

RELATO DA REUNIÃO AMPLIADA DA CONEP – 21/08/09
(Período da manhã)

Para o início da reunião estavam presentes os membros da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa: Carlos Adriano Silva dos Santos, Dirceu Bartolomeu Greco, Gysélle Saddi Tannous (Coordenadora), José Araújo Lima Filho, Olinto Antônio Pegoraro, Maria da Conceição Pio, Marisa Palácios da Cunha e Melo de Almeida Rego, Cleuza de Carvalho Miguel, Gabriela Marodin, Livia Maria Armentano Koenigstein Zago, Paulo Henrique Condeixa de França, Sônia Maria de Oliveira Barros, Vera Engracia Gama de Oliveira. Compareceram também, como membros do Conselho Nacional de Saúde, os senhores Sérgio Metzger, Graciara Azevedo e Rozângela Fernandes Camapum (Secretária-Executiva).

Como representantes da comunidade científica, estavam os pesquisadores Antônio Roberto Chacra (UNIFESP), Cristiano Augusto de Freitas Zerbini (Hosp. de Heliópolis/SP), Freddy Goldberg Eliaschewitz (Hosp. de Heliópolis e Centro de pesquisa CPCLIN/SP), João Lindolfo C. Borges (UCB/DF), João Toniolo Neto (UNIFESP), Jorge Luis Gross (UFRGS) e Luiz Augusto T. Russo (Assoc. de Centros de Pesquisa e Investigadores). Como representantes dos Comitês de Ética em Pesquisa compareceram os senhores Carlos Antônio Quintana (FM-ABC/SP), Elen Maria P. Borba (ISCMPA - Porto Alegre/RS), Mariângela Oliveira Silva (HU Clementino Fraga Filho/RJ), Mirian Ghiraldini Franco (UNIFESP), Ricardo de Carvalho Cavalli (HC USP Ribeirão Preto) e Sérgio Surugi de Siqueira (PUC PR). Representando os Patrocinadores estavam presentes os senhores André Feher (Novartis), Eduardo Motti (Pfizer), Fernanda Mendes (Actelion), Fernando Alfieri Jr. (Wyeth Indústria Farmacêutica), Jader Baima (Genzyme), José Otávio P. Costa Filho (Merck Sharp), Júlio Ciolfi (Bayer), Karina F. de Souza (Sano fi-Aventis), Karla Salomão (Abbott), Marcelo Freire de Oliveira (NovoNordisk), Márcia Matos Silva (Laboratórios Servier do Brasil), Márcia Pal (Roche), Mariano Janiszewski (Eli Lilly), Morrys C. Kaisermann (Glaxo), Raquel Keller (Interfarma), Renato Piemonte Ribeiro (Schering-Plough), Roberta Trefiglio (Janssen-Cilag Farmacêutica), Roni R. Donan (Bristol-Myers Squibb Farmacêutica), Solange Nappo (Interfarma), Sônia Dainesi (Boehringer-Ingelheim), Suely Inoue (ANGEN Biofarmacêutica S.A – Brazil), Telma Murias dos Santos (AstraZeneca) e Valéria Alberico (PARAXEL). Os demais convidados presentes eram os senhores Alexandre Delgado Silva (Assoc. Nacional de Educadores em Diabetes), Alvimar Botega (DAF/SCTIE/MS), Cláudio Lorenzo (RED BIOÉTICA), Conceição Accetturi (SBPPC), Denise de la Reza (Oncopartners – Brazil), Denise Reis Franco (ADJ), Ednilza P. Farias Dias (UNIP/DF), Fadlo Fraige Filho (FENAD), José Tavares (Soc. Brasileira de Medicina Farmacêutica), Maria Carmen de Araújo M. Jardim (Conselho Federal de Odontologia), Patrícia F. Andreotti (COPEM/ANVISA), Rachel Baccarini (Depto. DST/AIDS/MS), Renata T. Ródio (Medtronic), Ronaldo Hallal (Depto. DST/AIDS/MS), Rosa Sampaio (Ministério da Saúde) e Vitor Harada (ABRACRO).

A Dra. Gysélle Saddi Tannous inicia a reunião apresentando a mesa e saudando os presentes. Explica que a reunião foi uma decisão da plenária com o objetivo de esclarecer questões que são recorrentes nos debates da plenária e que seriam melhores avaliadas em conjunto. Essas questões têm sido causa de muitas pendências nos protocolos, o que produziu a necessidade do diálogo.

A Dra. Rozângela Fernandes Camapum saúda a todos em nome do CNS e justifica a ausência do Presidente do CNS e expõe brevemente a importância do evento para o CNS.

O Dr. Alvimar Botega, do Depto. de Assistência Farmacêutica/MS e representante do Dr. Reinaldo F. Nery Guimarães (DECIT/MS), comenta sobre alguns protocolos e editais que o Ministério da Saúde tem apresentado e fomentado nas pesquisas sobre o diabetes, tendo recentemente lançado cinco pesquisas na área de Diabetes – algumas em Área de Tecnologia e Saúde (ATS), com insulinas análogas e outras em Pesquisa Clínica. Duas das ATS foram canceladas, mas serão lançados mais dois editais em breve. Ainda recentemente um estudo foi concluído pelo DECIT, investigando a insulina regular *versus* a análoga.

Comenta ainda que atualmente o SUS usa medicamento de via oral e a compra dos mesmos é atribuição do município, uma vez que fazem parte da cesta de medicamentos da atenção básica.

São aproximadamente 1 milhão de frascos de insulina Ph. Existe uma divergência no uso das insulinas: existe uma discrepância no consumo de insulina (de 1.000 para 100 mil no nordeste, e 10 mil para 100 mil em SP). Segundo o Dr. Alvimar Botega, essa discrepância pode ser explicada pela disponibilidade de profissionais na área de endocrinologia, responsáveis pela indicação do medicamento. Encerrou sua fala afirmando que o trabalho da CONEP é fundamental para o SUS.

A mesa é desfeita e os trabalhos começam. Os membros e a Secretaria-Executiva da CONEP fazem uma breve apresentação pessoal. Os membros de Comitês de ética apresentam-se. Os demais convidados apresentam-se.

A Dra. Gysélle Saddi Tannous explica que no trabalho da CONEP identificou-se uma dificuldade na relação entre as posições da Comissão e as expostas pelos pesquisadores, sendo que as pesquisas em diabetes apresentaram de forma recorrente pendências muito semelhantes e que muitos protocolos foram classificados na situação “não-aprovados” em decorrência dessas dificuldades. Sendo as mais comuns: níveis de resgate (glicemia = 270 mg/dl), critérios de inclusão (por ex. pacientes usando uma droga que não está se mostrando eficaz, sem ter experimentado outras drogas disponíveis) e tratamento não farmacológico (somente com dieta e exercícios).

O objetivo da reunião aberta foi prover um encontro entre os representantes das partes interessadas na discussão com o objetivo de construir consensos que facilitem os processos de análises dos protocolos.

A orientação foi a de que os presentes se pronunciassem sobre problemas gerais e do interesse comum, evitando questões relacionadas a problemas específicos sobre um determinado protocolo.

O Dr. Freddy Goldberg Eliashewitz foi o pesquisador convidado que falou sobre a avaliação ética dos protocolos sobre o diabetes, a Dra. Patrícia F. Andreotti representou e falou em nome da Anvisa e o Dr. Carlos A. S. dos Santos falou pela CONEP. Essas pessoas formaram a mesa.

Após apresentação da mesa, estabeleceu-se que os presentes teriam uma hora e meia para o debate, sendo que deveriam manifestar-se através de perguntas escritas e, para as situações necessárias, da manifestação oral.

COMUNICAÇÃO DR. FREDDY GOLDBERG ELIASCHEWITZ

O Dr. Freddy Goldberg Eliashewitz inicia sua fala afirmando que os resultados das pesquisas clínicas são um bem público e que não pode ser confundidos com o seu produto final. Os resultados da pesquisa são fundamentais para as decisões públicas. Os personagens que estabelecem relações no desenvolvimento da pesquisa estão em constante jogo de aliança e contradição, pois se, por um lado, a pesquisa produz um bem público, por outro, depende da exposição do voluntário a um risco.

O paciente diabético no Brasil tem um atendimento precário e quando recrutado para a pesquisa ele recebe um bem fundamental: o processo de educação. Ao participar de uma pesquisa, o diabético aprende a se cuidar, a fazer exercícios físicos e esse aprendizado passa a fazer parte do seu cuidado. Esse processo é importantíssimo para o tratamento do diabético. Para o Dr. Freddy Goldberg Eliashewitz, esse é um componente relevante na análise ética e, para a avaliação dos riscos, é necessário considerar a atual situação do paciente com o contexto a pesquisa.

A eficácia do medicamento é baseada na avaliação da glicemia, de modo que a mudança de tratamento ou a refração do paciente ao tratamento pode produzir situação de risco. Daí a necessidade de que se estabeleça um limite de segurança. Esse limite foi estabelecido recentemente (1998), baseado no estudo KPDS a partir do qual foram estabelecidos níveis de segurança, dentre os quais o limite máximo do prazo de 6 semanas a partir de 270 mg/dl, com redução gradativa. É esse limite que tem gerado o problema com a CONEP.

Segundo ele, esse limite não produz lesão crônica nesse prazo e que, do ponto de vista da pesquisa, não existe diferença entre 270 e 240 mg/dl. Contudo, o limite de 270 mg/dl deverá ser respeitado por fidelidade ao estudo que o estabeleceu, de modo que abrir mão desse limite poderia abrir precedentes que indicariam a possibilidade de reduções “*ad infinitum*”. Enfatizou que esse nível de resgate (270 mg/dl) representa o limite para o paciente e não o objetivo do tratamento,

105 portanto, o objetivo é manter o paciente com níveis glicêmicos muito inferiores a esse.

106 Ressaltou ainda que, neste nível, os protocolos em geral estabelecem que deva haver terapia
107 “de resgate” obrigatoriamente, independentemente de sintomas. Na presença de sintomas essa
108 terapia pode/deve ser estabelecida a qualquer momento, independentemente do nível de glicemia –
109 os protocolos dos estudos não proíbem isto e o paciente não pode ficar clinicamente descontrolado
110 sem que nenhuma atitude seja tomada pelo médico.

111 Além disso, o desenho do protocolo tem produzido conflitos, uma vez que os períodos de
112 *run-in*, *wash-out* etc. produzem uma série de discussões, em função do descontrole de glicose que
113 poderá ocorrer nas transições entre as fases. Segundo o Dr. Freddy Goldberg Eliaschewitz, existe
114 não só por parte do médico, mas também das equipes de segurança de dados, um acompanhamento
115 rigoroso dos pacientes que impedem esse descontrole.

116 O uso do placebo também é problemático e deverá ser considerado separadamente para o
117 Diabetes tipo 1 (Db1) e o Diabetes tipo 2 (Db2). Para o Db1 é inadmissível o uso de placebo, em
118 função da própria configuração da patologia. No caso da D2, que é uma doença de
119 “comportamento”, o placebo é perfeitamente seguro e socialmente importante, pois se trata de
120 comparar um medicamento e uma outra opção terapêutica válida: dieta e exercício.

121 A dieta e o exercício são fundamentais e deverão ser considerados importantes elementos na
122 terapêutica do diabetes e como tratamento padrão na comparação com outras terapias
123 medicamentosas. O tratamento inicial pode ser dieta mais exercício, que comprovadamente diminui
124 a glicemia e que, portanto não é placebo. Comentou sobre publicação da *New England Journal*
125 onde existe a recomendação de que as drogas devam ser comparadas com o tratamento não
126 farmacológico e não só com outros tratamentos medicamentosos.

127 O tratamento não medicamentoso está em todos os *guidelines*, incluindo os do Ministério da
128 Saúde no Brasil. Várias publicações mostram que a dieta isoladamente é capaz de reduzir a glicemia
129 tanto quanto a metformina. O problema do tratamento não medicamentoso é que o benefício é
130 temporário.

131 O Dr. Freddy Goldberg Eliaschewitz conclui dizendo que é importante saber se a nova droga
132 é melhor que o tratamento baseado em dieta mais exercício e encerra sua colaboração.

133

134 COMUNICAÇÃO DRA. PATRÍCIA F. ANDREOTTI

135 A Dra. Patrícia F. Andreotti, representante da COPEM/ANVISA, informa que as análises
136 conduzidas na Agência são problemáticas quando envolvem o diabetes. Ressalta que a ANVISA
137 tem se preocupado com a reprovação ética dos protocolos de Diabetes pela CONEP e por isto tem
138 esperado a manifestação da CONEP para emitir sua análise.

139 Ela concorda com a exposição do Dr. Freddy Goldberg Eliaschewitz sobre as tabelas de
140 níveis de resgate e sobre “*run in*”, mas considera que existe a necessidade da discussão sobre o
141 desenho da pesquisa e sobre o uso do placebo.

142 No caso do placebo, ele produz um problema no processo de aprovação: um novo
143 medicamento só poderá ingressar no mercado se comprovada sua superioridade terapêutica ou sua
144 maior segurança. Esses dois critérios ficam comprometidos com o uso do placebo. Assim, a
145 comparação entre uma terapia medicamentosa e outra não medicamentosa, produz problemas no
146 processo de aprovação do novo fármaco.

147 Ela destaca que o importante para a ANVISA é que haja consistência entre protocolos dos
148 estudos clínicos e dados apresentados para o registro e encerra sua participação.

149

150 COMUNICAÇÃO DR. CARLOS A. S. DOS SANTOS

151 O Dr. Carlos A. S. dos Santos afirma que a sua apresentação tem como fundamento alguns
152 princípios bioéticos fundamentais. O princípio da benevolência deve ser a grande baliza para o
153 desenho dos protocolos e que deverão superar os riscos.

154 Apresentam dados sobre a apreciação dos protocolos sobre o diabetes na CONEP e
155 demonstra que a maior parte dos protocolos foram aprovados.

156 Afirma que, no Brasil, quem participa de pesquisa é mais paciente que sujeito de pesquisa. E

157 que a CONEP gostaria de receber estudos fase I, mas a maioria é fase III.
158 Aponta a importância que o controle do diabetes deverá ser sempre o mais breve e mais
159 intenso possível, para que se evitem as doenças crônicas e também complicações microvasculares.
160 Apenas o tratamento pode conter a progressão da doença.

161 Considera tolerável *run in* de 6 a 8 semanas, contudo, alguns projetos chegam com períodos
162 de *run in* bem maiores e quando o período de “*run in*” é adequado, os critérios de resgate utilizam a
163 droga que não produz mais respostas dos pacientes. Além disso, os pacientes devem ser
164 acompanhados muito de perto e isto não acontece (intervalos de 4 semanas).

165 Argumenta que não existe consenso sobre a eficácia do exercício físico. Alguns estudos
166 apontam que seu efeito possa ser apenas indireto sobre a glicemia. Pode-se estabelecer atividade
167 física e dieta – mas como garantir isto aos pacientes brasileiros – importante é estabelecer o tipo de
168 atividade física e o tipo de dieta. Mas questiona quem vai acompanhar e certificar-se de que esse
169 tratamento está sendo seguido.

170 O diagnóstico da doença precoce e o início do tratamento são fundamentais para o sujeito.

171 Segundo Dr. Carlos A. S. dos Santos, o FDA sugere os limites, mas eles não são
172 determinantes. Os procedimentos de resgate deverão ser os mais criteriosos possíveis.

173 O indivíduo, que já não sabia da doença, pode estar sofrendo danos enormes decorrentes da
174 progressão da doença. E apresenta os questionamentos: como autorizar que esse mesmo sujeito
175 permaneça um tempo adicional sem tratamento; como autorizar que esse sujeito abandone o seu
176 tratamento (que pode ser eficaz) e troque por um tratamento experimental ou por um tratamento não
177 medicamentoso; qual seria o valor glicêmico de indicação absoluta para o tratamento e; por quanto
178 tempo seria possível manter o paciente sem tratamento.

179 O cerne das questões levantadas reside na ponderação sobre as condições que o paciente, já
180 prejudicado pela demora no diagnóstico, tem para suportar as demandas que o protocolo impõe.
181 Estes são os pontos que levam aos conflitos de entendimento dentro da CONEP.

182 Segundo o Dr. Carlos A. S. dos Santos, é necessário ambientar os índices de segurança para
183 os padrões brasileiros. Ele encerra sua participação.

184
185 DEBATE

187 **Dr. Freddy Goldberg Eliashewitz**

188 Em resposta ao Dr. Carlos A. S. dos Santos, o Dr. Freddy Goldberg Eliashewitz afirma que
189 os dados do FDA deveriam ser universais e utilizados para a proteção dos pacientes no mundo e não
190 apenas para uma região específica. Além disso, o limite de segurança não pode ser confundido com
191 o objetivo da pesquisa. As pesquisas objetivam reduzir esses índices. Por outro lado, os critérios de
192 inclusão das pesquisas sempre estabelecem que os sujeitos não estejam controlados, afinal, se eles
193 estiverem controlados não interessam para a pesquisa. Os protocolos não incluem pacientes bem
194 controlados, que entram num período de *run in*, parte-se de pacientes com Hb glicada acima de 7
195 (ou seja, não controlados).

196 O que significa que não procede a preocupação de que a pesquisa promova o “descontrole”
197 dos índices glicêmicos. Além disso, pondera que as complicações crônicas não surgem em nenhum
198 período de tempo tão curto quanto 6 ou 8 semanas e que elas só podem ser associadas ao nível de
199 glicose após um longo período.

200 Ressalta que há estudos clínicos onde pacientes diabéticos são tratados semanalmente e não
201 têm sido observados problemas com este regime terapêutico. E que as intervenções não
202 farmacológicas podem ter resultados benéficos – isto é visto especialmente em serviços onde há
203 acompanhamento multidisciplinar dos pacientes. Por fim, afirma que sujeitos de pesquisa não são
204 pacientes comuns, pois os procedimentos e tratamento que receberão, serão revisados e aprovados
205 por comitês de ética, e não apenas por seus médicos.

206
207
208

209 **Dr. Antônio Roberto Chacra**

210 Não existe sujeito de pesquisa, mas paciente. Não existe pesquisador, mas médico. O ponto
211 de vista do médico é predominante ao do pesquisador, sendo a segurança do pesquisador
212 fundamental. É necessário que os centros sejam credenciados e prestem atendimentos aos pacientes
213 que foram sujeitos de pesquisa. Os sujeitos são refratários ao tratamento medicamentoso. A
214 pergunta por quanto tempo o tratamento da Db2 pode ser suspenso é uma discussão sem solução no
215 meio médico ainda. Não se sente preocupado com a comparação entre tratamento medicamentoso
216 *versus* não medicamentoso. O monitoramento e o bom senso clínico são elementos fundamentais
217 para a segurança dos sujeitos.

218 **Dr. Cláudio Lorenzo**

219 A ética aplicada depende de dados objetivos e dados sociais. Os dados de segurança, apesar
220 de serem objetivos e fundamentais ao estudo, devem ser sempre sujeitos à crítica. Discute que o
221 benefício aos sujeitos (melhor controle do seu diabetes) na participação das pesquisas precisa ser
222 demonstrado cientificamente. É favorável à comparação entre o tratamento medicamentoso e o não
223 medicamentoso, pois isso não é placebo “puro”.

224 Ressalta a confusão técnica entre estudo tipo placebo e os estudos que comparam tratamento
225 não farmacológico mais placebo *versus* outro tratamento (como é o caso de alguns protocolos
226 reprovados).

227 Destaca ainda que os médicos estão sob a influência da indústria e do uso de novas
228 tecnologias – na prática não se usa o tratamento não farmacológico, somente como argumento para
229 pesquisa.

230 É necessário compreender a quem se destinam os estudos, devendo haver uma coerência
231 entre grupo incluído no estudo e grupo visado pelo nicho de mercado do produto.

232

233 **Dr. Jorge Luis Gross**

234 Demonstrou um estudo do HCPA onde foi defendida a tese de que o processo educativo tem
235 um efeito significativo na redução dos índices glicêmicos (diminuição de 0,8% na HbA1C). O
236 problema do pequeno período de ausência de tratamento não produz nenhum efeito agudo, apenas
237 uma descompensação aguda que, ainda assim, não acontece graças ao controle promovido. Também
238 concorda com a comparação entre tratamento medicamentoso e o tratamento não medicamentoso.

239

240 **Sr. Sérgio Metzger**

241 Contribuiu para a discussão como usuário. Critica a ausência de um programa continuado de
242 educação para os usuários. Destaca que é mais importante a prevenção e educação do que a
243 medicação.

244 Ressalta a importância de se considerar que os pacientes podem ter uma “cabeça” diferente –
245 nem tudo que aprendem, fazem. Segundo ele é importante lembrar que alguns pacientes, se
246 colocados em dieta e exercício, podem descompensar gravemente, pois não conseguem fazer dietas
247 e exercícios e precisam da medicação. É importante o acompanhamento de perto (que deve estar
248 contemplado nos protocolos). Destaca que os Laboratórios Farmacêuticos gastam muito com
249 programas enormes e caros de educação continuada para médicos, mas nunca para usuários.

250

251 **Dr. Dirceu Bartolomeu Greco**

252 A discussão não é apenas de riscos, mas de justiça. Deve-se perguntar qual a justificativa da
253 introdução do placebo do ponto de vista de justiça. Apresenta a proposta de que se deva mudar a
254 preocupação com o risco. Os laboratórios não têm interesse de comparar “cabeça-cabeça”, e critica
255 o uso do placebo. Segundo ele, a discussão que a indústria quer fazer é sobre a relevância do projeto
256 e não o risco que os pacientes estão correndo.

257 Ele critica que são trazidos para o Brasil apenas os estudos de fase III e IV e afirmar que o
258 que se faz no país é ensaio clínico. O investigador assina que concorda com o desenho do estudo,
259 porém ele não participou dessa etapa.

260

261 **Dr. Luiz Augusto T. Russo**

262 Falou sobre o perfil sócio-cultural dos sujeitos de pesquisa clínica, publicado no Caderno de
263 Saúde Pública. Enfatizou o tipo de paciente que tem participado em pesquisa clínica no seu estado –
264 Rio de Janeiro – em pesquisa recente se demonstrou que representam a população normal e são da
265 classe B e C, pois entendem melhor a pesquisa e o termo de consentimento, enquanto os pacientes
266 de classe D e E têm outras preocupações. A compreensão do TCLE está diretamente ligada à maior
267 ou menor adesão à pesquisa. Afirma que a compreensão do sujeito de pesquisa é subestimada.

268
269 **Dr. Fadlo Fraige Filho**

270 Sugere que a CONEP/CNS indique ao Ministério a introdução de programas de educação
271 para o diabetes. Criticou o prazo de aprovação dos protocolos na CONEP e ressaltou que diante da
272 manutenção da postura atual do sistema regulatório de pesquisa no país, o Brasil corre o risco de ter
273 uma menor participação em estudos clínicos.

274
275 PERGUNTAS DA PLENÁRIA PARA A MESA

276
277 1 – Problema na utilização de injetável semanal para a pesquisa com o diabetes usando placebo
278 injetável.

279 **-Dr. Freddy Goldberg Eliaschewitz:** Não vê problemas e acha que essa seria uma conquista
280 importante para os diabéticos. Defende que o TCLE deve esclarecer.

281 **-Dra. Gysélle Saddi Tannous:** afirma que a CONEP já aprovou placebos injetáveis.

282
283 2 - Números de protocolos analisados pela CONEP.

284 **Dr. Carlos Adriano Silva dos Santos:** Não havia resposta exata disponível na ocasião

285
286 3 - Envolvimento de gestante em estudo.

287 **Dr. Freddy Goldberg Eliaschewitz:** os critérios de análise são outros e não podem ser discutidos
288 no mesmo referencial dos outros.

289
290 4 – Como demonstrar que a participação em pesquisa produz efeitos benéficos para os pacientes
291 diabéticos.

292 **Dr. Freddy Goldberg Eliaschewitz:** existem alguns estudos de longo prazo demonstrando isso.

293
294 PROPOSTA DE DELIBERAÇÃO

295
296 **Dra. Gysélle Saddi Tannous:** apresenta as seguintes propostas para discussão/deliberação dos
297 presentes:

298
299 **Proposição 1:** Os estudos que utilizam como padrão de comparação o tratamento baseado
300 em dieta mais exercícios não podem ser comparados com pesquisa clínicas que adotam braço de
301 “placebo puro”, desde que os critérios de inclusão dos mesmos tenham a previsão de que esse seja
302 um tratamento suficiente.

303
304 **Dra. Marisa Palácios da Cunha e Melo de Almeida Rego:** o tratamento com dieta e exercício é
305 básico e comum a todos. A aprovação de um novo tratamento deverá ser condicionada a
306 comparação com um medicamento já dado.

307 **Dr. Cláudio Lorenzo:** isto é compreensível, desde que este fosse o tratamento clínico para os
308 pacientes incluídos no estudo – ou seja, desde que nos critérios de inclusão haja dados para se julgar
309 que os pacientes incluídos nesse braço podem se beneficiar apenas de tratamento não
310 farmacológico.

311 **Dra. Patrícia F. Andreotti:** entende que na linha de base os dois grupos de pacientes devem
312 receber tratamento não medicamentoso. Ressalta então a questão – se o exercício consegue diminuir

313 o nível glicêmico – porque fornecer um tratamento medicamentoso que não é necessário? Destaca a
314 necessidade de se comprovar a vantagem do novo tratamento.

315 **Dr. Antônio Roberto Chacra:** a taxa de açúcar no sangue está associada a vários motivos, o
316 tratamento vai variar de paciente para paciente, com o objetivo de alcançar uma situação muito
317 específica e auxiliar no tratamento do diabetes em contextos distintos. Assim, em alguns casos,
318 pode-se estar investigando uma molécula destinada a um fim específico (controlar o diabetes em
319 obesos etc.), o que exigirá um estudo com placebo.

320 **Dr. Jorge Luis Gross:** o paciente diabético é um grupo heterogêneo e que ingressam nas pesquisas
321 em estágios diversos. Essa variedade exige estratégias diversas de tratamento e de pesquisas.

322 **Dra. Gyselle Tannous:** destaca que o grau de doença do paciente deve ser considerado, quando se
323 diz que dieta mais exercício somente pode ser benéfico para o paciente, dependendo da fase da
324 doença.

325
326 **Proposição 2:** Critério de Resgate de 270mg% de glicemia (proposto nas tabelas de FDA)
327 pode ser aceito como o nível para desencadear o tratamento de resgate dos pacientes envolvidos em
328 estudo onde isto se aplica

329
330 **Dr. Dirceu Bartolomeu Greco:** o problema não é o número do limite de segurança, mas o
331 consenso sobre qual o limite que poderá ser usado com segurança e a fundamentação do mesmo.

332 **Dr. Antônio Roberto Chacra:** a grande maioria das pessoas está em 230 mg/dl e 240 mg/dl % (o
333 que corresponde a HB glicada entre 7 a 10, que é o estabelecido nos protocolos) e sem controle
334 nenhum quando ingressam na pesquisa. Citou um dado onde 75% dos diabéticos estão
335 descontrolados. A glicemia é utilizada apenas para tratamento de resgate e não para critérios de
336 inclusão.

337 **Dr. Jorge Luis Gross:** o limite de 270 mg/dl já implica a exclusão, pois pacientes com valores
338 acima de 270mg% não devem nem ser incluídos no estudo e sim serem encaminhados para o
339 melhor tratamento. A recomendação padrão é a dieta, antes do início do tratamento.

340 **Dr. Freddy Goldberg Eliashewitz:** o objetivo da discussão é debater sobre o risco. Existe a
341 possibilidade de compensação e descompensação das taxas, sendo que é necessário considerar a
342 condição do sujeito. A comparação entre medicamentos é importante até para demonstrar que o
343 novo fármaco não serve. Os valores numéricos são importantes e os riscos devem ser avaliados. O
344 resgate pode ser feito a qualquer momento com base na clínica.

345 **Dr. Dirceu Bartolomeu Greco:** o tratamento baseado em dieta e exercício poderá ser considerado
346 para o paciente que tem diagnóstico recente de Db2, situação na qual o tratamento com dieta e
347 exercício é considerado primeira linha.

348 **Dr. Jorge Luis Gross:** a maioria dos pacientes está com os índices glicêmicos descontrolados.
349 Podemos alterar o valor para 240 mg/dl, pois isso não vai mudar nada na pesquisa.

350
351 A coordenadora selecionou as possibilidades de afirmação:

352
353 - os braços de estudos com dietas e exercícios exclusivos podem ser encarados como em
354 tratamento, desde que os níveis glicêmicos possam ser reduzidos com dieta e exercício e que
355 os critérios de inclusão caracterizem claramente o estágio evolutivo do diabetes.

356
357 -os valores de hemoglobina clicada para inclusão nos estudos vão até 10% o que corresponde
358 a uma glicemia média de 240. Portanto, o valor isolado de 270 é aceitável e ainda assim,
359 existe a possibilidade de terapia de resgate.

360
361 **CONCLUSÃO:** uma melhor definição dos critérios de inclusão é fundamental para que essas
362 pesquisas possam ser aprovadas sem grandes problemas. A síntese é que a adoção do tratamento de
363 dieta e exercícios poderá ser considerada ou não, a depender do estágio da doença e do tratamento
364 padrão que vem sendo seguido.

RELATO DA REUNIÃO AMPLIADA DA CONEP – 21/08/09
(Período da tarde)

O Dr. José Araújo Lima Filho (Coordenador da reunião do período da tarde) inicia a reunião da tarde com a maior parte dos participantes da reunião do período da manhã presente. O Dr. José Araújo Lima Filho informa que nenhuma audiência solicitada com membros da CONEP foi negada e reafirma que a CONEP está sempre aberta para contato. Após realizar o seu pronunciamento, Dr. José Araújo Lima Filho convida o Dr. Vitor Harada (Presidente da ABRACRO); Dra. Patrícia F. Andreotti (ANVISA) e Dr. Dirceu Bartolomeu Greco (CONEP) para comporem a mesa. Dr. José Araújo Lima Filho convida o Dr. Vitor Harada para proferir a sua palestra. Foi sugerido por alguns convidados que o tempo de cada palestrante fosse reduzido para não comprometer o tempo de debate.

COMUNICAÇÃO DR. VITOR HARADA

Começa a apresentação informando que no cenário atual o patrocinador precisa fornecer medicamentos pós-estudos de forma contínua, caso o pesquisador verifique necessidade. Porém devido a diferentes leituras sobre este tema acaba gerando distorções que merecem ser debatidas, como: doenças que possuem amplo arsenal terapêutico disponível; estudos de tratamentos profiláticos, mesmos após a cessação do fator de risco; estudos de vacinas.

O setor (CRO) não é contra, nem a favor do fornecimento de medicamentos pós-estudo, na realidade vai depender da situação. O importante é estabelecer claramente a relação entre eficácia e segurança antes do fornecimento, merecem atenção as doenças crônicas. Qualquer alternativa terapêutica tem duas dimensões e depende da balança entre eficácia e segurança, e do arsenal já existente. Por exemplo, se causar queda de cabelo ou neutropenia a relação não é justificável, no entanto se compensar os danos acima pode ser repensado.

No término do estudo só temos dados de eficácia.

Nas doenças sem alternativa terapêutica a disponibilidade da droga em teste dependerá da relação eficácia/segurança, se favorável o medicamento merece ser dado após o estudo. O grande problema é a averiguação desta relação.

Um desafio é de ordem cronológica, checando se os dados estão coerentes. É fundamental a análise dos dados obtidos com a pesquisa, e ver se a medicação é segura, comprovando estatisticamente, o que pode demorar cerca de um ano.

Outras dificuldades elencadas são com relação a abordagem conotativa, ou seja, ninguém deve receber o medicamento se não se tiver certeza do benefício associado, logo o paciente pode não estar mais vivo. O trâmite regulatório também dificulta a situação. Não podemos avaliar estudo individualmente, teríamos que esperar o desenvolvimento de todos ensaios clínicos e a manifestação da agência regulatória para fornecer informações, podendo haver exceções.

A eficácia é mais fácil de ser observada do que a segurança que é mais difícil de monitorar.

Da mesma forma que a nossa legislação considera que a remuneração para a participação nos estudos pode influenciar na decisão do participante, a informação de que ele teria acesso a medicação ao término do estudo também poderia influenciar na sua decisão e no livre arbítrio.

Questões colocadas:

- Quais benefícios têm aos participantes em estudos de bioequivalência ou medicamentos genéricos?

- Será que o investigador vai recomendar medicamento pós-estudo se ele tiver que fornecer?

A situação do acesso expandido nos EUA só foi regulamentada a partir de 1987 (21 CFR Parts 312 and 316 – Federal Register, Vol. 74, 13/08/2009). A regulamentação final permite ver quem realmente precisa; parte do pressuposto que há risco em fazer o fornecimento pós-estudo de forma indiscriminada e que critérios devem ser levados em conta, tais como: doença que ameaça a vida; sem alternativa terapêutica disponível; que não atrapalhe o desenvolvimento da medicação em si.

A partir do exposto pergunta-se: É ético utilizar dados de um sujeito de pesquisa e depois

417 não fornecer a medicação do estudo? Depende do perfil eficácia/segurança. Tem que responder caso
418 a caso e hoje pedem a todos os casos.

419 Dr. Vitor Harada encerra a sua apresentação e cede a vez para o Dr. Dirceu Bartolomeu
420 Greco fazer a sua apresentação.

421

422 COMUNICAÇÃO DR. DIRCEU BARTOLOMEU GRECO

423 Dr. Dirceu destaca que deve-se garantir a autonomia e a proteção dos sujeitos de pesquisa,
424 principalmente os pertencentes a grupos vulneráveis. Relata algumas das principais mudanças
425 ocorridas em resoluções relativas aos aspectos éticos no exterior e no Brasil com relação ao uso de
426 placebo e fornecimento de acompanhamento dos sujeitos de pesquisa pós-estudo.

427 Dr. Dirceu aponta as normas éticas brasileiras para pesquisa biomédica, destacando as
428 revisões da Declaração de Helsinque e as resoluções CNS a respeito das revisões: Res. CNS 196/96
429 item III.3.p) “assegurar aos sujeitos da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos
430 de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa”; Resolução CNS
431 301/2000 (posicionamento do CNS e da CONEP sobre a revisão da Declaração de Helsinque
432 realizada em outubro/2000 em Edimburgo); mudança do item 30 da Declaração de Helsinque de em
433 2008. Em 2000: “Na conclusão do estudo, todo paciente nele incluído deve ter o acesso assegurado
434 aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos comprovados, identificados pelo
435 estudo”. Em 2008: “No momento de conclusão do estudo, os participantes tem o direito de ser
436 informados sobre o resultado da pesquisa e de compartilhar dos benefícios por ela gerados, por
437 exemplo, o acesso a intervenções identificadas como benéficas no estudo ou a outros cuidados ou
438 benefícios adequados”. O Brasil não acata a palavra “ou” na nova Declaração de Helsinque (2008)
439 item 33. O Brasil mantém a posição da Declaração de Helsinque 2000. O Ministério da Saúde
440 homologa a Resolução CNS 404/2008 para demonstrar a posição brasileira.

441 Foi apontado pelo Dr. Dirceu que a Resolução do CFM nº 1885 de 23 de abril de 2008
442 também trata sobre o placebo.

443 Dr. Dirceu destacou que a pesquisa é necessária, e que o uso de placebo não pode
444 indiscriminado quando o caráter da pesquisa é emergencial. Deve ser relevante, aplicável (equidade
445 e justiça) e sustentável. A verdadeira urgência é para que todos tenham acesso ao que se mostra
446 eficaz, enquanto os ensaios clínicos podem e devem ser realizados em comunidades/ países com
447 menor vulnerabilidade.

448 Dr. Dirceu B. Greco termina a sua apresentação e concede a vez para a Dra. Patrícia F.
449 Andreotti fazer a sua apresentação.

450

451 COMUNICAÇÃO DRA. PATRÍCIA F. ANDREOTTI

452 A posição da Dra. Patrícia é que nem sempre a indústria deve dar o medicamento, dependerá
453 do caso. O que cabe discussão é a não generalização, porque quando se coloca em uma norma que
454 “deve ser dado e ponto final”, tal imposição não é aceitável. Afirma que deve ser bem estabelecido
455 que em um resultado de reunião ou em uma declaração da CONEP que todo caso será avaliado.

456 Não deve-se colocar que esta decisão cabe ao patrocinador, pois isso é muito forte.

457 A Dra. Patrícia destacou ainda que a RDC 26 está sendo revisada para abarcar a questão do
458 uso compassivo e acesso expandido. O acesso expandido não é doação pós-estudo Ex.: Médico
459 atende paciente e tem conhecimento que o fármaco pode servir para este e solicita para ANVISA a
460 liberação para utilização. O difícil é pensar em como este paciente será acompanhado. A Dra.
461 Patrícia diz que já viu ser fornecido pós-estudo antibiótico para 7 dias de uso, e questiona este modo
462 operante.

463 Após o encerramento da participação da Dra. Patrícia, Dr. José Araújo Lima Filho convida os
464 demais componentes da mesa para abrir o debate.

465

466

467

468

469
470 DEBATE
471

472 **Dr. Cláudio Lorenzo**

473 Propõe que a primeira rodada de perguntas seja feita com 5min. e também a diminuição para as
474 rodadas posteriores.

475 **Dr. Antônio Roberto Chacra**

476 Relata que não se sente confortável em manter a prescrição de um novo medicamento fora de um
477 ensaio clínico sem que o mesmo não tenha o aval da ANVISA. Aponta que acha muito difícil
478 manter o acompanhamento dos sujeitos de pesquisa após o término da pesquisa. Sugere que deveria
479 ter um credenciamento de centros voltados para o acompanhamento dos pacientes portadores de
480 diabetes tipo 2. Foi levantado que ao invés da garantia de fornecimento de medicamento pós-
481 estudo, mas sim que deva ser garantido que o acompanhamento médico seja feito no mesmo centro.

482 **Dr. Sérgio Metzger**

483 Aponta que o fornecimento de medicamentos ainda não registrados constitui num risco e destaca de
484 deve ser usado o bom senso. O acesso deve depender do tipo de patologia e para o diabetes do tipo
485 II deve-se aguardar a regulamentação. A compensação tem que ser após aprovação da ANVISA. Ex:
486 dar medicamento como insulina inalada poderia ter causado câncer para várias pessoas. E termina a
487 sua participação perguntando: Se fornecer o medicamento e der problema quem deverá ser
488 acionado? A CONEP?

489 **Dr. Cláudio Lorenzo**

490 Destaca que existem doenças que não possuem um tratamento consagrado e que deve-se ponderar o
491 fornecimento do medicamento em estudo. Questiona o alvo das pesquisas clínicas, apontando que
492 apenas cerca de 10% das mesmas são voltados para doenças de terceiro mundo. Aponta que
493 modificações devem ser feitas quanto ao tempo demandado para a realização de estudos tendo em
494 vista o tempo de duração de patentes. Destaca novamente que em caso de doenças que não tem
495 tratamento, o fornecimento antes do registro deve estar previsto, visando salvar vidas. Em situação
496 de existir outro medicamento comprovado poderia se dar este até regulamentação. Caso o
497 pesquisador consiga provar inovação verdadeira, o encaminhamento deve ser feito de forma
498 diferente, garantindo o fornecimento.

499 **Dr. Mariano Janiszewski**

500 Relata que a declaração de Helsinque não é apontada como um documento fechado e que o mesmo
501 não deve ser levado na sua totalidade pelos Comitês de Ética do mundo todo. Aponta que os custos
502 das pesquisas não possuem grande impacto financeiro sobre as empresas e que o problema não é
503 o impacto econômico, mas sim o risco, pois há uma diferença entre eficácia e efetividade,
504 e que no final de estudos fase III observa-se apenas a eficácia. Opina que deve ser discutido
505 quem deve acompanhar os sujeitos de pesquisa pós-estudo mesmo quando o patrocinador fornece o
506 medicamento. Aponta que o Brasil não possui o perfil epidemiológico de país de terceiro mundo
507 onde a maior mortalidade é por doenças cardiovasculares, seguida das oncológicas, e não
508 por Malária ou Doença de Chagas. Aponta que a colocação do Dr. Dirceu é válida com relação
509 a realização de farmacovigilância por parte dos patrocinadores e que a farmacovigilância é
510 fundamental para toda indústria farmacêutica.

511 **Dr André Feher**

512 Aspectos fármacoeconômicos também são levados em conta na condução de estudos além dos
513 aspectos de farmacovigilância. Aponta que os pesquisadores possuem um visão restrita sobre as
514 moléculas em estudo. Aponta que a indústria tem dificuldades éticas nas questões de fornecimento
515 pós-estudo sem que não seja interpretado como compensação/atrativo para a participação no estudo.

516 **Dra. Livia Maria Armentano Koenigstein Zago**

517 Aponta que não se pode perder a visão da norma ética que o medicamento deve ser fornecido

518 quando comprovada a sua superioridade frente ao melhor tratamento existente.

519 **Dr. Jorge Luis Gross**

520 A determinação de eficácia de um novo medicamento não pode ser generalizada para todos os
521 estudos. Aponta que na área de estudos de diabetes, nem sempre a eficácia pode ser comprovada.
522 No caso do diabético o medicamento necessita baixar a glicemia e reduzir as complicações
523 crônicas. É necessário acompanhar por cinco anos para verificar se de fato diminuiu complicações
524 vasculares. Quando mostrar eficácia e redução das complicações vasculares deve ser garantido o
525 acesso.

526 **Dr. Freddy Goldberg Eliaschewitz**

527 Aponta que há dificuldade em se estabelecer a superioridade de um novo tratamento em estudos
528 sobre diabetes, e por isso vê dificuldades na aplicação da norma. Quando não existe superioridade
529 da droga em teste com relação ao medicamento convencional algum benefício não justifica a
530 utilização da droga experimental, faz-se necessário saber o real risco. Implica na relação
531 risco/benefício. Coloca a pergunta: Porque manter paciente com nova droga se tem a metformina
532 mostrando-se muito eficaz? Destaca ainda que a situação generalizada acaba criando
533 vulnerabilidade ao próprio paciente que continua exposto ao medicamento experimental. Isto é
534 diferente de não ter acesso a nenhum outro medicamento, ou tratando-se de doença grave de difícil
535 tratamento. Temos que trocar a palavra benefício por necessidade, ou seja, se o paciente tiver
536 necessidade é que deve receber. Medicamento sem comprovação de eficácia não deve ser fornecido.

537 **Dr. Carlos Adriano Silva dos Santos**

538 Pergunta quando o indivíduo é recrutado para a participação num estudo e a superioridade do
539 medicamento em estudo foi comprovada, se o médico do estudo deve ou não trocar o medicamento
540 do tratamento por decisão do pesquisador e não do médico do paciente.

541 **Dr. Vitor Harada**

542 Comenta a pergunta do Dr. Carlos dizendo que na opinião dele cabe ao médico (do paciente?)
543 decidir a aplicação do medicamento em estudo ou não mesmo quando comprovada a sua
544 superioridade frente ao medicamento padrão.

545 **Dra. Patrícia F. Andreotti**

546 Complementa que para ela está claro que o fornecimento do medicamento sob investigação após o
547 término do estudo somente em caso de comprovação de superioridade.

548 **Dr. Dirceu Bartolomeu Greco**

549 Lembra que a norma é muito clara. Aponta que o processo das pesquisas como são conduzidos hoje
550 já podem induzir a participação dos sujeitos nas pesquisas. Destaca que realmente o
551 acompanhamento pós-estudo de sujeitos de pesquisa em estudos que envolvem poucos sujeitos de
552 pesquisa não pode ser considerado como farmacovigilância, mas que pode perfeitamente ser
553 conduzido como tal. Sugere que o texto deve ser modificado mas sem modificar o seu âmbito.

554 **Dra. Sônia Dainesi**

555 Questiona no caso de estudos duplo-cego como deverá ser feito o fornecimento do medicamento em
556 estudo, pós-estudo.

557 **Dra. Marisa Palácios da Cunha e Melo de Almeida Rego**

558 Esclarece que o texto da norma não obriga que o medicamento em estudo deva ser administrado em
559 caso de não comprovação de superioridade.

560 **Dra. Mirian Ghiraldini Franco**

561 Fez levantamento das pendências da CONEP e concluiu-se que o fornecimento do
562 fármaco pós o estudo é uma pendência recorrente. Relata que o posicionamento da CONEP é
563 muito claro e coloca a decisão da aplicação do medicamento em estudo pós-estudo nas mãos do
564 médico pesquisador.

565 **Dr. Mariano Janiszewski**

566 Aponta que o texto da norma é genérico demais e gera muitas dúvidas.

567 **Dr. Eduardo Motti**

568 Sugere que a CONEP deve esclarecer melhor como se cobra o cumprimento da Resolução CNS

569 404/2008.

570 **Dr. Olinto Antônio Pegoraro**

571 Ressalta que a importância da reunião tendo em vista que não deve existir uma visão absolutista por

572 nenhuma parte.

573 **Dr. Ronaldo Hallal**

574 Aponta que de 2005 os apontamentos do departamento nos protocolos prevêm que o fornecimento

575 dos medicamentos seja de responsabilidade dos patrocinadores até que os medicamentos sejam

576 incluídos no Sistema de Saúde. Araújo aponta que na verdade essa condição não é cabível.

577 **Dr. Jorge Luis Gross**

578 Aponta que a grande dúvida é um melhor estabelecimento de como determinar o benefício.

579 **Dra. Livia Maria Armentano Koenigstein Zago**

580 Não concorda com a mudança do texto da redação da norma. Araújo abre a vez para os membros da

581 mesa fazerem comentários.

582 **Dr. Vitor Harada**

583 Pergunta se há a possibilidade da CONEP concordar em aceitar o não cumprimento do

584 fornecimento pós-estudos nos casos em que não foi bem estabelecida a superioridade do

585 medicamento em estudo com a apresentação de justificativa bem fundamentada.

586 **Dr. Dirceu Bartolomeu Greco**

587 Concorda que em determinados estudos como os duplo-cegos não há como estabelecer a garantia de

588 fornecimento do medicamento pós-estudo.

589 **Dra. Patrícia F. Andreotti**

590 Na opinião dela, para a ANVISA o fornecimento de droga como extensão seria o ideal pois o

591 paciente receberia o acompanhamento de acordo com o protocolo.

592 **Dr. José Araújo Lima Filho**

593 Encerra as discussões e cede a palavra para a Dra. Graciara e Dr. Sergio (CNS).

594 **Dra. Graciara Azevedo**

595 Aponta que a reunião foi um marco no ponto de vista do CNS.

596 **Dr. Sérgio Metzger**

597 Elogia a iniciativa da CONEP em realizar a reunião.

598 **Dr. José Araújo Lima Filho**

599 Aponta que apesar das diferenças na interpretação dos pontos levantados na reunião, todos os

600 presentes possuem como um mesmo objetivo o progresso científico sem comprometer a integridade

601 do sujeito de pesquisa. Manifestou a sua satisfação com a presença de todos, sobretudo com a

602 presença dos membros do CNS. Ele aponta a satisfação pessoal em constatar que os usuários do

603 sistema CEP/CONEP estão mais próximos das discussões do que ele imaginava.

604

605 Reunião encerrada.

606

607

608

609

610