

13º Fórum de Ética em Pesquisa Clínica
17/08/2015
Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa

O 13º Fórum de Ética em Pesquisa Clínica foi realizado no Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa no dia 17 de agosto de 2015 e contou com cerca de 400 participantes representando quase 100 Comitês de Ética em Pesquisa Clínica (CEP), do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa Clínica (CONEP), pesquisadores, diretores médicos, associações de pacientes e outros profissionais da saúde ligados à pesquisa médica.

Na abertura, o Dr. João Massud Filho, Presidente da Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica (SBMF), ressaltou a importância deste evento, em sua 13ª edição, o desenvolvimento e captação de novas pesquisas clínicas em nosso país.

A Dra. Angela Kung, advogada especialista na área da saúde, moderou junto com o Dr. Massud a primeira conferência do dia. A Dra. Kung mencionou a importância da elaboração e aprovação de leis sobre pesquisa clínica, pois estas trazem segurança e conforto para patrocinadores, investigadores, entidades e pacientes, ao contrário da situação atual aonde existem apenas resoluções que só ilustram detalhes técnicos e que estão abaixo das leis e podem causar insegurança jurídica para todos os envolvidos.

A conferência de abertura foi brilhantemente proferida pela Senadora Ana Amélia de Lemos (PP-RS). A Senadora afirmou que o estado não pode tutelar as pessoas sobre temas como religião, educação, saúde e outros. Neste seu primeiro mandato, a Senadora, em compreensão da situação e resposta a uma carta recebida há 3 anos de um paciente com câncer de pulmão, da cidade de Ijuí, RS, solicitando ajuda para ter acesso a um medicamento ainda em estudo clínico, elaborou juntamente com 2 outros senadores (Waldemir Moka PMDB-MS e Walter Pinheiro PT-BA), um Projeto de Lei do Senado que dispõe sobre os princípios, diretrizes e regras para a condução de pesquisas clínicas em seres humanos por instituições públicas ou privadas e que tem por objetivo criar um marco regulatório para análise e registro de novos medicamentos. O PLS 200/2015 pretende desburocratizar o sistema e agilizar a liberação de novos testes, retirando o Brasil da posição incômoda de um dos países mais atrasados na aprovação nos protocolos de pesquisa clínica.

No caso brasileiro, a demora para a aprovação é de, pelo menos, um ano, podendo chegar a 18 meses, enquanto em outros países varia de um mês a, no máximo, seis meses. Em 2014, a Comissão de Assuntos Sociais (CAS) do Senado promoveu audiência pública para tratar do tema. Ali firmou-se o consenso de que havia lentidão nos procedimentos e o resultado foi a criação de grupos de trabalho para elaborar propostas de aperfeiçoamento desse sistema. Em 7 de abril de 2015, nasceu o PLS 200/2015, apresentado pelos 3 Senadores e agora irá percorrer as comissões necessárias para sua aprovação.

A apresentação de um projeto de lei é o passo inicial em busca do aprimoramento na legislação. No Senado, a proposta tramitou na Comissão de Constituição, Justiça e Cidadania (CCJ) determinando a sua constitucionalidade e dando segurança jurídica. Agora o projeto vai para a Comissão de Ciência, Tecnologia, Inovação, Comunicação e Informática (CCT) presidida pelo Senador Cristóvão Buarque e finalmente para a Comissão de Assuntos Sociais (CAS), com um relator diferente em cada comissão indicado pelo respectivo presidente. Depois segue para a aprovação do Senado e Câmara dos Deputados.

A Senadora destacou que todos os integrantes dos CEPs e da CONEP devem respeitar rigorosamente as regulamentações pois estão lidando com vidas humanas. É necessário o diálogo com todas as partes envolvidas para que o caminho seja bem pavimentado pela razoabilidade, lei, ética e bem-estar social.

A Senadora Ana Amélia finalizou com sua expressão de esperança que as próximas comissões não vetem o projeto e que o mesmo possa seguir para as aprovações necessárias.

O Sr. Antonio Britto, presidente da Interfarma, foi homenageado recebendo o título de membro Honorário da SBMF e na ocasião foi representado pelo Sr. Octavio Nunes, diretor de comunicação da Interfarma o qual agradeceu em nome da entidade e manifestou sua esperança na mudança do cenário da pesquisa clínica do Brasil, como afirma a carta de vários pesquisadores e entidades publicada recentemente nos principais jornais do país, revisitando o modelo e a burocracia enfrentada para se iniciar novas pesquisas no Brasil. O Dr. Nunes afirmou que é necessário se estabelecer o diálogo entre todos os envolvidos e que 2 monólogos não fazem um diálogo.

A sessão seguinte foi moderada pela Dra. Claudia Vasconcelos e pelo Dr. Jorge Venâncio, Coordenador da CONEP, o qual afirmou que a lista completa dos processos na entidade será publicada, indicando a data de entrada e de saída e quantos dias ficou em tramitação. Em 2015, o tempo médio está em 48 dias e não devemos levar em conta o tempo de preparação do dossiê pois este é diferente do tempo de regulação. A CONEP se esforça para dar o máximo de transparência nos quadros de datas.

Três novas resoluções estão sendo preparadas e estão planejadas para entrarem em vigência ainda este ano e devem ter impacto como o fim da dupla análise e a descentralização da análise de protocolos de nível elevado com harmonização do sistema.

Já foi concluído o Manual de Orientação sobre pendências de repetição em protocolos de pesquisa clínica com o objetivo de auxiliar pesquisadores e patrocinadores, diminuindo o tempo e retrabalho.

Vão existir materiais específicos, como por exemplo, sobre o uso de placebo.

O sistema da Plataforma Brasil versão 3.0 será implementado nos próximos dias e entre setembro e outubro de 2015 adicionada a área de eventos adversos sérios.

No próximo ano, serão implementadas as mudanças das novas resoluções nos fluxos e procedimentos.

Segundo o Dr. Venâncio, a CONEP tem procurado o diálogo mais amplo, sem recusar pedidos de audiência ou deixar de participar dos eventos aos quais recebem convites.

“Não é correto se usar argumentos contra os prazos de aprovação. A CONEP é o órgão mais eficiente do governo”, mencionou o Dr. Venâncio.

Desde 1996, quando a CONEP foi fundada pelo Dr. Jatene, as resoluções foram aperfeiçoadas sobre o sistema CEP/CONEP, com muito debate. O princípio número um é a defesa dos participantes em estudos clínicos.

A seguir o Dr. Freddy Eliaschevitz, do CPCLIN, lembrou que o estudo ISIS 2, sobre a atividade trombolítica em infarto agudo do miocárdio, teve seu início retardado em 9 meses por uma questão sobre o consentimento informado e posteriormente, calculou-se que este atraso pode ter resultado em cerca de 10.000 mortes. Portanto, a responsabilidade dos CEPs e da CONEP vai além do respeito e dignidade dos objetos de pesquisa e devemos proteger os participantes se inibir a realização de pesquisas éticas.

O impedimento à realização de pesquisas éticas, por regulamentação inadequada ou ineficiente é em si, antiética. Foi citado como exemplo, o atraso

considerável do início de uma pesquisa de diabetes e oftalmologia apenas pelo uso da palavra *sujeito* e não *voluntário* no consentimento informado.

Devido aos longos prazos de aprovação no Brasil (30 dias para CEPs e 60 dias para CONEP) em comparação com os prazos internacionais (máximo de 30 dias nos USA, Canada e Europa), o número de estudos no país decresceu imensamente. Além disso, nenhum projeto é aprovado no prazo regulamentar, muitas vezes levando mais do que 120 dias para aprovação, mas não é computado desta maneira pela CONEP pois o prazo é zerado a cada exigência feita. E ainda aqui os processos são avaliados múltiplas vezes pois passam pelo CEP do site no exterior, pelo CEP do coordenador, pela CONEP, pelo CEP local e por final, pela ANVISA.

O resultado é que temos no Brasil apenas 0.3% das pesquisas clínicas em andamento no mundo e sem perspectivas de reversão deste quadro a curto ou médio prazo.

Depois de 19 anos de criação do sistema CEP/CONEP, ainda não aprendemos a lidar com as pendências, a CONEP foi mantida como uma segunda instancia de revisão, sem a descentralização prometida.

O Dr. Fabio Franke, do CACON de Ijuí-RS, demonstrou que com o excesso de protocolos clínicos reprovados, mais os perdidos e os com pouco tempo de inclusão devido ao atraso regulatório, quem está tendo o maior prejuízo são os pacientes brasileiros, pois o grande futuro dos tratamentos oncológicos são drogas imunoterapicas e biológicas, como demonstrado no ASCO 2015, aos quais não temos acesso.

Em várias oportunidades de novos estudos multicêntricos, o Brasil não é cogitado devido ao longo período de aprovação regulatória. E caso consigamos estabelecer uma estrutura regulatória adequada, a CONEP daria conta de todos os pedidos ou as filas irão aumentar novamente e os prazos serão estendidos?

É necessário debater em sociedade para definirmos o que queremos para a pesquisa clinica no Brasil e tornar o país competitivo com forças e chances iguais aos outros países.

A presidente da Associação de Pacientes com mucopolisacaridose (MPS), Sra. Regina Próspero mostrou que o caminho até o diagnóstico é longo. “Famílias precisam vender tudo o que tem para poderem mudar-se do Brasil, e ter acesso a tratamentos oferecidos por protocolos clínicos em outros países, pois aqui não temos acesso a estes protocolos”.

Ela afirmou que a falta de diretrizes e de leis especificas para pesquisa e tratamento de doenças raras dificulta o acesso equitativo dos pacientes aos cuidados de saúde especializados. A rigidez de normas no que diz respeito ao acesso a novas drogas, incluindo a pesquisa clínica para medicamentos órfãos é um caos.

De dezembro de 2014 a março de 2015, sete multinacionais desistiram de realizar 16 estudos clínicos no Brasil em câncer, diabetes, doenças raras e esclerose múltipla, por demora regulatória (fonte Interfarma).

A lentidão na análise dos processos impede o cumprimento dos prazos internacionais. A razão é a exigência de avaliação dos projetos em duas ou até três instancias, como o comitê de ética da instituição de pesquisa, CONEP e ANVISA, enquanto em outros países ocorre apenas em duas instancias (comitê de ética e agencia regulatória entre 30 a 45 dias).

Em relação as vacinas, o representante do Instituto Butantã, Dr. Ricardo Palácios, definiu o atraso regulatório como o tempo que não se cumpre em relação a uma expectativa da sociedade.

As vacinas não são balas mágicas, mas quando estão prontas para uso na população, podem fazer parte do esforço para inverter o curso natural de uma epidemia.

Para que as vacinas estejam prontas, são necessários estudos clínicos em milhares de voluntários saudáveis e qualquer atraso no início do estudo pode custar muito caro no futuro.

A normatividade deve ser apropriada para reagir conforme os constantes desafios da ciência.

Na sessão que discutiu a autonomia dos CEPs e qual o caminho após 19 anos do sistema CEP/CONEP, o Dr. Nelson Ono, da Santa Casa de São Paulo, destacou que temos cerca de 700 CEPs no Brasil e que após a maioria ainda não tem a responsabilidade para julgar eles mesmos (os CEPs) os protocolos clínicos submetidos.

O Dr. Alfredo Mansur, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HCFMUSP, mencionou que foram avaliados 18.795 projetos em 19 anos. Com tempos de tramitação de mais de 4 semanas para 68% dos 704 projetos em 2014, 76% tiveram pendências com termo de consentimento, 33% com método, 9.5% com financiamento e 6.3% com questões sobre materiais.

O Dr. Mansur apontou que o caminho para melhorarmos o sistema de revisão e aprovação de protocolos clínicos no Brasil é a melhoria da qualidade dos pareceres, do tempo de tramitação para evitar atrasos e do diálogo entre os segmentos, bem como a qualificação de todos os seguimentos participantes, termos pesquisas específicas no ambiente de regulação ética (sistema CEP/CONEP) e discussão clara sobre perguntas tais como: “por que os tempos de avaliação pela CONEP registrados pelas instituições diferem dos tempos divulgados pela CONEP?”

Durante o debate entre os participantes do painel, foi mencionado que a resolução 196/96 melhorou muito o ambiente da pesquisa, porém desde então o sistema regulatório não mudou para adequar-se as necessidades atuais. E algumas perguntas foram colocadas, como:

Depois de quase 2 décadas de existência, é chegado o momento dos CEPs terem independência em seus pareceres e suas responsabilidades?

Qual foi a vantagem real do sistema duplo de avaliação ética?

Os sujeitos de pesquisa foram melhores protegidos? Quais as métricas que podem sustentar a resposta?

Em resposta a primeira pergunta, os palestrantes afirmam categoricamente que os CEPs estão plenamente capacitados para dar um parecer conclusivo sobre os projetos pois já analisaram milhares neste tempo e podemos fazer analogia com um filho que continua dialogando, mas não deve submissão aos pais.

Os CEPs estão inseridos há 19 anos em uma instituição e tem um modo de operar que foi elaborado e evoluiu neste tempo. Do ponto de vista científico e técnico, teriam como dar conta autonomamente. Administrativamente também não há problemas, pois todos tem respaldo das instituições nas quais estão inseridos.

Já sobre o quanto os sujeitos de pesquisa foram mais ou menos protegidos pelo sistema duplo de avaliação dos protocolos, todos concordam que este sistema não trouxe nenhuma proteção adicional. Porém, também foi bem lembrado que não temos métricas para medirmos este parâmetro ou mesmo quantos acidentes foram evitados. Se a tramitação em dupla instância for tomada como uma burocracia, podemos comparar que esta não aumenta a segurança nem previne a cobertura de mais pacientes.

A qualidade dos pareceres da CONEP tem relação com a formação e capacitação de seus membros? Como a CONEP assegura que seus membros sejam capacitados? Existe um controle de qualidade auditado?

Segundo o Dr. Venâncio, existe alta qualificação técnica dos membros como por exemplo os do Acre, Santa Catarina e Paraná, pois tem representação de entidades e de indígenas. As notas técnicas, pareceres do colegiado e do relator são avaliados em plenário, na razão de 3 a 5 por mês, pelos cerca de 60 membros. Na revisão final, a triagem é feita por assessores e os que tem algum problema em potencial, voltam para a câmara. Todos os pareceres para aprovação passam para leitura e revisão do presidente. Cerca de 10 a 15% dos pareceres retornam para a câmara com observações.

Todos estes passos da análise são efetuados sem qualquer participação do pesquisador responsável pelo protocolo

O debate interno traz ao CEP um conhecimento novo ou este fica na CONEP?

Novamente o Dr. Venâncio responde: “com a certificação dos CEPs, eles ficarão responsáveis pela decisão. A CONEP só irá fazer os julgamentos dos recursos e trará novos elementos para decidir se haverá aprovação ou não da pesquisa.

Dos CEPs atuais, quantos estão maduros para serem liberados?

Dr. Venâncio: “O diálogo com os CEPs cresce bastante. O sistema precisa ser coerente e harmônico. Um CEP certificado poderá apreciar em torno de 20 a 30 protocolos ao mês. Portanto, serão necessários cerca de 15 CEPs credenciados e estes poderão ser acrescidos se a demanda crescer. A capacidade de cada CEP será respeitada na acreditação.

A capacitação dos CEPs é uma questão fundamental. Vai haver um novo ciclo de capacitação após as novas resoluções, implantação da Plataforma Brasil e da certificação. Até março de 2016 deveremos ter a capacitação on-line”.

Porém, como observa o Dr. Ricardo Germano, existe uma diferença fundamental se criarmos um novo nível de avaliação entre os CEPs e a CONEP com os CEPs certificados.

Em todas as métricas, o Brasil perde números de estudos clínicos quando comparado ao resto do mundo. Como podemos justificar pareceres diferentes no mesmo protocolo (qualidade dos membros dos CEPs)?

De que maneira a CONEP e os CEPs vão colaborar para a qualidade do projeto de lei PLS 200/2015?

Dr. Venâncio: “este projeto ainda não é um Projeto de Lei e a CONEP vai participar de todo o processo de discussão nas audiências públicas e vamos apresentar os caminhos corretos”.

A Dra. Sarah Kiskaddon, representante da AARHPP, dos USA apresentou o modelo de acreditação de centros de pesquisa, que inclui a acreditação dos comitês de ética. Ela ressaltou que existem também creditações individuais para comitês de ética (cerca de 21 nos USA).

Como resultado do trabalho de acreditação, ela ressaltou que os tempos de revisão de protocolos clínicos pelos comitês de ética foram reduzidos de 29.8 para 21 dias e o número de dias desde a submissão inicial de um protocolo clínico até sua aprovação final caiu de 48.8 para 39 dias, os desvios de protocolo diminuíram significativamente e o número de indicações de falta de conformidade diminuiu.

Sua visão para os próximos 5 a 10 anos é de que a pesquisa clínica irá aumentar nos USA e internacionalmente; a acreditação de centros de pesquisa irá determinar os objetivos de performance; a maioria das organizações de pesquisa serão acreditadas pelo AARHPP e estas terão voz ativa na determinação de políticas públicas nas suas regiões.

O modelo brasileiro de acreditação foi demonstrado pela Dra. Gabriela Marodin da CONEP, aonde alguns CEPs passariam a realizar o papel da CONEP para protocolos de risco elevado.

A Secretaria Executiva da CONEP lançará chamada pública, contendo critérios de seleção e avaliação, de acordo com as necessidades identificadas pela CONEP, e respectivas especificidades regionais. Os CEPs credenciados no sistema CEP/CONEP poderão se candidatar ao processo de acreditação, de acordo com as especificações de cada chamada.

O número de CEPs selecionados para a fase de pré-acreditação estará definido na chamada pública. O CEP que tiver sua proposta selecionada passará por período de pré-acreditação. Nesta etapa o CEP terá suas atividades monitorada pela CONEP. O CEP não será certificado se não preencher os pré-requisitos estabelecidos nesta Resolução e na chamada pública vigente.

Concluído o período de pré-acreditação, o CEP que preencher os requisitos, segundo estabelecido pela CONEP, receberá o certificado de acreditação.

O Dr. Luiz Fernando Reis, do IEP, Sírío Libanês, ao falar sobre as dificuldades dos CEPs nos processos de acreditação, deixou claro que a mesma é um processo absoluto para a qualidade dos serviços prestados pela instituição.

A estratégia para um CEP operacionalmente eficiente inclui o apoio institucional mais a capacitação e a infraestrutura necessárias para o CEP, para a pesquisa e para o pesquisador.

“O processo de acreditação não deveria ser uma meta, mas sim uma consequência da qualidade de cada CEP. Os critérios podem mudar com o tempo, porém o foco deve permanecer na qualidade”.

Na discussão das apresentações, perguntou-se sobre o impacto da restrição de verbas do governo no processo de acreditação dos CEPs e a resposta foi que o budget já estaria alocado e não existirão cortes. Existem 31 assessores técnicos preparados para realizar a acreditação para a CONEP.

A AAHRPP usa doações ou verbas que são partes de estudos clínicos ou então de instituições interessadas, para realizar as acreditações.

Estão em discussão se existem diferenças entre os projetos apresentados por laboratórios nacionais ou multinacionais, para que seja revisto o conceito de risco elevado.

O conceito de risco elevado (ou não), poderia utilizar o modelo internacional que é aceito mundialmente.

Quando falamos em risco, devemos pensar nas questões técnico científicas e não em posições ideológicas. Risco deve ser comparado com benefício e ter um padrão uniforme para riscos minimamente aceitáveis.

Por que fazer nova análise na pré-acreditação? A retrospectiva de cada CEP será considerada bem como o treinamento prospectivo.

Por fim, o Dr. Gustavo Kesselring, Presidente da IFAPP, fez o fechamento do evento lembrando que iniciamos em 2002, 6 anos pós a RN196/96 e esta foi a 13ª edição.

Já tivemos a participação da AAHRPP, WMA (World Medical Association), OMS (Organização Mundial da Saúde), The Lancet, NIH (National Institute of Health dos USA) e da Pontifícia Academia do Vaticano.

A nível nacional, tivemos o DECIT (Ministério da Saúde), ANVISA, CONEP, BNDES, AMB (Associação Médica Brasileira), CFM (Conselho Federal de Farmácia) e CEPs de todo o Brasil, com cerca de 100 CEPs representados neste evento.

O valor da SBMF para a discussão neutra da Ética em Pesquisa clínica foi reconhecido e consagrado na Declaração de Helsink de 2013, na qual a proposta brasileira, feita pela SBMF adicionou um parágrafo a este documento, no artigo 12, no

qual menciona que a pesquisa com seres humanos só deve ser conduzida por indivíduos que tem qualificação, educação e treinamento ético e científico.

Existe a necessidade do avanço das leis que regulamentam a pesquisa clínica no Brasil, para que seja mais um marco regulatório e permita a equiparação do ambiente da pesquisa com outras economias importantes.

E finalmente, lembramos à todos a realização do ICPM 2016 em São Paulo no mês de abril, aonde esperamos a participação ativa de toda a comunidade de pesquisa clínica brasileira.