



Revista Bioética

ISSN: 1983-8042

ISSN: 1983-8034

Conselho Federal de Medicina

Mota, Jefferson Westarb; Hellmann, Fernando; Guedert,
Jucélia Maria; Verdi, Marta; Bittencourt, Silvia Cardoso
Acesso a medicamentos para doenças raras no pós-estudo: revisão integrativa
Revista Bioética, vol. 30, núm. 3, 2022, Julho-Setembro, pp. 662-677
Conselho Federal de Medicina

DOI: <https://doi.org/10.1590/1983-80422022303560PT>

Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=361573799020>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais informações do artigo
- Site da revista em redalyc.org

UAEM redalyc.org

Sistema de Informação Científica Redalyc
Rede de Revistas Científicas da América Latina e do Caribe, Espanha e Portugal
Sem fins lucrativos acadêmica projeto, desenvolvido no âmbito da iniciativa
acesso aberto

Acesso a medicamentos para doenças raras no pós-estudo: revisão integrativa

Jefferson Westarb Mota¹, Fernando Hellmann¹, Jucélia Maria Guedert², Marta Verdi¹, Silvia Cardoso Bittencourt³

1. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis/SC, Brasil. 2. Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis/SC, Brasil. 3. Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina, Florianópolis/SC, Brasil.

Resumo

A fim de analisar a produção científica acerca do acesso a medicamentos no pós-estudo por participantes de ensaios clínicos com doenças raras, realizou-se revisão integrativa da literatura nas bases Biblioteca Virtual em Saúde, Embase, PubMed, SciELO, Scopus e Web of Science, abrangendo 21 estudos. No processo analítico, surgiram duas categorias: pesquisa clínica com drogas órfãs e regulação do mercado; e acesso a drogas órfãs: história, globalização e direito à saúde. A primeira analisa questões relativas à quantidade de pacientes com doenças raras, à eficácia e à segurança dessas pesquisas e aos custos e preços dos medicamentos. A segunda trata do panorama histórico do acesso pós-estudo, da globalização dos ensaios clínicos e das dificuldades para efetivar o direito ao acesso a drogas órfãs no pós-estudo. Poucos artigos abordaram o acesso ao medicamento no pós-estudo por participantes com doenças raras como questão central, o que aponta a importância de mais estudos sobre esse tema.

Palavras-chave: Ética em pesquisa. Doenças raras. Bioética. Ensaio clínico.

Resumen

Acceso a medicamentos para enfermedades raras en el posestudio: una revisión integradora

Se pretende analizar la producción científica sobre el acceso a medicamentos para enfermedades raras en el posestudio a partir de una revisión integradora en las bases de datos Biblioteca Virtual en Salud, Embase, PubMed, SciELO, Scopus y Web of Science, que encontraron 21 estudios. Surgieron dos categorías en el análisis: investigación clínica con medicamentos huérfanos y regulación del mercado; y acceso a medicamentos huérfanos: historia, globalización y derecho a la salud. La primera examina el número de pacientes con enfermedades raras, la eficacia y seguridad de los estudios, así como los costes y precios de los medicamentos. La segunda aborda el panorama histórico del acceso posestudio, la globalización de los ensayos clínicos y las dificultades para materializar el derecho al acceso a medicamentos huérfanos en el posestudio. Pocos estudios plantean el acceso a estos medicamentos en el posestudio, y son necesarios más estudios sobre el tema.

Palabras clave: Ética en investigación. Enfermedades raras. Bioética. Ensayo clínico.

Abstract

Post-trial access to drugs for rare diseases: an integrative review

This study is an integrative literature review to analyze the scientific production about post-trial access to drugs by participants of clinical trials with rare diseases. The search was carried out in the Virtual Library in Health, Embase, PubMed, SciELO, Scopus and Web of Science databases, covering 21 studies. Two categories emerged from the analysis: clinical research with orphan drugs and market regulation; and access to orphan drugs: history, globalization and the right to health. The first analyzes issues related to the number of patients with rare diseases, the efficacy and safety of these studies and the costs and prices of medications. The second deals with the historical panorama of post-trial access, the globalization of clinical trials and the difficulties to effect the right to post-trial access to orphan drugs. Few articles addressed post-trial access to the drug by participants with rare diseases as a central issue, which points to the importance of further studies on this subject.

Keywords: Ethics, research. Rare diseases. Bioethics. Clinical trial.

Declararam não haver conflito de interesse.

As doenças raras, em conjunto, acometem percentual significativo da população, o que revela um problema de saúde importante no que tange tanto à disponibilidade de tratamentos e aos aspectos éticos relacionados às pesquisas quanto à necessidade de políticas públicas para essas pessoas¹⁻³. Conhecidas também como doenças órfãs, tais patologias atingem principalmente crianças. São classificadas como raras aquelas doenças que afetam 65 pessoas a cada 100 mil⁴⁻⁶. Quando acometem um paciente a cada 50 mil pessoas, são definidas como muito raras, ultrarraras ou super-raras⁷.

Não existe consenso quanto ao número de doenças raras e ultrarraras existentes⁸, porém, estima-se que seja em torno de 8 mil, correspondendo a um quarto de todas as doenças conhecidas mundialmente. A maioria dessas patologias tem origem genética, ao contrário de outras causalidades, como cânceres, doenças de ordem infecciosa, tóxica e crônica. Mundialmente, a mortalidade infantil entre pessoas com doenças raras chega a 30%. Esse percentual acentua-se em países periféricos como o Brasil, onde se tornam mais debilitados o diagnóstico e o acesso a pesquisas clínicas experimentais e, quiçá, a terapias provenientes desse processo⁸.

Por sua natureza, um ensaio clínico experimental não significa um tratamento e, no caso de doenças raras, a busca por terapias e a crença na cura podem determinar equívocos terapêuticos. Nesse sentido, padrões normativos para ética em pesquisa em ensaios clínicos desse tipo devem ser transparentes e guiados por documentos que regulamentem e orientem a governança da pesquisa⁹.

O pleito por ensaios clínicos visando ao desenvolvimento de terapias seguras para tais patologias compõe o processo de busca pelas chamadas drogas órfãs¹⁰. A indicação de desenvolvimento dessas drogas revela benefícios na área de necessidades não atendidas, entretanto a indústria farmacêutica tem pouco interesse de mercado no desenvolvimento e na comercialização delas¹¹. Além disso, esse processo deve estar alicerçado em fundamentos éticos estabelecidos internacionalmente para que o desenho e a prática da pesquisa sejam justos, principalmente quando se pensa no fornecimento de drogas^{12,13}.

O acesso a intervenções benéficas garantido a participantes de uma pesquisa clínica após a conclusão é denominado *acesso ao*

*pós-estudo clínico*¹⁴. Esse princípio aparece em âmbito internacional a partir do ano 2000, na *Declaração de Helsinki* (DH), da Associação Médica Mundial (AMM)¹⁵, documento considerado marco balizador das normativas éticas brasileiras, que demonstram preocupação com os direitos de participante de pesquisa em relação aos objetivos científicos, durante ou após o ensaio clínico¹⁶. Contudo, a última versão da DH, datada de 2013, não está aplicada à pesquisa no Brasil e os documentos oficiais atuais do país não a mencionam por discordarem das posições assumidas quanto ao uso do placebo e ao acesso no pós-estudo.

Nesse contexto, o sistema Comissão Nacional de Ética em Pesquisa/Comitês de Ética em Pesquisa (CEP/Conep) é responsável por avaliar a eticidade das pesquisas com seres humanos no país e representa avanços na defesa dos direitos dos participantes de pesquisa brasileiros, especialmente por fazer parte do arcabouço de controle social do Sistema Único de Saúde (SUS)¹⁷.

A norma que abrange a temática do acesso pós-estudo clínico de maneira ampla é a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 466/2012, que aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Essa resolução, em seu item III.3, determina que as pesquisas envolvendo seres humanos devem:

d) 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;

*d.1) o acesso também será garantido no intervalo entre o término da participação individual e o final do estudo, podendo, nesse caso, esta garantia ser dada por meio de estudo de extensão, de acordo com análise devidamente justificada do médico assistente do participante*¹⁸.

As resoluções da Conep sobre ética em pesquisa também se aplicam a doenças raras e as resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) normatizam a disponibilização de medicamentos para pessoas com doenças raras que podem ainda não estar aprovados para comercialização no país. Por exemplo, a RDC 38/2013¹⁹ trata de acesso expandido, uso compassivo e acesso pós-estudo em geral, e não é específica para doenças raras. Essa resolução foi

alterada em outubro de 2019 pela RDC 311/2019²⁰, que remete às resoluções da Conep a questão do fornecimento de medicamento pós-estudo.

Já a Resolução CNS 563/2017²¹ é específica para fornecimento pós-estudo em doenças ultrarraras, ou seja, não se aplica a doenças raras. Com essa resolução, o fornecimento pós-estudo obrigatório, antes irrestrito, por tempo indeterminado e de responsabilidade exclusiva da indústria, passa a ser restrito a cinco anos, contados a partir da definição do preço em reais pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Atualmente, o Projeto de Lei (PL) 200/2015²², que foi aprovado pelo Senado Federal e tramita como PL 7082/2017²³ na Câmara dos Deputados, coloca em xeque a proteção dos participantes de pesquisa no Brasil ao propor novas resolutivas para a pesquisa brasileira do ponto de vista ético-normativo, representando ameaça ao direito ao acesso pós-estudo²⁴.

A produção de medicamentos para doenças raras deve ser vista como questão de Estado, para que a ótica capitalista e mercadológica não se imponha. Diante das especificidades das doenças raras e ultrarraras, somadas às forças que tendem a minimizar o papel do Estado e maximizar o mercado de saúde, o mercado farmacêutico de consumo exíguo apresenta conflitos éticos que evidenciam o colapso dos interesses públicos em relação aos privados.

Este artigo analisa a produção científica acerca do acesso ao medicamento no pós-estudo por participantes de ensaios clínicos de doenças raras.

Método

Realizou-se revisão integrativa²⁵⁻³² conduzida em seis etapas:

1. Identificação do problema;
2. Seleção da amostra;
3. Categorização dos estudos eleitos;
4. Análise crítica dos estudos incluídos na revisão;
5. Descrição dos resultados;
6. Interpretação e discussão dos resultados, a fim de reunir e sintetizar o conhecimento já existente sobre a temática³¹.

Este estudo teve a seguinte questão norteadora: “Quais questões éticas emergem na literatura sobre o acesso a farmacoterapia por participantes de ensaios clínicos com doenças raras?”. Para respondê-la, realizou-se pesquisa bibliográfica nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Embase, PubMed, SciELO, Scopus e Web of Science. As especificidades de cada base levaram à adaptação das buscas da pesquisa. Assim, construíram-se blocos temáticos associados aos operadores booleanos:

- Bloco temático 1 – doenças raras: “doenças raras”, “rare diseases”, “orphan diseases”.
- Bloco temático 2: “ética”, “ethics”, “bioética”, “bioethics”, “pesquisa ética”, “ethical research”.
- Bloco temático 3: “acesso ao pós-estudo”, “post-trial access”, “access to post-clinical trial”, “post-trial responsibilities”, “post-trial obligation”, “access to pharmaceuticals”, “access to medicines and health technologies”, “access to essential drugs and health technologies”.

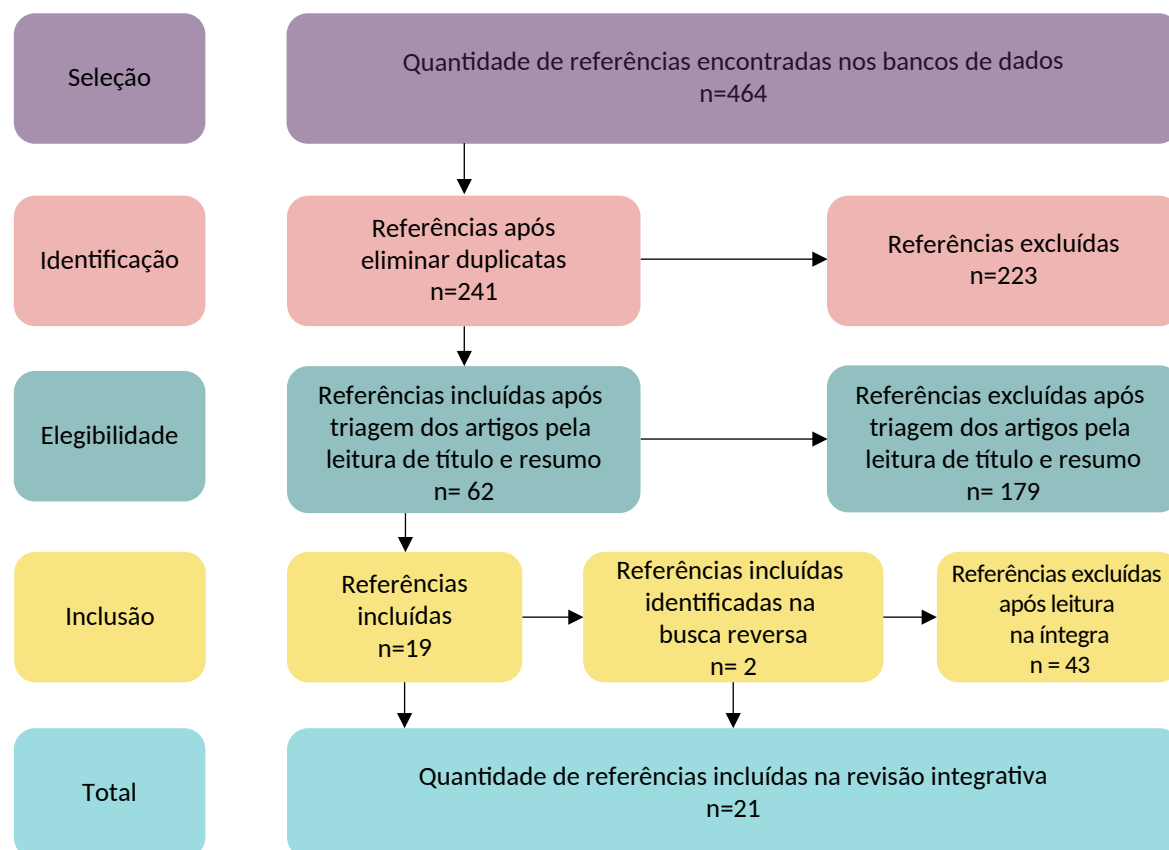
Realizou-se busca exploratória reversa a partir de referenciais encontrados durante o processo primário de pesquisa.

Os critérios de inclusão foram estudos publicados na modalidade artigo científico (original ou revisão), em qualquer idioma, com limite temporal de 2000 a 2020. Foram excluídos estudos na modalidade de tese, dissertação, monografia, resenha, livros ou resumos em anais provenientes de eventos científicos, além de trabalhos publicados fora do período cronológico estabelecido.

Utilizou-se o *software* EndNote X8, da Clarivate Analytics, como ferramenta auxiliar na construção de bancos de dados e seleção de artigos. Posteriormente, procedeu-se a análise documental e de identificação dos estudos eleitos, apresentada no fluxograma (Figura 1) que representa o processo de coleta de dados preconizado pelo grupo PRISMA³³. A busca dos artigos foi realizada entre setembro e outubro de 2020.

Na etapa inicial, os dados foram sistematizados em duas categorias dadas *a posteriori*. Na etapa final, realizou-se discussão dos dados de maneira agrupada, compilando informações e tendências importantes para abordar a temática.

Figura 1. Fluxograma das etapas de seleção de estudos que compõem a revisão integrativa (2021)



Resultados

A busca nas bases de dados resultou em 464 estudos primários e, após excluir referenciais duplicados, restaram 241. Destes, após leitura de palavras-chave, título e resumo, 179 não

se adequaram à temática, levando ao total de 62, que foram visualizados na íntegra, resultando em 19 publicações, às quais dois trabalhos foram acrescentados pela busca reversa. A amostra final foi composta por 21 estudos, conforme os critérios de seleção propostos (Quadro 1).

Quadro 1. Distribuição dos estudos eleitos segundo autores, ano, país de origem, idioma, periódico e base de dados

Autores	n.	Ano	País/origem	Idioma	Periódico/origem	Base de dados
Annemans, Makady; 2020 ¹²	1	2020	Bélgica	Inglês	<i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i>	Scopus
Blin e colaboradores; 2020 ³⁴	2	2020	França	Inglês	<i>Therapies</i>	Embase, PubMed, Scopus, Web of Science
Bouwman, Sousa, Pina; 2020 ¹¹	3	2020	Portugal	Inglês	<i>Health Policy and Technology</i>	Embase, Scopus, Web of Science
Dal-Ré e colaboradores; 2020 ³⁵	4	2020	Espanha	Espanhol	<i>Anales de Pediatría</i>	PubMed, Scopus
Naud; 2019 ¹⁶	5	2019	Brasil	Português	<i>Revista Brasileira de Bioética</i>	Busca reversa

continua...

Quadro 1. Continuação

Autores	n.	Ano	País/origem	Idioma	Periódico/origem	Base de dados
Gelinas e colaboradores; 2019 ³⁶	6	2019	EUA	Inglês	<i>Contemporary Clinical Trials</i>	Scopus
Saviano e colaboradores; 2019 ³⁷	7	2019	Itália	Inglês	<i>Sustainability</i>	Web of Science
Chaves Restrepo e colaboradores; 2018 ³⁸	8	2018	Colômbia	Inglês	<i>Value in Health</i>	Embase
Pace e colaboradores; 2018 ³⁹	9	2018	Austrália	Inglês	<i>Health Policy</i>	Scopus, Web of Science
van Egmond-Fröhlich, Schmitt; 2018 ⁴⁰	10	2018	Áustria	Alemão	<i>Monatsschrift Kinderheilkunde</i>	Embase, Scopus, Web of Science
Hasford, Koch; 2017 ¹	11	2017	Alemanha	Alemão	<i>Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz</i>	BVS, PubMed, Scopus, Web of Science
Rodriguez-Monguio, Spargo, Seoane-Vazquez; 2017 ⁴¹	12	2017	EUA	Inglês	<i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i>	BVS, PubMed, Scopus, Web of Science
Mastroleo; 2016 ⁴²	13	2016	Argentina	Inglês	<i>Developing World Bioethics</i>	BVS, Scopus
Dallari; 2015 ⁴³	14	2015	Brasil	Português	<i>Revista Bioética</i>	SciELO
Silva, Sousa; 2015 ⁷	15	2015	Brasil	Português	<i>Caderno de Saúde Pública</i>	BVS, SciELO
Rhee; 2015 ⁴⁴	16	2015	EUA	Inglês	<i>Ama Journal of Ethics</i>	BVS, Scopus
Rosselli, Rueda, Solano; 2012 ⁴⁵	17	2012	Colômbia	Inglês	<i>Journal of Medical Ethics</i>	Web of Science
Dainesi, Goldbaum; 2011 ⁴⁶	18	2011	Brasil	Português	<i>Revista da Associação Médica Brasileira</i>	Busca reversa
Barrera, Galindo; 2010 ⁴⁷	19	2010	Colômbia	Inglês	<i>Advances in Experimental Medicine and Biology</i>	BVS, PubMed, Scopus, Web of Science
Boy, Schramm; 2009 ⁴⁸	20	2009	Brasil	Português	<i>Caderno de Saúde Pública</i>	BVS
Grady; 2005 ⁴⁹	21	2005	EUA	Inglês	<i>Yale Journal of Health Policy, Law, and Ethics</i>	BVS, PubMed, Scopus, Web of Science

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde; EUA: Estados Unidos da América

Os dados bibliométricos apontam a quantidade de estudos publicados em cada ano: quatro estudos (19,1%) em 2020; três estudos (14,3%) por ano em 2019, 2018 e 2015; dois estudos (9,4%) em 2017; um estudo (4,8%) em 2016; um estudo por ano em 2012, 2011, 2010, 2009 e 2005, totalizando cinco estudos (23,8%).

Com relação à origem dos estudos e respectivos autores, o Brasil conta com cinco (23,8%); Estados Unidos, quatro (19,0%); Colômbia, três (14,3%); e Alemanha, Áustria, Argentina, Austrália, Bélgica, Espanha, França, Itália e Portugal, um estudo cada,

totalizando nove (42,9%). No que se refere ao idioma de publicação, 13 estudos (61,9%) estão em inglês, cinco em português (23%), dois em alemão (9,5%) e um em espanhol (4,8%).

A partir da análise de conteúdo, os estudos foram agrupados em duas categorias:

- Pesquisa clínica com drogas órfãs e regulação do mercado financeiro;
- Acesso a drogas órfãs: história, globalização e direito à saúde, compostas por diferentes temáticas (Quadro 2).

Quadro 2. Categorias, temáticas emergentes e descrições identificadas nos artigos sobre doenças raras (2021)

Pesquisa clínica com drogas órfãs e regulação de mercado	
Temática emergente	Descrição
População de pacientes com doenças raras	Tamanho reduzido da população de pacientes; características de manifestação e distribuição geopolítica das doenças raras convergem no problema do ingresso de pacientes em ensaios clínicos (Annemans, Makady; 2020 ¹² ; Barrera, Galindo; 2010 ⁴⁷ ; Dallari; 2015 ⁴³ ; Hasford, Koch; 2017 ¹ ; Rhee; 2015 ⁴⁴ ; Rodriguez-Monguio, Spargo, Seoane-Vazquez; 2017 ⁴¹ ; Rosselli, Rueda, Solano; 2012 ⁴⁵).
Eficácia e segurança	Cumprimento dos requisitos de eficácia e segurança em pesquisas clínicas de medicamentos para doenças raras (Annemans, Makady; 2020 ¹² ; Barrera, Galindo; 2010 ⁴⁷ ; Chaves e colaboradores; 2018 ³⁸ ; Hasford, Koch; 2017 ¹ ; Pace e colaboradores; 2018 ³⁹).
Custos e preços	O custo elevado para desenvolvimento e pós-comercialização de medicamentos para doenças raras traz obstáculos ao acesso da população-objeto, revelando a busca pela recuperação dos gastos de desenvolvimento pela indústria, o uso de financiamentos e a judicialização para o acesso (Barrera, Galindo; 2010 ⁴⁷ ; Blin e colaboradores; 2020 ³⁴ ; Boy, Schramm; 2009 ⁴⁸ ; Dal-Ré e colaboradores; 2020 ³⁵ ; Rosselli, Rueda, Solano; 2012 ⁴⁵ ; Saviano e colaboradores; 2019 ³⁷ ; van Egmond-Fröhlich, Schmitt; 2018 ⁴⁰).
Regulamentação de mercado	O processo regulatório de drogas órfãs é realizado por órgãos regimentais de cada país, algumas vezes influenciados por organizações de pacientes, mas o monopólio de mercado e a elasticidade dos preços revelam falhas na regulamentação que reduzem o acesso e efetivam o lucro (Bouwman, Sousa, Pina; 2020 ¹¹ ; Dallari; 2015 ⁴³ ; Rhee; 2015 ⁴⁴ ; Saviano e colaboradores; 2019 ³⁷ ; van Egmond-Fröhlich, Schmitt; 2018 ⁴⁰).
Acesso a drogas órfãs: história, globalização e direito à saúde	
Temáticas emergentes	Descrição
Panorama histórico	Documentos/normativas internacionais e nacionais difundem a provisão de pós-estudo de droga órfã benéfica (Dainesi, Goldbaum; 2011 ⁴⁶ ; Dallari; 2015 ⁴³ ; Gelinas e colaboradores; 2019 ³⁶ ; Grady; 2005 ⁴⁹ ; Mastroleo; 2016 ⁴² ; Naud; 2019 ¹⁶ ; Silva, Sousa; 2015 ⁷).
Globalização de ensaios clínicos	Evolução contemporânea dos ensaios clínicos mediante o acesso pós-estudo de drogas órfãs (Boy, Schramm; 2009 ⁴⁸ ; Dainesi, Goldbaum; 2011 ⁴⁶ ; Grady; 2005 ⁴⁹ ; Mastroleo; 2016 ⁴² ; Rosselli, Rueda, Solano; 2012 ⁴⁵ ; Silva, Sousa; 2015 ⁷).
Direito à saúde	Fornecimento pós-estudo de drogas órfãs como direito à saúde (Dallari; 2015 ⁴³ ; Rodriguez-Monguio, Spargo, Seoane-Vazquez; 2017 ⁴¹).

Discussão

Pesquisa clínica com drogas órfãs

Os temas relacionados ao desenvolvimento de drogas órfãs em ensaios clínicos foram abordados por 17 artigos. Os autores relatam, de maneira abrangente, como as prevalências de doenças raras, menores que as de outras doenças, tornam-se representativas quando agrupadas. A baixa prevalência justifica a dificuldade de reunir participantes, dispersos pelo mundo, e revela problemas para quantificar o tamanho da população e promover ingresso justo e equânime a participação em pesquisas^{1,12,41,43-45,47}.

Annemans e Makady¹² apontam que a incidência e a prevalência de doenças raras podem ser vistas como um conjunto de incertezas, já que o tamanho exato da população acometida, as características das subpopulações e as manifestações clínicas das doenças são variáveis. Rodriguez-Monguio, Spargo e Seoane-Vasquez⁴¹ evidenciam que, como não há consenso quanto ao tamanho da população de pacientes com doenças raras, é necessária intervenção prática sobre essa dimensão.

Os autores ainda cruzam o crescimento populacional ao crescimento da identificação de novas doenças raras⁴¹. A prevalência da doença como promotora do desenvolvimento clínico de drogas órfãs é problematizada, já que conflita com o conceito

de justiça, pois, usualmente, populações tendem a crescer, o que reduziria e excluiria percentualmente pessoas com doenças raras ao longo do tempo⁴¹.

A distribuição exígua e dispersa das doenças raras na população torna difícil reunir número suficiente de participantes em ensaios clínicos (principalmente nas fases I, II e III) necessários para a aprovação de qualquer medicamento, incluindo drogas órfãs. Os autores também definem essa população como vulnerada e desprotegida quando se trata de acesso em países periféricos^{47,48}.

A acessibilidade de participação em ensaios clínicos de medicamentos para pacientes com doenças raras exige políticas relevantes e reflexões, principalmente do ponto de vista populacional, para promover justiça e equidade⁴⁹. Nesse sentido, Silva, Ventura e Castro⁵⁰ discutem a igualdade de oportunidades na utilização de serviços sanitários e acesso a ensaios clínicos para drogas órfãs. Isso mostra que a distribuição dessas oportunidades sofre entraves relacionados a localização geográfica e critérios de elegibilidade de participantes em estudos, com exclusões de grupos populacionais em ensaios clínicos e consequente perda do benefício.

No Brasil, o PL 231/2012⁵¹ criava o Fundo Nacional de Pesquisa para Doenças Raras e Negligenciadas (FNPDNR), ação que reservava 30% dos recursos do Programa de Fomento à Pesquisa da Saúde, importante ação para combater desigualdades em pesquisas fomentadas pelo desenvolvimento de medicamentos, vacinas e terapias no caso das doenças raras. Contudo, o projeto foi vetado na íntegra pelo presidente Jair Bolsonaro em 2019, sob a justificativa do comprometimento da equidade desse fundo e da redução do interesse privado pelo tema⁵².

Quando o princípio da justiça se distancia dos ensaios clínicos com doenças raras, a consequência é a debilidade de acesso à saúde, já que a distribuição equânime é afetada por diversas questões, como prevalência da doença, tamanho e características da população e critérios de inserção na pesquisa^{1,12,41,43-45,47}.

A promoção da justiça distributiva no caso de doenças raras leva a questionar as regras e o formato em que essa distribuição acontece de acordo com as características da população. Segundo Boy e Schramm⁴⁸, o acesso a pesquisa clínica e medicamentos para tratar doenças raras

em países periféricos, locais onde a presença de assimetrias e desigualdades sociais é gritante, flagela a população vulnerada. Para esses autores, presume-se a necessidade de políticas públicas legítimas baseadas no princípio de equidade, garantindo igualdade formal.

Os artigos analisados relatam, de modo geral, que os padrões éticos que norteiam os requisitos de eficácia e segurança no desenvolvimento de pesquisas clínicas e produção de medicamentos para doenças raras devem ser respeitados^{1,34,39,47}. Padrões éticos de informação, consentimento e condução de estudos devem ser seguidos independentemente da frequência da doença¹.

Barrera e Galindo⁴⁷ complementam que a pesquisa de medicamentos para doenças raras deve, também, cumprir rigorosamente os requisitos de eficácia e segurança, idealmente com o menor custo possível, pois essas drogas serão utilizadas em pessoas altamente vulneráveis e desprotegidas. O efeito e a durabilidade do tratamento, baseados em intervalo de confiança, heterogeneidade dos grupos, posologia e eventos adversos, devem também ser previstos¹².

Contudo, Blin e colaboradores afirmam que *alguns ensaios clínicos que podem não ser considerados éticos para doenças frequentes podem ser aceitáveis para doenças raras* [afirmação relativa à falta de poder devida ao pequeno número de pacientes disponíveis e à heterogeneidade, ensaios curtos que não abordam o desfecho clínico mais relevante e o uso precoce de biomarcadores antes de sua qualificação...]. *Se não, existe o risco de nunca se desenvolverem novos medicamentos para doenças raras complicadas e de se concentrarem esforços em doenças relativamente frequentes, com uma via de desenvolvimento bem conhecida e controlável*⁵³.

Aponta-se, assim, a necessidade de crítica à defesa da flexibilização do acesso pós-estudo, pois é essencial fortalecer a perspectiva do direito ao acesso como direito à saúde. Essa perspectiva é adotada por Pace e colaboradores³⁹, ao tratarem da estrutura ética para criação, governança e avaliação de programas de acesso acelerado, apresentando um panorama sobre o caso das doenças raras. Acelerar o processo de obtenção de drogas órfãs, afirmam os autores, pode trazer riscos embutidos, sejam físicos (resultantes de efeitos adversos de medicamentos) ou psicológicos³⁹.

Por sua vez, Hasford e Koch¹ salientam que os limites metodológicos em pesquisas clínicas existem independentemente de a pesquisa ser realizada com doenças raras ou frequentes e devem ser respeitados, revelando a importância de planejar o estudo da melhor maneira possível para que os malefícios sejam minimizados.

Hasford e Koch¹ destacam que um aspecto importante na avaliação ética em ensaios clínicos com doenças raras é a qualidade biométrica em relação a desenho, tamanho, amostra e análise estatística do estudo, pois metodologias frágeis propostas em ensaios clínicos com seres humanos são consideradas antiéticas. Vislumbra-se, então, a necessidade de assegurar critérios metodológicos balizados por normativas éticas que certifiquem a eficácia e a segurança de ensaios clínicos no desenvolvimento desses medicamentos.

Diversos estudos enfocam tais eficácia e segurança. A maioria difunde que o rigor ético deve nortear o processo metodológico de pesquisa. No entanto, alguns autores sugerem, como contraponto, que o rigor ético das pesquisas clínicas pode limitar o processo, em razão da própria heterogeneidade das doenças³⁴. Esse rigor deve garantir o cumprimento dos requisitos de eficácia e segurança em ensaios previstos para doenças comuns e, principalmente, a segurança dos participantes e o respeito aos direitos humanos. Maleabilidades e aceleramentos no processo de pesquisa em doenças raras colocam os participantes em risco.

Para Blin e colaboradores³⁴, os ensaios clínicos representam estudos de intervenção que buscam analisar e avaliar uma ou mais drogas no intuito de intervir no processo evolutivo de uma doença rara ou um grupo delas, implicando elevados custos econômicos. A garantia de acesso a participação em estudos clínicos e a benefícios provenientes dessa prática pode ser prejudicada quando se defronta com o mercado da pesquisa clínica, cabendo à ética em pesquisa e à inserção de políticas públicas de saúde problematizar essa questão^{34,35,37,40,43,45,47,48}.

Os altos preços dos medicamentos órfãos podem refletir a necessidade de recuperar o custo de desenvolvimento com um pequeno grupo de pacientes³⁴. Entretanto, Saviano e colaboradores³⁷ questionam até que ponto esses preços representam um reflexo justo dos custos incorridos no desenvolvimento ou servem ao lucro da indústria. O fato é que a pesquisa clínica por si só é custosa,

e no caso de doenças raras, um mercado não regulamentado surge⁴⁰.

Além dos possíveis dividendos, alguns autores refletem sobre como se dá o acesso a ensaios clínicos multicêntricos e a medicamentos órfãos por parte dos pacientes^{35,48} (o debate sobre a responsabilidade de garantia de fornecimento da droga pós-estudo estará evidenciado na segunda seção deste artigo). Percebem-se, assim, mecanismos como financiamento e judicialização. O desenvolvimento de estudos clínicos para doenças raras pode ser frustrado por falta de financiamento, embora haja alternativas.

Dal-Ré e colaboradores³⁵ apresentam a prática de financiamentos tomados por pacientes que ocasionalmente custeiam ensaios clínicos, denominados *crowdfundings*, ou financiamentos colaborativos. Essa prática acontece há cerca de 40 anos nos Estados Unidos e levanta questionamentos éticos, principalmente por priorizar as necessidades de investigação de pessoas ricas, e não da sociedade como um todo. A salvaguarda do autofinanciamento também é defendida desde que requisitos éticos de pesquisa sejam seguidos³⁵.

Boy e Schramm⁴⁸ evidenciam a busca por acesso a medicamentos órfãos em países em desenvolvimento e exemplificam com o caso do Brasil, onde muitos fármacos já aprovados na União Europeia, Estados Unidos, Austrália e países asiáticos não estão na lista de medicamentos excepcionais do Ministério da Saúde (MS), com fornecimento viabilizado via judicialização. A literatura também aponta que o acesso via judicialização de drogas em fases experimentais ou não aprovadas pode trazer riscos aos pacientes⁵⁴.

Embora possa assegurar justo acesso de doentes a medicamentos, a judicialização implica gastos públicos elevados e eticamente problemáticos, especialmente em países onde os recursos públicos para a saúde são escassos. O processo regulatório de produção, desenvolvimento e controle de drogas órfãs é realizado, usualmente, por órgãos competentes, como a Food and Drugs Administration (FDA), nos Estados Unidos, a European Medicines Agency (EMA), na Europa, e a Anvisa, no Brasil. Apesar do processo regulatório extenso exigido por esses órgãos, Rhee⁴⁴ afirma que muitos medicamentos órfãos estão disponíveis atualmente, porém, nem sempre são acessíveis, haja vista o alto custo.

O autor aponta que a falta de regulação do mercado levanta a preocupação de que as empresas farmacêuticas criem um monopólio que impeça pagadores de negociar preços⁴⁴. A combinação de monopólio e elasticidade de preço resulta da falha de regulamentação do mercado, convergindo em ações dos produtores de medicamento, sob pressão de seus investidores, para definir preços que conduzam ao lucro⁴⁰.

O fio condutor do lucro fica evidente no comportamento do produtor de medicamentos, que demonstra que o risco econômico assumido, em face do mercado relativamente pequeno de drogas órfãs, pode ser compensado por incentivos financeiros (flexibilizações, créditos fiscais e patentes) observados, principalmente, em países desenvolvidos, como afirma Dallari⁴³.

As organizações de pacientes, a exemplo da European Organisation for Rare Diseases (Eurordis), na Europa, e da National Organization for Rare Disorders (Nord), nos Estados Unidos, têm funções importantes no campo de doenças raras, principalmente no incentivo ao desenvolvimento da pesquisa e na concessão de fundos para financiamento¹¹. Além disso, atuam conscientizando o público, coletando informações, fornecendo apoio e informações aos afetados, realizando a manutenção de registros de pacientes e formando redes com universidades, indústria e autoridades de saúde. Os autores analisados destacam, ainda, que organizações de pacientes podem influenciar normatizações e a problematização do monopólio de mercado¹¹.

Acesso a drogas órfãs

A temática relacionada ao princípio do fornecimento de droga órfã no pós-estudo clínico foi apontada por nove artigos. Os autores relataram que aspectos éticos relacionados a pesquisas com seres humanos são regidos, historicamente, por diversos documentos.

Um panorama histórico documental de retificações e incorporações de princípios éticos norteadores foi traçado por cada autor, identificando-se a DH, o *Relatório Belmont*, as *Diretrizes Internacionais para Pesquisa Biomédica Envolvendo Seres Humanos* – formuladas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) –, a *Declaração Universal*

sobre Bioética e Direitos Humanos (DUBDH) e a *Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos*^{7,16,36,42,43,46,49} como documentos responsáveis por dialogar e nortear a ética em pesquisa com seres humanos. A DH e a DUBDH são destacadas como normativas que abordam o acesso a medicamentos no pós-estudo clínico.

A DH é reconhecida mundialmente como documento de referência de ética em pesquisa⁴⁶. Silva e Sousa⁷ explicitam que, desde 2000, o acesso a tecnologias no pós-estudo para participantes de pesquisa vem sendo problematizado. Os autores revelam que a DH incorporou o princípio do acesso ao pós-estudo na pesquisa clínica nos anos 2000 – em sua quinta revisão – e que essa ratificação gerou interpretações divergentes. Por essa razão, a AMM lançou nota de esclarecimento em 2004 e emergiu o debate sobre acesso pós-estudo em intervenções que se mostrassem benéficas^{7,16,36,42,43,46,49}.

A última versão da DH⁵⁵, revisada em 2013, aborda concisamente esse princípio, explicitando, em seu art. 34, a necessidade de providências, pactuadas entre patrocinadores, pesquisadores e governos dos países anfitriões da pesquisa clínica, para acesso pós-ensaio a todos os participantes que ainda precisem de intervenção identificada como benéfica no estudo. A DH preconiza que as informações pertinentes durante o processo de consentimento informado e os resultados do estudo devem ser divulgados e publicizados aos participantes no termo de consentimento⁴³.

Mastroleo⁴² defende que a revisão da DH de 2013 abandona a linguagem ambígua presente nas versões anteriores e identifica os agentes responsáveis. No entanto, o autor critica o desaparecimento do acesso a outros cuidados apropriados – que não apenas aqueles de cunho farmacológico – e o escopo relacionado às obrigações de acesso à informação pós-pesquisa⁴².

No Brasil, a evolução das regulamentações acerca do acesso pós-estudo teve início com a Resolução CNS 196/1996¹⁷, complementada com a Resolução CNS 251/1997⁵⁶, que trata especificamente de pesquisas com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.

A normativa ética brasileira que aborda o princípio do acesso pós-estudo atualmente em vigor é a Resolução CNS 466/2012¹⁸, que normatiza a eticidade em pesquisas clínicas, protege o participante de pesquisa e pauta o acesso ao pós-estudo como

dever do patrocinador^{17,18,56}. Somente em 2014, a Portaria 199/2014⁴ instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, ampliando condutas restritivas anteriores com foco predominante em medicamentos.

Grady⁴⁹ e Dainesi e Goldbaum⁴⁶ consideram a questão do princípio de acesso no pós-estudo um desafio, revelando que essa temática é alvo de discussões desde o fim da década de 1980, quando esteve associada à continuidade do tratamento de participantes de estudos sobre HIV/aids. Outros artigos também abordam o desenvolvimento de antirretrovirais⁵⁷⁻⁶³. As normativas internacionais e nacionais revelam um debate extenso na incorporação do princípio de acesso no pós-estudo.

Naud¹⁶ aborda a complexidade desse debate, revelando que as normatizações não são capazes de englobar todos os tipos de doenças. A autora acena, ainda, para o fato de que toda pesquisa deve dispor de avaliação própria, baseada nas singularidades de cada enfermidade, população e suas necessidades¹⁶. Considera-se que a posição defendida por Naud¹⁶ remete às “flexibilizações” das normativas da ética em pesquisa com base nessas singularidades.

Dainesi e Goldbaum⁴⁶ avaliam como contemporânea a preocupação orientada à difusão do princípio de acesso pós-estudo, principalmente no contexto de outras enfermidades. Nota-se que o movimento dos pacientes com HIV teve papel indutor desse princípio, que ganhou força ao ser inserido na DH em 2000. No caso do fornecimento de drogas órfãs para participantes com doenças raras, usualmente crônicas e progressivas, os desafios circundam um cenário particular que dificulta o acesso a medicamentos.

Diferentes autores abordam o efeito da globalização na expansão da pesquisa clínica^{42,46,49}. Para Dainesi e Goldbaum⁴⁶, a globalização desperta novas questões na comunidade científica, e o princípio de acesso ao pós-estudo surge como demanda nesse período. Com posição semelhante, Mastroleo⁴² afirma que promover a transição de participantes de pesquisa para cuidados de saúde apropriados quando o estudo termina é um problema global. Assim, a continuidade dos cuidados médicos, incluindo o tratamento, baseia-se numa responsabilidade ética de compensação aos indivíduos voluntários que participaram e se sujeitaram a vieses de pesquisas clínicas⁴⁶.

Até a década de 1980, o desenvolvimento de medicamentos para doenças raras era insuficiente e focava medidas paliativas, que buscavam contornar a gravidade desses problemas⁷. Naquela época, germinaram preocupações primárias com aspectos metodológicos, regulatórios e éticos no desenvolvimento e na produção de drogas órfãs. Refletir sobre o aspecto assistencial do acesso ao pós-estudo naquele período era notavelmente hipotético.

O desenvolvimento científico que possibilitou a criação das terapias enzimáticas e gênicas, que correspondem à base de boa parte dos medicamentos para doenças raras, foi impulsionado após os anos 1980. Boy e Schramm⁴⁸ apontam uma evolução contemporânea dos ensaios clínicos baseada nos progressos biotecnocientíficos, que podem ser visualizados em pesquisas farmacêuticas atuais de medicamentos para doenças raras.

Os autores também afirmam que a inserção de drogas órfãs no cenário mundial aconteceu progressivamente, com os países desenvolvidos como pioneiros, e explicitam que, atualmente, vêm sendo desenvolvidos medicamentos para pacientes com doenças raras, porém, com ênfase em aspectos econômicos. A condição de raridade da doença e a prevalência em países periféricos desaceleram o desenvolvimento por razões meramente lucrativas⁴⁸.

Dainesi e Goldbaum⁴⁶ revelam que ensaios clínicos com doenças raras e tratamento com drogas órfãs após a conclusão de uma pesquisa merecem atenção particularmente em países em desenvolvimento, onde a vulnerabilidade dos participantes é maior. Essa questão ética é representada por condições sociais que interferem na autonomia dos sujeitos investigados, colocando em perigo seus interesses.

Rosselli, Rueda e Solano⁴⁵ analisam a situação de vulnerabilidade social em países em desenvolvimento em pesquisa sobre a mucopolissacaridose VI. Essa doença rara afeta grupos étnicos indígenas da Colômbia, onde o acesso aos medicamentos desenvolvidos é comprometido pela marginalização geográfica e frequente desconfiança institucional.

Dallari⁴³ menciona que a necessidade de contemplar a proteção ética em países em desenvolvimento deve ultrapassar a barreira dos participantes de pesquisa para beneficiar a comunidade. Dainesi e Goldbaum⁴⁶ revelam que a pesquisa clínica desenhada e conduzida adequadamente, com metodologias que cumprem o máximo rigor ético, deve estender-se a toda a comunidade.

Mastroleo⁴² destaca que o acesso ao pós-estudo clínico de drogas órfãs não é problema apenas de países de poucos ou médios recursos. O autor evidencia casos de participantes de pesquisas não segurados ou com seguro insuficiente nos Estados Unidos e de ex-participantes de ensaios clínicos no Reino Unido cuja terapia não foi disponibilizada pelo United Kingdom National Health Service (NHS)⁴².

O periódico científico *The Lancet*⁶⁴, em editorial de 2003, afirma que participantes de nações ricas geralmente são capazes de obter o melhor tratamento disponível ao término de um ensaio clínico, ao passo que, no mundo em desenvolvimento, os pesquisadores deixam os respectivos países onde a pesquisa transcorreu, e os participantes podem ficar sem nada. Complementa que a obrigação de acesso ao pós-estudo clínico está intimamente ligada à vulnerabilidade dos participantes.

Deucher⁶⁵, ao analisar a justiça distributiva de medicamentos pós-estudos clínicos no Brasil, observou, a partir de estudo qualitativo e exploratório, que pacientes com doenças graves e com risco de vida não sofrem negligências quanto ao acesso de medicamentos pós-estudo clínico. A autora destacou, também, que as indústrias farmacêuticas estrangeiras sem representação nacional têm dificuldade em entender a necessidade de fornecimento de medicamentos pós-estudo.

Portanto, talvez caiba a reflexão de que multinacionais e conglomerados farmacêuticos não querem visualizar carências de países de poucos recursos, principalmente quanto à vulnerabilidade social. Dallari⁴³ indica a necessidade de a comunidade mundial permanecer comprometida com a promoção de acesso a cuidados de saúde e tratamentos necessários, especialmente quando se pensa em acesso no pós-estudo clínico.

A globalização de ensaios clínicos com doenças raras é atual e crescente e evidencia questões éticas que norteiam o acesso clínico pós-estudo a drogas órfãs, tanto em países periféricos quanto em países ricos. Nota-se que a terceirização de ensaios clínicos para países periféricos é marcada por questões econômicas que, muitas vezes, dificultam o direito ao acesso a medicamentos no pós-estudo por participantes da pesquisa que deles necessitam. Nesse cenário, o direito à saúde é uma das bases para a garantia fundamental de acesso pós-estudo clínico de drogas órfãs^{41,43}.

Dallari⁴³ analisa o conflito ético envolvido no pós-estudo clínico e nas doenças raras,

evidenciando que produtos de primeira necessidade, como as drogas órfãs, não podem ser observados unicamente pela ótica sanitária, pois estão associados a fatores sociais, econômicos e tecnológicos predominantes.

O direito constitucional de países ocidentais frequentemente inclui o direito à vida como um de seus princípios morais fundamentais. Com base nisso e na DUBDH, Rodriguez-Monguio, Spargo e Seoane-Vasquez⁴¹ propuseram que esse princípio pode ser entendido como direito à saúde quando relacionado ao uso de medicamentos órfãos no tratamento de doenças potencialmente fatais. Essa reflexão permite analisar o direito de acesso ao medicamento órfão como parte do direito à saúde.

Assim, o Estado cumpre seu dever constitucional de proteger o direito à saúde quando regulamenta pesquisas clínicas, criando deveres entre patrocinadores e pesquisadores, e com isso protege participantes que entram em uma relação assimétrica de informação e poder que os sujeita a risco elevado. É nessa perspectiva que se deve compreender a obrigação de assegurar o acesso pós-estudo, condição que precisa ser garantida pelo Estado no âmbito do seu dever de proteger, e não como meio de se eximir do dever de prover. O acesso à droga órfã no pós-estudo clínico é considerado direito de acesso a medicamentos – independentemente de como esse acesso seja efetivado.

Considerações finais

Durante o processo de leitura e composição das categorias resultantes do portfólio bibliográfico, emergiram assuntos que tratam não apenas do acesso a medicamentos no pós-estudo por participantes acometidos por doenças raras, mas também questões acerca da pesquisa clínica com drogas órfãs. Essa temática, configurada na primeira categoria, não trata diretamente do tema central evidenciado pela pesquisa, no entanto, mostra-se relevante para que se tenha entendimento global sobre o acesso pós-estudo clínico de drogas órfãs.

O tamanho reduzido da população de pacientes com doenças raras é fator que afunila a discussão do acesso a drogas no pós-estudo, dado que a produção dos medicamentos de drogas órfãs se dá, majoritariamente, pelas lógicas do mercado, e não pela necessidade de saúde dessa população.

Também a distribuição geopolítica dessas doenças fomenta a discussão acerca do problema de ingresso nos ensaios clínicos e acentua assimetrias globais. Os altos custos na produção de drogas órfãs e seu mercado enxuto e não regulado aparecem como obstáculos para garantir acesso no pós-estudo e efetivam o lucro das indústrias.

Apesar de ser assunto relativamente recente, diferentes normativas abordam de formas distintas questões específicas sobre o princípio de acesso pós-estudo clínico por participantes de pesquisas com doenças raras, não havendo consenso internacional sobre o fornecimento da droga órfã estudada para pacientes que dela necessitam. Além disso, observou-se que a globalização dos ensaios clínicos se deve a interesses comerciais, sobretudo para baratear os custos do desenvolvimento dos medicamentos. Esse fator econômico é outra barreira no que tange ao acesso pós-estudo de drogas órfãs.

Por fim, os autores trazem os temas do direito à saúde e do direito à vida como princípios que norteiam e advogam a favor do acesso pós-estudo. No Brasil, as normativas éticas asseguram de maneira inequívoca e inegociável o acesso ao produto investigacional no pós-estudo. Em tempos de cortes de orçamento na área da saúde, o único modo seguro de garantir esse direito ao cidadão brasileiro portador de doença rara que se voluntariou em pesquisa clínica é assegurar que ele continue recebendo medicamento que lhe está sendo benéfico, pelo período necessário, por parte do patrocinador.

As discussões sobre ética em pesquisa na ótica da justiça social contribuem para que o direito ao acesso aos medicamentos no pós-estudo clínico possa ser garantido, na medida em que evidenciam a necessidade de políticas públicas sobre essa questão. Torna-se fundamental, portanto, refletir e posicionar-se sobre as ameaças que podem ocasionar a retirada desse direito.

Referências

1. Hasford J, Koch A. Ethische Aspekte der klinischen Prüfung bei seltenen Erkrankungen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz [Internet]. 2017 [acesso 2 dez 2021];60(5):556-62. DOI: 10.1007/s00103-017-2537-6
2. Mariz S, Reese JH, Westermarck K, Greene L, Goto T, Hoshino T et al. Worldwide collaboration for orphan drug designation. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2016 [acesso 2 dez 2021];15(6):440-1. DOI: 10.1038/nrd.2016.80
3. Parra JG. Medicamentos huérfanos: regulación y controversias. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra [Internet]. 2015 [acesso 25 fev 2021];23(1):1-13. Disponível: <https://bit.ly/3R3AWGw>
4. Brasil. Ministério da Saúde. 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 [Internet]. Brasília, 2014 [acesso 2 dez 2021]. Disponível: <https://bit.ly/3TemIUW>
5. Federhen A, Vairo FP, Vanzella C, Boer AP, Baldo G, Giugliani R. Pesquisa clínica e doenças raras: a situação no Brasil. J Bras Econ Saúde [Internet]. 2014 [acesso 2 dez 2021];supl(1):17-23. Disponível: <https://bit.ly/3pGHuPD>
6. Kaplan W, Wirtz VJ, Mantel-Teeuwisse A, Stolk P, Duthey B, Laing R, editors. Priority medicines for Europe and the World – 2013 Update [Internet]. Geneva: WHO; 2013 [acesso 2 dez 2021]. Capítulo 6.19, Rare diseases; p. 148-150. Disponível: <https://bit.ly/3cUqtOV>
7. Silva EN, Sousa TRV. Avaliação econômica no âmbito das doenças raras: isto é possível? Cad Saúde Pública [Internet]. 2015 [acesso 25 fev 2021];31(3):1-11. DOI: 10.1590/0102-311x00213813
8. Luz GS, Silva MRS, DeMontigny F. Doenças raras: itinerário diagnóstico e terapêutico das famílias de pessoas afetadas. Acta Paul Enferm [Internet]. 2015 [acesso 2 dez 2021];28(5):395-400. DOI: 10.1590/1982-0194201500067
9. Woods S, McCormack P. Disputing the ethics of research: the challenge from bioethics and patient activism to the interpretation of the Declaration of Helsinki in clinical trials. Bioethics [Internet]. 2013 [acesso 2 dez 2021];27(5):243-50. DOI: 10.1111/j.1467-8519.2011.01945.x

10. London AJ. How should we rare disease allocation decisions? *Hastings Cent Rep* [Internet]. 2012 [acesso 2 dez 2021];42(1):3. DOI: 10.1002/hast.3
11. Bouwman ML, Sousa JJS, Pina MET. Regulatory issues for orphan medicines: a review. *Health Policy Technol* [Internet]. 2020 [acesso 2 dez 2021];9(1):115-21. DOI: 10.1016/j.hlpt.2019.11.008
12. Annemans L, Makady A. TRUST4RD: tool for reducing uncertainties in the evidence generation for specialised treatments for rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020 [acesso 2 dez 2021];15(1):127. DOI: 10.1186/s13023-020-01370-3
13. Hernberg-Stahl E, Reljanovic M. Orphan drugs: understanding the rare disease market and its dynamics. Cambridge: Woodhead; 2013.
14. Dainesi SM, Goldbaum M. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2012 [acesso 25 fev 2021];58(1):2-6. DOI: 10.1590/S0104-42302012000100002
15. Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinque: princípios éticos para as pesquisas médicas em seres humanos [Internet]. 2000 [acesso 3 dez 2021]. Disponível: <https://bit.ly/3cobpce>
16. Naud LM. Doenças ultrarraras e o fornecimento do medicamento pós-estudo. *Rev Bras Bioét* [Internet]. 2019 [acesso 2 dez 2021];15(e12):1-16. DOI: 10.26512/rbb.v15.2019.22880
17. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, nº 201, p. 21082-21085, 10 out 1996 [acesso 2 dez 2021]. Seção 1. Disponível: <https://bit.ly/3zyvPH7>
18. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e revoga as Resoluções CNS nos. 196/96, 303/2000 e 404/2008. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, p. 59, 13 jun 2013 [acesso 2 dez 2021]. Seção 1. Disponível: <https://bit.ly/3w4T2yR>
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013. Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília; 2013 [acesso 2 dez 2021]. Disponível: <https://bit.ly/3Cx86Kh>
20. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 311, de 10 de outubro de 2019. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013, que aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, n. 201, p. 105, 16 out 2019 [acesso 2 dez 2021]. Seção 1. Disponível: <https://bit.ly/3POderW>
21. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 563, de 10 de novembro de 2017. Define diretrizes e ações no âmbito das pesquisas envolvendo pessoas com doenças ultrarraras no Brasil. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, n. 236, p. 109, 11 dez 2017 [acesso 3 dez 2021]. Seção 1. Disponível: <https://bit.ly/3PMwOJH>
22. Brasil. Senado Federal. Projeto de Lei nº 200, de 7 de abril de 2015. Dispõe sobre princípios, diretrizes e regras para a condução de pesquisas clínicas em seres humanos por instituições públicas ou privadas [Internet]. Brasília: Senado Federal; 2015 [acesso 3 dez 2021]. Disponível: <https://bit.ly/3QPmCkV>
23. Brasil. Senado Federal. Projeto de Lei nº 7082, 13 de março de 2017. Dispõe sobre a pesquisa clínica com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Clínica com Seres Humanos [Internet]. Brasília: Senado Federal; 2017 [acesso 3 dez 2021]. Disponível: <https://bit.ly/3CvgmdZ>
24. Vargas T. Entrevista: coordenadora fala do contexto atual do CEP/ENSP, das ameaças do PL 200 e dos 20 anos de atuação do Comitê da Escola. *Portal Fiocruz Notícia* [Internet]. 2017 [acesso 2 dez 2021]. Disponível: <https://bit.ly/3wxGgtA>
25. Botelho LLR, Cunha CCA, Macedo M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Revista Eletrônica Gestão e Sociedade* [Internet]. 2011 [acesso 2 dez 2021];5(11):121-36. DOI: 10.21171/ges.v5i11.1220
26. Broome ME. Integrative literature reviews for the development of concepts. In: Rodgers BL, Knafl KA, editors. *Concept development in nursing: foundations, techniques, and applications* [Internet]. 2ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000 [acesso 2 dez 2021]. p. 231-50. Disponível: <https://bit.ly/3cqdamw>
27. Cooper HM. Scientific guidelines for conducting integrative research reviews. *Rev Educ Res* [Internet]. 1982 [acesso 2 dez 2021];52(2):291-302. DOI: 10.3102/00346543052002291

28. Ferenhof HA, Fernandes RF. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SFF. *Revista ACB* [Internet]. 2016 [acesso 2 dez 2021];21(3):550-63. Disponível: <https://bit.ly/3eOJFus>
29. Ganong LH. Integrative reviews of nursing research. *Res Nurs Health* [Internet]. 1987 [acesso 2 dez 2021];10(1):1-11. DOI: 10.1002/nur.4770100103
30. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Making the case for evidence-based practice and cultivating a spirit of inquiry. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E, editors. *Evidence-based practice in nursing and healthcare: a guide to best practice* [Internet]. 2ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011 [acesso 2 dez 2021]. p. 3-24. Disponível: <https://bit.ly/3CBHFDI>
31. Whitemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs* [Internet]. 2005 [acesso 2 dez 2021];52(5):546-53. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x
32. Ercole FF, Melo LS, Alcoforado CLGC. Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Rev Min Enferm* [Internet]. 2014 [acesso 2 dez 2021];18(1):9-11. DOI: 10.5935/1415-2762.20140001
33. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2015 [acesso 2 dez 2021];24(2):335-42. DOI: 10.5123/S1679-49742015000200017
34. Blin O, Lefebvre MN, Rascol O, Micallef J. Orphan drug clinical development. *Therapies* [Internet]. 2020 [acesso 2 dez 2021];75(2):141-7. DOI: 10.1016/j.therap.2020.02.004
35. Dal-Ré R, Palau F, Guillén-Navarro E, Ayuso C. Ensayos clínicos en enfermedades raras financiados por los participantes. *An Pediatr* [Internet]. 2020 [acesso 2 dez 2021];93(4):267.e1-9. DOI: 10.1016/j.anpedi.2020.03.019
36. Gelinas L, Crawford B, Kelman A, Bierer BE. Relocation of study participants for rare and ultra-rare disease trials: ethics and operations. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2019 [acesso 2 dez 2021];84:105812. DOI: 10.1016/j.cct.2019.105812
37. Saviano M, Barile S, Caputo F, Lettieri M, Zanda S. From rare to neglected diseases: a sustainable and inclusive healthcare perspective for reframing the orphan drugs issue. *Sustainability* [Internet]. 2019 [acesso 2 dez 2021];11:1289. DOI: 10.3390/su11051289
38. Chaves Restrepo ÁP, Cuestas JA, Yucuma D, Rosselli D. PSY185: alternative methodologies implemented by HTA agencies for orphan drugs: a scoping review. *Value Health* [Internet]. 2018 [acesso 2 dez 2021];21(supl 3):S468. DOI: 10.1016/j.jval.2018.09.2759
39. Pace J, Ghinea N, Kerridge I, Lipworth W. An ethical framework for the creation, governance and evaluation of accelerated access programs. *Health Policy* [Internet]. 2018 [acesso 2 dez 2021];122(9):984-90. DOI: 10.1016/j.healthpol.2018.07.014
40. van Egmond-Fröhlich A, Schmitt K. Öffentliche Lenkung und Preisbegrenzung für Orphan-drugs. *Monatsschrift Kinderheilkunde* [Internet]. 2018 [acesso 2 dez 2021];166(9):785-97. Disponível: <https://bit.ly/3pJMseb>
41. Rodriguez-Monguió R, Spargo T, Seoane-Vazquez E. Ethical imperatives of timely access to orphan drugs: is possible to reconcile economic incentives and patients' health needs? *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2017 [acesso 2 dez 2021];12(1):1. DOI: 10.1186/s13023-016-0551-7
42. Mastroleo I. Post-trial obligations in the Declaration of Helsinki 2013: classification, reconstruction and interpretation. *Dev World Bioeth* [Internet]. 2016 [acesso 2 dez 2021];16(2):80-90. DOI: 10.1111/dewb.12099
43. Dallari SG. Fornecimento do medicamento pós-estudo em caso de doenças raras: conflito ético. *Rev. bioét. (Impr.)* [Internet]. 2015 [acesso 2 dez 2021];23(2):256-66. DOI: 10.1590/1983-80422015232064
44. Rhee TG. Policymaking for orphan drugs and its challenges. *AMA J Ethics* [Internet]. 2015 [acesso 2 dez 2021];17(8):776-9. DOI: 10.1001/journalofethics.2015.17.8.pfor2-1508
45. Rosselli D, Rueda JD, Solano M. Ethical and economic considerations of rare diseases in ethnic minorities: the case of mucopolysaccharidosis VI in Colombia. *J Med Ethics* [Internet]. 2012 [acesso 2 dez 2021];38(11):699-700. DOI: 10.1136/medethics-2011-100204
46. Dainesi SM, Goldbaum M. Fornecimento de medicamento investigacional após o fim da pesquisa clínica: revisão da literatura e das diretrizes nacionais e internacionais. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2011 [acesso 2 dez 2021];57(6):710-6. DOI: 10.1590/S0104-42302011000600021

47. Barrera LA, Galindo GC. Ethical aspects on rare diseases. In: Posada de la Paz M, Groot SC, editors. *Rare diseases epidemiology*. Berlin: Springer; 2010. p. 493-511.
48. Boy R, Schramm FR. Bioética da proteção e tratamento de doenças genéticas raras no Brasil: o caso das doenças de depósito lisossomal. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2009 [acesso 2 dez 2021];25(6):1276-84. DOI: 10.1590/S0102-311X2009000600010
49. Grady C. The challenge of assuring continued post-trial access to beneficial treatment. *Yale J Health Policy Law Ethics* [Internet]. 2005 [acesso 2 dez 2021];5(1): article 15. Disponível: <https://bit.ly/3pLiBSJ>
50. Silva CF, Ventura M, Castro CGSO. Bioethical perspective of justice in clinical trials. *Rev. bioét. (Impr.)* [Internet]. 2016 [acesso 2 dez 2021];24(2):292-303. DOI: 10.1590/1983-80422016242130
51. Brasil. Senado Federal. Projeto de Lei nº 231, de 5 de julho de 2012. Cria o Fundo Nacional de Pesquisa para Doenças Raras e Negligenciadas (FNPDRN) e dá outras providências [Internet]. Brasília: Senado Federal; 2012 [acesso 3 dez 2021]. Disponível: <https://bit.ly/3QT2a2z>
52. Brasil. Senado Federal. Governo veta projeto que garantia recursos para pesquisa de doenças raras. Agência Senado [Internet]. 2019 [acesso 2 dez 2021]. Disponível: <https://bit.ly/3PS6v50>
53. Blin O, Lefebvre MN, Rascol O, Micallef J. Op. cit. p. 144. Tradução livre.
54. Oliveira AG, Silveira D. Medicamentos órfãos: doenças raras e a judicialização da saúde. *Infarma* [Internet]. 2015 [acesso 2 dez 2021];27(4):203-4. DOI: 10.14450/2318-9312.v27.e4.a2015.pp203-204
55. World Medical Association. Declaração de Helsinque: princípios éticos para pesquisa médica envolvendo seres humanos [Internet]. 2013 [acesso 2 dez 2021]. Disponível: <https://bit.ly/3RdZWKS>
56. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 251, de 7 de agosto de 1997. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 1997 [acesso 2 dez 2021]. Disponível: <https://bit.ly/3dRmump>
57. Cabral MML, Schindler HC, Abath FGC. Regulamentações, conflitos e ética da pesquisa médica em países em desenvolvimento. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2006 [acesso 2 dez 2021];40(3):521-7. DOI: 10.1590/S0034-89102006000300022
58. Cohen ERM, O'Neill JM, Joffres M, Upshur REG, Mills E. Reporting of informed consent, standard of care and post-trial obligations in global randomized intervention trials: a systematic survey of registered trials. *Dev World Bioeth* [Internet]. 2009 [acesso 2 dez 2021];9(2):74-80. DOI: 10.1111/j.1471-8847.2008.00233.x
59. Iunes R, Uribe MV, Torres JB, Garcia MM, Alvares-Teodoro J, Acurcio FA, Guerra AA Jr. Who should pay for the continuity of post-trial health care treatments? *Int J Equity Health* [Internet]. 2019 [acesso 2 dez 2021];18:26. DOI: 10.1186/s12939-019-0919-0
60. Millum J. Post-trial access to antiretrovirals: who owes what to whom? *Bioethics* [Internet]. 2011 [acesso 2 dez 2021];25(3):145-54. DOI: 10.1111/j.1467-8519.2009.01736.x
61. Paul A, Merritt MW, Sugarman J. Implementing post-trial access plans for HIV prevention research. *J Med Ethics* [Internet]. 2018 [acesso 2 dez 2021];44(5):354-8. DOI: 10.1136/medethics-2017-104637
62. Shaffer DN, Yebei VN, Ballidawa JB, Sidle JE, Greene JY, Meslin EM et al. Equitable treatment for HIV/AIDS clinical trial participants: a focus group study of patients, clinician researchers, and administrators in western Kenya. *J Med Ethics* [Internet]. 2006 [acesso 2 dez 2021];32(1):55-60. DOI: 10.1136/jme.2004.011106
63. Sofaer N, Strech D. Reasons why post-trial access to trial drugs should, or need not be ensured to research participants: a systematic review. *Public Health Ethics* [Internet]. 2011 [acesso 2 dez 2021];4(2):160-84. DOI: 10.1093/phe/phr013
64. One standard, not two. *Lancet* [Internet]. 2003 [acesso 2 dez 2021];362(9389):1005. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14444-3
65. Deucher KLAL. Análise da justiça distributiva no fornecimento de medicações após estudos clínicos no Brasil [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2009.

Jefferson Westarb Mota – Mestre – jeffe12@hotmail.com

 0000-0002-1389-7967

Fernando Hellmann – Doutor – fernando.hellmann@ufsc.br

 0000-0002-4692-0545

Jucélia Maria Guedert – Doutora – juceliaguedert@ig.com.br

 0000-0002-7425-7568

Marta Verdi – Doutora – marta.verdi@ufsc.br

 0000-0001-7090-9541

Silvia Cardoso Bittencourt – Doutora – scbflor@hotmail.com

 0000-0002-7502-2613

Correspondência

Fernando Hellmann – Departamento de Saúde Pública. Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima, s/n, Trindade CEP 88040-900. Florianópolis/SC, Brasil.

Participação dos autores

Jefferson Westarb Mota concebeu o artigo. Fernando Hellmann e Jucélia Maria Guedert participaram da concepção da pesquisa e da elaboração do artigo. Marta Verdi e Silvia Cardoso Bittencourt revisaram criticamente o texto.

Recebido: 1º.3.2021

Revisado: 10.8.2022

Aprovado: 15.8.2022