



Ludmila Macêdo Naud
Comissão Nacional de Ética em
Pesquisa, Brasília, DF, Brasil
ludmilanaud@gmail.com

Doenças ultrarraras e o fornecimento do medicamento pós-estudo

Ultrarare diseases and the post-study drug supply

Resumo: Doença ultrarrara é definida como doença debilitante ou que ameaça a vida, com incidência menor ou igual a 1 (um) caso para cada 50.000 (cinquenta mil) habitantes. Várias normativas nacionais e internacionais já discutiram a obrigação do fornecimento do medicamento de estudo que se mostrou mais eficaz em teste clínico a todos que participaram do estudo é um tema que provoca discussão. No Brasil, recentemente a Resolução CNS nº 563 foi publicada e regulamenta o direito do participante de pesquisa ao acesso pós-estudo em protocolos de pesquisa clínica destinados aos pacientes diagnosticados com doenças ultrarraras por um prazo de cinco anos. O objetivo do presente artigo de revisão é apresentar essa resolução. Primeiramente, foram contextualizadas outras normativas internacionais e nacionais quando ao pós-estudo e em seguida a discussão acerca deste tema. A Resolução nº 563, de 10 de novembro de 2017, é um importante progresso na proteção dos participantes de pesquisa portadores de doenças ultrarraras, mas considerar o tratamento de doenças ultrarraras somente pelo fornecimento de medicamento pós-estudo não é o mais adequado. É necessária uma melhora em toda a rede estruturada de tratamento como Centros de Tratamento Especializados e uma política pública efetiva para doenças ultrarraras com cobertura nacional.

Palavras-chave: Doenças Ultrarraras; Doenças Raras; Fornecimento de Medicamento; Medicamento Pós-Estudo; Resolução nº 563.

Abstract: Ultrarare disease is defined as debilitating or life-threatening disease, with incidence less than or equal to 1 (one) case for every 50,000 (fifty thousand) inhabitants. Several national and international regulations have already discussed the obligation to provide the study drug that was most effective in clinical testing to all who participated in the study. In Brazil, recently Resolution CNS nº 563 was published and regulates the right of the research participant to post-study access in clinical research protocols intended for patients diagnosed with ultrarare diseases for a period of five years. The purpose of this review is to present this resolution. Firstly, other international and national norms were contextualized during the post-trial and then the discussion around this field. Resolution 563, dated November 10, 2017, is an important progress in the protection of research participants with ulcerative diseases, but considering the treatment of ultrarare diseases only by the provision of post-study medication is not the most adequate. Improvement is required throughout the structured treatment network as Specialized Treatment Centers and an effective public policy for ultrarare diseases with national coverage.

Keywords: Ultrarare Diseases; Rare diseases; Provision of Medication; Post-Study Medicine; Resolution 563.

Introdução

Em 2017, o Conselho Nacional de Saúde aprovou a Resolução CNS nº 563 (Brasil. Resolução CNS nº 563, de 10 de novembro de 2017), que regulamenta o direito do participante de pesquisa ao acesso pós-estudo em protocolos de pesquisa clínica destinados aos pacientes diagnosticados com doenças ultrarraras. A obrigação do fornecimento do medicamento de estudo que se mostrou mais eficaz em teste clínico a todos que participaram do estudo é um tema que provoca discussão e está na pauta de muitas políticas de saúde. Para tentar elucidar a questão, é importante definir os termos de tais doenças.

Não existe um conceito internacionalmente padronizado a respeito de quais são as doenças raras ou ultrarraras. De maneira geral, utilizam-se dois critérios: epidemiológico ou econômico. O critério epidemiológico utiliza taxa de prevalência ou taxa de incidência da doença em uma população, enquanto o critério econômico parte do pressuposto de que não haverá rentabilidade do medicamento destinado ao tratamento pela baixa demanda de doentes (Haffner, 2006). O conceito de doença rara ou ultrarrara é frequentemente confundido com o de doença negligenciada, inclusive pelas legislações sanitárias de alguns países. Isso ocorre, possivelmente, devido à utilização indistinta de ‘medicamento órfão’ para designar os tratamentos tanto para doenças raras como para doenças negligenciadas (Lindoso e Lindoso, 2009).

No Japão, o termo “doença órfã”, que inclui doenças raras é uma condição com prevalência de 2,5 casos por 10.000 habitantes (McCabe, Claxton, Tsuchiya, 2005); nos Estados Unidos da América são sete casos por 10.000 habitantes (United States of America, 1984) enquanto na Europa, é definida como uma condição que afeta cinco ou menos por 10.000 habitantes (European Union Committee of Experts on Rare Diseases, 2012). O termo de doença ultrarrara também é diferente entre países. No Reino Unido, a condição é descrita com uma prevalência menor que um caso por 50.000 habitantes (National Institute for Clinical Excellence, 2004); nos Estados Unidos é uma doença que afeta menos que 2000 pessoas (Ledbetter e Faucett, 2008). No Brasil, o conceito de doença ultrarrara definido pela Resolução CNS nº 563 (Brasil. Resolução CNS nº 563, de 10 de novembro de 2017) e de doença rara, definido pela Portaria 199 (Brasil. Portaria MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014) são, respectivamente:

“(…), considera-se ultrarrara a doença crônica, debilitante ou que ameace a vida, com incidência menor ou igual a 1 (um) caso para cada 50.000 (cinquenta mil) habitantes” (Resolução CNS nº 563/17).

“(…), considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos” (Portaria MS nº 199/14).

Atualmente, embora a prevalência de cada doença individualmente seja baixa, há no mundo em torno de 400 milhões de pessoas portadoras de alguma doença (Kaplan et al., 2013). Considerando-se entre 6.000 a 8.000 diferentes tipos de doenças raras, no Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, existem atualmente 13 milhões de indivíduos portadores de ao menos uma doença rara no Brasil, que demandam acesso a tratamentos específicos que, em muitos casos, ainda não existem (Brasil, Ministério da Saúde).

Em torno de 80% das doenças raras e ultrarraras têm origem genética. O restante das doenças decorre de infecções bacterianas ou virais, alergias, causas degenerativas, cânceres raros, doenças autoimunes, malformação congênita, doenças infecciosas e tóxicas, ou manifestações raras de doenças comuns, causadas por exposição ambiental durante a gravidez ou ao longo da vida (European Union Committee of Experts on Rare Diseases, 2012). A grande maioria das doenças ultrarraras e raras se manifesta na primeira infância (de zero a cinco anos de vida).

No universo de doenças ultrarraras, existem três situações de medicamentos. A maioria das doenças ultrarraras, cerca de 95%, não possuem tratamento definido em protocolo e demandam serviços de reabilitação especializados (Silva e Sousa, 2015). Em torno de 2% delas, os pacientes podem se beneficiar de medicamentos órfãos capazes de interferir na evolução da doença, embora os protocolos de tratamento e diagnóstico ainda não estejam estabelecidos. Os outros 3% das doenças, incluída nesse grupo a Doença de Gaucher, por exemplo, contam com tratamentos já estabelecidos mediante Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde, que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou de agravo à saúde, além do tratamento preconizado e medicamentos e demais produtos apropriados (Brasil, Ministério da Saúde).

A discussão acerca da ética em pesquisa é relevante e sempre passível de revisão. Muitas questões éticas como definição de prioridades de orçamento, a relação

dos patrocinadores, pesquisadores e participantes de pesquisa impactam na publicação dos resultados. Na prática, ainda se mantém o desafio de como definir as diretrizes éticas e como aplica-las em diferentes contextos. Portanto, é fundamental identificar o contexto da publicação da Resolução CNS nº 563 de 2017, uma vez que, em se tratando do fornecimento do medicamento pós-estudo, ela não segue a Resolução CNS nº 466 de 2012.

O objetivo deste artigo é apresentar a Resolução CNS nº 563 quanto ao fornecimento do medicamento pós-estudo. Primeiramente, serão contextualizadas historicamente outras normativas nacionais e internacionais que abordaram o fornecimento de medicamento pós-estudo em pesquisas com seres humanos e em seguida, a discussão acerca da relevância deste tema. dDesta forma, almeja-se melhorar a compreensão acerca das doenças ultrarraras.

Metodologia

O presente estudo se caracteriza como revisão da literatura, por meio de levantamento bibliográfico realizado nas normativas éticas nacionais e internacionais. A partir do levantamento bibliográfico, buscaram-se as Resoluções, Declarações e Diretrizes publicadas no Brasil e no restante do mundo sobre o fornecimento do medicamento pós-estudo e assistência ao participante de pesquisa.

Após análise destes documentos, foram identificados sete documentos oficiais internacionais que mencionavam o pós-estudo e quatro Resoluções nacionais, além da Resolução CNS nº 563 de 2017.

Os documentos deveriam apresentar os seguintes critérios: 1) Abordar as normas éticas em pesquisa envolvendo seres humanos acerca da responsabilidade com o participante de pesquisa após o fim do estudo; 2) Trazer aspectos que contribuíssem para a compreensão do contexto histórico de criação de diretrizes éticas em pesquisa com seres humanos até a publicação da Resolução CNS nº 563 de 2017; 3) Relacionar ética e ciência na perspectiva do desenvolvimento de pesquisas envolvendo seres humanos; 4) Trazer aspectos que contribuíssem para a discussão crítica da Resolução CNS nº 563 de 2017.

Resultados

O debate a respeito do fornecimento da droga pós-estudo não é novo. Normativas nacionais e internacionais evoluíram nos últimos anos nesse sentido a fim de tratar

da obrigação em fornecer gratuitamente e enquanto se necessitar, um medicamento que se mostrou mais vantajoso a todos aqueles que participaram de um teste clínico. Aspectos éticos de pesquisas com seres humanos vêm sendo normatizados por documentos de extrema relevância. Foram incluídos nessa revisão e relatados a seguir, seis normativas internacionais e quatro nacionais, que mencionam o fornecimento do medicamento após o término da pesquisa.

Diretrizes e normativas internacionais acerca do fornecimento do medicamento pós-estudo

Embora o Brasil não reconheça mais esse documento desde 2008, a Declaração de Helsinque contribuiu para o debate acerca da pesquisa clínica. Foi desenvolvida pela Associação Médica Mundial e é um conjunto de princípios éticos que regem a pesquisa com seres humano, incluindo pesquisa em materiais e dados humanos identificáveis. A Declaração é dirigida principalmente aos médicos, mas sugere que outros envolvidos em pesquisa médica com seres humanos adotem seus princípios. A primeira versão foi editada em 1964 e revista em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2008 e 2013. Na versão de publicada no ano 2000 (Associação Médica Mundial), houve, pela primeira vez, o debate do benefício garantido aos participantes de pesquisa:

“Na conclusão do estudo, todo paciente colocado no estudo deve ter acesso assegurado aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos comprovados, identificados pelo estudo” (Artigo 3 do Item II: PRINCÍPIOS ADICIONAIS PARA PESQUISA CLÍNICA COMBINADA A CUIDADO MÉDICO).

Após algumas revisões, a última versão da Declaração de Helsinque de outubro de 2013 (Associação Médica Mundial) menciona a assistência no pós-estudo. O artigo 34 diz que:

“Os promotores, investigadores e os governos dos países onde se realizam ensaios clínicos devem, antecipadamente, tomar providências sobre o acesso a ajudas após o estudo de todos os participantes que ainda necessitem de uma intervenção identificada como benéfica pelo estudo. Esta informação deve também ser dada a conhecer aos participantes durante o processo de obtenção do consentimento informado” (Artigo 34).

Embora não se aplique à realidade em pesquisa no Brasil, a Declaração de Helsinque foi um marco nas normativas éticas nacionais, demonstrando que a preocupação com o participante de pesquisa deve estar acima de qualquer objetivo científico, seja durante a condução do estudo, seja após a finalização do mesmo.

Em 1972, veio a público o Estudo Tuskegee sobre Sífilis. Neste estudo, 399 indivíduos negros e pobres tiveram tratamento negado para Sífilis em Macon City, Alabama, nos Estados Unidos da América e foram incluídos em um estudo científico. Embora não adequado, o Estudo Tuskegee trouxe inúmeras discussões e viu-se a necessidade regulatória em pesquisas com seres humanos. Em 1974, o governo americano estabeleceu a National Commission for the Protection of Human Subjects [Comissão Nacional para a Proteção de Sujeitos Humanos] e, no ano de 1979, publicou seu relatório denominado Relatório Belmont: Princípios e Diretrizes Éticas para a Proteção de Pacientes Humanos em Pesquisa (Estados Unidos da América, 1979).

O Relatório Belmont é um documento histórico e normativo para a Bioética. Neste documento é possível elencar três princípios orientadores básicos para a pesquisa envolvendo seres humanos: 1. Respeito pelas pessoas; 2. Beneficência e 3. Justiça. O Respeito pelas pessoas incorpora pelo menos duas convicções éticas. A primeira é que os indivíduos tenham, de fato, a sua autonomia respeitada, o que significa que “nos casos de pesquisa envolvendo sujeitos humanos, o respeito pelas pessoas exige que os sujeitos entrem na pesquisa voluntariamente e com informação adequada”. A segunda é que “as pessoas com autonomia diminuída sejam protegidas”. O princípio da beneficência determina que as pessoas sejam tratadas de forma ética, que suas decisões sejam respeitadas e que elas devem ser protegidas de dano sendo duas regras gerais: não causar dano, maximizando os possíveis benefícios e diminuindo os possíveis danos. De acordo com o princípio da justiça e o fornecimento de medicamento é possível encontrar:

“(...) sempre que pesquisas financiadas com fundos públicos levarem ao desenvolvimento de equipamentos ou procedimentos terapêuticos é necessário que suas vantagens não se limitem àqueles que possam pagar por elas e que essa pesquisa não envolva indevidamente pessoas cujos grupos não estejam entre os beneficiários das aplicações subsequentes dessa pesquisa” (Item 3. Justiça).

O debate acerca da proteção dos participantes de pesquisa evoluiu lentamente. Após 21 anos, o Conselho Internacional das Organizações de Ciências Médicas

em colaboração com a Organização Mundial da Saúde elaborou as Diretrizes Internacionais para Pesquisa Biomédica Envolvendo Seres Humanos (Council for International Organizations of Medical Sciences, 1993). A versão de 1993 exige que antes de iniciar a pesquisa em indivíduos de comunidades subdesenvolvidas, seja em países desenvolvidos ou em desenvolvimento, o pesquisador deve estar seguro que:

“Os indivíduos ou comunidades convidados para serem sujeitos de uma pesquisa devem ser selecionados de tal maneira que os riscos e benefícios da pesquisa sejam equitativamente distribuídos. Justificativa especial deve ser dada quando forem convidados indivíduos vulneráveis e, se eles forem selecionados, os meios de proteger os seus direitos e bem-estar devem ser particular e estritamente aplicados” (Diretriz 10: Distribuição equitativa de riscos e benefícios).

A revisão das Diretrizes Internacionais para Pesquisa Biomédica Envolvendo Seres Humanos de 2002 (Council for International Organizations of Medical Sciences, 2002) esclarece que antes de dar início ao estudo, o pesquisador deve estar seguro de que a pesquisa seja:

(...) qualquer intervenção ou produto desenvolvido, ou conhecimento gerado, esteja razoavelmente disponível para o benefício da população ou da comunidade” (Diretriz 10. Os benefícios diretos, se houver, devem resultar na participação dos participantes de pesquisa).

No dia 16 de outubro de 2004, no decurso da sua 32^a sessão, a Conferência Geral da Organização das Nações Unidas para Educação, Ciência e Cultura (UNESCO) aprovou, por unanimidade e aclamação, a Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos (Organização das Nações Unidas para Educação, Ciência e Cultura, 2004). O objetivo da Declaração é garantir o respeito da dignidade humana e a proteção dos direitos humanos e das liberdades fundamentais em matéria de coleta, tratamento, utilização e conservação de dados genéticos humanos em conformidade com os imperativos de igualdade, justiça e solidariedade. Esta declaração propõe definir os princípios que deverão orientar os Estados na formulação de suas legislações e de suas políticas. No respeito do direito interno ou da política nacional e dos acordos internacionais, os benefícios da investigação médica e científica deverão ser partilhados com a sociedade no seu todo e com a comunidade internacional. O benefício, quanto ao medicamento pós-estudo, é :

(iii) fornecimento de novos meios de diagnóstico, instalações e serviços para novos tratamentos, ou medicamentos resultantes da investigação” (Artigo 19º: Partilha dos benefícios).

Em outubro de 2005, a Conferência Geral da UNESCO adotou a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos (Organização das Nações Unidas para a Educação, Ciência e Cultura, 2005). Pela primeira vez na história da bioética, os Estados-membros se comprometeram a respeitar e aplicar os princípios fundamentais da bioética condensados num texto único. O objetivo desta declaração é proporcionar um enquadramento universal de princípios e procedimentos que orientem os Estados na formulação da sua legislação, das suas políticas ou de outros instrumentos em matéria de bioética. Os benefícios resultantes de qualquer investigação científica e das suas aplicações devem ser partilhados com a sociedade, em particular com os países em desenvolvimento. Com vista a dar efetivação a este princípio, o benefício quanto ao pós-estudo é:

(c) fornecimento de novos produtos e meios terapêuticos ou diagnósticos, resultantes da investigação (Artigo 15º: Partilha dos benefícios).

Tanto a Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos quanto a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos indicam a necessidade de um acordo prévio à pesquisa reforçando medidas que promovam a justiça social e formas de retorno social, sobretudo o fornecimento de medicamentos resultantes da investigação, que deve ser estabelecido no protocolo de pesquisa e firmado em compromisso com o patrocinador, investigador ou instituição proponente da pesquisa.

Diretrizes e normativas nacionais acerca do fornecimento do medicamento pós-estudo

No Brasil, à semelhança do debate internacional, se deu com a Resolução CNS nº 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, revogada posteriormente pela Resolução CNS 466/2012. A Resolução CNS 196/1996 foi fundada baseada, em parte, em declarações e demais normas internacionais. Esta resolução incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, os referenciais da bioética, autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade e visa assegurar os direitos e deveres que dizem respeito aos participantes da pesquisa, à comunidade científica e ao Estado.

Segundo os princípios éticos consagrados no Brasil pela Resolução CNS 196/1996, é possível encontrar que a ética da pesquisa envolvendo seres humanos deve se comprometer com o máximo de benefícios possíveis e o mínimo de danos e riscos, garantir que os danos previsíveis sejam evitados, que a pesquisa seja socialmente relevante e que a mesma possua vantagens significativas para os participantes da pesquisa. Assim, as pesquisas de qualquer área do conhecimento envolvendo seres humanos deverão:

“assegurar aos sujeitos da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa” (Diretriz III.3, item p) e “assegurar aos sujeitos da pesquisa as condições de acompanhamento, tratamento ou de orientação, conforme o caso nas pesquisas de rastreamento” (Diretriz III.3, item q).

Na mesma linha, a Resolução nº 251 (Brasil. Resolução CNS nº 251, de 07 de agosto de 1997), ainda em vigor, aprova as normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Esta resolução reforça a ideia de garantir o acesso pós-estudo aos participantes de pesquisa. O protocolo de pesquisa deve, entre outros termos:

“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” (Item IV, subitem IV.1 m).

A Resolução CNS nº 404, de 1 de agosto de 2008, também revogada pela Resolução 466/2012, propôs a retirada das notas de esclarecimento dos itens relacionados com cuidados de saúde a serem disponibilizados aos participantes de pesquisa e ao uso de placebo, uma vez que elas restringem os direitos dos participantes de pesquisa à assistência à saúde, mas manteve os seguintes textos da Declaração de Helsinque de 2000:

“Sobre o acesso aos cuidados de saúde: No final do estudo, todos os pacientes participantes devem ter assegurados o acesso aos melhores métodos comprovados profiláticos, diagnósticos e terapêuticos identificados pelo estudo” (item a).

A declaração ainda sugeriu que se expandisse a discussão acerca do acesso a cuidados de saúde e produtos que se mostrassem eficazes para quem deles necessitassem.

Em 2012, a resolução CNS 196/96 foi revisada e sua nova versão foi publicada como Resolução CNS 466/2012 (Brasil. Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012). Esta resolução trata de pesquisas em seres humanos e suas diretrizes e normas regulamentadoras devem ser vinculadas ao cumprimento dos fundamentos éticos e científicos. A resolução incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, referenciais da bioética, tais como, autonomia, não maleficência, justiça e equidade e visa assegurar os direitos e deveres dos participantes de pesquisa. A resolução indica que pesquisas com metodologias experimentais na área biomédica devem:

“assegurar a todos os participantes ao final do estudo, por parte do patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes” (Item III.3, subitem d).

Embora esta norma defenda o fornecimento do medicamento pós-estudo, esta normativa continua como objeto de amplo debate nacional, incluindo debate no legislativo por meio do Projeto de Lei do Senado nº 200/2015, que atualmente tramita na Câmara dos Deputados como Projeto de Lei 7082/2017. Em 2017, foi aprovada a Resolução CNS nº 563/17 para participantes de pesquisa portadores de doenças ultrarraras.

A Resolução CNS nº 563/17 (Brasil. Resolução CNS nº 563, de 10 de novembro de 2017) regulamenta o direito do participante de pesquisa ao acesso pós-estudo em protocolos de pesquisa clínica destinados aos pacientes diagnosticados com doenças ultrarraras. O artigo 3 diz que:

“Nas pesquisas em doenças ultrarraras, o patrocinador deve se responsabilizar e assegurar a todos os participantes de pesquisa ao final do estudo, o acesso gratuito aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes pelo prazo de cinco anos após obtenção do registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)” (Artigo 3).

O artigo 3 é o ponto principal de discussão e que envolve muitas críticas a respeito da proteção dos participantes de pesquisa. As críticas surgem em função da

limitação do tempo de fornecimento do medicamento pós-estudo e, desta forma, ir contra o disposto ilimitado da Resolução CNS nº 466 de 2012.

É importante frisar que a Resolução CNS nº 563/17 é a primeira e única resolução brasileira específica para portadores de doenças ultrarraras. Embora seja possível ver que existe evolução das normativas em relação ao fornecimento de medicação pós-estudo, essas políticas não garantem efetivamente demanda de estudo para pesquisas clínicas específicas para doenças ultrarraras.

Discussão e conclusão

A Resolução CNS nº 563 de 2017 é formada por duas páginas e conta com uma alteração fundamental da Resolução CNS nº 466 de 2012, pois limita a responsabilidade do patrocinador em cinco anos de prover o medicamento pós-estudo, mesmo que continue sendo benéfico ao participante de pesquisa. Grande parte dos benefícios assegurados pelos participantes de pesquisa em participar de um ensaio clínico é o tratamento e a medicação fornecida durante o período da pesquisa. Se houver prescrição e se passar pelos processos de registro e incorporação do medicamento no Brasil, o participante deve continuar recebendo gratuitamente o tratamento, pelo tempo que for benéfico a ele.

Embora relevante, a discussão acerca do fornecimento pós-estudo do medicamento em teste está longe de ser solucionada. A regulamentação brasileira necessita prever o tipo de fornecimento e autorizar a depender do caso.

Tanto na pesquisa como na prática médica, a maioria, se não todas as intervenções envolvem riscos (Goldim, 2008). Ao final de um ensaio clínico individual de fase II ou III, é possível sugerir a eficácia do produto, embora não se saiba ainda a segurança do mesmo. Para o caso de doenças muito graves e que ainda não exista uma alternativa comprovada de tratamento ou em casos em que há iminente risco à vida, caso o medicamento seja benéfico, não há dúvida de que o fornecimento pós-estudo é vital. Mas dada a complexidade do tema, é relevante mencionar que assumir que o fornecimento pós-estudo é sempre uma vantagem, pode ser um equívoco.

Principalmente pela justificativa de que mesmo as melhores drogas têm efeitos colaterais, não só a curto, mas a longo prazo. Ou, inclusive, efeitos colaterais desconhecidos e que somente o fornecimento da droga em si não seria o suficiente para garantir a proteção dos participantes de pesquisa. O tema é muito amplo e complexo

para que se busque uma normativa única que visa abarcar toda a diversidade de situações, doenças e agravos. A solução não deve ser única, na medida em que toda pesquisa deve ter uma avaliação própria, baseada nas especificidades de cada doença, população e necessidades, somente assim pode ser feito um cálculo risco e benefício.

Voltando para o caso das doenças ultrarraras, é certo que o cenário é muito particular e deve ser voltado também para o contexto dessas doenças. Os principais empecilhos para o desenvolvimento de produtos destinados ao tratamento de doenças ultrarraras e também disponibilização destes recursos aos seus usuários são: 1) Dificuldade em encontrar participantes para testes de desenvolvimento de estudos clínicos em função de sua extrema raridade; 2) Dificuldade em alcançar relevância clínica de pesquisas clínica e avaliações de custo-efetividade, principalmente pela maioria dos estudos estarem em fase experimental; 3) Alto custo de desenvolvimento de medicamento comprometendo o orçamento de pesquisas e dos sistemas públicos de saúde para atender a essa demanda e 4) Baixa perspectiva do mercado necessitando subsídio para seu desenvolvimento. Mais ainda, o quadro clínico da maioria das doenças é pouco conhecido, promovendo dificuldades na condução dos ensaios clínicos (Silva e Sousa, 2015).

Existem algumas políticas adotadas em países desenvolvidos para fomentar a oferta de tecnologias de doenças ultrarraras, tais como concessão de crédito diferenciado, isenções fiscais, exclusividade de mercado e processo diferenciado para concessão de registro. Neste sentido, é percebido que existe grande incentivo direcionado ao fomento da indústria farmacêutica, mas é necessário garantir aprofundamento dos critérios de incorporação e disponibilização dessas tecnologias ao usuário. No Brasil, não seria diferente. A evolução das políticas tem sido em uma tentativa de incentivar a indústria garantir recursos à população. Mesmo que mais pesquisas sejam feitas é preciso que essa tecnologia chegue à população.

Hoje, juntamente com a Argentina, somos os únicos países que possuem regulamentos vinculados especificamente para fornecer medicamento pós-estudo para doenças ultrarraras e essas disposições devem estar descritas antes mesmo do ensaio clínico iniciar. O debate ainda rescinde sobre quem será o responsável pelo fornecimento da droga e como será feita essa garantia de fornecimento.

As normativas éticas dizem que o patrocinador é o responsável por providenciar o medicamento pós-estudo, que geralmente é a indústria farmacêutica, mas nem

sempre. Muitas vezes as instituições públicas, governo ou universidades conduzem os estudos e, frequentemente, não dispõem de fundos suficientes para fornecimento do medicamento. O resultado é que o dever ético de fornecimento de medicação e o direito legal de recebê-lo são constantemente regulamentados nos tribunais, transferindo-se para a Justiça o direito individual de acesso a estas tecnologias através do fenômeno conhecido como Judicialização. A Judicialização parece ser um caminho natural para o acesso ao medicamento, mas deveria ser um fato emergencial na garantia de fornecimento do medicamento pós-estudo. O que se faz necessário é uma política pública de saúde efetiva para doenças raras e doenças ultrarraras que incorpore não só o medicamento no Sistema Único de Saúde, mas todo o tratamento para estas doenças, como Centros de Referência e Centros Especializados de Reabilitação gratuitos e acessíveis para a população e que sejam tão necessários quanto o próprio medicamento.

O objetivo final de qualquer pesquisa envolvendo seres humanos é gerar conhecimento científico, atestar segurança, qualidade e eficácia do medicamento em questão, entretanto para que isso seja adequado, é necessário garantir a proteção do participante de pesquisa. Neste sentido, os esforços despendidos pelos governos não devem ser mais direcionados ao fomento do mercado farmacêutico do que ao aprofundamento dos critérios de incorporação, desenvolvimento de pesquisas e disponibilização dessas tecnologias à população. Em outros termos, embora algumas resoluções favoreçam a concessão do registro do medicamento, igualmente, deve ser feita a disponibilização deste para os usuários que tanto delas necessitam.

De certa forma, há quem considere que a Resolução CNS nº 563/2017 foi um retrocesso no sentido de limitar o fornecimento de medicamento pós-estudo para cinco anos após a obtenção do registro do medicamento na Anvisa, enquanto que a Resolução nº466/2012 diz que o acesso deve ser gratuito e por tempo indeterminado. Mas considerando a importância de pesquisas envolvendo doenças ultrarraras, estimular o desenvolvimento de pesquisas, mesmo que em certo sentido seja diminuir empecilhos para a indústria, pode trazer benefícios enormes para as pessoas que tanto necessitam de novas tecnologias. No Brasil, as normativas acerca de pesquisa clínica, como demonstrado no presente texto, ainda são recentes. As respostas para doenças específicas ainda tem um caminho longo a ser trilhado. Neste sentido, acredita-se que a Resolução CNS nº 563/2017 se tornou um avanço não só para o

desenvolvimento da ciência, mas como uma proteção da população e um progresso importante na proteção dos participantes de pesquisa portadores de doenças ultrarraras.

Referências

1. Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinque [Internet]. Edimburgo, 2000; Tóquio, 2004; Seul, 2008 e fortaleza, 2013. Disponível: http://www.dbbm.fiocruz.br/ghente/doc_juridicos/helsinki6.htm; http://www.amb.org.br/_arquivos/_downloads/491535001395167888_DoHBrazilianPortugueseVersionRev.pdf; <http://www.icflab.com.br/site/arquivos/downloads/declaração-de-helsinque-da-associação-medica-mundial-emenda-de-outubro-de-2008-1476015.pdf>; http://www.amb.org.br/_arquivos/_downloads/491535001395167888_DoHBrazilianPortugueseVersionRev.pdf.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Doenças raras: o que são, causas, tratamento, diagnóstico e prevenção. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>.
3. BRASIL. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Diário Oficial da União [República Federativa do Brasil], Brasília, DF. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html
4. BRASIL. Resolução CNS nº 563, de 10 de novembro de 2017. Regulamenta o direito do participante de pesquisa ao acesso pós-estudo em protocolos de pesquisa clínica destinados aos pacientes diagnosticados com doenças ultrarraras. Diário Oficial da União [República Federativa do Brasil], Brasília, DF. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2017/Reso563.pdf>
5. BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017. Dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos. Diário Oficial da União [República Federativa do Brasil], Brasília, DF, 28 dezembro 2017. Nº 248. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_204_2017_.pdf/b2d4ae64-2d91-44e9-ad67-b883c752c094.
6. BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017. Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. Diário Oficial da União [República Federativa do Brasil], Brasília, DF, 29 dezembro 2017. Nº 249. Disponí-

- vel em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_205_2017_.pdf/996fc46e-216b-44ab-b8c8-2778151b786e.
7. BRASIL. Resolução CNS nº 251, de 07 de agosto de 1997. Aprova as normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Diário Oficial da União [República Federativa do Brasil], Brasília, DF, 07 de agosto de 1997. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html
 8. BRASIL. Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União [República Federativa do Brasil], Brasília, DF, 12 de dezembro de 2012. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html
 9. COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Humans Subjects. Geneva: Cioms, 1993. Disponível em: <http://www.codex.uu.se/texts/international.html>. Geneva: Cioms, 2002. Disponível em: http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf.
 10. ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Washington: United States Government Printing Office; 2009. Disponível em: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4178b_09_02_Belmont%20Report.pdf.
 11. EUROPEAN UNION COMMITTEE OF EXPERTS ON RARE DISEASES. 2012 report on the state of the art of rare disease activities in Europe – Part I: overview of rare disease activities in Europe. Orphanet Journal of Rare Diseases, Paris, França, 7 (Suppl 2), A1, Páginas 1-3, Novembro 2012.
 12. GOLDIM, J.R. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. Revista Panamericana de Salud Publica, vol 23, n 3, Páginas 198-206, 2008.
 13. HAFFNER, M.E. Adopting orphan drugs: two dozen years of treating rare diseases. The New England Journal of Medicine, vol 354, Páginas 445-447, 2 fevereiro 2006.
 14. HELLER, J. Syphilis Victims in U.S. Study Went Untreated for 40 Years. The New York Times, Nova York, 26 julho 1972. Página 1.
 15. KAPLAN, W. et al. Priority medicines for Europe and the world-2013 update. WHO Library. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/MasterDocJune28_FINAL_Web.pdf.

16. LEDBETTER, D.H.; FAUCETT, W.A. Issues in genetic testing for ultra-rare diseases: background and introduction. *Genetics in Medicine*, vol 10, Páginas 309-313, 2008.
17. LINDOSO, J.A.L; LINDOSO, A.A.B.P. Doenças tropicais negligenciadas no Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. Vol 51, n 5, Páginas 247-253, 2009.
18. MCCABE, C; CLAXTON, K; TSUCHIYAA. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *The BMJ*, vol 331. Páginas 1016-1019.
19. NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE. NICE Citizens council Report Ultra Orphan Drugs. NICE, London, 2004.
20. ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E CULTURA. Declaração Internacional sobre os dados genéticos humanos. Paris, 2004. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/declaracao_inter_dados_genericos.pdf. Declaração Internacional sobre Bioética e Direitos Humanos. Paris, 2005. Disponível em: <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001461/146180por.pdf>.
21. SILVA, E.N.; SOUSA, T.R.V. Avaliação econômica no âmbito das doenças raras: isto é possível? *Cadernos de Saúde Pública*, vol 31, n 3, Páginas 1-11, Março 2015.
22. SOUZA, M.; KRUG, B.C.; PICON, P.D.; SCHWARTZ, I.V.D. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. *Ciência Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, vol 15 (Suppl 3), Páginas 3443-3454, Agosto 2008.
23. UNITED STATES OF AMERICA. Public Law, Páginas 98-551, 1984. Disponível em: <http://history.nih.gov/research/downloads/PL98-551.pdf>

Recebido: 12/02/2019. Aprovado: 30/09/2019.