

Dissertação de Mestrado Profissional

**ACESSO EXPANDIDO, USO COMPASSIVO E FORNECIMENTO DE
MEDICAMENTO PÓS-ESTUDO: FLUXOS E MATERIAIS
INFORMATIVOS**

CAMILA BENDER

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO PROFISSIONAL
EM PESQUISA CLÍNICA

CAMILA BENDER

**ACESSO EXPANDIDO, USO COMPASSIVO E FORNECIMENTO DE
MEDICAMENTO PÓS-ESTUDO: FLUXOS E MATERIAIS
INFORMATIVOS**

Dissertação submetida como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre ao Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Orientadora: Profa. Dra. Márcia Santana Fernandes

Co-orientadora: Profa. Dra. Laura Maria Fogliatto

Porto Alegre

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Bender, Camila
ACESSO EXPANDIDO, USO COMPASSIVO E FORNECIMENTO
DE MEDICAMENTO PÓS-ESTUDO: FLUXOS E MATERIAIS
INFORMATIVOS / Camila Bender. -- 2018.
86 f.
Orientadora: Márcia Santana Fernandes.

Coorientadora: Laura Maria Fogliatto.

Dissertação (Mestrado Profissional) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital
de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação
em Pesquisa Clínica, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Intervenção experimental. 2. Programa
assistencial. 3. Pesquisa Clínica. I. Santana
Fernandes, Márcia, orient. II. Maria Fogliatto,
Laura, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo desenvolvimento do Programa de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica.

A todos os professores que fizeram parte deste processo de aprendizagem e à coordenação do curso, pelo incentivo e atenção.

À orientadora, Professora Doutora Márcia Santana Fernandes, que através do compartilhamento de conhecimento, da disponibilidade e da paciência me impulsionou neste crescimento pessoal e profissional.

Aos colegas de turma que participaram deste período, principalmente aos que tornaram-se amigos, que fizeram as aulas mais leves e os encontros momentos únicos. As trocas de experiências com os colegas e profissionais de todo o país oportunizaram conhecimentos diversos e conhecimento das riquezas culturais presentes em cada um. É com grande honra e certeza que afirmo esta ser a turma composta pelas melhores pessoas. Carregarei todos junto comigo, de alguma forma, seja na lembrança ou na vida.

À minha co-orientadora, chefe e amiga, Professora Doutora Laura Maria Fogliatto, a quem admiro e respeito, pelo incentivo à minha contínua qualificação, assim como à toda equipe da Unidade de Pesquisa em Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo apoio em todos os meus projetos.

À minha família, pela compreensão nos momentos de ausência e estímulo contínuo para a conclusão de mais esta etapa.

RESUMO

Introdução: Os estudos clínicos promovem inovação no âmbito da saúde e podem proporcionar novos tratamentos e benefícios à população. Os estudos de intervenção com medicamentos são fundamentais para demonstrar a eficácia, a toxicidade e a segurança de novas terapias. O uso de medicamentos experimentais na assistência médica é uma realidade observada tanto na continuidade do tratamento pelos participantes após o término da pesquisa, como na possibilidade do uso assistencial destes medicamentos. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) regulamenta, com base na RDC n. 38/2013, três Programas assistenciais com medicamentos experimentais: Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo. Mais recentemente, uma nova alternativa está em desenvolvimento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, definida como Uso Assistencial Extraordinário. **Objetivos:** Propor fluxos e materiais informativos para orientar a prática e a condução de Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo, Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo e Uso Assistencial Extraordinário no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, assim como em outras instituições de saúde. **Métodos:** Foram revisadas as publicações acerca do assunto, analisados alguns fluxogramas existentes na condução dos Programas acima citados, bem como realizado questionário aos profissionais que atuam nesta área no CPC-HCPA. **Resultados:** Foram elaborados fluxos e materiais informativos para a condução destes distintos Programas, considerando as diretrizes éticas, regulatórias e de boas práticas, que visam auxiliar a prática e a educação dos profissionais envolvidos.

Palavras-chave: Acesso expandido. Uso compassivo. Fornecimento de medicamento pós-estudo. Boas Práticas Clínicas. RDC n. 38/2013 (Anvisa).

ABSTRACT

Introduction: Clinical research can provide valuable evidence to support to health care system in informed decision making. At the same time, from the patient perspective, trials can the way to gain access to more appropriate treatments. The main goal of intervention studies is to determine safety and efficacy of new therapies. The Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) regulates, based on RDC n° 38/2013, three care programs with experimental drugs: Expanded Access, Compassionate Use and Post-trial Access. Also, in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a new alternative program is being explored - defined as Extraordinary Care Use. **Objectives:** Propose guidelines to Expanded Access, Compassionate Use, Post-trial Access programs and Extraordinary Care Use in the format of flow sheets and informative leaflets at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and perhaps become a benchmarking project to other institutions. **Methods:** After review of literature and analysis of existing flow sheets on how to conduct the above mentioned programs, we administered a survey questionnaire on challenges encountered by investigators from clinical research center at our institution. **Results:** Flow sheets and informative materials were developed to support professionals their research groups in conducting clinical interventional initiatives, considering the ethical, regulatory and good practices guidelines.

Keywords: Expanded access. Compassionate use. Post-trial access. Good Clinical Practice. RDC n. 38/2013 (Anvisa).

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Frequência de palavras nos documentos: Resolução n. 251/97; Resolução n. 466/2012; RDC n. 38/2013; Documento das Américas; GCP E6 R2; PL n. 7082/2017.....	32
Figura 2 – Esquema de divergências entre a RDC Anvisa n. 38/2013, seus anexos e o relatório anual solicitado pela Anvisa para os Programas.....	33
Gráfico 1 – Conhecimento dos objetivos dos Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo dos profissionais do CPC-HCPA.....	35
Gráfico 2 – Condução dos Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo no CPC-HCPA.....	36
Gráfico 3 – Dificuldades relatadas pelos profissionais que conduzem os Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo no HCPA.....	36
Figura 3 – Fluxo para notificação e análise dos setores institucionais envolvidos.....	44
Figura 4 – Fluxo para a solicitação e passo a passo para a condução do Programa de Acesso Expandido.....	45
Figura 5 – Fluxo para a solicitação e passo a passo para a condução do Programa de Uso Compassivo.....	48
Figura 6 – Fluxo para a solicitação e passo a passo para a condução do Programa de Fornecimento de medicamento Pós-Estudo.....	50
Figura 7 – Fluxo para a solicitação e passo a passo para a condução do Uso Assistencial Extraordinário.....	53

LISTA DETABELAS

Tabela 1 – Principais características e diferenciação entre Pesquisa Clínica e os Programas de Acesso expandido, Uso compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo no HCPA.....	19
Tabela 2 - Programas de Acesso expandido, Uso compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo no HCPA entre 1999 e julho 2018.....	37

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABRACRO - Associação Brasileira de Organizações Representativas de Pesquisa Clínica

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CEUA - Comissões de Ética no uso de Animais

CMIV – Central de Misturas Intravenosas

CNS - Conselho Nacional de Saúde

COMEDI - Comissão de Medicamentos

CONCEA - Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

CONEP - Comissão de Ética em Pesquisa

CPC - Centro de Pesquisa Clínica

CREMERS – Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio Grande do Sul

EMA - Agência Europeia de Medicina

FDA - *Food and Drug Administration*

FAPE – Farmácia de Programas Especiais

FMRS - Fundação Médica do Rio Grande do Sul

GPPG - Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

ICH/GCP - *International Conference on Harmonisation / Good Clinical Practice*

JCI - *Joint Commission International*

OMS - Organização Mundial da Saúde

RDC - Resoluções da Diretoria Colegiada

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 JUSTIFICATIVA.....	24
3 OBJETIVOS.....	25
3.1 Objetivo Geral.....	25
3.2 Objetivos Específicos.....	25
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
5 ASPECTOS ÉTICOS DE PESQUISA CLÍNICA.....	28
6 RESULTADOS.....	29
6.1 Objetivo Específico 1.....	29
6.2 Objetivo Específico 2.....	35
6.3 Objetivo Específico 3.....	38
6.3.1. Uso Assistencial Extraordinário.....	40
6.4 Objetivo Geral.....	40
7 PRODUTOS.....	43
7.1 Material Informativo.....	43
7.2 Fluxos para a solicitação dos Programas.....	43
7.3 Programa de Acesso Expandido.....	45
7.4 Programa de Uso Compassivo.....	48
7.5 Programa Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo.....	50
7.6 Uso Assistencial Extraordinário.....	53
8 APLICABILIDADE DO PRODUTO.....	55
9 INSERÇÃO SOCIAL.....	56
10 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	57
REFERÊNCIAS.....	59
APÊNDICE A – Planilha para envio de informações de segurança referentes aos Programas.....	64
APÊNDICE B- Questionário <i>online</i> : Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo.....	65
APÊNDICE C – Respostas do questionário <i>online</i>	68

APÊNDICE D – Declaração para solicitação de autorização para o desenvolvimento de Programa de Acesso Expandido.....	71
APÊNDICE E – Declaração para solicitação de autorização para o desenvolvimento de Programa de Acesso Expandido Uso Compassivo.....	72
APÊNDICE F – Declaração para notificação de Programa de Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo.....	73
APÊNDICE G – Declaração para notificação de desenvolvimento de Uso Assistencial Extraordinário – quando uso de medicamentos.....	74
APÊNDICE H – Modelo de <i>template</i> prévio à análise jurídica inicial.....	75
APÊNDICE I – Modelos de cartazes a serem divulgados nos setores do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.....	76
ANEXO I – Parecer CREMERS.....	79
ANEXO II – Parecer de aprovação CEP-HCPA (Plataforma Brasil).....	81
ANEXO III – Parecer de aprovação GPPG (WebGppg).....	86

1 INTRODUÇÃO

A Pesquisa Clínica é definida pela Agência Europeia de Medicina (EMA) como qualquer investigação em seres humanos, objetivando estudar a segurança, a eficácia, a farmacodinâmica, a farmacologia, a clínica e os efeitos e reações adversas de produtos em investigação. (EMA, 1997 *apud* ABRACRO, 2018)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) no mesmo sentido considera que Pesquisa Clínica é qualquer estudo de pesquisa que envolva seres humanos para intervenções de saúde. As intervenções podem incluir a utilização de medicamentos, células e outros produtos biológicos, procedimentos cirúrgicos, procedimentos radiológicos, dispositivos, tratamentos comportamentais, mudanças no processo de prestação de cuidados, cuidados preventivos, entre outros. (WHO, 2016)

A Pesquisa Clínica é fundamental para os profissionais da saúde para avaliar criticamente a prática assistencial e promover mudanças, considerando os resultados e as evidências científicas. (BARBOSA, 2010)

Em geral a finalidade da Pesquisa Clínica é melhorar, alterar e aperfeiçoar o tratamento em saúde com o foco no paciente. Em particular, possibilita ao participante benefícios no sentido de oportunizar acesso às tecnologias em saúde, a tratamentos experimentais ainda não disponíveis no sistema regular de saúde, público ou privado; assim como pode auxiliar na melhora da condição médica do participante. (DAINESI; GOLDBAUM, 2012)

Nesse processo, a Pesquisa Clínica envolvendo medicamentos geralmente possui duas principais fases – uma fase denominada de pré-clínica e outra denominada de fase de clínica. A fase clínica está subdividida em quatro fases que têm finalidades distintas, apesar de todas, obrigatoriamente, estarem conectadas com a finalidade da investigação. (MOREIRA, 2012)

A fase pré-clínica (ou não-clínica) tem como objetivo principal verificar como este tratamento se comporta em um organismo. Esta fase deve seguir normas de proteção aos animais de experimentação, descritas na Lei n. 11.794/2008, conhecida como Lei Arouca. Esta Lei representa um avanço na legislação brasileira quanto à utilização de animais para fins científicos, sobretudo pela criação das Comissões de Ética no uso de Animais (CEUAs) em instituições de pesquisa e do Conselho Nacional

de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), que examinam o cumprimento da legislação aplicável em projetos científicos que envolvem a utilização de animais. Por fim, em relação aos cuidados dispensados a animais em pesquisas científicas, o artigo 14 da Lei Arouca visa garantir atenção a seu bem-estar durante todo o protocolo experimental de intervenções científicas. (GUIMARÃES; FREIRE; MENEZES, 2016)

Assim, antes de utilizar novos tratamentos ou procedimentos em seres humanos, os mesmos são testados em laboratórios e em animais de experimentação. (MOREIRA, 2012)

De outro modo, a fase clínica envolve a pesquisa com seres humanos. Esta fase, conforme afirmado anteriormente, é subdividida em quatro fases, denominadas fase I, II, III e IV. (MOREIRA, 2012)

A fase I trata-se do primeiro estudo em seres humanos, embora em pequeno grupo de voluntários sadios (10 a 80) – de acordo com a especialidade e objetivo da pesquisa. Da mesma forma, os estudos fase I podem ser realizados diretamente com pacientes de grupos específicos, tais como portadores de doenças oncológicas ou psiquiátricas – e objetiva estabelecer uma avaliação preliminar da segurança e do perfil farmacocinético¹ do novo fármaco. (CNS, 1997)

Na fase II o estudo clínico é realizado com número limitado de pacientes (pessoas acometidas pela doença) e objetiva demonstrar a atividade farmacodinâmica², estabelecendo, a curto prazo, a segurança do princípio ativo e também as relações dose-resposta, com o objetivo de obter dados sólidos para consubstanciar os estudos posteriores. (CNS, 1997)

Na fase III o estudo é realizado com grandes e variados grupos de pacientes (exceto medicações para doenças raras) e tem por objetivo determinar o risco-benefício a curto e longo prazo das formulações do princípio ativo e seu valor terapêutico relativo, além de explorar o perfil das reações adversas e características especiais como as interações farmacológicas. (CNS, 1997)

Na fase IV o estudo é realizado com base nas características que autorizaram o novo medicamento e objetiva fazer uma vigilância pós-comercialização, para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas, suas

¹ Diz respeito ao que o organismo faz com o fármaco, com o tempo. (TOZER; ROWLAND, 2009)

² Diz respeito ao que o fármaco faz ao organismo, ao longo do tempo. (TOZER; ROWLAND, 2009)

frequências e as estratégias de tratamento. (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 1997)

Idealmente, estas fases deveriam ser sucessivas e somente após a conclusão de uma é que o processo de pesquisa se encaminharia para a fase subsequente. A Pesquisa Clínica poderia ser considerada finalizada então quando todas as fases estivessem concluídas. (MOREIRA, 2012)

Desde 1997 o FDA possibilita permitir *fast track*, ou seja, aprovações em curto espaço de tempo, com estudos de diferentes fases se sobrepondo, e não mais sendo feitos de forma escalonada. Esta possibilidade foi uma resposta às pressões de grupos organizados de pacientes portadores de HIV/AIDS no sentido de permitir um prazo menor entre a pesquisa e a liberação de uma droga nova para uso assistencial. As aprovações de *fast track* romperam o sistema de avaliação de novas drogas, pois alguns estudos de fase III são propostos sem que os resultados dos estudos de fases I e II tenham sido adequadamente discutidos por parte da comunidade científica. Atualmente mais de 100 doenças podem receber este tipo de autorização. Cerca de 40% dos estudos na área oncológica receberam autorização neste sentido. (GOLDIM, 2007)

Em 2011 a Anvisa divulgou perfil das pesquisas realizadas no Brasil naquele momento. Em fase III haviam 60% dos estudos, os estudos de fase II representariam 22% e, de fase IV, 11%. Observa-se que menos frequentes eram os estudos de fase I no país – 7%. Ainda nesta publicação, em média 200 estudos clínicos eram realizados anualmente e, entre o período de 2003 a 2010, 80% dos estudos solicitados foram autorizados no país. Dados mais recentes publicados não foram encontrados. A maioria das Pesquisas Clínicas em fase III no Brasil são estudos multicêntricos internacionais. (ANVISA, 2011)

Um aspecto relevante é a situação normativa no que concerne à Pesquisa Clínica no país. No Brasil não há lei específica sobre o tema, entretanto o respeito à dignidade, à liberdade e à autonomia dos seres humanos deve ser observado em respeito à Constituição Federal (1988) e ao Código Civil Brasileiro, Lei n. 10.406/2002. (BRASIL, 2002)

A Constituição Federal, em seu artigo 1º, inciso III, estabelece a dignidade da pessoa humana como princípio norteador de todo o ordenamento jurídico brasileiro,

assim como garante em seu artigo 5º, os direitos fundamentais, dentre os quais destacamos a integridade física, moral e psicológica da pessoa natural (ser humano). (BRASIL, 1988)

Da mesma forma, o Código Civil Brasileiro, Lei n. 10406/2002, Capítulo II, artigos 11 ao 21, garante os direitos da personalidade. Os direitos da personalidade são aqueles que visam a proteção integral dos seres humanos quanto a sua existência e integridade física, moral e psicológica. Esta proteção se estende incondicionalmente, independente da capacidade jurídica, psíquica ou física das pessoas naturais. (BRASIL, 2002)

O Brasil regula a matéria envolvendo a pesquisa com seres humanos por meio de Resoluções emanadas pelo Poder Executivo e seus respectivos órgãos. Neste sentido, igualmente deve ser observado que no ano da promulgação da Constituição, 1988, o Conselho Nacional de Saúde instituiu a primeira Resolução criada com o objetivo de normatizar a pesquisa na área da saúde – Resolução n. 01/1988 (CNS, 1988). Esta Resolução, que teve vigência até 1996, foi substituída pela Resolução n. 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde (CNS, 1996), sendo esta revogada em 2013 pela Resolução n. 466/2012 – aprovada em dezembro de 2012, porém publicada somente em junho de 2013. (BRASIL, 2012)

A Resolução n. 466/2012, ora vigente, é a diretriz e recomendação para a realização e condução da Pesquisa Clínica no país. Ela deve embasar as considerações dos Comitês de Ética em Pesquisa para as avaliações éticas, em caráter deliberativo, ou seja, aprovando ou não a realização das pesquisas clínicas nas instituições. (BRASIL, 2012)

Como maneira de harmonizar a legislação nacional com a as diretrizes internacionais e incentivar o desenvolvimento de pesquisas em território nacional e uma maior inserção do Brasil nas pesquisas que são realizadas simultaneamente em diferentes países, foram publicadas as RDCs Anvisa n. 09/2015 e n. 10/2015. (ANVISA, 2015a, 2015b)

A RDC Anvisa n. 09/2015 tem o objetivo de definir os procedimentos e requisitos para realização de ensaios clínicos com medicamentos, incluindo a

submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM)³ a ser aprovado pela Anvisa e as responsabilidades dos envolvidos nesta solicitação. É aplicável a todos os ensaios clínicos com medicamentos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro. (ANVISA, 2015a)

Já a RDC Anvisa n. 10/2015 define os procedimentos e requisitos para realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil, introduzindo o conceito de Dossiê de Investigação Clínica de Dispositivo médico (DICD)⁴ e seus procedimentos e requisitos para aprovação pela Anvisa. É aplicável a todos os ensaios clínicos com dispositivos médicos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil, para fins de registro. (ANVISA, 2015b)

Atualmente em tramitação e análise da Câmara de Deputados, aguardando parecer do relator na Comissão de Seguridade Social e Família, sob o número de PL n. 7082/2017 (no Congresso Nacional, inicialmente Projeto de Lei do Senado n. 200, de 2015, aprovado pelo Plenário do Senado em 15 de fevereiro de 2017) dispõe sobre princípios, diretrizes e regras para a condução de Pesquisas Clínicas por instituições públicas ou privadas no Brasil. (BRASIL, 2017)(NACIONAL, 2015)

O Projeto de Lei n. 7082/2017 apresenta subjetividade em seu teor quanto aos estudos clínicos e o Programa de Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo - o Capítulo VI descreve sucintamente sobre a continuidade do tratamento após o término do estudo clínico - além de não haver menção quanto aos Programas de Acesso Expandido e Uso Compassivo. (BRASIL, 2017)

No que diz respeito às normas que regem a condução de um estudo de maneira correta, íntegra e ética, há os procedimentos de Boas Práticas Clínicas, o ICH/GCP (Boas Práticas Clínicas do Conselho Internacional de Harmonização), publicado em 1996 e revisado em 2016. Padrão pelo qual estudos clínicos são desenhados, implementados, conduzidos e registrados para que haja confiança de que os dados estão corretos, completos, precisos e que os direitos, segurança, bem-estar e confidencialidade dos participantes de pesquisa foram protegidos. Este documento

³ Compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de um medicamento experimental visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pós registro do referido produto. (ANVISA, 2015c)

⁴ Compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de um dispositivo médico em investigação visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pós registro do referido produto. (ANVISA, 2018)

estabelece diretrizes para o desenvolvimento de estudos clínicos, acordado entre vários países e coordenado pela Comunidade Europeia, Estados Unidos da América, Japão, Canadá e Suíça – sendo a ANVISA aceita como membro em novembro de 2016. (ICH, 2016)

Há também o “Guia de Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas”, manual que teve a participação direta do Brasil, fruto da IV Conferência pan-americana para harmonização da regulamentação farmacêutica, ocorrida em 2005, e estabelece diretrizes contendo os princípios éticos baseados na Declaração de Helsinki. Três princípios éticos básicos, de igual força moral, devem ser destacados: respeito pelas pessoas; beneficência e justiça, os quais devem permear todos os princípios de boas práticas clínicas. (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2005)

O princípio do respeito pelas pessoas pressupõe que os indivíduos devem ter autonomia e que as pessoas socialmente vulneráveis - como crianças e deficientes mentais - devem ser protegidos de quaisquer formas de abuso. Portanto, a livre vontade deve ser um requisito fundamental para a participação de pessoas em pesquisas clínicas, fazendo com que o consentimento somente tenha validade após todas as informações sobre a pesquisa tenham sido esclarecidas. É o reconhecimento de cada pessoa como um indivíduo autônomo, único e livre - cada pessoa tem o direito e a capacidade de tomar suas próprias decisões, assegurando que a dignidade seja valorizada. (SANTOS; GOIS, 2007)

O princípio da beneficência concerne na necessidade de não provocar danos e ressalta a necessidade de maximizar os benefícios e minimizar os riscos da pesquisa em prol do bem-estar dos participantes, propondo ainda uma avaliação contínua da relação risco/benefício. Consiste em não causar danos; torna o investigador responsável pelo bem-estar físico, mental e social do participante da pesquisa. (SANTOS; GOIS, 2007)

O terceiro princípio é o da justiça, fundamentado na equidade social, ou seja, igualdade de tratamento, livre de preconceitos ou segregações sociais. A distribuição justa e igualitária dos benefícios e riscos na participação em um estudo de pesquisa. (SANTOS; GOIS, 2007)

Dessa forma, a adesão aos princípios das boas práticas clínicas deve ser um requisito fundamental para a realização de pesquisa envolvendo seres humanos, garantindo assim a segurança e integridade aos sujeitos participantes de pesquisa. (ZUCCHETTI; MORRONE, 2012).

É pressuposto que os estudos clínicos autorizados tenham sido previamente avaliados quanto aos seus aspectos éticos e que a condução das pesquisas respeite aos parâmetros de regulação ética e de boas práticas. A avaliação dos projetos de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é baseada nos pareceres dos membros que o compõe, tendo em vista os aspectos científicos, regulatórios, éticos e legais. Os pareceres devem contemplar uma revisão científica do projeto de pesquisa, seu delineamento, hipóteses, método, viabilidade e justificativa estatística para o tamanho da amostra. Assim como também deverá haver uma revisão regulatória e legal a fim de verificar a exequibilidade do projeto. Já a revisão ética deve abordar o termo de consentimento, o bem-estar dos participantes, os conflitos de interesse e as eventuais novas implicações geradas pela pesquisa. (GOLDIM, 2006)

No Brasil todos os ensaios clínicos são avaliados pelo CEP da instituição onde a pesquisa é realizada, além de, se necessário, como os protocolos de estudos multicêntricos internacionais, avaliação pela CONEP. A aprovação pela ANVISA, através da Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos (GEPEC) também se torna necessária para pesquisas com medicamentos e produtos para a saúde que precisam de autorização para importação (ZUCCHETTI; MORRONE, 2012). A ANVISA também avalia os aspectos sanitários do projeto e, posteriormente, autoriza o registro do produto em investigação. (DAINESI; GOLDBAUM, 2012)

No entanto, existem situações em que o uso na assistência de medicamentos não registrados é autorizado, como nos Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e no Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo. Nesses casos, o tratamento é disponibilizado pelas empresas patrocinadoras, promovendo acesso especial a pacientes ou grupos de pacientes que de outra forma não teriam alternativa inovadora de tratamento no país. (ABRACRO, 2011)

A tabela a seguir (Tabela 1), mostra as principais características que diferenciam a Pesquisa Clínica e os Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo.

Tabela 1 – Principais características e diferenciação entre Pesquisa Clínica e os Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo

Pesquisa Clínica	Pós-Estudo	Acesso Expandido	Uso Compassivo
Grupo de participantes selecionados - critérios de elegibilidade	Programa para paciente após sua participação em Pesquisa Clínica	Programa para grupo de pacientes sem alternativa terapêutica satisfatória	Programa para uso individual de paciente sem alternativa terapêutica satisfatória
Fases I, II, III ou IV	Medicamento após término do estudo ou participação no estudo	Medicamento no mínimo em Fase III	Medicamento em qualquer Fase
Médico provê assistência médica; patrocinador provê tratamento e assistência ao evento	Médico provê assistência médica; patrocinador provê tratamento e assistência ao evento	Médico provê assistência médica; patrocinador provê tratamento e assistência ao evento	Médico provê assistência médica; patrocinador provê o tratamento

FONTE: Adaptado da Resolução n. 466/2012 e RDC n. 38/2013.

A regulação dos Programas assistenciais que ocorrem em paralelo à Pesquisa Clínica é realizada pela Resolução n. 38/2013 (Anvisa). Esta Resolução tem como propósito regulamentar os três distintos Programas para permitir o uso de medicamentos experimentais de maneira assistencial: Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo – abordados detalhadamente a seguir. Salienta-se que os Programas de Acesso Expandido e Uso Compassivo não requerem, obrigatoriamente, aprovação ética dos CEPs, mas apenas a autorização da ANVISA para realização dos mesmos. (ANVISA, 2013)

No Brasil, define-se como Programa de Acesso Expandido⁵, o Programa para atender grupos de pacientes portadores de doenças graves que não tenham

⁵ O Programa de Acesso Expandido nos Estados Unidos da América, regulado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), é projetado para ajudar aqueles que não possuem outra alternativa terapêutica. O paciente deve ter uma condição séria ou imediata para qual não haja terapias disponíveis. Estas situações são avaliadas por um médico e, se o médico possui conhecimento de uma medicação em investigação que ele gostaria de oferecer ao paciente, o mesmo deverá o requerer formalmente ao

tratamento convencional disponível. Nestes casos os medicamentos ainda não registrados no país, que estejam em estudo fase III ou concluído, podem ser fornecidos para estes pacientes por meio do Programa referido. (ANVISA, 2013)

As solicitações de anuência dos Programas de Acesso Expandido são analisadas pela ANVISA, de acordo com os seguintes critérios: gravidade e estágio da doença; ausência de alternativa terapêutica satisfatória no país para a condição clínica; gravidade do quadro clínico e presença de comorbidades e avaliação da relação risco benefício do uso do medicamento solicitado. As solicitações possuem um caráter prioritário de análise e a autorização se dá por meio da emissão do Comunicado Especial Específico para Condução dos Programas de Acesso Expandido (CEE-AE). (ANVISA, 2016)

Por sua vez, o Programa de Uso Compassivo destina-se a atender solicitação individual de medicamento sem registro no país – ou uso *off label*⁶ - dentro de um Programa, para paciente grave e sem tratamento convencional disponível ou suficiente, como única forma alternativa de tratamento. (ANVISA, 2013)

As solicitações de anuência dos Programas de Uso Compassivo são analisadas pela ANVISA, de acordo com os seguintes critérios: gravidade e estágio da doença; ausência de alternativa terapêutica satisfatória no país para a condição clínica; gravidade do quadro clínico e presença de comorbidades e avaliação da relação risco benefício do uso do medicamento solicitado. As solicitações possuem um caráter prioritário de análise e a autorização se dá por meio da emissão do Comunicado Especial Específico para Condução dos Programas de Uso Compassivo (CEE-UC). (ANVISA, 2016)

De acordo com Borysowski, Ehni e Górski (2017), a aprovação por um CEP deveria ser obrigatória para Programas de Uso Compassivo, uma vez que geralmente envolvem drogas não aprovadas e a eficácia destas não estaria comprovada. A aprovação por um CEP é um requisito para o Programa de Uso Compassivo em alguns países, como os Estados Unidos da América, Espanha e Itália.

FDA, através de formulário disponível no site do órgão regulamentador. O FDA deve responder ao pedido no prazo de 30 dias, ou menos, dependendo da gravidade da situação. (FINKELSTEIN, 2015)
O FDA recebe cerca de 1.000 pedidos de Acesso Expandido por ano e aprova mais de 99% desses pedidos. (HOLBEIN *et al.*, 2015)

⁶ Quando os medicamentos são utilizados fora das indicações em bula ou protocolos

O Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo é definido pela RDC Anvisa n. 38/2013 como a disponibilização gratuita de tratamento aos sujeitos de pesquisa, aplicável nos casos de encerramento do estudo ou quando finalizada sua participação. Este também está previsto na Declaração de Helsinki, versão atual de 2013, onde determina que, antes do início de um ensaio clínico, os patrocinadores, os pesquisadores e os governos dos países participantes devem garantir o acesso pós-estudo para todos os participantes que ainda precisem da intervenção identificada como benéfica durante sua participação no estudo clínico. E esta informação deve ser divulgada aos participantes durante o processo de consentimento informado. (WMA, 2013)

Uma vez finalizada a participação do paciente no estudo clínico, se verificado o benefício a ele do tratamento em investigação, o paciente possui o direito de continuar recebendo o tratamento pelo patrocinador de acordo com solicitação do médico responsável pelo desenvolvimento do estudo, por meio do Programa de Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo. Neste sentido, também a Resolução n. 251/1997 do CNS, item IV.1, letra m, prevê o dever do patrocinador ou, na sua inexistência, da instituição responsável, pesquisador ou promotor, acesso ao medicamento em teste, caso se comprove sua superioridade em relação ao tratamento convencional. (CNS, 1997)

Adicionalmente, de acordo com a Resolução n. 466/2012 do CNS, é previsto que todos os participantes de Pesquisa Clínica devem ter assegurados ao final do estudo, por parte do patrocinador, o acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes aos participantes. (BRASIL, 2012)

Entretanto, alguns pesquisadores acreditam que o equilíbrio entre garantir o bem-estar dos participantes de pesquisa e o acesso ao medicamento após sua participação ou término do estudo seria definir previamente que apenas casos onde há ameaça à vida ou doenças graves sem alternativa de tratamento prevejam o fornecimento do produto investigado. Esse posicionamento deve-se ao fato dessas drogas estarem sob estudo ou pós-estudo, e não se saberia com certeza seus eventos adversos e consequências a longo prazo. Durante o desenvolvimento da Pesquisa Clínica, a medicação é utilizada estritamente de acordo com um protocolo, e é nesta

circunstância que as autoridades éticas e regulatórias permitiram o seu uso, dentro de critérios bem definidos de inclusão, exclusão e de resgate. (ABRACRO, 2011)

O Professor Doutor José Roberto Goldim encaminhou questionamento ao Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio Grande do Sul (CREMERS) para esclarecer as responsabilidades dos profissionais envolvidos na continuidade de tratamento e fornecimento pós-estudo de medicamentos em investigação. Obteve como resposta que o paciente, quando participante de estudo, não deve perder seu vínculo com sua equipe assistencial para, quando término do estudo ou sua participação neste, o paciente retornar ao médico de origem, e este poderia solicitar uma consultoria ao médico responsável pelo Programa Pós-Estudo acerca do medicamento fornecido. Caso o paciente não tenha uma equipe assistencial prévia a sua participação no estudo, posterior ao término deste ou de sua participação, o paciente deve ser encaminhado a um atendimento assistencial para prosseguir o tratamento após o estudo, e esta equipe também disporia de consultorias quando necessário. (Anexo I)

Embora a questão do acesso pós-estudo ao tratamento para pacientes que participam de um estudo clínico seja discutível, não há justificativa convincente a favor ou contra ele. No entanto, a questão deve ser discutida em maiores detalhes entre as partes interessadas para desenvolver um consenso uniforme sobre isso. (DOVAL; SHIRALI; SINHA, 2015)

Por outro lado, a preocupação da ANVISA não é apenas com o acesso, mas também com o monitoramento destes medicamentos fornecidos através de Programa de Pós-Estudo. Dessa forma, o patrocinador deve encaminhar relatórios periódicos sobre o Programa de doação pós-estudo e notificar os eventos adversos graves à Anvisa. Também é atribuição do patrocinador prover o recurso financeiro da assistência integral às complicações e danos decorrentes dos riscos previstos na doação pós-estudo. (ABRACRO, 2011)

Os Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo, isto é, o uso de medicamentos experimentais na assistência, justificam-se pela necessidade de oferecer ao participante a continuidade do uso de drogas após o término dos estudos e também para possibilitar o uso

assistencial de drogas que ainda estejam sendo investigadas por pacientes que não participam destes. (GOLDIM, 2008)

A importância e a carência de parâmetros para a aplicação clara dos Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo, em âmbito nacional e internacional, justifica a proposta deste projeto.

2 JUSTIFICATIVA

Tendo em vista a importância destes Programas assistenciais e suas distintas características, percebe-se carência de definições e das responsabilidades que tangem os mesmos. Como referido, a RDC Anvisa n. 38/2013 da ANVISA especifica sucintamente as definições e responsabilidades para cada Programa e, por sua vez, seus anexos apresentam informações passíveis de confusão, principalmente no que diz respeito quanto a notificação de eventos adversos sérios e não sérios, ao monitoramento dos Programas e a assistência aos eventos adversos.

A reflexão e entendimento dos Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo poderá colaborar na elaboração e aprimoramento de legislação específica relacionada a pesquisa com seres humanos no país, uma vez que observa-se divergências entre as resoluções da Anvisa, CNS e seus anexos.

A precária normatização, a lacuna legal e a falta de clareza conceitual para orientar a condução dos três distintos Programas pode ocasionar na falta de acesso a medicamentos novos aos pacientes que não possuem outra opção terapêutica disponível, bem como no não fornecimento de medicações que comprovadamente possam lhes ser benéficas.

Assim, a análise crítica dos padrões atuais em vigor - sejam técnicos, jurídicos ou éticos - do Hospital de Clínicas de Porto Alegre na condução destes Programas foi utilizada como uma ferramenta inicial na elaboração de materiais informativos e fluxos específicos para auxílio aos profissionais da instituição e que poderão ser replicados como base para as demais instituições de saúde, com as adaptações pertinentes.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Propor fluxos e materiais informativos para orientar a prática e a condução de Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo, com base no marco regulatório brasileiro, ético e na experiência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

3.2 Objetivos Específicos

1. Revisar literatura, diretrizes, guias e resoluções que norteiam os Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo no país e no exterior;
2. Identificar as dificuldades enfrentadas pelos profissionais do Centro de Pesquisa Clínica do HCPA envolvidos na condução dos Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo;
3. Avaliar alguns modelos de protocolos, fluxos e materiais informativos publicizados para sugerir o aprimoramento da prática e da condução de Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo no HCPA, assim como nas demais instituições de saúde do Brasil.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Para atender aos objetivos, a metodologia foi organizada da seguinte forma:

Os métodos para atender aos **objetivos específicos 1 e 2** foram de natureza qualitativa, de análise de conteúdo, organizado com auxílio dos Programas de computador NVivo versão 12 e Microsoft Excel versão 2013, e as referências foram organizadas com o auxílio do Programa de computador *Mendeley*.

O estudo do contexto internacional e brasileiro em Pesquisa Clínica e acesso assistencial a medicamentos experimentais foi realizado através de pesquisas na plataforma de buscas *PubMed*, na biblioteca eletrônica *Scielo*, assim como no portal de periódicos CAPES e nas plataformas de bases de dados de estudos clínicos *Clinical Trials* e ReBEC. As buscas foram realizadas a partir das palavras chave: acesso expandido; uso compassivo; fornecimento de medicamento pós-estudo; *expanded access*; *compassionate use*; *post trial access*. As resoluções, normas e diretrizes relacionadas a temática foram utilizadas também como fonte de pesquisa para o referido estudo. Os textos foram organizados por temática, por temporalidade e por idioma no que concerne ao desenvolvimento da Pesquisa Clínica.

Para identificar as dificuldades enfrentadas pelos profissionais do Centro de Pesquisa Clínica (CPC) do HCPA, em particular os profissionais envolvidos na condução dos Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo, foi realizada uma pesquisa no CPC. Esta pesquisa ocorreu a partir do envio de questionário online, desenvolvido com auxílio do “Formulários Google”, para verificação das dificuldades enfrentadas por estes profissionais no entendimento e condução destes Programas.

A sistematização do conteúdo revisado foi organizada com auxílio do Programa NVivo, versão 12, a fim de comparar a frequência de palavras entre arquivos específicos e pertinentes ao assunto, com o intuito de demonstrar a necessidade do aperfeiçoamento de protocolos específicos para cada Programa.

Para atender ao **objetivo específico 3** foi realizada pesquisa online em sites das principais instituições que desenvolvem Pesquisa Clínica no Brasil e que conduzem os Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e/ou Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo. Foram também realizadas reuniões presenciais em setores do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e na Fundação Médica do Rio Grande do Sul, tais como: Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG), Comissão de Medicamentos (COMEDI) e o setor de Projetos / Contratos da Fundação Médica do Rio Grande do Sul.

Nestas pesquisas foi possível identificar e compreender o fluxo atual para o desenvolvimento dos três Programas de referência - Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo - nos setores envolvidos.

O material compilado e a proposta para os fluxos dos Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo serão enviados para análise do Comitê de Ética em Pesquisa e da diretoria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre para sugerir a padronização dos processos que envolvem estes Programas, com base nos produtos deste projeto.

5 ASPECTOS ÉTICOS DE PESQUISA CLÍNICA

O presente projeto foi submetido, através da Plataforma Brasil (CAAE 68439617.1.0000.5327), para avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, como um projeto desenvolvido como uma das atividades do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*: Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O projeto também foi cadastrado no sistema interno do HCPA, WebGppg (GPPG 17-0494). Os pareceres de aprovação encontram-se nos Anexos II e III.

6 RESULTADOS

6.1 Objetivo Específico 1: Revisar literatura, diretrizes, guias e resoluções que norteiam os Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo no país e no exterior.

Com base nos documentos pesquisados, os resultados da revisão de resoluções, guias e artigos sobre Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo, foram organizados por semelhança e posteriormente, divergências de informações.

- Programa de Acesso Expandido

Caracteriza-se um Programa de Acesso Expandido quando o patrocinador propõe o acesso a uma droga experimental através de Programa específico, cujo estudo clínico com a droga em questão ainda esteja sendo desenvolvido, pelo menos, em estudos de fase III. Desta forma, haverá evidência de que o tratamento possa ser efetivo aos pacientes que possuem condição semelhante aos participantes do estudo clínico, embora estes pacientes não preencham os critérios de elegibilidade para participação ou não possuam acesso ao estudo clínico. O patrocinador deverá encaminhar solicitação formal de anuência ao Programa à Anvisa. O órgão regulamentador irá então avaliar a solicitação, com base na justificativa descrita, análise de riscos e benefícios, bem como diagnósticos aplicáveis e tratamento proposto. Após o paciente ter compreendido e aceitado participar do Programa, é assinado o Termo de Informação e Adesão, onde haverá informações sobre o tratamento, esclarecimentos de que não se trata de Pesquisa Clínica mas de novo recurso terapêutico com eficácia ainda em avaliação, descrição dos riscos e benefícios possíveis, garantia de confidencialidade, dentre outras. O patrocinador se responsabiliza pelo fornecimento do tratamento solicitado e assistência financeira a possíveis danos causados por este e o médico responsável se responsabiliza pela solicitação do tratamento, atendimento ao paciente e assistência médica a possíveis danos causados pelo tratamento do Programa – pode o paciente também ser atendido pelo médico assistente. Os relatos de eventos adversos graves devem ser notificados pelo médico responsável ao patrocinador e este notificará à Anvisa.

- Programa de Uso Compassivo

A solicitação para o Programa de Uso Compassivo de um medicamento experimental a um paciente deve ser vista como medida extrema justificada pela ausência de tratamento disponível e condição de saúde deste. A não participação deste paciente no estudo clínico referente ao medicamento solicitado pode ser devido ao não preenchimento dos critérios de elegibilidade ou da indisponibilidade de centros que conduzam o estudo clínico na região do paciente. A partir da solicitação do médico responsável ao patrocinador, este deverá encaminhar solicitação individual formal de anuência à Anvisa, junto ao Termo de Informação e Adesão do paciente devidamente assinado pelas partes envolvidas. O órgão regulamentador irá então avaliar a solicitação, com base na justificativa descrita, análise de riscos e benefícios, diagnóstico, tratamentos prévios e tratamento proposto. O patrocinador se responsabiliza pelo fornecimento do medicamento solicitado e o médico responsável se responsabiliza pela solicitação do tratamento, onde o médico assistente pode ser o responsável pelo atendimento ao paciente. Os relatos de eventos adversos graves devem ser notificados pelo médico responsável ao patrocinador e este notificará à Anvisa.

As justificativas para os Programas de Uso Compassivo ou de Acesso Expandido seriam: justiça, onde os Programas podem ser vistos como uma maneira justa de distribuir novos medicamentos experimentais para pacientes que não teriam acesso a estes; beneficência, onde pacientes sem opção terapêutica poderiam se beneficiar; autonomia, uma vez que os pacientes devem ser capazes de exercer sua autonomia e ter acesso a tais medicamentos se houver livre escolha e estejam plenamente conscientes dos riscos associados a essa escolha. (RAUS, 2016)

A partir do resultado de busca básica no site *clinicaltrials.gov* – plataforma de base de dados de registros de ensaios clínicos em humanos conduzidos em todo o mundo por instituições públicas e privadas, percebe-se crescimento gradual no número de registros dos Programas de Acesso Expandido e Uso Compassivo usando como ferramenta de busca as expressões “*expanded access*” e “*compassionate use*”. Os resultados foram, utilizando filtro de data de início:

a) No período entre janeiro de 1997 (criação da plataforma *Clinical Trials*) e dezembro de 2007 o resultado mostra o registro de 113 Programas de Acesso Expandido e 106 Programas de Uso Compassivo;

b) No período entre janeiro de 2008 e janeiro de 2018, o resultado mostra o registro de 186 Programas de Acesso Expandido e 163 Programas de Uso Compassivo.

A mesma pesquisa foi realizada na base de dados do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), site *ensaiosclinicos.gov.br*, através das palavras “acesso expandido” e “uso compassivo”, mas não houve resultados para a busca. Embora o registro dos ensaios clínicos desenvolvidos no Brasil seja obrigatório nesta plataforma desde 2012, de acordo com a RDC Anvisa n. 36/2012, percebe-se esta lacuna na normativa com necessidade de discussão e revisão. Dentre as dificuldades relatadas por usuários o site apresenta limitações e houve período de inatividade do mesmo.

- Programa de Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo

Para os participantes de um estudo clínico, após o término de sua participação ou após o encerramento do estudo, se estes participantes se beneficiaram da medicação experimental, há a possibilidade de continuidade do tratamento a partir do fornecimento pós-estudo.

Uma vez que sejam necessárias maiores informações e acompanhamento para que seja comprovada a segurança e eficácia a longo prazo do medicamento experimental, tal situação não pode ser analisada de maneira simplificada. Somente após uma análise estatística dos dados da pesquisa pode-se comprovar a superioridade da droga inovadora. Há também questões particulares de adesão ao tratamento e ocorrência de eventos adversos, o que pode não refletir o resultado geral do estudo. (GOLDIM, 2012)

Atualmente, no Brasil, para a condução dos Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo, é necessário que sejam cumpridas as determinações da RDC Anvisa n. 38/2013 (Anvisa), além das resoluções e guias que norteiam paralelamente a Pesquisa Clínica, como a Resolução n. 251/1997, Resolução n. 466/2012, Documento das Américas e GCP. A partir da comparação destas, adicionalmente também o PL n. 7082/2017 – em tramitação e análise da Câmara de Deputados – obteve-se as palavras mais frequentes nos referidos documentos, demonstradas na Figura 1.

Figura 2 - Esquema de divergências entre a RDC Anvisa n. 38/2013, seus anexos e o relatório anual solicitado pela Anvisa para os Programas

Eventos Adversos (EA) e Eventos Adversos Sérios (EAS)			
RDC 38/2013	Anexo VI da RDC 38/2013 Responsabilidades Patrocinador	Anexo VII da RDC 38/2013 Responsabilidades Médico	Relatório Anual Anvisa
Médico Responsável: Reportar EAS em 24h ao patrocinador Patrocinador: Reportar EAS em 24h para Anvisa	Notificar os EAS ocorridos durante os Programas aos médicos responsáveis em 15 dias	Notificar os EAS e EA ao patrocinador	Patrocinador deve reportar todos os EAS e EA ocorridos durante os Programas
Monitoramento dos Programas			
RDC 38/2013	Anexo VI da RDC 38/2013 Responsabilidades Patrocinador	Anexo VII da RDC 38/2013 Responsabilidades Médico	Relatório Anual da Anvisa
Médico Responsável: Reportar os dados necessários ao patrocinador, por Programa, não por indivíduo (exceto Uso Compassivo) Patrocinador: Reportar informações por Programa à Anvisa, não por indivíduo (exceto Uso Compassivo)	Não há informações	Encaminhar relatório detalhado por paciente ao patrocinador	Patrocinador deve reportar frequência EAS e EA ocorridos durante os Programas, assim como informações dos pacientes (iniciais, dados demográficos...)
Assistência aos danos			
RDC 38/2013	Anexo VI da RDC 38/2013 Responsabilidades Patrocinador	Anexo VII da RDC 38/2013 Responsabilidades Médico	Relatório Anual da Anvisa
Médico Responsável: Assistência médica – exceto Uso Compassivo Patrocinador: Assistência financeira – exceto Uso Compassivo	Prover assistência integral – exceto Uso Compassivo	Prover assistência médica – para todos os Programas	Patrocinador deve reportar solicitações de compensação financeira por paciente

FONTE: RDC n. 38/2013; Anexos RDC 38/2013; Relatório anual Anvisa para os Programas

De acordo com a RDC Anvisa n. 38/2013, os eventos adversos sérios devem ser reportados pelo médico responsável ao patrocinador e, de acordo com o anexo desta RDC, os eventos adversos não sérios também devem ser reportados. Além disto, de forma abrangente, fica determinada na RDC que o médico responsável deverá fornecer ao patrocinador os “dados necessários” para o monitoramento dos Programas, expressão que gera subjetividade sobre a informação que deve ser notificada.

No que concerne ao monitoramento dos dados, para os Programas de Acesso Expandido e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo, estes devem ser referentes ao Programa em questão e não individualizado por paciente mas, conforme anexo da RDC, o médico responsável deve enviar relatório de cada paciente ao patrocinador e este deverá notificar a Anvisa, através do relatório anual, que também solicita dados específicos do paciente. O monitoramento dos Programas deve ocorrer através do encaminhamento de relatórios anuais à Anvisa, por parte do patrocinador, conforme dados fornecidos pelo médico responsável do Programa que está sendo conduzido.

Os dados de segurança coletados durante os Programas de Acesso expandido e Uso Compassivo não substituem os ensaios clínicos para fins de registro do medicamento, mas podem ser enviados pelo patrocinador como dados adicionais no momento do registro do medicamento.

Outro ponto divergente entre a RDC e seus anexos é referente a responsabilidade de assistência para os casos de danos possivelmente gerados pelo tratamento do Programa. Conforme a RDC, o médico responsável e patrocinador são responsáveis pela assistência aos pacientes dos Programas de Acesso Expandido e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo, já no anexo da RDC o médico responsável deve prestar assistência aos danos decorrentes do tratamento aos pacientes de todos os Programas, inclusive Uso Compassivo.

Levando-se em consideração os aspectos mencionados, onde percebem-se as características distintas de cada Programa e as divergências entre RDC, seus anexos e relatório da Anvisa, evidencia-se a necessidade de padronização do fluxo para o desenvolvimento dos referidos Programas, a fim de evitar confusão, subjetividade e morosidade no processo anterior e durante a condução destes. Sugere-se também a padronização de uma planilha para envio de informações de segurança ao

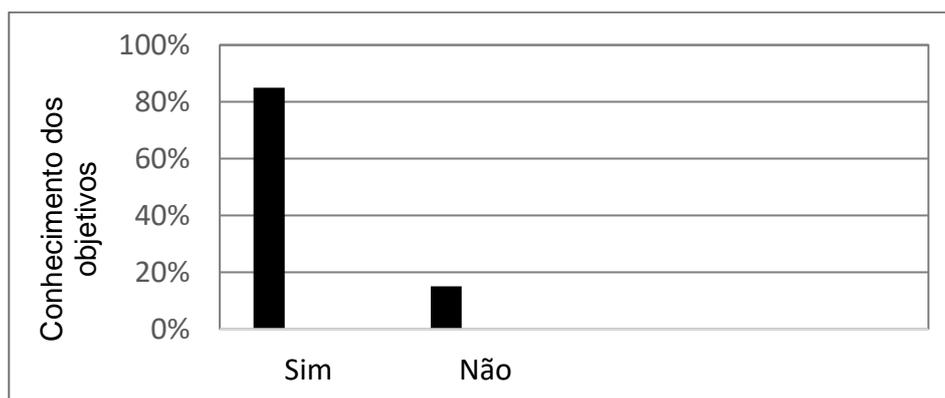
patrocinador, referentes aos Programas, onde contenha os dados necessários e suficientes, de acordo com a RDC, para relato e monitoramento destes Programas. (Apêndice A)

6.2 Objetivo Específico 2: Identificar as dificuldades enfrentadas pelos profissionais do Centro de Pesquisa Clínica do HCPA envolvidos na condução dos Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo

Foram enviados questionários online (Apêndice B) a 23 coordenadores dos 30 grupos que possuem espaço físico no Centro de Pesquisa Clínica do HCPA, dos quais 20 responderam ao mesmo. Os profissionais relataram as dificuldades enfrentadas na condução dos Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo.

De acordo com o Gráfico 1, 85% dos que responderam ao questionário possuem conhecimento dos objetivos destes Programas.

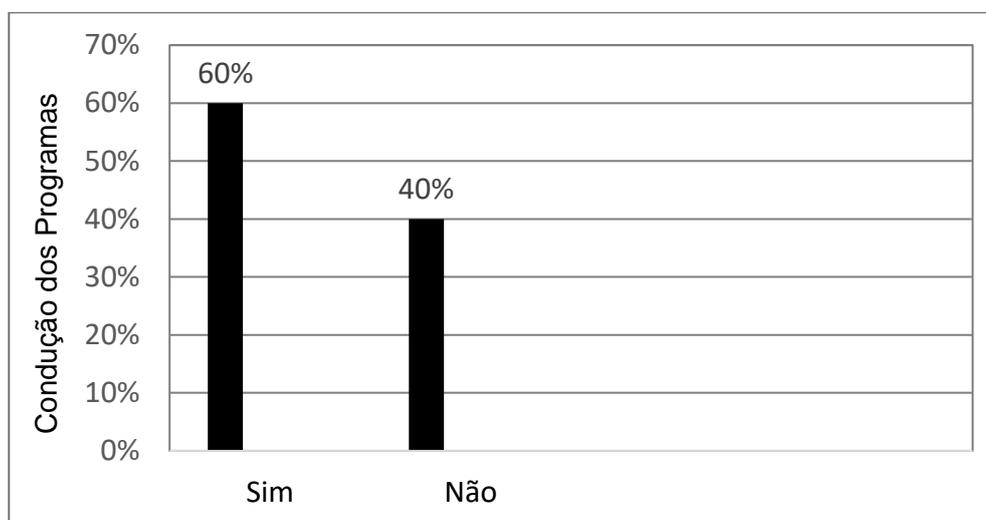
Gráfico 1 - Conhecimento dos objetivos dos Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo dos profissionais do CPC-HCPA



FONTE: Questionário online

Dentre os profissionais que responderam ao questionário, 60% atualmente conduzem algum ou alguns destes Programas na instituição (Gráfico 2).

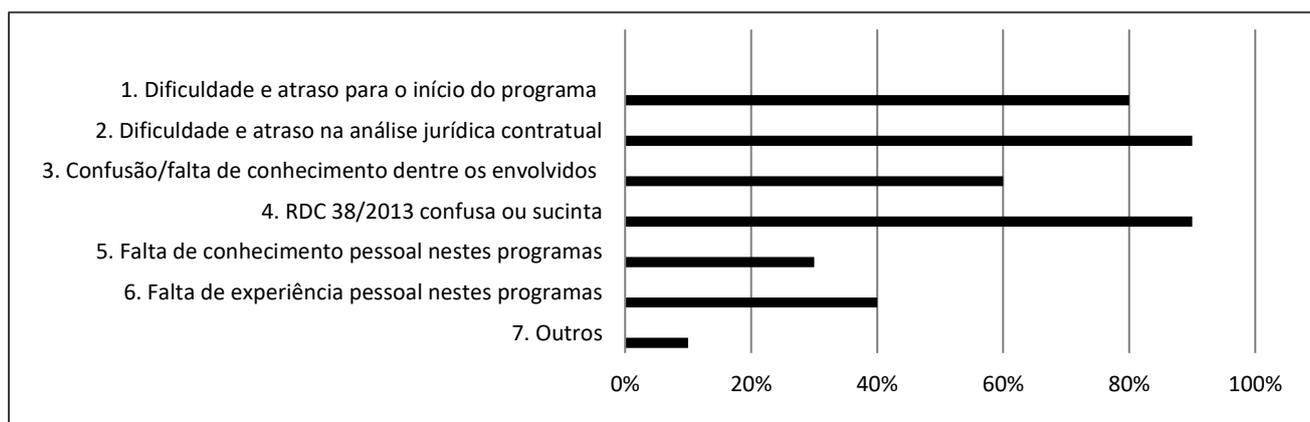
Gráfico 2 - Condução dos Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo no CPC-HCPA



FONTE: Questionário online

Dos que conduzem atualmente os Programas, todos afirmaram o conhecimento dos objetivos dos mesmos e 75% percebem dificuldades na condução destes, sendo que os itens referentes a RDC Anvisa n. 38/2013 e a morosidade na análise contratual foram selecionados em 90% das respostas (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Dificuldades relatadas pelos profissionais que conduzem os Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo no CPC-HCPA



FONTE: Questionário online

Todos os profissionais que responderam ao questionário e que conduzem os Programas acreditam que guias e protocolos auxiliariam na condução dos mesmos,

assim como todos também afirmaram que instrumentos e ferramentas de educação destes Programas poderiam melhorar a disseminação do conhecimento dos mesmos na instituição.

Por fim, como sugestões e comentários relacionados à condução dos Programas foram mencionados: a importância de definir as responsabilidades das partes envolvidas e quem seria o responsável pelos custos do tratamento (além da medicação); a afirmativa de que a padronização do processo iria auxiliar, agilizar e facilitar a condução dos Programas e, ainda, foi sugerido o desenvolvimento de um e-book explicativo para a divulgação interna dos objetivos dos Programas.

Como maneira de verificar o cenário atual dos Programas conduzidos no HCPA, foi realizada uma pesquisa informal no setor Grupo de Pesquisa e Pós Graduação (GPPG) referente ao número de Programas já encerrados e em desenvolvimento no HCPA entre 1999 e julho de 2018, cadastrados no sistema interno WebGppg (Tabela 2). Em julho de 2018 estavam sendo conduzidos no total 21 Programas assistenciais no HCPA. Com base nas respostas do questionário online (Apêndice C) e no número de Programas desenvolvidos no HCPA, confirma-se a necessidade da disseminação das definições e principais características dos Programas referidos, assim como o aperfeiçoamento da padronização do fluxo para a condução dos mesmos.

Tabela 2 - Programas de Acesso expandido, Uso compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo no HCPA entre 1999 e julho 2018

	Acesso Expandido	Uso Compassivo	Pós-Estudo
Em desenvolvimento	2	9	10
Finalizados	13	73	indeterminado

Fonte: Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA.

Em face a essa realidade, o aperfeiçoamento de protocolos específicos para a condução de cada um destes Programas no HCPA visa a melhoria deste processo, tornando o acesso a estes mais claro, definido e padronizado, de acordo com as resoluções vigentes, boas práticas clínicas e logística interna do HCPA, incluindo os

padrões internacionais da certificação internacional *Joint Commission International* (JCI).

6.3 Objetivo Específico 3: Avaliar alguns modelos de protocolos, fluxos e materiais informativos publicizados para sugerir o aprimoramento da prática e da condução de Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo no HCPA assim como nas demais instituições de saúde do Brasil

Ao realizar pesquisa *online* sobre fluxos para a condução dos Programas de Acesso Expandido, Uso compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo, verificou-se que poucos são publicados e encontram-se disponibilizados *online*. De acordo com o “Tutorial para Submissão de Contratos em Pesquisa Clínica” do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, os Programas de Acesso Expandido e Uso Compassivo não requerem submissão e aprovação do CEP local, apenas a aprovação da ANVISA. Estes Programas exigem contrato entre as partes (instituição, investigador, patrocinador e interveniente) para condução dos mesmos naquela instituição. (HC, 1997)

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, atualmente, os Programas seguem os seguintes fluxos:

Os Programas de Acesso Expandido são avaliados pela Comissão de Medicamentos (COMEDI), a partir de documentação enviada pelo médico responsável ao e-mail compartilhado do setor. A solicitação para o Programa é discutida em reunião semanal, juntamente com outras solicitações para uso de novos tratamentos. São revisadas por meio da leitura de artigos que embasam cada solicitação, além da justificativa do médico solicitante, podendo este ser chamado pessoalmente para maiores esclarecimentos. Os membros da COMEDI discutem a indicação terapêutica embasada na literatura, os custos deste novo tratamento e do tratamento atualmente em uso para a instituição. É realizada uma discussão e avaliação sobre os benefícios e custos institucionais de cada nova solicitação. Com representantes médicos e farmacêuticos, a reunião se diferencia por contar com pontos de vista de diferentes áreas, tornando democrático o processo de discussão da liberação de novos medicamentos, sempre dentro das possibilidades de uma

instituição pública. Há a necessidade de contrato firmado entre as partes envolvidas – patrocinador, médico responsável, jurídico e interveniente (quando estão envolvidos recursos financeiros). O Programa também deveria ser incluído no antigo sistema interno WebGppg, para fins de logística institucional.

No que tange os Programas de Uso Compassivo, estes são avaliados pelo CEP e a documentação exigida é incluída no sistema Plataforma Brasil. Há a necessidade de contrato firmado entre as partes envolvidas – patrocinador, médico responsável e jurídico (na maioria dos casos não há recursos financeiros disponibilizados para estes Programas). Para fins de logística, o Programa também deveria ser incluído no então sistema interno WebGppg.

Por fim, os Programas de Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo geralmente estão previstos antes mesmo do início do estudo clínico que originará o Programa. No contrato do estudo clínico está previsto o fornecimento da medicação após o estudo, nos casos cabíveis, e há a assinatura entre as partes envolvidas – patrocinador, médico responsável, jurídico e interveniente. Alguns estudos clínicos, quando estão próximos de seu encerramento, firmam contrato específico para o fornecimento de medicamento.

No que se refere ao fluxo logístico na condução dos Programas observou-se que, após o término do estudo, os pacientes retornam ao ambulatório assistencial do HCPA, para consultas de rotina ou ao atendimento de origem quando são pacientes externos. No entanto, após a indicação médica para a continuidade do tratamento com a mesma terapia do estudo clínico, os pacientes se dirigem ao CPC para retirada do medicamento do Programa Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo junto a equipe que conduzia o projeto de Pesquisa Clínica.

Esse fluxo gera confusão entre os profissionais envolvidos e pacientes. Há uma intersecção entre pesquisa e assistência que confunde e causa fragilidade na compreensão das responsabilidades das partes envolvidas nos Programas (patrocinador, médico responsável e paciente).

Da mesma forma, o armazenamento da medicação dos Programas assistenciais no CPC e o envolvimento direto da equipe da Pesquisa Clínica com o paciente do Programa assistencial resultam em dificuldades na diferenciação entre os

Programas assistenciais e os projetos de Pesquisa Clínica, ou seja, entre paciente e participante de pesquisa.

É observada a necessidade de padronização da condução destes Programas, assim como a disseminação das definições destes aos profissionais e pacientes envolvidos.

6.3.1 Uso Assistencial Extraordinário

Como uma nova alternativa para o uso de tratamentos, procedimentos ou intervenções experimentais na assistência, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre desenvolveu o Uso Assistencial Extraordinário, que consiste em solicitação individual de tratamento não usualmente prescrito para a situação a que se pretende atender, como forma de última tentativa de tratamento para um paciente. Diferencia-se de um Programa de Uso Compassivo, uma vez que não se trata de um Programa, mas de uma solicitação individual, extraordinária, a ser analisada caso a caso pelo Comitê de Bioética Clínica da instituição.

6.4 Objetivo Geral: Propor fluxos e materiais informativos para orientar a prática e a condução de Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo, com base no marco regulatório, ético e na experiência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A partir da compilação dos dados obtidos através da revisão da literatura, das resoluções vigentes, dos fluxos atuais e da análise das respostas do questionário online, foi possível organizar materiais informativos a serem divulgados internamente e propor protocolos específicos para a condução dos Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo.

Acrescenta-se como sugestão de divulgação interna dos Programas, a disseminação de materiais informativos para os profissionais referentes as especificidades de cada um e também material de apoio com fluxos para a condução dos Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo no HCPA, tendo como base as resoluções pertinentes e logística interna do HCPA.

Como proposta para a condução de Programas de Acesso Expandido, é relevante manter a avaliação por parte da COMEDI, uma vez que o impacto logístico e estrutural com o tratamento experimental no uso assistencial precisa ser revisado. Além disso, a fim de definir precisamente as responsabilidades de cada parte, devido a fragilidade da Resolução atual vigente, o contrato entre as partes que desenvolverão o Programa deve ser firmado – patrocinador, médico responsável, instituição e interveniente (uma vez que recursos financeiros poderão ser envolvidos para os possíveis danos relacionados).

Para os Programas de Uso Compassivo, onde as solicitações são individuais e justifica-se para casos extremos, é sugerida a avaliação ética por parte do CEP em caráter emergencial. O contrato precisa ser firmado entre as partes (patrocinador, médico responsável e instituição). Para fins de logística, a COMEDI deve ser notificada sobre estes Programas. As avaliações, tanto ética quanto jurídica, precisam ter prioridades, uma vez que o tempo é um fator determinante para estes pacientes.

A avaliação dos Programas de Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo deve estar prevista antes mesmo do início do estudo clínico de origem do Programa. A COMEDI precisa ser notificada quando ao início do Programa, para fins de logística. O contrato do estudo clínico de origem deve conter como cláusula obrigatória o Programa de Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo e as responsabilidades das partes durante a condução do mesmo.

O cadastro dos Programas deve ser realizado através do sistema interno AGHUse Pesquisa, a fim de criar um controle institucional único para cada situação. A sugestão de documentação específica a ser submetida para cada Programa e, ainda, para o Uso Assistencial Extraordinário, está descrita nos modelos de declarações anexados a este projeto (Apêndices D, E e F)

Já para solicitação do Uso Assistencial Extraordinário sugere-se que a solicitação de consultoria para o mesmo seja realizada através do sistema AGHUse, para análise do Comitê de Bioética Clínica. Se envolvimento de medicamento, sugere-se também o cadastro no AGHUse Pesquisa para notificação da COMEDI, a partir de declaração específica. (Apêndice G)

Outra mudança a ser sugerida é a alteração no recebimento, armazenamento e dispensação do medicamento experimental. Este processo não deve permanecer

no CPC e começaria a fazer parte do fluxo da farmácia institucional. Para as medicações intravenosas, a Farmácia de Programas Especiais (FAPE) receberia as mesmas e estas seriam manipuladas pela CMIV (Central de Misturas Intravenosas), seguindo o fluxo institucional. Para os medicamentos orais, os mesmos seriam recebidos e dispensados pela FAPE.

Tendo em vista a compreensão jurídica contratual, foi realizada revisão de alguns contratos de Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo em desenvolvimento no HCPA, onde pôde-se observar as diferenças nas análises destes contratos, bem como o tempo de análise destes, que poderia ter sido resolvido de maneira mais ágil se houvesse uma padronização de cláusulas obrigatórias para cada Programa específico.

No âmbito jurídico foi possível verificar brechas na RDC Anvisa n. 38/2013 e divergências nos anexos da mesma. Para assegurar os direitos e deveres de cada parte envolvida na condução de cada Programa de acordo com suas particularidades, bem como assegurar a segurança do paciente que está em uso do tratamento disponibilizado pelo Programa, há necessidade de esclarecer em contrato as responsabilidades das partes. A necessidade de firmar contrato para cada Programa conduzido no HCPA foi definida como substancial.

Sugere-se um modelo de “*template*” para análise prévia antes mesmo do envio para os setores de análise jurídica, onde o médico responsável pelo recebimento dos contratos poderá realizar uma análise inicial, onde verificará se pontos essenciais estão contemplados no contrato, a fim de agilizar o tempo de análise contratual e reduzir variações, culminando na melhoria dos processos críticos (Apêndice H). Este “*template*” poderá ser disponibilizado na Intranet do HCPA.

7 PRODUTOS

7.1 Material Informativo

Para a disseminação das características distintas de cada Programa, assim como do Uso Assistencial Extraordinário, foram desenvolvidos materiais informativos para divulgação interna, a ser disponibilizado aos profissionais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre a partir do sistema Intranet, bem como através de material físico a ser divulgado para os profissionais nos serviços internos.

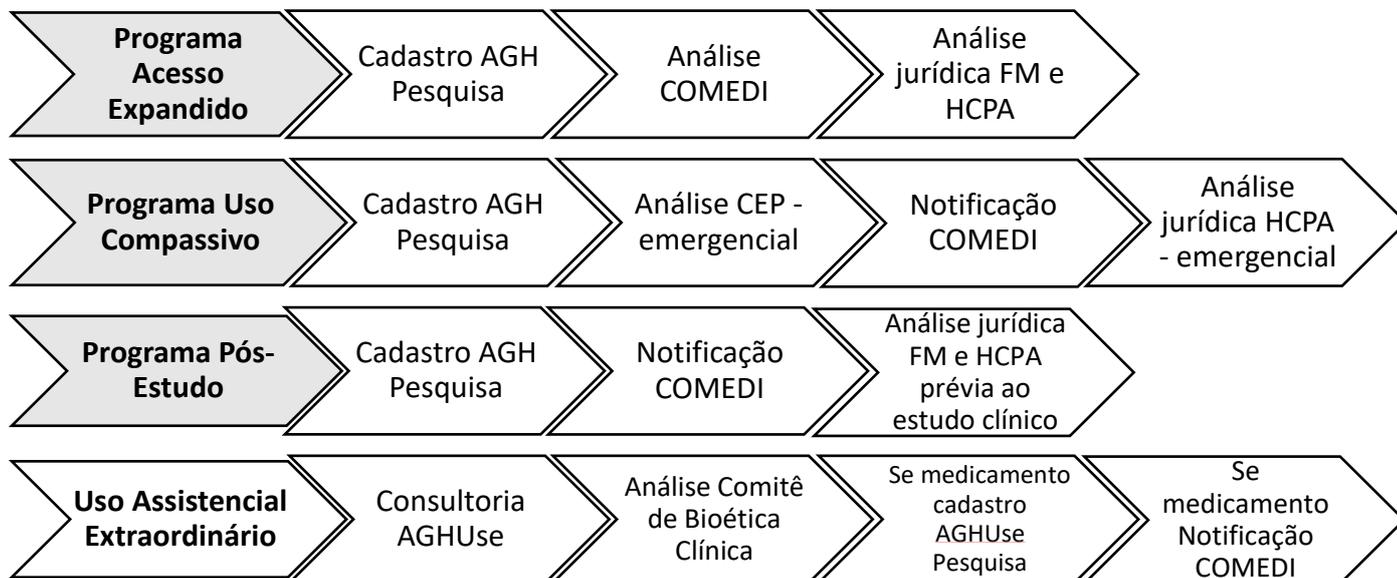
Como forma de divulgação visual, sugere-se a distribuição de material físico (Apêndice I) nas áreas onde encontram-se os profissionais envolvidos nos Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo no HCPA, como no Centro de Pesquisa Clínica, GPPG, CMIV, FAPE, Hospital Dia e ambulatórios assistenciais. Este material passaria pela análise e adequação institucional para divulgação do mesmo.

É também sugerida uma parceria com os profissionais do serviço de Coordenadoria de Comunicação para a elaboração de material interativo a ser disponibilizado através da Intranet, a fim de divulgar a diferença entre os Programas assistenciais e a Pesquisa Clínica para os profissionais envolvidos. Este material ficaria disponível no sistema interno do HCPA como material informativo.

7.2 Fluxos para a solicitação dos Programas

Como um dos produtos finais objetivados neste projeto, demonstra-se na Figura 3 a sugestão de setores do HCPA envolvidos na análise dos Programas, adicionalmente para o Uso Assistencial Extraordinário, bem como a logística prévia ao início de cada um destes.

Figura 3 - Fluxo para notificação e análise dos setores institucionais envolvidos



FONTE: Adaptação dos fluxos atuais HCPA

Para todos os Programas é necessário o cadastro através do sistema AGHUse Pesquisa. A partir deste cadastro o Programa receberá a numeração que irá identificá-lo internamente, para fins de controle, direcionamento às áreas responsáveis e logística institucional.

A partir do cadastro, o Programa de Acesso Expandido deverá ser analisado pela COMEDI e, em paralelo, o contrato deverá ser enviado para análise jurídica da Fundação Médica – uma vez que, mesmo que recursos financeiros não sejam inicialmente previstos, poderá ocorrer a necessidade de assistência financeira do patrocinador para casos de eventos adversos relacionados ao tratamento oferecido pelo Programa. Após análise inicial da FM, o contrato deverá ser encaminhado para o jurídico do HCPA.

Através do cadastro do Programa de Uso Compassivo a partir do AGHUse Pesquisa, o CEP irá analisar o Programa e a COMEDI será notificada do mesmo. O contrato será encaminhado, em paralelo, para análise em caráter emergencial do jurídico da instituição, devido à gravidade dos pacientes que necessitam do tratamento a partir deste Programa.

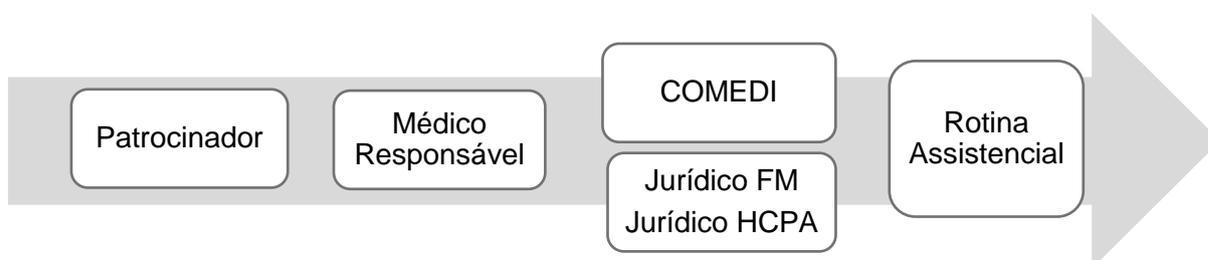
Para o Programa de Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo, este deverá ser incluído no sistema AGHUse Pesquisa para notificação da COMEDI, a fim de identificar o estudo clínico que o originou. O contrato deverá estar previamente aprovado, visto que deverá conter cláusulas que preveem este Programa no contrato do estudo clínico. Caso não previsto, um novo contrato deverá ser desenvolvido e analisado pelo jurídico da Fundação Médica e, posteriormente, pelo jurídico do HCPA.

Uma vez que o Uso Assistencial Extraordinário não trata-se de um Programa, não há necessidade de cadastro no sistema AGHUse Pesquisa, mas sim de solicitação de consultoria com o Comitê de Bioética Clínica, através do AGHUse – exceto para casos em que envolvam medicamentos, que também necessitará de notificação à COMEDI através do sistema AGHUse Pesquisa.

7.3 Programa de Acesso Expandido

Programa de disponibilização de medicamento novo, promissor, ainda sem registro na Anvisa ou não disponível comercialmente no país, que esteja em estudo de fase III em desenvolvimento ou concluído, destinado a um grupo de pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados. (ANVISA, 2013)

Figura 4 - Fluxo para a solicitação e passo a passo para a condução do Programa de Acesso Expandido



Patrocinador	<ul style="list-style-type: none"> • Patrocinador enviará convite ao médico responsável para participar do Programa • O patrocinador encaminhará os documentos requeridos pela Anvisa para preenchimento e assinatura do médico responsável • Após recebimento dos documentos, o patrocinador encaminhará a solicitação de anuência do Programa à Anvisa
Médico Responsável	<ul style="list-style-type: none"> • Em paralelo ao processo de análise pela Anvisa, o médico responsável cadastrará o Programa no HCPA através do sistema AGHUse Pesquisa
COMEDI	<ul style="list-style-type: none"> • Será realizada análise da documentação enviada para o Programa pela COMEDI • O Programa receberá parecer da COMEDI através do sistema AGHUse Pesquisa
Documentação Obrigatória	<ul style="list-style-type: none"> • Declaração padrão de solicitação – Apêndice D • Protocolo do Programa • Modelo do "Termo de Informação e Adesão do paciente" fornecido pelo patrocinador • Aprovação da Anvisa fornecida pelo patrocinador
Jurídico FM Jurídico HCPA	<ul style="list-style-type: none"> • Com o número AGHUse Pesquisa, o contrato deverá ser enviado para análise inicial do jurídico da FM e, posteriormente, para o jurídico HCPA
Rotina Assistencial: Atendimento ambulatorial / internação	<ul style="list-style-type: none"> • Os pacientes que participam do Programa serão atendidos no ambulatório do HCPA, durante as consultas assistenciais de rotina – para pacientes internados, a intervenção será realizada durante o período da internação • Poderão ser atendidos pelo médico responsável ou assistente • Os eventos adversos identificados como possivelmente relacionados ao tratamento do Programa devem ser notificados ao médico responsável, que posteriormente notificará ao patrocinador através de planilha padrão – Apêndice A

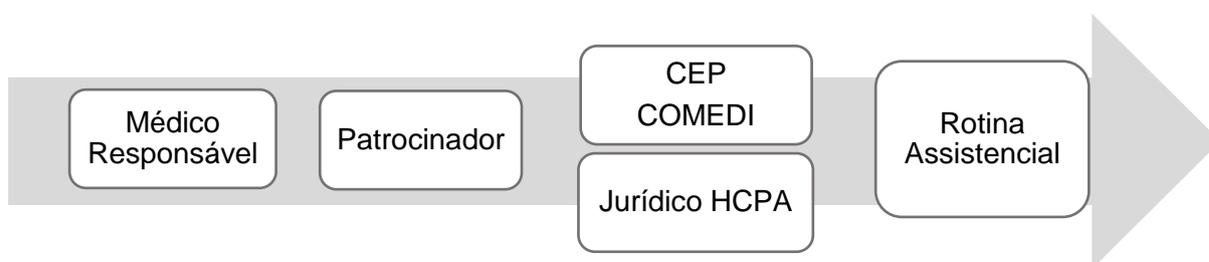
<p style="text-align: center;">Rotina Assistencial: Recebimento e Armazenamento do Medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O recebimento do medicamento será na Farmácia de Programas Especiais do HCPA – FAPE • Controle de recebimento, armazenamento e dispensação do medicamento seguirá o fluxo de rotina da farmácia • O médico responsável pelo Programa intermediará junto ao patrocinador as solicitações de medicamentos para os pacientes do Programa, a fim de evitar a interrupção precoce do tratamento por falta de medicamento
<p style="text-align: center;">Rotina Assistencial – Dispensação e Administração do Medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Os pacientes deverão comparecer para retirada da medicação via oral com prescrição médica padrão assistencial, gerada pelo sistema AGHUse, contendo: Prontuário e nome do paciente; Nome do médico responsável; Nome do Programa e número do cadastro no AGHUse Pesquisa; Medicação; Indicação; Dose; Posologia; Retorno; Assinatura e carimbo do médico responsável ou assistente solicitante • Quando medicamento IV, a administração da medicação ocorrerá no “Hospital Dia”, de acordo com o protocolo do Programa e a agenda do serviço – para pacientes internados, a medicação será administrada durante o período da internação <ul style="list-style-type: none"> - O preparo da medicação IV ocorrerá na CMIV, seguindo o fluxo da rotina do serviço para preparo de medicação - Os pacientes deverão comparecer para infusão da medicação na data previamente agendada, de acordo com a rotina assistencial, com a prescrição médica padrão assistencial, gerada pelo sistema AGHUse, contendo: Prontuário e nome do paciente; Nome do médico responsável; Nome do Programa e número do cadastro no AGHUse Pesquisa; Medicação; Dose; Posologia; Retorno; Assinatura e carimbo do médico responsável ou assistente solicitante

FONTE: Adaptação do fluxo atual HCPA

7.4 Programa de Uso Compassivo

Disponibilização de medicamento novo promissor, para uso pessoal de pacientes e não participantes de Programa de Acesso Expandido ou de Pesquisa Clínica, ainda sem registro na Anvisa, que esteja em processo de desenvolvimento clínico, destinado a pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país. (ANVISA, 2013)

Figura 5 - Fluxo para a solicitação e passo a passo para a condução do Programa de Uso Compassivo



Médico Responsável	<ul style="list-style-type: none"> Médico solicitará ao patrocinador o medicamento experimental através do Programa, para uso individual do paciente
Patrocinador	<ul style="list-style-type: none"> O patrocinador encaminhará os documentos requeridos pela Anvisa para preenchimento e assinatura do médico responsável Após recebimento dos documentos, o patrocinador encaminhará solicitação de autorização para participação do paciente no Programa à Anvisa
CEP COMEDI	<ul style="list-style-type: none"> Em paralelo à análise da Anvisa, o médico responsável cadastrará o Programa no HCPA através do sistema AGHUse Pesquisa Será realizada análise da documentação enviada para o Programa pelo CEP em caráter de urgência A COMEDI será notificada sobre o Programa através do sistema AGHUse Pesquisa O Programa receberá parecer do CEP através do sistema AGHUse Pesquisa

<p>Documentação Obrigatória</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Declaração padrão de solicitação – Apêndice E • Protocolo ou publicações da medicação com evidência para casos como o paciente • Modelo do "Termo de Informação e Adesão do paciente" fornecido pelo patrocinador • Aprovação da Anvisa fornecida pelo patrocinador
<p>Jurídico HCPA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Com o número AGHUse Pesquisa, o contrato deverá ser enviado para análise inicial do jurídico do HCPA em caráter emergencial
<p>Rotina Assistencial – Atendimento ambulatorial / internação</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Os pacientes que participam do Programa serão atendidos no ambulatório do HCPA, durante as consultas assistenciais de rotina – para pacientes internados, a intervenção será realizada durante o período da internação • Poderão ser atendidos pelo médico responsável ou assistente • Os eventos adversos identificados como possivelmente relacionados ao tratamento do Programa devem ser notificados ao médico responsável, que posteriormente notificará ao patrocinador através de planilha padrão – Apêndice A
<p>Rotina Assistencial: Recebimento e Armazenamento do Medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O recebimento do medicamento será na Farmácia de Programas Especiais do HCPA – FAPE • Controle de recebimento, armazenamento e dispensação do medicamento seguirá o fluxo de rotina da farmácia • O médico responsável pelo Programa intermediará junto ao patrocinador as solicitações de medicamentos para os pacientes do Programa, a fim de evitar a interrupção precoce do tratamento por falta de medicamento
<p>Rotina Assistencial: Dispensação e Administração do Medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Os pacientes deverão comparecer para retirada da medicação via oral com prescrição médica padrão assistencial, gerada pelo sistema AGHUse, contendo: Prontuário e nome do paciente; Nome do médico responsável; Nome do Programa e número do cadastro no AGHUse Pesquisa; Medicação;

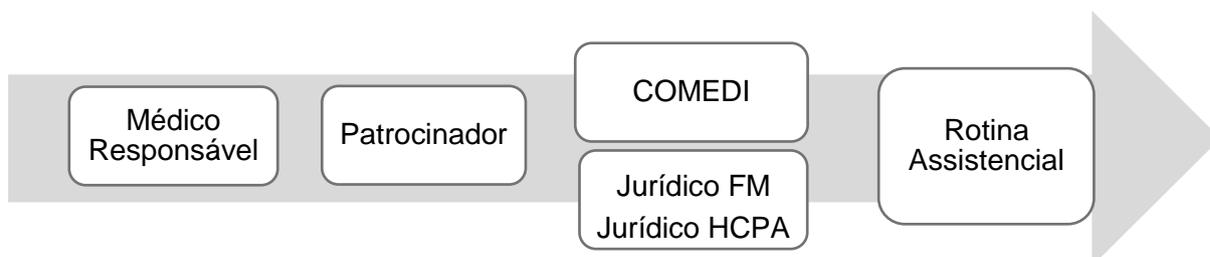
	<p>Indicação; Dose; Posologia; Retorno; Assinatura e carimbo do médico responsável ou assistente solicitante</p> <ul style="list-style-type: none"> Quando medicamento IV, a administração da medicação ocorrerá no “Hospital Dia”, de acordo com o protocolo do Programa e a agenda do serviço – para pacientes internados, a intervenção será realizada durante o período da internação <p>- O preparo da medicação IV ocorrerá na CMIV, seguindo o fluxo da rotina do serviço para preparo de medicação</p> <p>- Os pacientes deverão comparecer para infusão da medicação na data previamente agendada, de acordo com a rotina assistencial, com a prescrição médica padrão assistencial, gerada pelo sistema AGHUse, contendo: Prontuário e nome do paciente; Nome do médico responsável; Nome do Programa e número do cadastro no AGHUse Pesquisa; Medicação; Dose; Posologia; Retorno; Assinatura e carimbo do médico responsável ou assistente solicitante</p>
--	---

FONTE: Adaptação do fluxo atual HCPA

7.5 Programa de Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo

Disponibilização gratuita de medicamento aos sujeitos de pesquisa, aplicável nos casos de encerramento do estudo ou quando finalizada sua participação. (ANVISA, 2013)

Figura 6 – Fluxo para a solicitação e passo a passo para a condução do Programa de Fornecimento de medicamento Pós-Estudo



<p>Médico Responsável</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Após término da participação ou fim do estudo clínico, se comprovado benefício do tratamento ao participante, o investigador principal solicitará ao patrocinador a continuidade do fornecimento do tratamento em investigação • Através do sistema AGHUse Pesquisa, o médico responsável deverá anexar declaração específica – Apêndice F – para notificação do Programa à COMEDI
<p>Patrocinador</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O patrocinador fornecerá o tratamento para continuidade do tratamento do paciente após o estudo clínico
<p>COMEDI</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O Programa deverá receber parecer de ciência da COMEDI através do sistema AGHUse Pesquisa
<p>Jurídico FM Jurídico HCPA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O fornecimento de medicamento após estudo clínico deverá estar previsto em contrato antes do início do mesmo • Se não previsto, deverá ser firmado contrato específico para o fornecimento após o estudo, com definição das responsabilidades das partes • O contrato deverá ser analisado pela FM e, posteriormente, pelo jurídico HCPA
<p>Rotina Assistencial: Atendimento ambulatorial</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Os pacientes que participam do Programa serão atendidos no ambulatório de origem - onde eram atendidos antes da sua participação no estudo clínico - para as consultas assistenciais de rotina • Poderão ser atendidos pelo médico responsável ou assistente • Os eventos adversos identificados como possivelmente relacionados ao tratamento do Programa devem ser notificados ao médico responsável, que posteriormente notificará ao patrocinador através de planilha padrão – Apêndice A
<p>Rotina Assistencial: Recebimento e Armazenamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O recebimento do medicamento será na FAPE

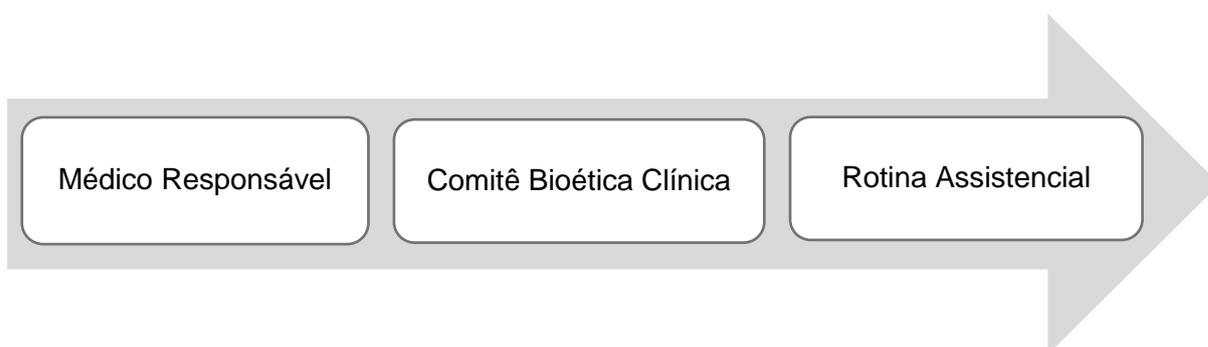
<p>do Medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Controle de recebimento, armazenamento e dispensação do medicamento seguirá o fluxo de rotina da farmácia • O médico responsável pelo Programa intermediará junto ao patrocinador as solicitações de medicamentos para os pacientes do Programa, a fim de evitar a interrupção precoce do tratamento por falta de medicamento
<p>Rotina Assistencial – Dispensação e Administração do Medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Os pacientes deverão comparecer para retirada da medicação via oral com prescrição médica padrão assistencial, gerada pelo sistema AGHUse, contendo: Prontuário e nome do paciente; Nome do médico responsável; Nome do Programa e número do cadastro no AGHUse Pesquisa; Medicação; Indicação; Dose; Posologia; Retorno; Assinatura e carimbo do médico responsável ou assistente solicitante <ul style="list-style-type: none"> - Quando se tratar de paciente referenciado, o paciente deverá trazer prescrição do médico assistente – consultório / ambulatório de origem – com as informações acima descritas, para retirada do medicamento na FAPE • Quando medicamento IV, a administração da medicação ocorrerá no “Hospital Dia”, de acordo com o protocolo do Programa e a agenda do serviço <ul style="list-style-type: none"> - O preparo da medicação IV ocorrerá na CMIV, seguindo o fluxo da rotina do serviço para preparo de medicação - Os pacientes deverão comparecer para infusão da medicação na data previamente agendada, de acordo com a rotina assistencial, com a prescrição médica padrão assistencial, gerada pelo sistema AGHUse, contendo: Prontuário e nome do paciente; Nome do médico responsável; Nome do Programa e número do cadastro no AGHUse Pesquisa; Medicação; Dose; Posologia; Retorno; Assinatura e carimbo do médico responsável ou assistente solicitante

FONTE: Adaptação do fluxo atual HCPA

7.6 Uso Assistencial Extraordinário

Consiste em solicitação individual, de tratamento não usualmente prescrito para a situação a que se pretende atender, como forma de última tentativa de tratamento para um paciente. Não se trata de um Programa regulamentado, mas de uma solicitação institucional, extraordinária, a ser analisada caso a caso pelo Comitê de Bioética Clínica da instituição.

Figura 7 – Fluxo para a solicitação e passo a passo para a condução do Uso Assistencial Extraordinário



Médico Responsável	<ul style="list-style-type: none"> • Médico responsável solicitará consultoria ao Comitê de Bioética Clínica através do AGHUse • Se uso de medicamento, deverá ser encaminhada notificação, através do AGHUse Pesquisa em declaração específica – Apêndice G – para COMEDI
Comitê de Bioética Clínica e COMEDI (se medicamento)	<ul style="list-style-type: none"> • Haverá agendamento de consultoria com o Comitê de Bioética Clínica para discussão do caso • O uso extraordinário receberá parecer do Comitê de Bioética Clínica através do sistema AGHUse • Se uso de medicamento, a COMEDI receberá notificação para fins de logística institucional
Rotina Assistencial: Atendimento ambulatorial / internação	<ul style="list-style-type: none"> • O paciente será atendido no ambulatório do HCPA, durante as consultas assistenciais de rotina – para pacientes internados, a intervenção será realizada durante o período da internação

<p>Rotina Assistencial: Recebimento e Armazenamento do Medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se intervenção medicamentosa, o controle de recebimento, armazenamento e dispensação do medicamento seguirá o fluxo de rotina da FAPE
<p>Rotina Assistencial: Dispensação e Administração do Medicamento / Intervenção</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O paciente receberá a intervenção conforme rotina assistencial do HCPA – ambulatorial ou durante internação

FONTE: Adaptação do fluxo atual HCPA

Para que a logística de solicitação e condução dos Programas e do Uso Assistencial Extraordinário faça parte da rotina institucional, assim como para assegurar a qualidade do processo, sugere-se que cada um destes fluxos esteja disponibilizado no site do HCPA como forma de Procedimento Operacional Padrão (POP)⁷.

A fim de destacar as alterações propostas nos fluxos - tanto para solicitação, disseminação, quanto para a condução dos Programas - bem como na divulgação do Uso Assistencial Extraordinário, segue principais pontos:

- Declaração e documentação específicas e padronizadas por Programa;
- Cadastro dos Programas no AGHUse Pesquisa;
- Notificação à COMEDI de todos os Programas;
- *Template* prévio à análise jurídica;
- Envolvimento da FAPE na condução dos Programas;
- Planilha institucional e padronizada para a notificação de Eventos Adversos ao patrocinador;
- Divulgação do Uso Assistencial Extraordinário.

⁷ O POP tem como objetivo manter o processo em funcionamento por meio da padronização e minimização de desvios na execução da atividade, ou seja, ele busca assegurar que as ações tomadas para a garantia da qualidade sejam padronizadas e executadas conforme o planejado. (GOUREVITCH, P.; MORRIS, E. 2008)

8 APLICABILIDADE DO PRODUTO

O produto final sugerido, bem como os instrumentos e ferramentas apresentados durante o desenvolvimento deste projeto podem ser utilizados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, bem como em demais instituições de saúde que conduzem os Programas apresentados. Todo o material apresentado pode ser adaptado de acordo com a prática local requerida.

Como perspectivas para continuidade deste projeto, espera-se a publicação de dois artigos em revistas indexadas, visando:

- a) Auxílio para profissionais e instituições na compreensão e importância da condução padronizada dos Programas;
- b) Divulgação da necessidade de revisão das resoluções e normas que regem os Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo.

Ainda, como fator prioritário, será encaminhado formalmente este projeto ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação para dar seguimento à análise do mesmo pelos setores responsáveis, a fim de revisão e aprimoramento para, posteriormente, utilização destes materiais e fluxos propostos como padrão institucional.

9 INSERÇÃO SOCIAL

A viabilidade do uso de medicamentos experimentais por pacientes impossibilitados de participar de estudos clínicos ou após a participação nestes é uma alternativa terapêutica, por vezes única, através dos Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo. A iniciativa para o Uso Assistencial Extraordinário amplia novas opções de terapias para pacientes sem tratamento convencional disponível.

A padronização do fluxo para condução destes Programas na instituição proporcionará agilidade no processo de análise e redução de tempo para o início destes Programas, o que impactará na resposta ao tratamento oferecido aos pacientes que possam se beneficiar do medicamento experimental.

10 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A proposta de fluxos padronizados para a condução dos Programas assistenciais de Acesso expandido, Uso compassivo, Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo e, ainda, do Uso Assistencial Extraordinário, visa auxiliar na melhor compreensão destes pelos profissionais e serviços envolvidos.

Ter a oportunidade de conhecer a nova alternativa institucional, o Uso Assistencial Extraordinário, além de revisar as características dos Programas assistenciais com medicamentos experimentais, no âmbito global e detalhado, permitiu refletir sobre instrumentos para auxiliar na condução dos Programas assistenciais estudados, tornando o processo definido e padronizado.

A partir dos resultados do questionário *online* pode-se determinar as principais causas impactantes no processo, que causam divergências e confusões no entendimento dos Programas e na condução dos mesmos. Neste projeto foi possível verificar que as soluções sugeridas a partir dos problemas identificados podem aperfeiçoar a condução destes Programas no Hospital de Clínica de Porto Alegre, bem como ser aplicável a demais instituições de saúde.

Como limitação deste projeto devido ao tempo para conclusão do mesmo, não foi realizada mais detalhadamente a avaliação dos Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo em desenvolvimento no HCPA: as áreas de atuação, os serviços envolvidos, assim como o processo de cadastro, avaliação e condução destes. A partir destes dados coletados seria possível definir e possivelmente confirmar as diferenças no processo dentre os mesmos Programas.

Também seria relevante a realização de um projeto piloto para aplicação dos fluxos propostos para os Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo, Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo e ainda, para o Uso Assistencial Extraordinário, a serem conduzidos no HCPA, a fim de verificar possíveis melhorias e sugerir então fluxos definitivos para o HCPA e até mesmo para outras instituições que desenvolvem os Programas – assim como propagar um novo modelo de acesso a novas terapias a partir do Uso Assistencial Extraordinário.

Espera-se com este trabalho, portanto, contribuir positivamente na divulgação das especificidades e no aperfeiçoamento da condução dos Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo, Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo, assim como divulgar uma nova maneira de expandir o acesso a tratamentos através do Uso Assistencial Extraordinário no HCPA e demais instituições de saúde, padronizando o processo com a implementação dos materiais e fluxos propostos.

REFERÊNCIAS

ABRACRO. Associação Brasileira de Organizações Representativas de Pesquisas de Clínica. **Garantia de acesso a medicamentos pós-estudos clínicos**. Rio de Janeiro, 2011.

ABRACRO. Associação Brasileira de Organizações Representativas de Pesquisas de Clínica. **O que é pesquisa clínica?** Disponível em: <www.abracro.org.br/pt-br/pesquisa-clinica/pesquisa-clinica-o-que-e>. Acesso em: 22 abr. 2018.

ANVISA. Agência de Vigilância Sanitária. **Anvisa divulga perfil de pesquisa clínica de medicamentos no Brasil**. 2011. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2011/08/anvisa-divulga-perfil-de-pesquisa-clinica-de-medicamentos-no-brasil>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

ANVISA. Agência de Vigilância Sanitária. **Manual para submissão de programa de uso compassivo e acesso expandido**. Brasília, 2016.

ANVISA. Agência de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC n. 10**, de 20 de fevereiro de 2015b. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil. Disponível em: <www.bibliofarma.com/rdc-n-10-de-20-fevereiro-de-2015>. Acesso em: 21 abr. 2018.

ANVISA. Agência de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC n. 38**, de 12 de agosto de 2013. Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html>. Acesso em: 21 abr. 2018.

ANVISA. Agência de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC n. 9**, de 20 de fevereiro de 2015a. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Disponível em: <www.abiquifi.org.br/legislacoes/do/do2015/>. Acesso em: 21 abr. 2018.

BARBOSA, D. Importância da pesquisa clínica para a prática na área de saúde. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 23, n. 1, p. vii, 2010.

BORYSOWSKI, J.; EHNI, H. J.; GÓRSKI, A. Ethics review in compassionate use. **BMC Medicine**, v. 15, 2017. Disponível em: <<http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0910-9>>. Acesso em: 25 abr. 2017.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. Trata de pesquisa e atualiza a resolução 196. **Diário Oficial da União**, n. 12, seção 1, p. 59, 2013. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

BRASIL. Constituição (1988). **Constituição da República Federativa do Brasil**. 1988. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicaocompilado.htm>. Acesso em: 25 abr. 2017.

BRASIL. Lei n. 10.406, de 10 de janeiro de 2002. Institui o Código Civil. **Planalto**. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/2002/L10406.htm>. Acesso em: 22 nov. 2017.

BRASIL. Projeto de Lei do Senado n. 200, de 04 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre a pesquisa clínica. **Câmara dos Deputados**. <www.camara.gov.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=945942.pdf>. Acesso em: 21 abr. 2018.

BRASIL. Projeto de Lei n. 7082, de 15 de fevereiro de 2017. Dispõe sobre a pesquisa clínica com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Clínica com seres humanos. **Câmara dos Deputados**. Disponível em: <www.camara.gov.br/proposicoesWeb/prop_mostraringra;jsessionid=84E94E0B570CE1B5F714E718E4B62774.proposicoesweexterno2?condteor=1532638&filename=PL+7082/2017.pdf>. Acesso em: 21 abr. 2018.

CNS. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução n. 01**, de 13 de junho de 1988. Normas de Pesquisa em Saúde. Brasília: Diário Oficial da União, 1988.

CNS. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução n. 196**, de 10 de outubro de 1996. Diretrizes e Normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília: Diário Oficial da União, 1996. p. 21082-21085.

CNS. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução n. 251**, de 05 de agosto de 1997. Normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Brasília: Diário Oficial da União, 1997. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html>. Acesso em: 24 abr. 2017.

DAINESI, S. M.; GOLDBAUM, M. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 1, p. 2-6, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302012000100002&lng=pt&nrm=iso&tng=en>. Acesso em: 10 mar. 2018.

DOVAL, D. C.; SHIRALI, R.; SINHA, R. Post-trial access to treatment for patients participating in clinical trials. **Perspectives in Clinical Research**, v. 6, n. 2, p. 82-85, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25878952>http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4394585>. Acesso em: 25 abr. 2017.

FINKELSTEIN, P. E. Expanded access to investigational drugs: what physicians and the public need to know about FDA and corporate processes. **American Medical Association Journal of Ethics**, v. 17, p. 1142-1146, 2015.

GOLDIM, J. R. A avaliação do projeto de pesquisa: aspectos científicos, legais, regulatórios e éticos. **Revista do HCPA & Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, v. 26, n. 3, p. 83-86, 2006.

GOLDIM, J. R. A avaliação ética da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases da pesquisa. **Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, v. 27, n. 1, p. 66-73, 2007.

GOLDIM, J. R. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 23, n. 3, p. 198-206, 2008.

GOLDIM, J. R. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. In: ASCENSÃO, J. de O. (Coord.). **Estudos de Direito da Bioética**. Coimbra: Almedina, 2012. v. 4.

GOUREVITCH, Philip. MORRIS, Errol. **Procedimento operacional padrão: uma história de guerra**. São Paulo: Companhia das Letras, 2008.

GUIMARÃES, M. V.; FREIRE, J. E. da C.; MENEZES, L. M. B. de. Utilização de animais em pesquisas: breve revisão da legislação no Brasil. **Revista Bioética**, v. 24, n. 2, p. 217-224, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-80422016000200217&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 24 abr. 2017.

HC. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo **Tutorial para submissão de contratos em pesquisa clínica**. 1997. Disponível em: <http://www.hc.fm.usp.br/index.php?option=com_content&view=article&id=1136&Itemid=434>. Acesso em: 2 jan. 2017.

HOLBEIN, M. E. B. *et al.* Access to investigational drugs: FDA expanded access programs or “Right-to-Try” legislation? **Clinical and Translational Science**, v. 8, n. 5, p. 526-532, 2015.

ICH. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. **Guideline for good clinical practice E6(R1)**. London, 1996.

ICH. International Conference on Harmonisation. **Guideline for good clinical practice E6(R2)**. London: European Medicines Agency - EMA, 2016.

MOREIRA, W. B. Estudos sobre decisão terapêutica experimento clínico. In: MOREIRA, W. B. **Leitura Crítica de Artigos Científicos**. São Paulo: SBoc, 2012. p. 113-119. Disponível em: <http://www.sboc.org.br/app/webroot/leitura-critica/LEITURA-CRITICA_C8.pdf>. Acesso em: 24 abr. 2017.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas clínicas: documento das Américas. In: CONFERÊNCIA PAN-AMERICANA PARA HARMONIZAÇÃO DA REGULAMENTAÇÃO FARMACÊUTICA, 4., 2005, República Dominicana. **Anais...** República Dominicana: ANVISA, 2005. p. 88. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americanas.pdf>. Acesso em: 25 abr. 2017.

RAUS, K. An analysis of common ethical justifications for compassionate use programs for experimental drugs. **BMC Medical Ethics**, v. 17, n. 1, p. 60, 2016. Disponível em: <<http://bmcmethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-016-0145-x>>. Acesso em: 25 abr. 2017.

SANTOS, M. L.; GOIS, M. C. **Bioética**: algumas considerações acerca das questões éticas em pesquisas com seres humanos, v. 28, p. 107 a 133, 2007.

TOZER, T. N.; ROWLAND, M. **Introdução à Farmacocinética e à Farmacodinâmica**: As Bases Quantitativas da Terapia Farmacológica, p. 14-15, 2009.

WHO. World Health Organization. **Clinical trials**. 2016. Disponível em: <http://www.who.int/topics/clinical_trials/en/>. Acesso em: 30 set. 2016.

WMA. World Medical Association. **Declaration of Helsinki**: ethical principles for medical research involving human subjects. 2013. Disponível em: <<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>>. Acesso em: 25 abr. 2017.

ZUCCHETTI, C.; MORRONE, F. B. Perfil da pesquisa clínica no Brasil. **Revista HCPA**, v. 32, n. 3, p. 340-347, 2012.

APÉNDICES

APÊNDICE B – Questionário *online*: Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo



Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de medicamento pós-estudo

Prezado(a) Coordenador(a),

Estamos desenvolvendo um projeto que visa auxiliar na condução interna dos programas acima citados. Encaminhamos um breve questionário para seus apontamentos referentes a este tema. Ao responder o questionário você está concordando com a participação na pesquisa. As informações fornecidas não serão divulgadas e não implicam em nenhuma responsabilidade a você, sendo utilizadas somente para fins desta pesquisa.

Agradecemos a colaboração.

Você conhece a finalidade dos programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós estudo?

- Sim, todos
- Sim, alguns
- Não

Você participa da condução de programa de acesso expandido, uso compassivo ou fornecimento de medicamento pós estudo?

- Sim, todos
- Sim, alguns
- Sim, somente Acesso Expandido
- Sim, somente Uso Compassivo
- Sim, somente Fornecimento de medicamento pós-estudo
- Não

Se sua resposta na questão 2 foi “não”, ou seja, você não participa da condução de nenhum desses programas, sua participação nessa pesquisa está finalizada. Agradecemos muito a sua participação.

Se sua resposta foi positiva na questão 2, por gentileza, gostaríamos de solicitar suas respostas nas questões abaixo:

Acesso expandido: você conhece este programa de acesso a medicamento experimental, não disponível ainda comercialmente, que pode ser disponibilizado fora da pesquisa clínica?

- Sim
- Não

Uso compassivo: você conhece este programa individual de acesso a medicamento experimental, não disponível ainda comercialmente, que pode ser disponibilizado fora da pesquisa clínica?

- Sim
- Não

Fornecimento de medicamento pós estudo: você conhece este programa de continuidade de tratamento a participantes de pesquisa clínica, a critério médico, após o final de sua participação no estudo?

- Sim
- Não

Você encontra dificuldades na condução deste programa com que tens contato?

- Sim
 Não

Caso positivo, a(s) dificuldade(s) é(são):

- Falta de experiência pessoal nestes programas
 Falta de conhecimento pessoal nestes programas
 Resolução pertinente (RDC38/2013 ANVISA) confusa ou sucinta
 Percepção de confusão/falta de conhecimento dentre os envolvidos no programa (investigador, patrocinador e/ou instituição)
 Dificuldade e atraso na análise jurídica contratual
 Dificuldade e atraso na logística para o início do programa (devido a burocracia ou serviços e profissionais envolvidos)
 Outro:

Você acredita que protocolos e guias de orientação na condução destes programas poderiam melhorar a prática destes na instituição?

- Sim
 Não

Você acredita que instrumentos e ferramentas de educação destes programas poderiam melhorar a disseminação do conhecimento destes programas na instituição?

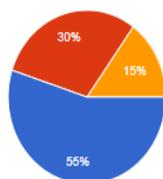
- Sim
 Não

Você possui dúvidas e/ou sugestões relacionadas a condução/prática destes programas?

Enviar

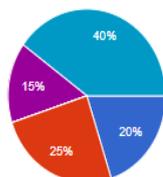
APÊNDICE C – Respostas do questionário *online*

Você conhece os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós estudo?



Sim, todos	11	55%
Sim, alguns	6	30%
Não	3	15%

Você participa da condução de programa de acesso expandido, uso compassivo ou fornecimento de medicamento pós estudo?

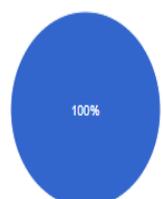


Sim, todos	4	20%
Sim, alguns	5	25%
Sim, somente Acesso Expandido	0	0%
Sim, somente Uso Compassivo	0	0%
Sim, somente Fornecimento de medicamento pós-estudo	3	15%
Não	8	40%

Se sua resposta na questão 2 foi “não”, ou seja, você não participa da condução de nenhum desses programas, sua participação nessa pesquisa está finalizada. Agradecemos muito a sua participação.

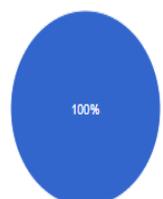
Ainda não há respostas para esta pergunta.

Acesso expandido: você conhece este programa de acesso a medicamento experimental, não disponível ainda comercialmente, que pode ser disponibilizado fora da pesquisa clínica?



Sim	12	100%
Não	0	0%

Uso compassivo: você conhece este programa individual de acesso a medicamento experimental, não disponível ainda comercialmente, que pode ser disponibilizado fora da pesquisa clínica?



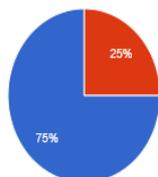
Sim	12	100%
Não	0	0%

Fornecimento de medicamento pós estudo: você conhece este programa de continuidade de tratamento a participantes de pesquisa clínica, a critério médico, após o final de sua participação no estudo?



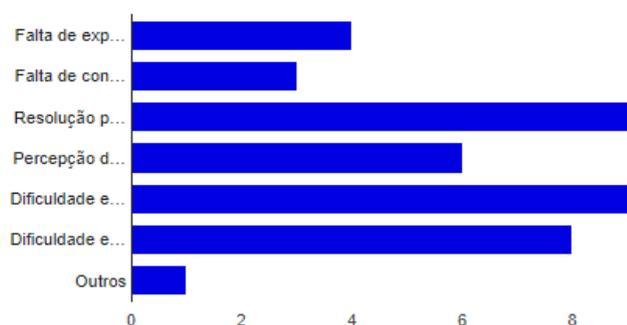
Sim	12	100%
Não	0	0%

Você encontra dificuldades na condução deste programa com que tens contato?



Sim	9	75%
Não	3	25%

Caso positivo, a(s) dificuldade(s) é(são):



Falta de experiência pessoal nestes programas	4	40%
Falta de conhecimento pessoal nestes programas	3	30%
Resolução pertinente (RDC38/2013 ANVISA) confusa ou sucinta	9	90%
Percepção de confusão/falta de conhecimento dentre os envolvidos no programa (investigador, patrocinador e/ou instituição)	6	60%
Dificuldade e atraso na análise jurídica contratual	9	90%
Dificuldade e atraso na logística para o início do programa (devido a burocracia ou serviços e profissionais envolvidos)	8	80%
Outros	1	10%

Você acredita que protocolos e guias de orientação na condução destes programas poderiam melhorar a prática destes na instituição?



Sim	12	100%
Não	0	0%

Você acredita que instrumentos e ferramentas de educação destes programas poderiam melhorar a disseminação do conhecimento destes programas na instituição?



Sim	12	100%
Não	0	0%

Você possui dúvidas e/ou sugestões relacionadas a condução/prática destes programas?

Não

não

Importante definir o que é responsabilidade da instituição e do pesquisador/equipe de pesquisa. Importante definir quem arcará com os custos do tratamento (além da medicação): patrocinador ou instituição.

A padronização do processo irá auxiliar, agilizar e facilitar a condução destes programas

Sugiro um e-book explicativo para divulgação

APÊNDICE D – Declaração para solicitação de autorização para o desenvolvimento de Programa de Acesso Expandido



HOSPITAL DE
CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS



Organization Accredited
by Joint Commission International



COMEDI

Programa de Acesso Expandido

SOLICITAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA DESENVOLVIMENTO DE PROGRAMA DE ACESSO EXPANDIDO

Encaminhamos para análise COMEDI os seguintes dados e documentos, referentes à solicitação supracitada:

1. Registro e comunicado especial específico do Programa na ANVISA (em anexo)
2. Protocolo do Programa (em anexo)
3. Modelo do “TERMO DE INFORMAÇÃO E ADESÃO DO PACIENTE” (em anexo)

4. Dados resumidos:

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão	Administração e tempo previsto do tratamento

- Descrição dos possíveis benefícios sobre as alternativas existentes disponibilizadas:

- Descrição dos recursos a serem providos pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre e necessários ao uso do medicamento:

- Número de pacientes previstos:

(Nome Médico Responsável)
(especialidade) CRM (xxx)

APÊNDICE E – Declaração para solicitação de autorização para o desenvolvimento de Programa de Uso Compassivo



HOSPITAL DE
CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS



Organization Accredited
by Joint Commission International



CEP

Programa de Uso Compassivo

SOLICITAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA DESENVOLVIMENTO DE PROGRAMA DE USO COMPASSIVO

Encaminhamos para análise CEP os seguintes dados e documentos, referentes à solicitação supracitada:

1. Registro do Programa na Anvisa e protocolo ou publicações da melhor evidência disponível sobre a conduta a ser adotada para casos como o do paciente em questão (em anexo)
2. Modelo do “TERMO DE INFORMAÇÃO E ADESÃO DO PACIENTE” (em anexo)
3. Dados resumidos:

Diagnóstico do paciente e tratamentos realizados	Justificativa para inclusão do paciente no Programa e impossibilidade de uso das alternativas existentes	Administração e tempo previsto do tratamento

- Descrição dos possíveis benefícios sobre as alternativas existentes disponibilizadas:

- Descrição dos recursos a serem providos pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre e necessários ao uso do medicamento:

(Nome Médico Responsável)
(especialidade) CRM (xxx)

Observação: A autorização (anuência) individual da Anvisa para uso compassivo ficará como pendência, até a mesma ser liberada e anexada ao projeto.

APÊNDICE F - Declaração para notificação de Programa de Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo



HOSPITAL DE
CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS



Organization Accredited
by Joint Commission International



COMEDI

Programa de Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo

NOTIFICAÇÃO DE FORNECIMENTO DE MEDICAMENTO PÓS-ESTUDO

Encaminhamos para notificação e para fins logísticos que os pacientes incluídos no projeto cadastrado com número prévio GPPG XX-XXXX receberão o tratamento em estudo a partir do Fornecimento Pós-Estudo, uma vez que a participação dos mesmos chegou ao fim ou o estudo encontra-se em fase final de desenvolvimento.

Como justificativa para a continuidade do tratamento, segue informações:

- Descrição dos benefícios apresentados durante o desenvolvimento do estudo clínico sobre as alternativas existentes disponibilizadas:

- Descrição dos recursos a serem providos pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre e necessários ao uso do medicamento:

- Número de pacientes neste Programa:

(Nome Médico Responsável)
(especialidade) CRM (xxx)

APÊNDICE G – Declaração para notificação de desenvolvimento de Uso Assistencial Extraordinário – quando uso de medicamento



HOSPITAL DE CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS



COMEDI

Uso Assistencial Extraordinário

NOTIFICAÇÃO DE USO ASSISTENCIAL EXTRAORDINÁRIO

Encaminhamos para ciência desta Comissão o desenvolvimento do Uso Assistencial Extraordinário do tratamento / intervenção _____ ao paciente _____, prontuário _____.

Diagnóstico do paciente e tratamentos realizados	Justificativa para inclusão do paciente e impossibilidade de uso das alternativas existentes	Administração e tempo previsto do tratamento / intervenção

- Motivo para solicitação do Uso Assistencial Extraordinário:

- Descrição dos recursos a serem providos pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre e necessários ao uso do tratamento / intervenção:

(Nome Médico Responsável)
(especialidade) CRM (xxx)

APÊNDICE H - Modelo de *template* prévio à análise jurídica



HOSPITAL DE
CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS



Organization Accredited
by Joint Commission International



Programa: _____

Patrocinador: _____ AGHUse Pesquisa: _____

Data Recebimento: _____ Médico Responsável: _____

CHECKLIST – ANÁLISE INICIAL DOS DADOS ESSENCIAIS

Item	Revisão centro	Retorno Patrocinador
Dados Instituição		
Dados Interviente		
Dados Médico Responsável		
Responsabilidades Instituição		
Responsabilidades Investigador		
Responsabilidades Patrocinador		
Assistência EA e EAS		
Foro		
Pagamento (se aplicável)		
Orçamento (se aplicável)		
Rubrica		

APÊNDICE I - Modelos de cartazes a serem divulgados nos setores do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Pesquisa Clínica em seres humanos	Programa de Fornecimento Medicamento Pós-Estudo	Programa de Acesso Expandido	Programa de Uso Compassivo	Uso Assistencial Extraordinário
Pesquisa Clínica	Programa assistencial	Programa assistencial	Programa assistencial	Solicitação individual
Grupos de pacientes selecionados	Pacientes que participaram de pesquisa clínica	Grupo de pacientes portadores de doenças graves e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país - não entraram no ensaio clínico por falta de acesso ou por não atenderem aos critérios de elegibilidade	Programa de uso individual para o paciente portador de doença grave e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país	Solicitação individual para paciente portador de doença grave e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país
Disponibilização gratuita de medicamento pelo patrocinador, durante estudo clínico – fase I, II, III ou IV	Disponibilização gratuita de medicamento pelo patrocinador, após encerramento do estudo ou quando finalizada participação do paciente no mesmo	Disponibilização de medicamento novo pelo patrocinador, que encontra-se no mínimo em estudo fase III	Disponibilização de medicamento novo pelo patrocinador, com evidência científica para a indicação solicitada ou em ensaio clínico em desenvolvimento em qualquer fase	Medicamento, produto, intervenção ou procedimento não usualmente prescrito para a situação, considerado pela equipe assistencial como último recurso disponível
Acompanhamento e procedimentos de acordo com protocolo específico, coleta e notificação de eventos adversos e eventos adversos graves (ao patrocinador e entidades regulatórias)	Acompanhamento e procedimentos de acordo com a rotina assistencial – coleta e notificação de eventos adversos e eventos adversos graves (ao patrocinador)	Acompanhamento e procedimentos de acordo com a rotina assistencial – coleta e notificação de eventos adversos e eventos adversos graves (ao patrocinador)	Acompanhamento e procedimentos de acordo com a rotina assistencial – coleta e notificação de eventos adversos e eventos adversos graves (ao patrocinador)	Acompanhamento e procedimentos de acordo com a rotina assistencial

MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS NA ASSISTÊNCIA

ACESSO EXPANDIDO

- Programa para grupo de pacientes sem possibilidade ou critérios para participar de estudo clínico
- Tratamento disponibilizado deve estar em estudo clínico pelo menos fase III
- Atendimento ambulatorial de rotina



FORNECIMENTO DE MEDICAMENTO PÓS- ESTUDO

- Programa para participantes de estudos clínicos após o final deste
- Fornecimento do medicamento que trouxe benefício durante sua participação no estudo clínico
- Atendimento ambulatorial de rotina



USO COMPASSIVO

- Programa para uso individual de paciente sem possibilidade ou critérios para participar de estudo clínico
- Tratamento disponibilizado pode estar em estudo clínico em qualquer fase
- Atendimento ambulatorial de rotina



USO ASSISTENCIAL EXTRAORDINÁRIO

- Solicitação de uso individual
- Tratamento não usualmente prescrito para a situação
- Atendimento ambulatorial de rotina

ANEXOS

ANEXO I – Parecer CREMERS



Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio Grande do Sul

Av. Princesa Isabel, 921 - Fone (51) 3219-7544 - 90620-001 - Porto Alegre - RS

www.cremers.org.br

Of.Diret./CGCT nº 4817/2016

Porto Alegre, 12 de maio de 2016.

Assunto: Protocolo 11389/2016.

Prezado Dr. José Roberto Goldim:

O Conselho Regional de Medicina do Rio Grande do Sul acusa o recebimento de seu questionamento sobre a “continuidade de tratamento e fornecimento pós-estudo de drogas em fase de investigação”. Mesmo sem dispor de todos os detalhes e informações necessárias para emitir um juízo definitivo, teríamos as seguintes considerações em uma análise genérica do questionamento apresentado:

Pacientes que tenham acompanhamento regular por seu médico assistente ou por equipe assistencial de instituição de saúde ao serem incluídos em uma pesquisa, não abdicam e tampouco perdem a relação assistencial com seus médicos. Durante o período da pesquisa ocorre uma atuação complementar dos investigadores que, no caso, testariam a efetividade de uma nova droga. Entretanto, o vínculo assistencial segue mantido com sua equipe de origem.

Ao final do estudo, havendo demonstração inequívoca dos benefícios da nova intervenção, é garantido aos voluntários da pesquisa que continuem a receber o referido tratamento. Este compromisso é assumido pelos patrocinadores e pela equipe de investigadores. Mas, considerando que este paciente já tinha uma equipe médica responsável, e os mesmos sentirem-se aptos a seguirem o tratamento deverão contar com o pleno apoio da equipe de pesquisa, incluindo a atuação sob forma de consultorias. Caso contrário, caberá aos patrocinadores e equipe de investigadores providenciar uma equipe assistencial para prosseguir no tratamento do paciente.

Por outro lado, considerando a hipótese de que os pacientes incluídos na referida pesquisa não estivessem vinculados previamente à equipe assistencial responsável por seu tratamento (p.ex.: casos novos de uma determinada doença), e verificando-se o benefício inequívoco da



Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio Grande do Sul

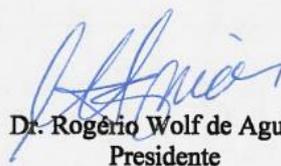
Av. Princesa Isabel, 921 - Fone (51) 3219-7544 - 90620-001 - Porto Alegre - RS

www.cremers.org.br

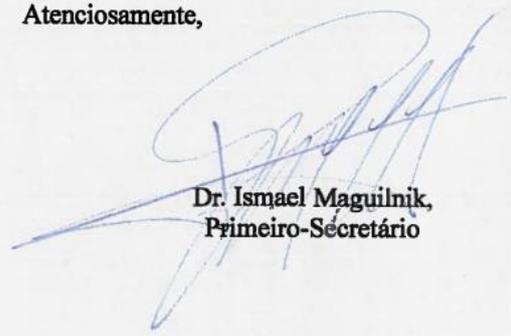
intervenção, aplica-se também o mesmo compromisso assistencial aos patrocinadores e equipe de investigadores. Cabe a estes, além do fornecimento gratuito do referido tratamento, providenciar uma equipe assistencial que ficará responsável a partir deste momento para dar continuidade ao tratamento, dispondo também de orientações e consultorias acerca da nova intervenção.

Conforme já referido, as respostas foram apresentadas em condições hipotéticas e de forma genérica. Esperamos que nossos esclarecimentos tenham sido suficientes para dirimir suas dúvidas no assunto.

Atenciosamente,



Dr. Rogério Wolf de Aguiar,
Presidente



Dr. Ismael Maguilnik,
Primeiro-Secretário

ANEXO II – Parecer de aprovação CEP-HCPA (Plataforma Brasil)

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ACESSO EXPANDIDO, USO COMPASSIVO E FORNECIMENTO DE MEDICAMENTO PÓS ESTUDO: PROPOSTAS DE PROTOCOLOS E GUIAS PRÁTICOS

Pesquisador: Márcia Santana Fernandes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 68439617.1.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.162.458

Apresentação do Projeto:

Os estudos clínicos promovem inovação no âmbito da saúde e podem proporcionar novos tratamentos e benefício a população. O uso de medicamentos experimentais na assistência é uma realidade e sua necessidade pode ser justificada pela continuidade do uso de drogas pelos participantes após o término dos estudos e também para possibilitar o uso assistencial de drogas que ainda estão sendo investigadas. Desde 2013 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) regulamenta os programas que garantem o acesso de pacientes a medicamentos ainda não disponíveis no mercado nacional, a Resolução 38/2013, unifica três distintos programas: acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. Objetivos: Propor protocolos para o desenvolvimento de distintos programas – acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós estudo – com base nas resoluções vigentes e Boas Práticas Clínicas no âmbito do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A Pesquisa Clínica é definida como “qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produto(s) e/ou identificar reações adversas ao produto(s) em investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia.”. O uso de medicamentos experimentais na assistência justifica-se em razão da necessidade de oferecer ao paciente-participantes a continuidade do uso de drogas após o

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Bom Fim

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 2.162.458

término dos estudos e também para possibilitar o uso assistencial de drogas que ainda estejam sendo investigadas por pacientes que não participam dos estudos. Os três programas mencionado pela RDC nº 38/2013 da ANVISA tratam de distintos programas de acesso a medicamentos experimentais para uso assistencial, por esta razão são necessárias definições conceituais específicas para as particularidades de cada programa para garantir o acesso ao paciente e a deliberação das responsabilidades específicas de cada uma das partes envolvidas na estrutura organizacional dos atores envolvidos – investigador, instituição e patrocinador. Para realizar o estudo do contexto brasileiro em Pesquisa Clínica serão realizadas pesquisas bibliográficas e questionários online a fim de verificar a necessidade de protocolos específicos para a condução dos programas citados. Protocolos serão elaborados com base na regulamentação nacional e encaminhados como sugestão de melhoria no processo interno HCPA.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Sugerir protocolos e guias específicos para orientar a condução dos programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós estudo, com base no marco regulatório, ético e na experiência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre na execução de Pesquisa Clínica.

Objetivos Específicos:

1. Revisar literatura, diretrizes, guias e resoluções que norteiam os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo no país;
2. Identificar as dificuldades enfrentadas pelos profissionais do Centro de Pesquisa Clínica do HCPA envolvidos na condução dos programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo através de um questionário online
3. Organizar e elaborar materiais didáticos para instrução, informação e educação para a organização e a condução dos programas em instituições de saúde que realizem Pesquisa Clínica;
4. Sugerir protocolos e guias para aprimorar a prática dos programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós estudo no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não se aplica

Benefícios: A reflexão sobre a definição conceitual dos programas de acesso expandido uso

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 2.162.458

compassivo e fornecimento de medicamento pós estudo é importante e necessária para nortear a prática e implementação dos mesmos nas instituições de saúde. Assim, a análise crítica dos padrões atuais em vigor, sejam técnicos, jurídicos ou éticos, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre na condução destes programas, poderá ser utilizada como

uma ferramenta inicial na elaboração de modelos objetivos, claros e específicos aos profissionais envolvidos nesses programas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto bem escrito. A sistematização do conteúdo será organizada com auxílio do Programa NVivo, versão 11, justificando a sugestão da criação de protocolos específicos para cada programa. A sugestão de protocolo será desenvolvida a partir de pesquisa a ser realizada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e na Fundação Médica do Rio Grande do Sul. Nesta pesquisa espera-se identificar e compreender o fluxo para o desenvolvimento dos três programas de referência - acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós estudo - que estejam publicizados pelos setores responsáveis. A pesquisa abrangerá os seguintes setores: Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG), Comissão de Medicamentos (COMEDI), Assessoria jurídica e Fundação Médica do Rio Grande do Sul. O material compilado e as sugestões de protocolos serão enviados ao final do estudo para análise do Comitê de Ética em Pesquisa e da Diretoria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da Fundação Médica do Rio Grande do Sul.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Solicita dispensa TCLE.

Recomendações:

Nada a recomendar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer 2.117.202 foram adequadamente respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 22/06/2017. Não apresenta novas pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (versão projeto de 22/06/2017 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

**UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL**



Continuação do Parecer: 2.162.458

Para que possa ser realizado o mesmo deve estar cadastrado no sistema WebGPPG em razão das questões logísticas e financeiras.

O projeto somente poderá ser iniciado após aprovação final da Comissão Científica, através do Sistema WebGPPG.

Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP.

A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_911466.pdf	22/06/2017 12:21:54		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Respostas_pendencias_CEP.PDF	22/06/2017 12:20:41	Camila da Silva Bender	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_mestrado_jun2017.docx	22/06/2017 12:19:43	Camila da Silva Bender	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Respostas_pendencias_CEP_editavel.docx	22/06/2017 12:19:21	Camila da Silva Bender	Aceito
Outros	Delegacao_atividades.pdf	15/05/2017 09:36:21	Camila da Silva Bender	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	15/05/2017 09:36:04	Camila da Silva Bender	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	02/05/2017 09:40:40	Camila da Silva Bender	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	02/05/2017 09:40:25	Camila da Silva Bender	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	02/05/2017 09:40:12	Camila da Silva Bender	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
 Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 2.162.458

Não

PORTO ALEGRE, 07 de Julho de 2017

Assinado por:
Marcia Mocellin Raymundo
(Coordenador)

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Bom Fim **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.edu.br

ANEXO III – Parecer de aprovação GPPG (WebGppg)

**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

COMISSÃO CIENTÍFICA

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

Projeto: 170494

Data da Versão do Projeto: 13/09/2017

Pesquisadores:

MARCIA SANTANA FERNANDES

Título: ACESSO EXPANDIDO, USO COMPASSIVO E FORNECIMENTO DE
MEDICAMENTO PÓS ESTUDO: PROPOSTAS DE PROTOCOLOS E GUIAS
PRÁTICOS
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 19 de setembro de 2017.

Prof. José Roberto Goldim
Coordenador CEP/HCPA