em 25 de Fevereiro de 2007]. Disponível em: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
- 74) World Medical Association *Declaration of Helsinki*. *Ethical principles for medical research involving human subjects*. Tokyo, 2004. Documento na Internet]. [Acessado em 25 de Fevereiro de 2007]. Disponível em: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>

- 76) Weijer, C., Emanuel E. J. Protecting Communities in Biomedical Research. *Science*. 2000; 289 (5482) 1142-1144.

9. ANEXOS

9.1 ANEXO 1 - TERMO DE RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
AV. DR. ARNALDO, 715 – CEP 01246-904 – SÃO PAULO – BRASIL

TERMO DE RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR

Você está sendo convidado a participar (como voluntário) da pesquisa de mestrado “Análise da Justiça Distributiva no Fornecimento de medicação após estudos clínicos no Brasil”

Esta pesquisa pode trazer tendências das indústrias em relação ao fornecimento de medicação após estudo além de mostrar pontos a serem melhorados no processo de aprovação regulatória dos estudos clínicos no país.

O estudo tem o objetivo de conhecer os procedimentos tomados por indústrias farmacêuticas em relação ao fornecimento de medicações aos sujeitos de pesquisa após o término dos estudos clínicos no Brasil. Também, conhecer o processo de controle da ANVISA, CEPs e CONEP quanto à este efetivo fornecimento, e finalmente, conhecer os obstáculos para a aprovação de estudos clínicos e o impacto para indústrias e CROs em consequência dos questionamentos de CEPs, CONEP e ANVISA referentes à garantia do fornecimento de medicação.

Este estudo assim como seus procedimentos foram previamente aprovados pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

Você recebeu juntamente com este termo um formulário referente ao tema do projeto e será entrevistado pela pesquisadora por telefone ou pessoalmente, de acordo com a sua disponibilidade e preferência. O formulário foi enviado com antecedência à data da entrevista para que você possa realizar eventuais consultas aos procedimentos de sua empresa e preparar as respostas.

As entrevistas serão gravadas e transcritas para análise dos resultados e terão duração aproximada de 10 minutos.

Eu, Keyla Liliana Alves de Lima Deucher, responsável por este projeto de pesquisa, assumo a responsabilidade de manter o anonimato dos participantes. Todos os registros referentes a você e sua empresa serão confidenciais durante o desenvolvimento da pesquisa assim como na sua publicação.

São Paulo, 27 de Maio de 2008

Keyla Liliana Alves de Lima Deucher

Anexo 2 - Formulários

9.1.1 Formulário Submetido à Profissionais de Pesquisa Clínica em CRO.

Muito obrigada pela sua participação.

Estas questões têm o objetivo de obter informações a respeito do fornecimento de medicações a sujeitos de pesquisa após o término de estudos clínicos.

Destina-se a profissionais de pesquisa clínica de CROs que atuem na submissão regulatória e/ou gerenciamento de protocolos clínicos, e cuja empresa representada não tenha escritório local.

As questões foram encaminhadas antes da realização da entrevista, pois podem requerer consultas a procedimentos internos. Desta forma, você pode preparar suas respostas com propriedade. Será utilizado **um formulário por empresa** na qual você representa.

QUESTÕES

- 1) A empresa que contratou seus serviços possui procedimento operacional padrão relativo à garantia de fornecimento de medicação após o término de estudos clínicos?
 - a) Se SIM, qual seriam estes procedimentos?.
 - b) Se SIM, quais são as características dos estudos clínicos que têm programas de fornecimento de medicação após o estudo?
 - c) Se NÃO, por que a empresa não possui este tipo de procedimento?

- 2) Para a aprovação e condução de estudos clínicos no país, esta empresa teve de alterar ou criar procedimento específico de fornecimento de medicação após estudo?
 - a) Se SIM, qual foi a situação?

- 3) Qual a justificativa utilizada na submissão regulatória da empresa em relação ao fornecimento da medicação após o estudo para as situações descritas abaixo?
 - a) Estudos clínicos fase III de não inferioridade

- b) Estudos clínicos de Fase I ou II
 - c) Estudos clínicos com utilização da droga em Investigação por tempo limitado (até a resolução da patologia, alcance do período de profilaxia da droga, alcance de evento primário do estudo resultante em término de tratamento, etc).
- 4) A empresa já teve a condução de estudos clínicos negada pelas autoridades regulatórias do país devido à falta de fornecimento de medicação após o término do estudo?
- a) Se SIM, qual foi a situação?
- 5) No caso de falta de fornecimento de medicação após o final do estudo clínico, quais são as condutas tomadas pelos centros de pesquisa?
- 6) Desde quando existe a necessidade de submeter plano de fornecimento de medicação após estudo no dossiê regulatório?

9.1.2 Formulário Submetido a Profissionais de Pesquisa Clínica em Indústria Farmacêutica.

Muito obrigada pela sua participação.

Estas questões têm o objetivo de obter informações a respeito do fornecimento de medicações a sujeitos de pesquisa após o término de estudos clínicos.

Destina-se a profissionais de pesquisa clínica de Indústrias Farmacêuticas multinacionais no Brasil, que atuem na submissão regulatória e/ou gerenciamento de protocolos clínicos.

As questões foram encaminhadas antes da realização da entrevista pois podem requerer consultas à procedimentos internos. Desta forma, você pode preparar suas respostas com propriedade.

QUESTÕES

- 1) A empresa possui procedimento operacional padrão relativo à garantia de fornecimento de medicação após o término de estudos clínicos?
 - a) Se SIM, qual seriam estes procedimentos?
 - b) Se SIM, quais são as características dos estudos clínicos que têm programas de fornecimento de medicação após o estudo?
 - c) Se NÃO, por que a empresa não possui este tipo de procedimento?

- 2) Para a aprovação e condução de estudos clínicos no país, esta empresa teve de alterar ou criar procedimento específico de fornecimento de medicação após estudo?
 - a) Se SIM, qual foi a situação?

- 3) Qual a justificativa utilizada na submissão regulatória da empresa em relação ao fornecimento da medicação após o estudo para as situações descritas abaixo?
 - a) Estudos clínicos fase III de não inferioridade

 - b) Estudos clínicos de Fase I ou II

- c) Estudos clínicos com utilização da droga em Investigação por tempo limitado (até a resolução da patologia, alcance do período de profilaxia da droga, alcance de evento primário do estudo resultante em término de tratamento, etc).
- 4) A empresa já teve a condução de estudos clínicos negada pelas autoridades regulatórias do país devido à falta de fornecimento de medicação após o término do estudo?
 - a) Se SIM, qual foi a situação?
- 5) No caso de falta de fornecimento de medicação após o final do estudo clínico, quais são as condutas tomadas pelos centros de pesquisa?
- 6) Desde quando existe a necessidade de submeter plano de fornecimento de medicação após estudo no dossiê regulatório?

9.1.3 Anexo 3 – Aprovação do estudo



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – COEP/FSP

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

Of.COEP/ 70 /08

Protocolo 1782

Projeto de Pesquisa ANÁLISE DA JUSTIÇA DISTRIBUTIVA NO FORNECIMENTO DE MEDICAÇÕES APÓS ESTUDOS CLÍNICOS NO BRASIL

Pesquisador(a) Keyla Liliana Alves de Lima Deucher

26 de MARÇO de 2008.

Prezado(a) Orientador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - COEP analisou, em sua 2.ª/08 Sessão ORDINÁRIA, realizada em 20/03/2008, de acordo com os requisitos da Resolução CNS/196/96 e suas complementares, o protocolo de pesquisa acima intitulado e o considerou **APROVADO**.

Cabe lembrar que conforme Resolução CNS/196/96 são deveres do (a) pesquisador (a):

1. Comunicar, de imediato, qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste CEP (Comitê de Ética em Pesquisa), para dar continuidade à pesquisa;
2. Manter sob sua guarda e em local seguro, pelo prazo de 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP, no caso eventual auditoria;
3. Comunicar, formalmente a este Comitê, quando do encerramento deste projeto;
4. Elaborar e apresentar relatórios parciais e finais;
5. Justificar, perante o CEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Atenciosamente,

Cláudio Leone
Professor Associado

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa – FSP/COEP

Ilm. Sr.
Prof. Dr. **Paulo Antonio de Carvalho Fortes**
Departamento de Prática de Saúde Pública

Keyla Liliana Alves de Lima Deucher

Possui graduação em Farmácia e Bioquímica pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (2005). Mestrado em andamento pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo na área de Bioética. Atuação na área de pesquisa clínica, tendo experiência em monitoria e coordenação de estudos clínicos em Indústria Farmacêutica e gerindo empresa de serviços em pesquisa clínica.