

Fornecimento de medicamento investigacional após o fim da pesquisa clínica – Revisão da literatura e das diretrizes nacionais e internacionais

SONIA MANSOLDO DAINESI¹, MOISÉS GOLDBAUM²

¹ Doutora em Medicina Preventiva; Diretora Médica da Boehringer Ingelheim do Brasil, São Paulo, SP

² Doutor em Medicina Preventiva; Professor de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP; Pesquisador 2 do CNPq

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Artigo recebido: 07/09/2011
Aceito para publicação: 13/09/2011

Correspondência para:

Sonia Mansoldo Dainesi
Departamento de
Medicina Preventiva
Av. Dr. Arnaldo, 455 - 2º andar
CEP: 01246-000
São Paulo, SP, Brasil
sdainesi@gmail.com

Conflito de interesse:

Sonia M. Dainesi trabalhou em algumas empresas farmacêuticas como Rhodia Farma, Sandoz, Aventis e, atualmente, Boehringer Ingelheim. Foi presidente da SBMF (Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica). Coordenou o NAPesq, Núcleo de Apoio à Pesquisa Clínica, da Diretoria Clínica do HCFMUSP.

©2011 Elsevier Editora Ltda.
Todos os direitos reservados.

RESUMO

A continuidade do tratamento com os medicamentos investigacionais após a conclusão de uma pesquisa clínica vem sendo discutida desde o final dos anos 1980, inicialmente em associação a estudos na área da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida e, particularmente, em países em desenvolvimento, onde a vulnerabilidade dos participantes de pesquisa é maior. Diretrizes nacionais e internacionais fazem referência ao tema do acesso pós-pesquisa; entretanto, a complexidade do assunto não é facilmente endereçada e usualmente demanda discussões adicionais e específicas. A decisão sobre o fornecimento do medicamento após a pesquisa deve passar, no mínimo, por avaliações de eficácia e segurança, considerando tratar-se de um medicamento ainda experimental. Cada pesquisa deve ter avaliação própria, levando-se em consideração a doença em questão, assim como a população do estudo e suas necessidades. Desta forma, a natureza da obrigação pós-pesquisa não pode ser considerada a mesma em todas as situações e contextos, mas deve-se assegurar que a relação criada entre pesquisadores e pacientes durante uma pesquisa clínica seja sempre terminada com responsabilidade e respeito.

Unitermos: Continuidade da assistência ao paciente; avaliação de medicamentos; pesquisa biomédica; bioética; comitês de ética em pesquisa; vulnerabilidade.

SUMMARY

Provision of investigational drug after clinical research – Review of literature, national and international guidelines

The post-trial access to investigational drugs has been the object of discussion since the late 1980s at least, initially linked to trials carried out in acquired immunodeficiency syndrome and, particularly, in developing countries, where the concern with patient vulnerability is more important. National and international guidelines do mention the subject; however, the complexity of the issue is not easily addressed and usually requires additional and specific discussions. The decision on providing the investigational drug after the trial shall rest on at least two dimensions: efficacy and safety assessments, as the new drug is still on the experimental phase. Each clinical trial shall have its own assessment, taking into account the disease being studied, as well as the study population and their specific needs. Therefore, the nature of post-trial obligations cannot be considered the same in all situations and contexts; nevertheless, it should be assured that the relationship developed between investigators and patients during the study must be always terminated with respect and responsibility.

Keywords: Continuity of patient care; drugs, investigational; clinical research; bioethics; ethics committees, research; vulnerability.

A globalização dos ensaios clínicos observada nos últimos anos trouxe à tona novas questões, e a continuidade do tratamento com os medicamentos em investigação após a conclusão da pesquisa é uma delas. O tema ocupa as páginas de revistas científicas desde o final dos anos 1980, em especial associado à continuidade do tratamento em pacientes que participavam de estudos sobre HIV (*human immunodeficiency virus*) e/ou SIDA (síndrome de imunodeficiência adquirida). A continuidade dos cuidados médicos, incluindo o tratamento, baseia-se na responsabilidade ética de compensar os indivíduos que voluntariamente aceitaram participar da pesquisa em prol do desenvolvimento da ciência, e que foram expostos a riscos desconhecidos, a procedimentos invasivos adicionais, a questões sobre seus hábitos e vida pessoal, entre outros. Adicionalmente, os participantes da pesquisa podem não ter, após a conclusão do estudo, acesso ao medicamento no serviço de saúde de seu país ou mesmo a cuidados de saúde de que necessitem¹. Essa preocupação é certamente maior em países em desenvolvimento, pois os participantes de pesquisa (e a própria população) são particularmente vulneráveis, em consequência de pobreza, analfabetismo, recursos limitados, acesso a cuidados de saúde insuficientes, além da falta de familiaridade com pesquisa clínica².

DIRETRIZES INTERNACIONAIS

Documentos nacionais e internacionais fazem referência ao tema do acesso pós-pesquisa. A Declaração de Helsinque, mundialmente aceita e reconhecida como documento de referência ética em pesquisa biomédica (*World Medical Association*, WMA, 1964), somente na revisão realizada em 2000 incorpora o tema relativo às obrigações pós-pesquisa³: “Ao final do estudo, todos os participantes devem ter assegurado o acesso aos melhores métodos comprovados profiláticos, diagnósticos e terapêuticos identificados pelo estudo.” Uma nota de esclarecimento editada pela WMA, em 2004, acrescentou: “É necessário, durante o planejamento do estudo, identificar meios para assegurar os procedimentos identificados como benéficos no estudo ou o acesso a outro cuidado apropriado.”

Na sexta revisão da Declaração (Coreia, 2008), a questão foi revisitada e o novo texto passou a contemplar, nos parágrafos 14 e 33, respectivamente: “O protocolo deve descrever acordos pós-estudo para que os sujeitos de pesquisa tenham acesso às intervenções identificadas como benéficas no estudo ou acesso a outros cuidados apropriados ou benefícios” e “Na conclusão do estudo, os pacientes nele incluídos têm o direito de ser informados sobre o resultado e compartilhar os benefícios decorrentes do estudo, por exemplo, acesso a intervenções identificadas no estudo como benéficas ou a outros cuidados apropriados”⁴.

Outra importante diretriz internacional é a do *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS), entidade não governamental, sem fins lucrativos, criada em 1949 pela Organização Mundial da Saúde (OMS)

e pela *United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization* (UNESCO)⁵. Em sua publicação de 1993, cita que o produto em estudo deveria estar “razoavelmente disponível” para o país ou os habitantes da comunidade que hospedou o estudo e que exceções deveriam ser justificadas e acertadas por todos os envolvidos antes do início da pesquisa. Este texto também foi revisado em 2002: “O patrocinador e o investigador devem fazer todo o esforço necessário para assegurar que qualquer intervenção, produto desenvolvido ou conhecimento gerado esteja razoavelmente disponível para o benefício da população ou comunidade”^{5,6}. A Declaração observa que o acesso pós-pesquisa é um benefício apenas aos sujeitos da pesquisa, enquanto o CIOMS amplia esse grupo, de modo a incluir também a comunidade ou a população. Ao tratar da documentação da disponibilidade pós-pesquisa, a Declaração propõe que os preparativos para o acesso pós-pesquisa devam ser documentados no protocolo de pesquisa, enquanto o CIOMS exige que sejam incorporados ao Termo de Consentimento (TCLE)³.

A OMS publicou, em 2000, as “Diretrizes Operacionais para Comitês de Ética que Revisam Pesquisas Biomédicas”. Ao tratar do recrutamento de pacientes em estudos clínicos (item 6.2.6.6), é mencionada a necessidade de “uma descrição da disponibilidade e da acessibilidade a qualquer produto bem-sucedido de estudo para as comunidades em questão, após a pesquisa”⁵.

Outras diretrizes usualmente citadas são as do *Nuffield Council on Bioethics*⁷ e do *National Bioethics Advisory Commission* (NBAC)⁸, de 2001 e 2003, respectivamente. Ao tratar da responsabilidade dos patrocinadores, o primeiro documento acentua que os investigadores devem se comprometer, antes de começar um ensaio, a garantir que, após sua conclusão, os participantes tenham acesso às intervenções eficazes. Entretanto, também reconhece que a provisão do acesso dependerá de vários fatores, como a disponibilidade de alternativas, a ameaça que a doença traz e o custo de fornecer o(s) medicamento(s); reconhece ainda que a responsabilidade por tornar a intervenção bem-sucedida disponível é, primariamente, dos governos⁷. Já o NBAC recomenda que os projetos de pesquisa incluam uma explicação sobre como as novas intervenções serão disponibilizadas para alguma ou todas as populações dos países que sediam a pesquisa, além dos próprios voluntários quando se mostrarem eficazes, a partir da mesma⁸.

Finalmente, a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos (UNESCO, 2005), assinada por 191 países, incluindo o Brasil, cita (Art. 15): “Os benefícios resultantes de qualquer pesquisa científica devem ser compartilhados com a sociedade como um todo e, em especial, com países em desenvolvimento”. Os “benefícios”, entretanto, podem assumir várias formas coerentes com os princípios da Declaração, não obrigatoriamente a continuidade do tratamento⁹.

DIRETRIZES NACIONAIS

No Brasil, o documento de referência em pesquisa biomédica é a Resolução 196, publicada pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS), em 1996¹⁰. Ela traz, em vários parágrafos, citações que fazem menção direta ou indireta ao tema de acesso a medicamentos pós-pesquisa: (III.3m) “Garantir que as pesquisas em comunidades, sempre que possível, traduzir-se-ão em benefícios cujos efeitos continuem a se fazer sentir após sua conclusão”; (III.3n) “Garantir o retorno dos benefícios obtidos através das pesquisas para as pessoas e as comunidades onde as mesmas forem realizadas”; (III.3p) “Assegurar aos sujeitos da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa”; (V.3) “Tão logo constatada a superioridade de um método em estudo sobre outro, o projeto deverá ser suspenso, oferecendo-se a todos os sujeitos os benefícios do melhor regime”; (VI.3h) “Apresentar previsão de ressarcimento de gastos aos sujeitos da pesquisa; a importância referente não poderá ser de tal monta que possa interferir na autonomia da decisão do indivíduo ou responsável de participar ou não da pesquisa”.

A Resolução 251 do CNS, de 1997, cita o tema de forma mais explícita (IV.m): “Deve-se assegurar por parte do patrocinador ou, na sua inexistência, por parte da instituição, pesquisador ou promotor, acesso ao medicamento em teste, caso se comprove sua superioridade em relação ao tratamento convencional”¹¹.

Considerando-se que a Declaração de Helsinque estava em revisão, o CNS publicou, em setembro de 2008, a Resolução 404: “Considerando a responsabilidade do CNS na proteção da integridade dos sujeitos de pesquisa e as diversas diretrizes nacionais e internacionais existentes, todos os pacientes participantes devem ter assegurado o acesso aos melhores métodos identificados pelo estudo, preservando-se a versão de 2000 da Declaração de Helsinque”¹².

LITERATURA DISPONÍVEL: ARTIGOS ORIGINAIS E REVISÕES

Existem poucos estudos publicados sobre o acesso a medicamentos pós-pesquisa; os que existem são, na maioria, relativos a HIV/SIDA, área em que o tema nasceu.

Pesquisa realizada em países em desenvolvimento, com pesquisadores da área de HIV/SIDA, concluiu que a população de pacientes deveria beneficiar-se do estudo, sendo que mais da metade dos profissionais consultados disseram que as intervenções (medicamentos para HIV) deveriam ser fornecidas à população da pesquisa após a conclusão da mesma, por um ano ou mais¹³.

Estudo conduzido por meio de entrevistas com presidentes e membros de Comitês de Ética em Pesquisas (CEPs), além de investigadores e participantes da pesquisa, avaliou os aspectos éticos relacionados à condução de estudos clínicos fora dos Estados Unidos. Sessenta e cinco de 94 questionários enviados a membros de CEPs retorna-

ram, assim como 117 de 159 a pesquisadores, e 359 de 510 enviados a participantes da pesquisa. Oitenta e três por cento dos participantes da pesquisa (dos quais 43% eram da América Latina, Brasil incluído), 29% dos membros de CEPs e 42% dos pesquisadores responderam que os medicamentos deveriam ser fornecidos para todas as pessoas infectadas no mundo, se provados benéficos. A maioria dos participantes de pesquisa da Europa e América Latina opinou que o medicamento deveria ser continuado, enquanto aqueles da América do Norte, Austrália e Tailândia disseram que o medicamento deveria ser disponibilizado a um preço que uma pessoa de posses médias pudesse comprar¹⁴.

Estudo qualitativo, realizado através de grupos focais, no Quênia, com 89 indivíduos (pacientes potenciais para estudos HIV/SIDA, pesquisadores e administradores) trouxe, como conclusão, que não seria razoável descontinuar o tratamento após estudos em pacientes HIV/SIDA, exceto em casos plenamente justificados¹⁵.

Revisão sistemática de estudos clínicos inscritos em registros internacionais, de 2004 a 2007, foi conduzida por Cohen *et al.* envolvendo HIV/SIDA, malária e tuberculose. Dos 312 estudos incluídos, a maioria em países desenvolvidos (56%), sendo 28% patrocinados por indústrias farmacêuticas, apenas quatro (1,3%) mencionavam provisões pós-estudo: um citava que o medicamento pós-estudo seria fornecido pelos governos dos respectivos países; outro que os participantes que se tornassem infectados com HIV, durante a pesquisa, receberiam aconselhamento e educação sobre a infecção/doença e acesso aos cuidados necessários, inclusive antirretrovirais, gratuitamente, se indicado¹⁶.

Em 2008, Zong publicou artigo em que discute a questão da continuidade do tratamento pós-pesquisa, citando as principais diretrizes e recomendações internacionais a respeito, inclusive a Resolução 196/96, do CNS¹⁷. Após cuidadosa reflexão, o autor sugere parceria colaborativa entre os vários atores do cenário de pesquisa: o CEP (aprova as condições de fornecimento após a pesquisa), o patrocinador (organizando a provisão dos medicamentos), o sistema de saúde local (distribuindo e fazendo monitoria dos pacientes), os pesquisadores e, finalmente, os pacientes, por meio de adequado seguimento das regras do fornecimento, comparecimento regular às visitas de acompanhamento e relato adequado de possíveis eventos adversos.

Ciaranello *et al.* publicaram, em 2009, revisão sistemática de protocolos e consentimentos informados de estudos clínicos de fases III e IV com antirretrovirais, conduzidos entre 1987 e 2006. Os estudos foram selecionados no site www.clinicaltrials.gov e no registro *AIDS Clinical Trials Group* (ACTG), sendo o objetivo primário avaliar a menção a serviços pós-pesquisa. Trinta e um estudos preencheram os critérios de inclusão: 14 (45%) ensaios men-

cionavam algum serviço pós-pesquisa; 12 (39%) citavam medicamentos do estudo (10 deles ofereciam o medicamento em investigação); e cinco (16%) mencionavam cuidados de saúde. Dos 10 estudos que ofereciam medicação após o estudo, oito o faziam com patrocínio da indústria, seis ofereciam o medicamento a todos os participantes da pesquisa até que ele estivesse disponível comercialmente, ou por um período definido, e dois deles somente aos pacientes que completaram o estudo no braço experimental. Essa diversidade de ações reflete as diferenças de interpretação das diretrizes em vigor¹⁸.

Sofaer *et al.*¹⁹ descrevem a opinião de 93 indivíduos que participaram de estudos clínicos em doenças crônicas, nos Estados Unidos. Nesse estudo, os pacientes foram divididos em 10 grupos focais. Muitos participantes opinaram que pesquisadores, patrocinadores e seguradoras deveriam dividir as obrigações pós-pesquisa. Outros ainda referiram que nenhum cuidado ou medicamento deveria ser necessário após a pesquisa, mas houve um acordo praticamente geral de que os pacientes deveriam receber informações sobre o estudo e seus resultados. Os autores concluem sugerindo que o debate sobre obrigações pós-pesquisa deve ir além do tema do medicamento em investigação¹⁹.

Barsdof *et al.*, em trabalho publicado em 2010, avaliaram as perspectivas de uma comunidade na África do Sul quanto ao fornecimento de vacinas para HIV, após a participação em pesquisas de prevenção de contaminação: 29 adultos participaram de entrevistas em profundidade. Segundo eles, os pesquisadores deveriam ajudar os pacientes no acesso a tratamentos e cuidados de saúde, porque “eles estão em posição de fazer isso” e porque “têm uma relação com os participantes da pesquisa”²⁰.

Estudo publicado por Shah, Elmer e Grady, em 2009, examinou se as diretrizes dos National Institutes of Health (NIH) vêm sendo implantadas em estudos por eles patrocinados em países em desenvolvimento²¹. Os 18 estudos identificados no banco de dados do *Division of AIDS* (DAIDS) tinham planos de acesso após a pesquisa: mais de 70% (13 de 18) tinham mecanismos específicos para isso, mas nenhum deles garantia acesso por longo prazo. Todos, exceto um estudo, discutiam o tema pós-estudo no protocolo ou no consentimento informado. O estudo que não o fazia abordava o tema em cartas enviadas ao DAIDS. Metade dos estudos continha descrições de acesso pós-estudo que incluíam colaboração com fontes externas ou programas de acesso nacionais, criados pelos governos dos países hospedeiros das pesquisas. Nenhum estudo declarava que os participantes da pesquisa receberiam acesso prioritário em relação a outros pacientes do país. Os autores concluem que a força e a forma das diretrizes dos NIH encorajam os pesquisadores a buscarem alternativas e colaboração para facilitar o acesso ao tratamento requerido. Ao mesmo tempo, a flexibilidade das diretrizes

facilita e estimula o aprendizado das dificuldades práticas, estratégia mais efetiva do que a imposição de requerimentos que os investigadores podem não conseguir cumprir²¹.

Os NIH têm diretrizes esclarecedoras em vários aspectos desse tema. Por exemplo, uma das perguntas cobertas pela sessão de *Questions and Answers* (Q&A) é por que os próprios NIH não fornecem o tratamento antirretroviral após a conclusão do estudo conduzido por eles mesmos²². A resposta passa pela justificativa de que os NIH são estatutariamente autorizados a dar suporte e conduzir pesquisas biomédicas. Nesse contexto, não podem dar suporte ou fornecer medicamentos fora da situação de pesquisa. Mesmo assim, eles reconhecem a necessidade de verificar alternativas para a continuidade do tratamento após a pesquisa. Também esclarecem por que a diretriz se aplica somente à área de HIV/SIDA, e somente para países em desenvolvimento, nos quais a descontinuidade do tratamento poderia ter consequências trágicas, incluindo o aumento do risco de mortalidade. No caso do estudo contemplar centros de pesquisa dentro e fora dos Estados Unidos, a diretriz se aplica somente àqueles fora do país. Vê-se, portanto, uma preocupação adicional com os pacientes de outros países, ao contrário do que se costuma ler quando críticas são feitas à forma “não ética” de condução de estudos multicêntricos internacionais em países de menor renda. A resposta à pergunta “O tratamento pós-estudo tem de ter o mesmo regime usado durante a pesquisa?” esclarece que o propósito da diretriz é assegurar que os pacientes continuem a receber tratamento efetivo depois do estudo, mas não especificamente um tipo particular de tratamento. Este deve ser determinado com base nas necessidades médicas individuais, no que existe disponível no país, e no progresso científico do campo de estudo.

No Brasil, Cabral *et al.* abordam o tema da oferta pós-pesquisa também com foco predominante em estudos na área de HIV/SIDA²³. No artigo, os autores comentam que tornar o produto de uma pesquisa razoavelmente acessível não é suficiente para evitar a exploração do participante, na maioria dos casos. Segundo eles, quando o risco da pesquisa é elevado para o indivíduo, esse princípio não é suficiente para assegurar a não exploração.

Usualmente, fala-se apenas dos benefícios aos pacientes, deixando-se de lado a importante preocupação com os possíveis riscos de um medicamento ainda não completamente estudado²⁴. Falit & Gross discutem a questão dos riscos envolvidos e da proteção ao paciente em artigo de 2008 sobre o acesso de pacientes terminais a drogas experimentais, ressaltando a importância da minimização dos danos, em busca de adequado balanço na seleção do tratamento desses pacientes²⁵.

Lacativa *et al.* publicaram, em 2008, o resultado de estudo transversal em centro de pesquisa ambulatorial, no Rio de Janeiro, no qual um questionário foi utilizado para avaliar como os pacientes percebiam a sua participação em

pesquisa naquele centro, e o que os motivava a participar²⁶. Uma das questões investigava especificamente o motivo pelo qual os pacientes aceitaram participar da pesquisa. Cinquenta e nove por cento responderam que o principal motivo era saber mais sobre sua própria saúde e 47% que seria para beneficiar outras pessoas no futuro. Falta ou dificuldade de atendimento médico em sua cidade foi citada por 21% dos entrevistados; receber medicamentos e realizar exames de graça por apenas 16% dos entrevistados.

Em 2007 e 2008, três artigos de revisão sobre o tema foram publicados no Brasil, abordando os temas aqui apresentados, propondo algumas soluções e, ao mesmo tempo, estimulando o debate e reconhecendo essa discussão como nova e ainda controversa, no ambiente das éticas nacional e internacional^{3,27,28}.

Recente trabalho realizado como tese de doutorado avaliou a opinião dos principais *stakeholders* sobre a continuidade do fornecimento de medicamentos após a conclusão de ensaio clínico (pesquisadores clínicos, membros de CEPs, patrocinadores e pacientes), por meio de pesquisa pela internet. Questionários e respectivos TCLEs foram enviados por correio eletrônico, entre outubro de 2009 e janeiro de 2010, a membros de CEPs (todos os CEPs credenciados naquela data pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP), pesquisadores (em duas áreas terapêuticas: HIV/SIDA e *diabetes mellitus*) e patrocinadores. Aos pesquisadores foi solicitado que aplicassem o questionário a seus pacientes de pesquisa. A taxa de resposta dos CEPs foi de 20,7% (124 responderam, de 599 questionários enviados), 20% para os pesquisadores (58 de 290) e 45,3% para os patrocinadores (24 de 53). Cinquenta e quatro pacientes convidados por seus médicos responderam. Com relação à informação contida no TCLE, o item menos informado foi o relativo a como obter o medicamento após o estudo, para todos os grupos pesquisados. Ao serem perguntados sobre quem deveria receber o medicamento em investigação após o estudo, os pacientes e os CEPs responderam que todas as pessoas deveriam recebê-lo (60,4 e 35,3% respectivamente); entre os pesquisadores, a maior parte (43,1%) respondeu que o medicamento deveria ser fornecido às pessoas participantes do estudo e 39,7% deles responderam que deveria ser fornecido às pessoas que se beneficiariam dele em estudo; quanto aos patrocinadores, opinaram que o medicamento deveria ser fornecido aos participantes da pesquisa que dele se beneficiariam (50%). Houve consenso entre os grupos de que, havendo a continuidade do tratamento, este deveria ser fornecido pelo patrocinador de forma gratuita. Ao responderem em relação a por quanto tempo o medicamento deveria ser fornecido, pesquisadores e patrocinadores disseram que até ele estar disponível na rede pública, enquanto que os membros de CEPs opinaram que isso deveria acontecer enquanto houvesse benefício ao paciente; os pacientes responderam que o benefício deveria ser mantido pela vida toda.

Devido às limitações deste estudo (representatividade da amostra, população restrita a usuários da internet), seus resultados não podem ser generalizados, mas contribuem com pontos de vista dos vários atores do cenário da pesquisa clínica nacional²⁹.

Dissertação de mestrado apresentada em 2009 também avaliou a questão do fornecimento de medicamentos após a pesquisa, entrevistando 25 profissionais da indústria farmacêutica e de *Clinical Research Organizations* (CRO). Observou-se que pacientes com doenças graves e risco de vida não são negligenciados e sempre recebem a medicação após o fim da pesquisa. O autor comenta que a legislação existente no Brasil não era suficientemente abrangente para todas as situações e que a CONEP mantinha postura irredutível perante a requisição de fornecimento pós-estudo, independente do tipo de pesquisa e da necessidade dos pacientes³⁰.

Trabalho publicado por pesquisadores na área de oncologia da Duke University, em 2010, avaliou as implicações de tratamentos “fora de protocolo”, no que concerne à segurança dos pacientes, ao acesso aos cuidados de saúde e à inclusão em ensaios clínicos³¹. Nesse trabalho, 172 estudos de fase III foram selecionados seguindo critérios definidos pelos autores. Embora 47% das intervenções experimentais tenham provado superioridade em pelo menos um desfecho clínico maior, somente 27% delas demonstraram uma melhora em relação à sobrevida. Em cerca de dois terços dos estudos clínicos randomizados, no mínimo uma toxicidade maior foi observada no braço experimental, quando comparado à terapia-padrão. Adicionalmente, ainda que na maioria dos estudos clínicos os desfechos foram, no mínimo, comparáveis entre os dois grupos, em 11 estudos randomizados, os pacientes no braço experimental pioraram. São potenciais consequências de tratamentos experimentais fora de protocolos de pesquisa.

Reunião promovida pela CONEP, em 2009, deu lugar à discussão do tema acesso pós-pesquisa com participação de vários atores do cenário da pesquisa clínica³². Ficou claro, por exemplo, que: imediatamente após a conclusão do estudo, a comprovação de eficácia nem sempre pode ser assegurada; ao final de estudos duplo-cegos de fase III, ainda não se sabe que medicamento cada paciente está recebendo; e, por fim, quebrar o código de randomização implica violação de protocolo. Naquela ocasião, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) reafirmou que o fornecimento de droga como extensão de estudo seria o processo ideal, pois o paciente receberia o acompanhamento de acordo com o protocolo, e em ambiente (ainda) controlado de pesquisa. Já a CONEP não concordou com a mudança do texto das normas, sugerindo a manutenção da solicitação de acesso como regra geral, enquanto houver benefício ao paciente.

Ao iniciar-se uma pesquisa clínica, o médico passa a ser o investigador; o paciente, antes tratado na assistência, passa a ser o sujeito de pesquisa; e o tratamento passa a ser

um medicamento investigacional, de acordo com o protocolo de pesquisa. Nesse contexto, tal protocolo é simplesmente parte da formação de evidências científicas, e difere, portanto, da evidência final, formada por um conjunto de estudos e publicações que podem se transformar em diretrizes e consensos. Adicionalmente, o foco do tratamento na assistência médica é o paciente e, na pesquisa clínica, o medicamento²⁹.

PONTOS CONFLITANTES NA LEGISLAÇÃO

A análise do tema acesso pós-pesquisa, do ponto de vista legal, aponta para dificuldades e até proibições, quando da tentativa de viabilizar a doação de medicamentos. O artigo 12 da Lei 6.360, de 1976, por exemplo, cita: “Nenhum dos produtos que trata esta lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde”³³. A única exceção à regra é o uso experimental de medicamento em pesquisas clínicas, sob controle do médico responsável e aprovado pela ANVISA, limitado a três anos, findos os quais o medicamento ficará sujeito à apreensão, de acordo com o artigo 24 da Lei 6.360³³.

É interessante observar que, embora abordem o mesmo tema – uso experimental de medicamentos –, as Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) da ANVISA e as do CNS não citam os mesmos decretos e leis em seus “considerandos” iniciais. A Lei 6.360, por exemplo, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, insumos farmacêuticos etc., é citada em todas as RDCs da ANVISA, mas em nenhuma Resolução do CNS. Já as Resoluções do CNS citam usualmente o Decreto 99.438, de 1990 (organização e atribuições do Conselho Nacional de Saúde), a Lei Orgânica da Saúde 8.080, de 1990 (dispõe sobre as condições de atenção à saúde, sobre a organização e o funcionamento dos serviços), a Lei 8.142, de 1990 (dispõe sobre participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde), e o Decreto 5.839, de 2006 (dispõe sobre a organização, as atribuições e o processo eleitoral do Conselho Nacional de Saúde)³⁴.

Em geral, leis citadas nas resoluções, portarias ou atos normativos são aquelas que conferem poder às autoridades de regular sobre a matéria ou tratam da matéria a ser regulada. Assim, as leis que criaram e estabeleceram as competências do CNS e da ANVISA são distintas: o CNS tem natureza consultiva e deveria trabalhar apenas com políticas de saúde pública; a ANVISA cuida do registro de produtos e da vigilância sanitária. Apesar de ambos protegerem o mesmo bem (saúde), pode acontecer de um órgão recomendar algo que é praticamente inviável para o outro.

CONCLUSÃO

A continuidade do medicamento investigacional após a pesquisa clínica é necessária em algumas situações, mas pode não ser apropriada em outras. A decisão deve pas-

sar, no mínimo, por duas avaliações: eficácia e segurança do novo medicamento experimental. Provavelmente, a solução não será única e simples; cada pesquisa deve ter avaliação própria, com suas especificidades, da mesma forma que cada doença tem suas características, e cada população, suas necessidades. A natureza da obrigação pós-pesquisa, portanto, não pode ser considerada a mesma em todas as situações e contextos; entretanto, a relação criada entre pesquisadores e pacientes durante uma pesquisa clínica deve ser terminada sempre com responsabilidade e respeito.

Primeiro, deve considerar e refletir as diferenças entre os locais onde são conduzidas as investigações e os recursos disponíveis na área de saúde. Em vez de negar ou limitar a participação dos pacientes e comunidades que podem se beneficiar da pesquisa, a interação entre os vários atores e setores é fortemente recomendada. Segundo, ao serem requeridos acordos anteriores ao início da pesquisa, encoraja-se a construção de parcerias colaborativas entre os patrocinadores, sejam eles públicos ou privados, os pesquisadores, o governo e outras organizações. E, ao permitir flexibilidade, capacita-se o desenvolvimento de propostas para que o acesso seja assegurado em longo prazo, após o término da pesquisa e não apenas no período imediato à sua conclusão. Terceiro, extrapolar resultados e experiências de uma área terapêutica para outra pode não ser tão simples.

O objetivo primordial da pesquisa clínica é contribuir para o conhecimento científico e, desde que adequadamente desenhada e conduzida, é a forma mais ética e metodologicamente apropriada para chegar a novas opções terapêuticas. Os benefícios resultantes da pesquisa clínica são, portanto, extensivos a todas as pessoas e não apenas aos participantes de pesquisa.

É importante mencionar ainda que a legislação relativa a esses temas (RDC 26/99, sobre Acesso Expandido) passa por oportuna revisão pela ANVISA, com ativa participação do governo, dos patrocinadores (indústrias e CROs), de pesquisadores e da CONEP, de modo a incorporar aspectos relativos ao uso compassivo de medicamentos experimentais e de fornecimento de medicamentos após a pesquisa, além de rever os processos como um todo.

REFERÊNCIAS

1. Industry Liaison Forum. International AIDS Society. Report 2002-2003. Amsterdam, NL.
2. Grady C. Ethics of international research: what does responsiveness mean? *Ethics J Am Med Assoc. (Virtual Mentor)* 2006;8(4):235-40.
3. Schroeder D. Obrigações pós-pesquisa. *RECHS Rev Eletr Comum Inform Inov Saúde.* 2008;2(Supl 1):S66-77.
4. WMA. Declaration of Helsinki. [citado 10 set 2011]. Disponível em: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.
5. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), in collaboration with the World Health Organization (WHO). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. CIOMS, Geneva; 2002. [citado 10 set 2011]. Disponível em: http://www.cioms.ch/publications/guidelines/guidelines_nov_2002_blurb.htm

