

Recomendação 01/2021

Ensaio clínico com medicamentos e vacinas candidatas contra a Covid-19: utilização ética de placebo, seu uso, justificativa e limites e direito ao acesso pós-estudo aos produtos que se mostrarem eficazes e seguros

Aborda aspectos éticos da utilização de placebo em ensaios clínicos com medicamentos e vacinas candidatas contra a COVID-19 e o direito ao acesso pós-estudo aos produtos que se mostrarem eficazes e seguros.

Enfatiza as indicações, a justificativa e os limites de braço placebo em ensaio clínico randomizado no enfrentamento da pandemia da COVID-19 no Brasil.

Utiliza a Resolução CNS/CONEP 466/2012, que normaliza as pesquisas que envolvem o ser humano no Brasil, em especial suas diretrizes relacionadas com o uso de placebo e o direito ao acesso pós-estudo em ensaio clínico de fase III

Inclui normas internacionais relacionadas à ética em pesquisa que envolvem o ser humano, especialmente diretrizes do CIOMS/OMS, da Associação Médica Mundial - Declaração de Helsinque e da UNAIDS/OMS.

Reforça a imprescindibilidade do SUS, incluindo a ANVISA e o Programa Nacional de Imunização e dos laboratórios públicos, na aprovação, produção, distribuição, aplicação e acompanhamento em longo prazo das vacinas e medicamentos aprovados, de modo emergencial e/ou definitivo;

Reforça as recomendações da SBB (Recomendação 01/2020), especialmente a necessidade de alocação de recursos adequados para o Sistema Único de Saúde, a proteção aos mais vulneráveis, o direito ao acesso ao melhor tratamento cientificamente comprovado para todas e todos pelo SUS e o uso igualitário das tecnologias em saúde, além de enfatizar o papel da ciência na decisão sobre acesso, e se contrapõe ao uso político nestas decisões.

Sociedade Brasileira de Bioética - Recomendação 01/2021
Ensaio clínico com medicamentos e vacinas candidatas contra a Covid-19:
Utilização ética de placebo, seu uso, justificativa e limites e
Direito ao acesso pós-estudo aos produtos que se mostrarem eficazes e seguros

A Sociedade Brasileira de Bioética,⁽¹⁾ a partir de deliberações da Diretoria Executiva, considerando:

- A Recomendação 01/2020 da SBB;⁽²⁾
- A contínua expansão da pandemia da COVID-19 em âmbito mundial e, especialmente o recrudescimento das infecções no Brasil e a falta de governança em seu enfrentamento;
- O envolvimento dos atores da sociedade civil, das diversas áreas de conhecimento, da ciência e do Sistema Único de Saúde na busca de métodos eficazes e seguros, eticamente corretos, para a prevenção, tratamento e controle da pandemia;
- A necessária expansão das pesquisas visando desenvolver tratamentos para o controle da pandemia, reforçando que até este momento não há qualquer tratamento farmacológico que tenha se mostrado eficaz para prevenir ou controlar a infecção pelo SARS-CoV 2.
- A liberação emergencial em 17 de janeiro de 2021, pela ANVISA, de duas vacinas que se mostraram seguras e eficazes em ensaios clínicos de fase III - a Coronavac, desenvolvida pela Sinovac em associação com o Instituto Butantã e a AZD1222, desenvolvida pela Universidade de Oxford/Astra Zeneca e que será produzida pela FIOCRUZ;
- A imprescindibilidade de reforçar o Programa Nacional de Imunizações para garantir a disponibilização ágil, equitativa e para toda a população, pelo SUS, destas duas e de outras vacinas e medicamentos que sejam aprovadas no futuro, visando o efetivo controle da COVID-19;
- A necessidade de aumentar o apoio e o financiamento em todos os aspectos relacionados ao eventual controle da pandemia – entre eles, mas não limitados à proteção dos socialmente mais vulneráveis; ao financiamento e investimento adequado para o Sistema Único de Saúde (SUS); respeitar a ciência brasileira e expandir seu financiamento; a publicização de informações cientificamente comprovadas, de maneira clara, tempestiva e transparente para toda a população;
- O posicionamento de diretrizes éticas internacionais em ensaios clínicos randomizados, que ao serem comparadas com as diretrizes da Resolução CNS/CONEP 466/12,⁽³⁾ tem normas menos restritivas, menos protetivas em relação ao uso de placebo, e com redução de direitos pós-estudo ao participante da pesquisa. Entre as internacionais encontram-se *As Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas relacionadas à Saúde envolvendo Seres Humanos, CIOMS/OMS 2016*,⁽⁴⁾ *as Considerações Éticas em Ensaio Biomédicos de Prevenção do HIV, UNAIDS/OMS*⁽⁵⁾ e a *Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (2013)*.⁽⁶⁾ Seus respectivos itens relacionados ao uso de placebo estão listados em Anexo.

- No Brasil a Resolução 466/2012 do CNS/CONEP ⁽⁶⁾ se posiciona de maneira clara sobre a eticidade, a proteção dos participantes, os limites da utilização de placebo e seu direito ao acesso pós-estudo. No item III, *Dos Aspectos Éticos da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos*, está definido que as pesquisas devem atender aos fundamentos éticos e científicos pertinentes e especialmente em III b) e III.d) copiados a seguir, sobre a utilização de placebo e os direitos dos participantes pós-estudo.

Item III b): “ter plenamente justificadas, quando for o caso, a utilização de placebo, em termos de não maleficência e de necessidade metodológica, sendo que os benefícios, riscos, dificuldades e efetividade de um novo método terapêutico devem ser testados, comparando-o com os melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos atuais. Isso não exclui o uso de placebo ou nenhum tratamento em estudos nos quais não existam métodos provados de profilaxia, diagnóstico ou tratamento”;

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

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

- Os ensaios clínicos aprovados e realizados no Brasil com as duas vacinas autorizadas para uso emergencial foram eticamente corretos na utilização de placebo como controle, pois não havia qualquer vacina anteriormente aprovada e, portanto, não se sabia o possível efeito das vacinas em teste.

Assim a SBB recomenda que:

1. A partir da aprovação de vacinas ou medicamentos pela ANVISA para uso emergencial e/ou definitivo, todas e todos os participantes do grupo placebo devem ter acesso imediato aos produtos que se mostraram seguros e eficazes. Cumpre destacar que este direito está claramente especificado no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pela CONEP;
2. Todas as pessoas que recebem uma das vacinas aprovadas de modo emergencial devem ser acompanhadas por tempo adequado em estudo equivalente à fase IV, também denominada Farmacovigilância. Isto é imprescindível para detectar e definir efeitos colaterais previamente desconhecidos ou incompletamente qualificados, assim como avaliar os níveis e a durabilidade da proteção que podem estar relacionados às especificidades dos vacinados;
3. Finalmente, a SBB recomenda que em ensaios com novas vacinas candidatas o grupo controle com placebo só poderá ser utilizado caso recrutem populações com características diferentes (e.g., outros grupos etários, grávidas) das que participaram nos estudos que justificaram a autorização emergencial pela ANVISA para a Coronavac e para a AZD 1222. Vale lembrar que estas já foram aplicadas (dados de 26/01/2021) em mais de 71 milhões de pessoas em todo o mundo e que tem se mostrado seguras e com eficácia adequada. Esta recomendação também se aplicará quando houver medicamentos avaliados em ensaios clínicos controlados, aprovados pela CONEP e autorizados pela ANVISA;
5. Enfatiza, ainda, que o uso igualitário das vacinas e de eventuais medicamentos desenvolvidos e aprovados para a COVID-19 seja disponibilizado exclusivamente pelo SUS, e reforça o inequívoco papel da ciência nas decisões sobre acesso, se contrapondo ao seu uso político.



Brasília, 27 de janeiro de 2021.

Dirceu Bartolomeu Greco
Presidente

ANEXO

1 – Sociedade Brasileira de Bioética - acessível em <http://www.sbbioetica.org.br>

2 - Recomendação 01/2020 da SBB acessada em <http://www.sbbioetica.org.br/Noticia/754/RECOMENDACAO-SBB-N-012020-aspectos-eticos-no-enfrentamento-da-COVID-19>

3. Resolução CNS 466/2012 - https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html

Resolução 466/2012 CNS/CONEP – Item III.3 - As pesquisas que utilizam metodologias experimentais na área biomédica, envolvendo seres humanos, além do preconizado no item III.2, deverão ainda:

- estar fundamentadas na experimentação prévia, realizada em laboratórios, utilizando-se animais ou outros modelos experimentais e comprovação científica, quando pertinente;
- ter plenamente justificadas, quando for o caso, a utilização de placebo, em termos de não maleficência e de necessidade metodológica, sendo que os benefícios, riscos, dificuldades e efetividade de um novo método terapêutico devem ser testados, comparando-o com os melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos atuais. Isso não exclui o uso de placebo ou nenhum tratamento em estudos nos quais não existam métodos provados de profilaxia, diagnóstico ou tratamento;
- utilizar o material biológico e os dados obtidos na pesquisa exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo, ou conforme o consentimento dado pelo participante da pesquisa; e
- assegurar a todos os participantes ao final do estudo, por parte do patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes:
 - o acesso também será garantido no intervalo entre o término da participação individual e o final do estudo, podendo, nesse caso, esta garantia ser dada por meio de estudo de extensão, de acordo com análise devidamente justificada do médico assistente do participante.

4. *Considerações éticas em Ensaio Biomédicos de Prevenção do HIV, UNAIDS/OMS* acessado em https://data.unaids.org/pub/report/2008/jc1399_ethical_considerations_pt.pdf

UNAIDS/OMS - *Considerações éticas em Ensaio Biomédicos de Prevenção do HIV, UNAIDS/OMS*

Item 15 – Grupos controle – Os participantes, tanto do braço controle quanto do braço de intervenção, devem receber todas as medidas eficazes existentes de redução de risco. A utilização de um braço controle (placebo) só é eticamente aceitável num ensaio biomédico de prevenção do HIV. apenas quando não houver modalidade de prevenção do HIV do tipo em estudo que foi validado cientificamente em populações comparáveis ou aprovadas pelas autoridades competentes

5

5 - Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas relacionadas à Saúde envolvendo Seres Humanos, 2016 CIOMS OMS acessado em <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/11/CIOMS-final-Diretrizes-Eticas-Internacionais-Out18.pdf>

CIOMS 2016 - Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas relacionadas à Saúde envolvendo Seres Humanos
Diretriz 5 Opção de controle em ensaios clínicos

Como regra geral, o comitê de ética em pesquisa em pesquisa deve assegurar que os participantes da pesquisa no grupo de controle de um ensaio de intervenção diagnóstica, terapêutica ou preventiva recebam uma intervenção eficaz reconhecida.

O placebo pode ser utilizado como comparador quando não existe intervenção eficaz reconhecida para a patologia em estudo ou quando for adicionado a uma intervenção efetiva estabelecida.

Quando existe intervenção eficaz reconhecida, o placebo pode ser usado como comparador sem oferecer intervenção efetiva aos participantes somente se:

- existirem razões científicas convincentes para seu uso;
- retardar ou não disponibilizar a intervenção efetiva estabelecida resultará em apenas pequeno aumento acima do risco mínimo para os participantes e os riscos serão minimizados, inclusive através do uso de procedimentos eficazes de mitigação.

Os riscos e benefícios de outras intervenções e procedimentos em estudos devem ser avaliados de acordo com os critérios estabelecidos na Diretriz 4 – Potenciais riscos e benefícios individuais da pesquisa.

6. Associação Médica Mundial 2013 - Declaração de Helsinque acessada em https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/491535001395167888_DoHBrazilianPortugueseVersionRev.pdf

Declaração de Helsinque - Artigo 33.

Os benefícios, riscos, incômodos e a eficiência de uma nova intervenção têm de ser comparados com a(s) melhor(es) intervenção(ões) comprovada(s), exceto nas seguintes circunstâncias:

O uso de placebo, ou a não-intervenção, é aceitável em estudos em que não exista intervenção comprovada;

ou Quando, por razões metodológicas convincentes e cientificamente robustas, o uso de qualquer intervenção menos eficaz do que a comprovadamente melhor, o uso de placebo ou a não intervenção sejam necessários para determinar a eficácia

ou a segurança de uma intervenção e os doentes que recebam qualquer intervenção menos eficaz do que a comprovadamente melhor, o placebo ou a não-intervenção não sejam sujeitos a risco adicional de dano grave ou irreversível resultante de não receberem essa intervenção comprovadamente melhor.

Devem ser adotadas cautelas extremas para evitar o abuso desta opção.