

Programas assistenciais para medicamentos no Brasil nos últimos três anos (2019–2021): uso compassivo, acesso expandido e fornecimento de medicamento pós-estudo

Drug assistance programs in Brazil over the past three years (2019–2021): compassionate use, expanded access, and post-study drug supply

Tatiane Cristina de Aquino¹ , Luis Lopez Martinez^{1,2,3} 

RESUMO

Introdução: Os programas assistenciais de medicamentos surgiram como opção para os pacientes terem acesso aos medicamentos inovadores ainda sem registro no país. Atualmente existem três tipos de programas assistenciais para medicamentos no Brasil: uso compassivo, acesso expandido e fornecimento de medicamento pós-estudo. **Objetivo:** Realizar levantamento sobre os programas assistenciais para medicamentos no Brasil nos últimos três anos (2019–2021), bem como uma revisão bibliográfica sobre os aspectos éticos e regulatórios que envolvem os programas de uso compassivo, acesso expandido e fornecimento de medicamento pós-estudo. **Método:** Foi realizada uma revisão, utilizando-se base de dados pública, por meio do relatório de atividades emitido pela Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos da Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dados fornecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, por meio do sistema “fale conosco” em 09 de setembro de 2022, referentes aos períodos de 2019, 2020 e 2021. **Resultados:** Durante o período de 2019 a 2021, observou-se que as neoplasias e doenças raras representaram a maioria dos casos envolvidos nos programas assistenciais de medicamentos no Brasil. De acordo com os resultados encontrados, os programas de fornecimento de medicamento pós-estudo e acesso expandido em oncologia possuem relação direta com os estudos clínicos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária durante o período analisado. As doenças raras representaram a maioria dos casos envolvidos nos programas de uso compassivo. Apesar do voluntário participante de pesquisa clínica ter direito à continuidade do tratamento conforme previsto nas resoluções da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa/Conselho Nacional de Saúde, a judicialização da saúde ainda é um dos grandes desafios para o Sistema Único de Saúde no que se refere aos programas assistenciais de medicamentos. **Conclusão:** Atualmente existem três tipos de programas assistenciais para medicamentos no Brasil: uso compassivo, acesso expandido e fornecimento de medicamento pós-estudo. De acordo com os resultados encontrados, tais programas concentram-se em oncologia, doenças raras ou doenças ultrarraras. O Brasil não é o único país a ter algum tipo de regulamentação para garantir que o voluntário participante de pesquisa clínica receba a continuidade do tratamento após o término do estudo clínico. Apesar da inquestionável importância humanitária dos programas assistenciais de fornecimento de medicamento, existe a preocupação sobre a inviabilização da pesquisa e do desenvolvimento de medicamentos inovadores de alto custo pelo fato de que no Brasil esse fornecimento deverá ser por tempo indeterminado após finalização da pesquisa clínica e não somente até o registro do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária ou a disponibilização do medicamento no Sistema Único de Saúde. Portanto, à semelhança de outros países, torna-se importante a existência de uma lei específica que regulamente a pesquisa clínica no Brasil, de modo que se encontre o equilíbrio entre os legítimos interesses assistenciais, humanitários e comerciais que viabilizem tanto os investimentos necessários à pesquisa e ao desenvolvimento de novos medicamentos como os programas assistenciais para medicamentos.

Palavras-chave: Ensaios de uso compassivo, ANVISA, Doenças raras, Pesquisa biomédica, Estudo clínico.

ABSTRACT

Introduction: Medication assistance programs have emerged as an option for patients to have access to innovative medications that are still unregistered in the country. There are currently three types of drug assistance programs in Brazil: Compassionate Use, Expanded Access, and Post-study Drug Supply. **Objective:** To carry out a survey on the assistance programs for medicines in Brazil in the last three years (2019–2021), as well as a bibliographic review on the ethical and regulatory aspects involving Compassionate Use Programs, Expanded Access, and Post-study Medicine Supply. **Method:** A revision was carried out using a public database, through the Activities Report issued by the Coordination of Clinical Research in Medicines and Biological Products (COPEC) of the General Management of Medicines and Biological Products (GGMED)

¹Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Pesquisa Clínica e Medical Affairs - São Paulo (SP), Brasil.

²Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Escritório de Pesquisa Clínica - São Paulo (SP), Brasil.

³Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina - São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Tatiane Cristina de Aquino. Rua dos Franceses, 498, bloco A, apto 134 - Morro dos Ingleses, 01329-010 - São Paulo (SP), Brasil. E-mail: tatiane.c.aquino@outlook.com

Trabalho recebido: 23/04/2023/ Trabalho aprovado: 28/07/2023. Trabalho publicado: 11/10/2023.

Editor Responsável: Prof. Dr. Eitan Naaman Berezin (Editor-Chefe)

of the National Health Agency, and data provided by Sanitary Surveillance (ANVISA), through the “*fa le conosco*” system on September 9, 2022, referring to the periods of 2019, 2020 and 2021. **Results:** During the period from 2019 to 2021, it was observed that neoplasms and rare diseases represented most cases involved in drug assistance programs in Brazil. According to the results found, the Post-Study Drug Supply and Expanded Access Programs in Oncology are directly related to the clinical studies approved by ANVISA during the analyzed period. Rare diseases represented most cases involved in Compassionate Use Programs. Although the volunteer participating in clinical research has the right to continue treatment as provided for in ANVISA and CONEP/CNS resolutions, the judicialization of health is still one of the great challenges for the Unified Health System (SUS) regarding programs medication assistance. **Conclusion:** There are currently three types of drug assistance programs in Brazil: Compassionate Use, Expanded Access, and Post-study Drug Supply. According to the results found, such programs focus on oncology, rare diseases or ultra-rare diseases. Brazil is not the only country to have some kind of regulation to guarantee that the volunteer participating in clinical research receives continuity of treatment after the end of the clinical study. Despite the unquestionable humanitarian importance of drug supply assistance programs, there is concern about the impracticability of research and development (R&D) of high-cost innovative drugs due to the fact that, in Brazil, this supply should be for an indefinite period after completion of the research clinic and not only until registration of the product in ANVISA or availability of the medicine in the SUS. Therefore, similarly to other countries, it is important to have a specific law that regulates clinical research in Brazil, in order to find a balance between legitimate welfare, humanitarian and commercial interests that make both the investments necessary for the R&D of new drugs, such as drug assistance programs.

Keywords: Compassionate use trials, ANVISA, Rare disease, Biomedical research, Clinical study.

INTRODUÇÃO

Programas assistenciais para medicamentos no Brasil de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Os programas assistenciais em pesquisa clínica surgiram como uma alternativa de se ter acesso a uma nova possibilidade de tratamento, já que, por meio desses programas, o médico pode solicitar a disponibilização de um medicamento novo promissor ainda não registrado no Brasil⁽¹⁾.

De acordo com a Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC) da Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), existem três tipos de programas assistenciais para medicamentos: uso compassivo, acesso expandido e fornecimento de medicamento pós-estudo^(2,3).

O principal objetivo de um Programa de Acesso Expandido é facilitar o acesso a um novo medicamento, ainda experimental e com boas chances de ser autorizado para comercialização, com um número significativo de pessoas que sofrem de doenças graves e/ou iminentes e sem terapia satisfatória. Seu objetivo secundário seria obter mais informações sobre o medicamento, particularmente sobre sua segurança⁽⁴⁾.

O Programa de Fornecimento de Medicamento Pós-estudo tem como objetivo garantir que o participante, ao fim do estudo, tenha acesso gratuito e por tempo indeterminado aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que tenham se mostrado eficazes para os participantes^(5,6). Já a solicitação do Programa de Uso Compassivo deve ser entendida como medida extrema, na ausência de um tratamento eficaz para a condição médica desse indivíduo⁽⁴⁾.

Assim sendo, a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 38 da ANVISA não somente prevê o direito do voluntário participante de pesquisa clínica de receber a continuidade do seu tratamento por meio do Programa de Fornecimento de Medicamento Pós-estudo, mas também possibilita aos pacientes o acesso a medicamentos inovadores sem registro no Brasil pelo Programa de Uso Compassivo, mesmo sem o paciente ter participado previamente de estudo clínico^(1,7).

Fornecimento de medicamento pós-estudo de acordo com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa/ Conselho Nacional de Saúde

O direito de o participante de pesquisa receber a medicação após o término do estudo é assegurado pela Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 466 de dezembro de 2012. Essa resolução informa a obrigatoriedade de todas as pesquisas experimentais que envolvem seres humanos de:

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 estudo.

A Resolução CNS nº 563 de 10 de novembro de 2017 que dispõe sobre doenças ultrarraras determina, para esses casos, o prazo de cinco anos para o fornecimento de medicamento

pós-estudo. De acordo com essa resolução, esse prazo é contado a partir da definição do preço em reais na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Entende-se por doenças ultrarraras uma doença crônica, debilitante ou que ameace a vida, com incidência menor ou igual a um caso para cada 50 mil habitantes⁽⁸⁾.

Enquanto as resoluções da ANVISA têm como principal objetivo analisar a eficácia e segurança dos programas assistenciais de medicamentos, as resoluções da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/CNS têm como princípio assegurar o direito do paciente do ponto de visto ético⁽⁹⁾. Assim sendo, as resoluções CNS n° 466, de dezembro de 2012, e CNS n° 563, de 10 de novembro de 2017, são um meio de proteger o paciente e garantir que as partes envolvidas nos programas assistenciais cumpram suas funções em prol do paciente⁽⁷⁾.

Fornecimento de medicamento pós-estudo de acordo com o Projeto de Lei do Senado n° 200, de 2015, e Projeto de Lei da Câmara dos Deputados n° 7.082, de 2017

Atualmente está em tramitação o Projeto de Lei originado no Senado (PLS) sob n° 200, de 2015, sobre pesquisa clínica, denominado Projeto de Lei da Câmara dos Deputados n° 7.082, de 2017 (PL 7.082/2017)^(5,7).

No momento, a redação do PL dispõe sobre o fornecimento de medicamento pós-estudo nos seguintes pontos:

XXVII – medicamento experimental: produto farmacêutico testado ou utilizado como referência em um ensaio clínico, que inclui também os produtos registrados quando sejam utilizados ou preparados, quanto à fórmula farmacêutica ou acondicionamento, de modo diverso da forma autorizada pelo órgão competente, ou para uma indicação ainda não autorizada ou para obter mais informações sobre a forma autorizada.

XXV – programa de acesso pós-estudo: programa para a continuidade do tratamento após o término do protocolo clínico envolvendo os mesmos participantes recrutados que se beneficiaram do tratamento experimental ou estavam no grupo controle e que desejam recebê-lo, desde que pesquisador julgue ser esta a melhor alternativa terapêutica.

Art. 30. Ao término da pesquisa, o patrocinador garantirá aos participantes o fornecimento gratuito, e por tempo indeterminado, de medicamento experimental que tenha apresentado maior eficácia terapêutica e relação risco/benefício mais favorável que o tratamento de comparação,

sempre que o medicamento experimental for considerado pelo médico do estudo como a melhor terapêutica para a condição clínica do participante da pesquisa.

§ 3º. O programa de acesso pós-estudo deverá se iniciar somente após as aprovações regulatórias necessárias, portanto deve ser submetido em tempo hábil para ocorrer a transição do participante da pesquisa, para a continuidade do acesso no pós-estudo.

Art. 39. O patrocinador e o pesquisador deverão realizar, antes do início do ensaio, e durante sua execução, conforme disposto em regulamento, uma avaliação sobre a necessidade de continuidade do fornecimento do medicamento experimental pós-ensaio clínico.

Art. 43. O pesquisador será responsável por solicitar ao patrocinador o início do fornecimento pós-ensaio clínico do medicamento experimental para o participante da pesquisa, conforme critérios definidos nos arts. 38, 39 e 41 desta Lei.

Art. 139. No caso específico de pesquisas envolvendo indivíduos com doenças ultrarraras, o patrocinador deve assegurar a todos os participantes de pesquisa, ao final do estudo, o acesso gratuito aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstrarem eficazes, pelo prazo de cinco anos após obtenção do registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Assim sendo, com o PL 7.082/2017, que, atualmente, tramita na Câmara dos Deputados, após ter iniciado a sua tramitação no Senado Federal, sob o PLS 200/2015, uma vez aprovada tal lei, teremos uma definição clara acerca da responsabilidade legal sobre a realização de pesquisas clínicas no Brasil e a necessária segurança jurídica a todos os envolvidos nesse tema⁽¹⁰⁾.

Código de ética médica e fornecimento de medicação pós-estudo

De acordo com Albuquerque e Barboza⁽¹¹⁾ no que se refere ao cenário brasileiro em relação ao fornecimento de medicamento pós-estudo, não existe mais uma pesquisa clínica propriamente dita, e, sendo assim, as figuras do pesquisador e voluntário de pesquisa são substituídas pelas figuras do médico assistente e paciente, respectivamente.

Ante isso, é importante ressaltar que, conforme o Código de Ética Médica em seu Capítulo XII – Pesquisa Médica,

[...] é vedado ao médico: Art. 124 – Usar experimentalmente qualquer tipo de terapêutica ainda não liberada

para uso no País, sem a devida autorização dos órgãos competentes e sem consentimento do paciente ou de seu responsável legal, devidamente informados da situação e das possíveis consequências⁽¹²⁾.

Dessa forma, tem-se evidente a limitação do fornecimento de medicamento pós-estudo e a restrição do uso, fora de um ambiente controlado de pesquisa clínica, de produtos ainda em teste e sem registro na ANVISA⁽¹³⁾.

Declaração de Helsinque e fornecimento de medicação pós-estudo

A Declaração de Helsinque foi criada pela Associação Médica Mundial em junho de 1964 na Finlândia. Seu principal objetivo foi garantir os direitos humanos na condução dos estudos clínicos. O documento foi criado após a descoberta dos acontecimentos da Segunda Guerra Mundial⁽¹⁴⁾ e passou por algumas revisões após ser criado, e sua primeira revisão ocorreu na 29ª Assembleia Médica Mundial, no Japão, em 1975⁽¹⁵⁾.

A preocupação em garantir que o paciente tenha acesso ao tratamento após o término de estudo foi formalmente introduzida pela Declaração de Helsinque no ano de 2000⁽¹⁶⁾. Em 2004, na 55ª Assembleia, no Japão, a Associação Médica Mundial publicou uma nota de esclarecimento para o Artigo 30, abrangendo a obrigatoriedade de acesso pós-estudo a intervenções que se revelassem benéficas⁽¹⁷⁾. A última versão aprovada na 64ª Assembleia Geral no Brasil trouxe mais especificações para o programa fornecimento pós-estudo⁽¹⁸⁾.

Assim sendo, a Associação Médica Mundial desenvolveu a Declaração de Helsinque como uma declaração de princípios éticos para fornecer orientações aos médicos e outros participantes em pesquisas clínicas envolvendo seres humanos⁽¹⁹⁾, sendo considerada um marco para pesquisa clínica mundial, pois foi projetada para o futuro como um guia ético obrigatório para todos os pesquisadores⁽²⁰⁾.

OBJETIVO

Realizar levantamento sobre os programas assistenciais para medicamentos no Brasil nos últimos três anos (2019–2021), bem como uma revisão bibliográfica sobre os aspectos éticos e regulatórios que envolvem os Programas de Uso Compassivo, Acesso Expandido e Fornecimento de Medicamento Pós-estudo.

MÉTODO

Foi realizada pesquisa em base de dados pública, utilizando-se o Relatório de Atividades emitido pela COPEC da GGMed da ANVISA, e dados fornecidos pela ANVISA, por meio do

sistema “fale conosco” em 09 de setembro de 2022, referente aos períodos de 2019, 2020 e 2021^(2,3).

Paralelamente, foi realizada uma revisão bibliográfica para embasar a discussão dos resultados encontrados, sendo considerados artigos científicos e textos gerais, publicados em inglês e português, nas seguintes bases de dados ou sites: *SciELO* (<http://www.scielo.org/>), *PubMed* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), *Google* (<https://www.google.com.br/>), *website da ANVISA* (<http://portal.anvisa.gov.br/>), *CNS: Conselho Nacional de Saúde* (<https://conselho.saude.gov.br/comissoes-cns/conep>), *CONEP: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa*.

Não foi estabelecido período de data de publicação dos artigos e documentos, sendo esses selecionados de acordo com a relevância para esta revisão. A revisão bibliográfica foi realizada entre os meses de maio e julho de 2022. Os artigos científicos foram pesquisados com os descritores: “uso compassivo”, “acesso expandido”, “fornecimento de medicamento pós-estudo”, “expanded access program”, “compassionate drug use” e “post trial access”.

RESULTADOS

Dossiês Específicos de Ensaios Clínicos aprovados: principais áreas terapêuticas de acordo com o relatório de atividades Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (anos 2019, 2020 e 2021)

De acordo com os resultados encontrados no levantamento das informações da base pública de dados do Relatório da COPEC dos anos 2019, 2020 e 2021, durante esse período, foram aprovados pela ANVISA o total de 876 pesquisas clínicas, sendo 225 (25,68%) estudos referentes a oncologia, 119 (13,58%) pesquisas clínicas envolvendo tratamentos em doenças raras e 110 (12,56%) estudos envolvendo tratamento contra COVID-19, que ficaram em evidências dada a pandemia entre 2020 e 2021. Estudos aprovados envolvendo outras indicações terapêuticas totalizaram 422 pesquisas (48,18%).

Analisando os dados fornecidos pela COPEC, observou-se que as neoplasias e doenças raras representaram a maioria dos casos envolvidos nos programas assistenciais de medicamentos no Brasil. De acordo com os resultados encontrados, os Programas de Fornecimento de Medicamento Pós-estudo e Acesso Expandido em Neoplasias possuem relação direta com os estudos clínicos aprovados pela ANVISA durante o período analisado. As doenças raras representaram a maioria dos casos envolvidos nos Programas de Uso Compassivo.

De acordo com os resultados encontrados, as doenças raras correspondem a 48,56% (n=155) da amostra referente ao Programa de Uso Compassivo, cerca de 16,00% (n=4) da amostra referente ao Programa Acesso Expandido e 11,72% (n=15) da amostra referente ao Programa de Fornecimento de Medicamento Pós-estudo (Figura 1).

A área de oncologia corresponde a cerca de 52,00% (n=13) da amostra referente ao Programa Acesso Expandido, 34,89% (n=97) da amostra referente ao Programa de Uso Compassivo e 25,78% (n=33) da amostra referente ao Programa de Fornecimento de Medicamento Pós-estudo (Figura 1).

Dossiês Específicos de Ensaio Clínicos aprovados em doenças raras de acordo com o Relatório de Atividades Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (anos 2019, 2020 e 2021)

De acordo com os resultados encontrados por meio do levantamento das informações da base pública de dados do Relatório de Atividades COPEC dos anos 2019, 2020 e 2021, durante esse período foram aprovados pela ANVISA o total de

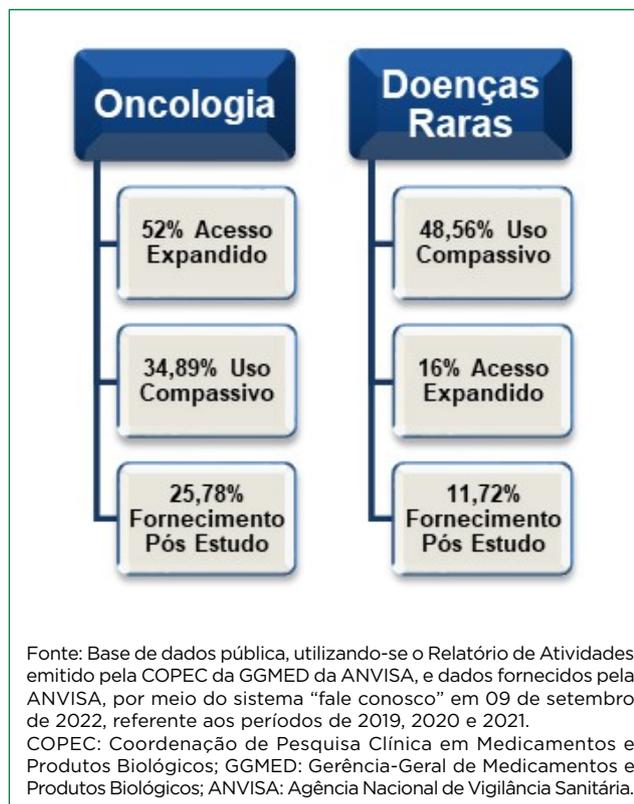


Figura 1 - Percentual de programas assistenciais aprovados em oncologia e doença rara de acordo com o Relatório de Atividades Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (anos 2019, 2020 e 2021).

876 pesquisas clínicas, sendo, entre estas, 119 (13,58%) estudos referentes a doenças raras.

Ao analisarmos os 119 estudos relacionados a doenças raras aprovados pela ANVISA durante esse período, observamos que foram aprovados 23 estudos em 2019, 34 estudos em 2020 e 62 estudos em 2021.

Programas assistenciais aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária de acordo com o Relatório de Atividades Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (anos 2019, 2020 e 2021)

A análise das informações da base pública de dados do Relatório de Atividades COPEC dos anos 2019, 2020 e 2021 mostra que, durante esse período, foram aprovados 432 programas assistenciais, sendo 278 Programas de Uso Compassivo, 128 Programas de Fornecimento de Medicamento Pós-estudo e 26 Programas de Acesso Expandido (Figura 2).

Ao analisarmos os dados fornecidos pela ANVISA, por meio do sistema "fale conosco" em 09 de setembro de 2022, referente aos períodos de 2019, 2020 e 2021, foram encontrados 128 Programas de Fornecimento de Medicamento Pós-estudo,

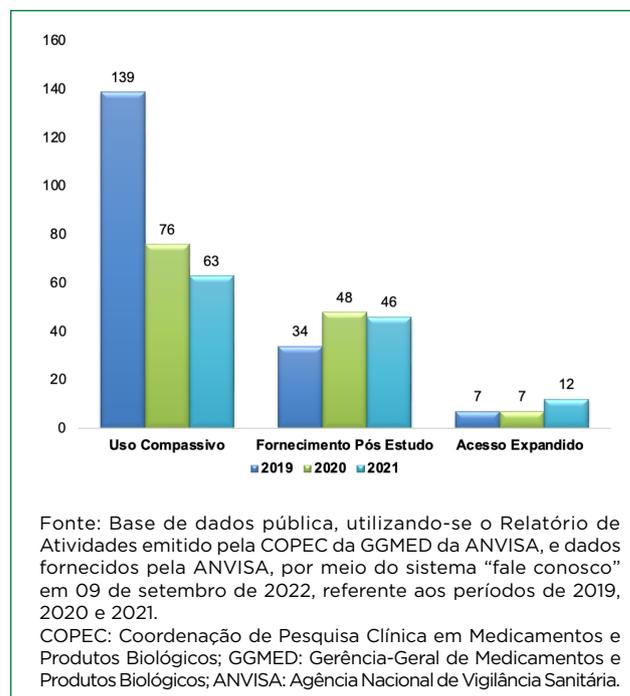


Figura 2 - Tipos de programas assistenciais aprovados pela ANVISA em número absoluto de acordo com o Relatório de Atividades Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (anos 2019, 2020 e 2021).

sendo 33 (25,78%) casos relacionados a oncologia, 15 (11,72%) casos relacionados a doenças raras, 9 (7,03%) relacionados a diabetes, e essas três áreas terapêuticas juntas correspondem a 71 (55,47%) casos (Figura 3).

Referente aos 33 Programas de Fornecimento de Medicamento Pós-estudo envolvendo oncologia, foram encontrados 11 (33,33%) casos relacionados a câncer de pulmão, 6 (18,18%) casos relacionados a câncer de mama, 4 (12,12%) casos relacionados a câncer de próstata e 12 (36,37%) casos relacionados a outros tipos de câncer (Figura 3).

De acordo com os resultados encontrados pelo levantamento das informações da base pública de dados do Relatório

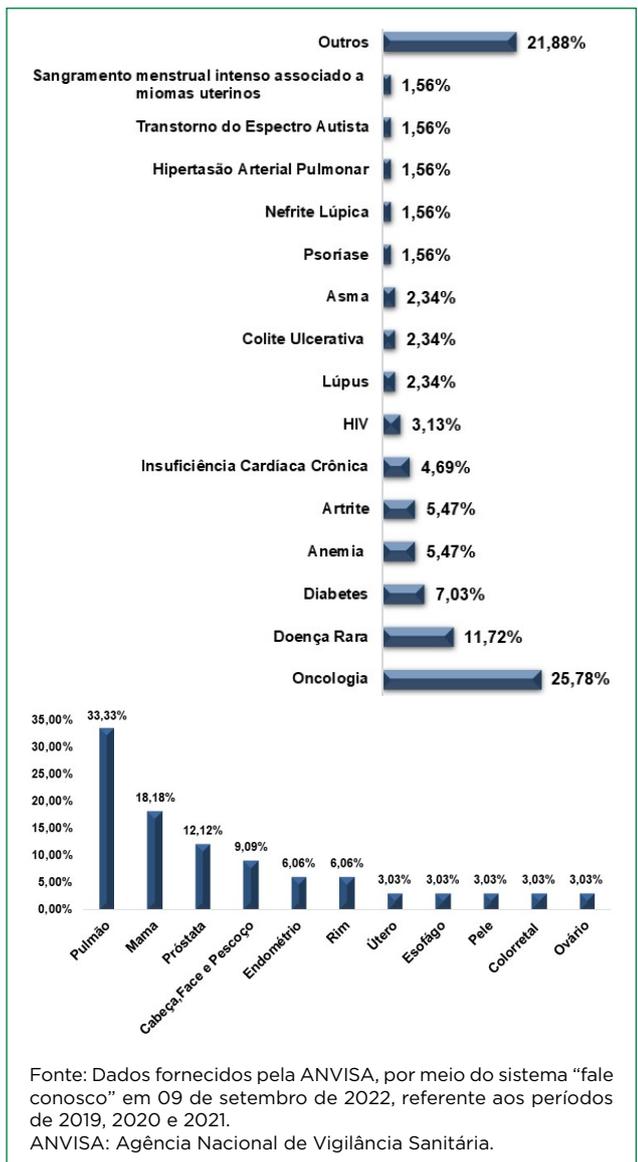


Figura 3 – Percentual por área ou patologia relacionada aos programas de Fornecimento de Medicamento Pós-estudo aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária referente aos períodos de 2019, 2020 e 2021.

de Atividades COPEC dos anos 2019, 2020 e 2021, durante esse período foram aprovados 15 Programas de Fornecimento de Medicamento Pós-estudo envolvendo doenças raras, sendo 3 (20,00%) casos relacionados a leucemia mieloide crônica (LMC)/leucemia mieloide aguda ou leucemias Ph+, 2 (13,33%) casos relacionados a amiloidose mediada por transtirretina hereditária (amiloidose hATTR)/amiloidose por transtirretina, 2 (13,33%) casos relacionados a doença de Crohn/doença de Crohn moderada a severamente ativa, 2 (13,33%) casos relacionados a hemofilia A/hemofilia A grave, 2 (13,33%) casos relacionados a mieloma múltiplo e 1 (6,67%) caso relacionado a outras indicações terapêuticas.

Ao analisarmos os 26 Programas de Acesso Expandido aprovados pela ANVISA no período analisado, observamos 13 (50,00%) casos relacionados a oncologia, 3 (11,54%) casos relacionados a doenças raras e 10 (38,46%) casos relacionados a outras indicações terapêuticas (Figura 4).

Ao estratificarmos os 13 casos de Programas de Acesso Expandido relacionados a oncologia, observamos 5 (38,46%) casos relacionados a câncer de pulmão com as seguintes indicações terapêuticas: câncer de pulmão, câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) com *mesenchymal epithelial transition* (MET) desregulada, CPNPC metastático ou localmente avançado com mutações de inserção de éxon 20 ativadoras do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), câncer de pulmão de pequenas células e câncer de pulmão de pequenas células estágio extensivo (ES-CPPC). Também foram observados 2 (15,38%) casos relacionados a câncer de endométrio e 6 casos relacionados a outros tipos de câncer que correspondem a 46,15% da amostra.

Ao estratificarmos os 278 Programas de Uso Compassivo aprovados durante o período analisado, foram observados 155 (55,76%) casos relacionados a doenças raras, 97 (34,89%) casos relacionados a neoplasias, 8 (2,88%) casos relacionados a doenças ultrarraras, 7 (2,52%) casos relacionados a neurofibroma do tipo 1 (NFI) e 11 (3,96%) casos relacionados a outras indicações (Figura 5).

De acordo com os resultados encontrados pelo levantamento das informações da base pública de dados do Relatório de Atividades COPEC dos anos 2019, 2020 e 2021, em relação às indicações terapêuticas dos Programas de Uso Compassivo em Oncologia, observaram-se 69 casos (71,13%) relacionados a câncer de pulmão, 9 (9,28%) casos relacionados a câncer de mama, 11 (11,34%) casos relacionados a câncer de tumores sólidos e 8 (8,25%) casos relacionados a outros tipos de câncer (Figura 5).

Em relação aos 155 (55,76%) casos de Programas de Uso Compassivo relacionados a doenças raras que foram aprovados durante o período analisado, observou-se 48 (30,97%), casos

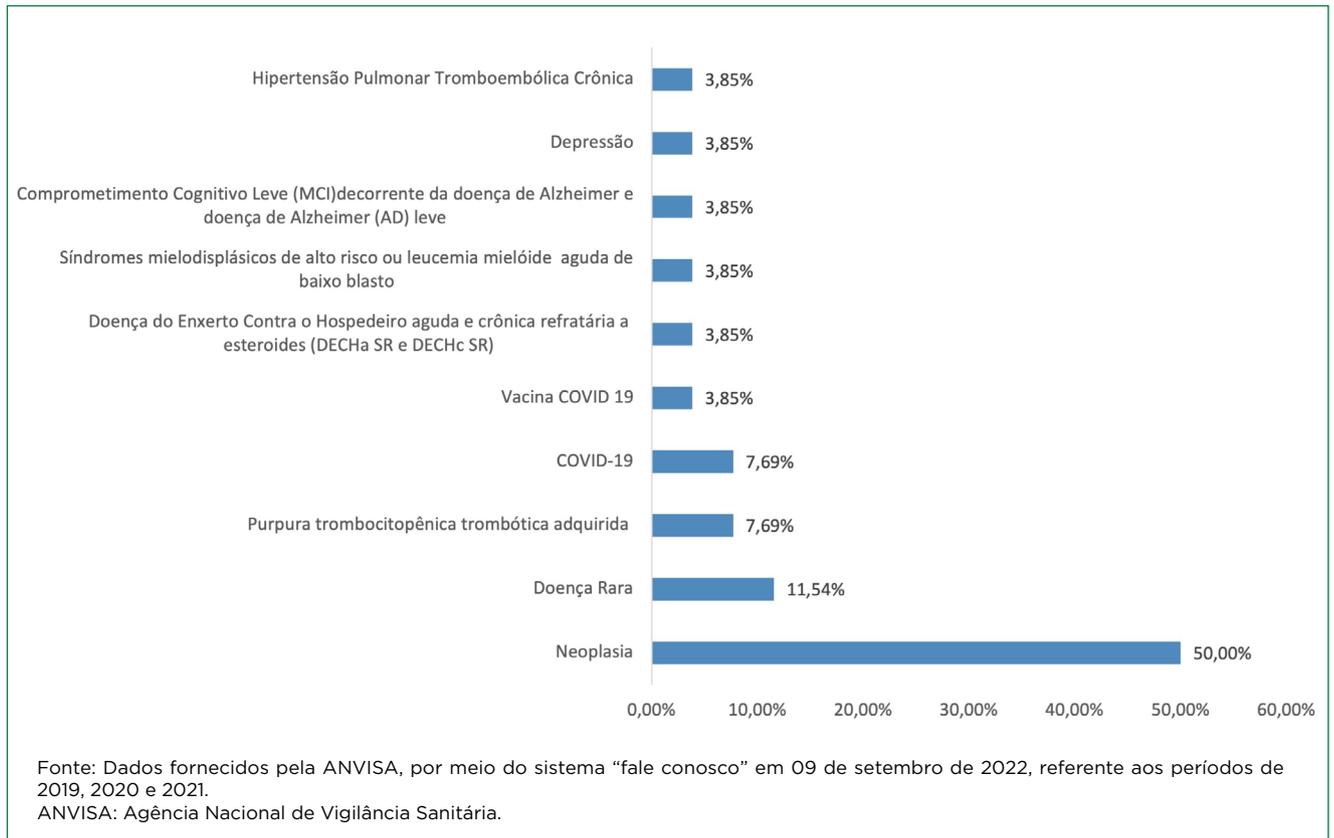


Figura 4 – Percentual por área ou patologia relacionada aos Programas de Acesso Expandido aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária referente aos períodos de 2019, 2020 e 2021.

relacionados a linfoma, 41 (26,45%) casos relacionados a leucemia/leucemia mielóide aguda/leucemia linfoblástica aguda (LLA)/leucemia linfóide aguda/leucemia mielóide crônica, 23 (14,84%) casos relacionados a câncer de pulmão metastático de células não pequenas (NSCLC) e 43 (27,74%) casos relacionados a outras indicações (Figura 5).

DISCUSSÃO

A preocupação em assegurar o fornecimento de medicamento pós-estudo não é recente, e as primeiras discussões sobre o assunto surgiram em relação aos estudos envolvendo Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV — *Human Immunodeficiency Virus/AIDS*), em que o tema foi discutido por pacientes e pesquisadores de diversos países⁽²⁰⁾.

As diretrizes internacionais garantem os direitos e a segurança dos voluntários em estudos clínicos. Nesse sentido, a Declaração de Helsinque orienta que, “na conclusão do estudo, todo paciente nele incluído deve ter o acesso assegurado aos melhores métodos profiláticos, diagnóstico e terapêuticos

comprovados, identificados pelo estudo”⁽¹⁸⁾. Assim sendo, a questão em garantir o tratamento do paciente após a finalização do estudo clínico foi formalizada pela classe internacional em 2000 na Declaração de Helsinque. Esses participantes incluem pessoas de países de baixa e média rendas e pessoas que não têm seguro ou não têm acesso suficiente a cuidados de saúde em países de alta renda, como os EUA⁽¹⁶⁾.

No Brasil, no âmbito da bioética e proteção dos voluntários de pesquisa clínica, a Resolução CNS 466/2012 considera importantes diretrizes internacionais, como a Declaração de Helsinque, o Código de Nuremberg (1947) e a Declaração Universal dos Direitos Humanos (1948), e assegura o fornecimento de medicação após o término do estudo clínico. A Resolução CNS nº 563/2017 garante aos pacientes voluntários de pesquisa clínica o fornecimento do tratamento de doença rara pelo prazo de cinco anos após definição do preço da medicação pela CMED, órgão interministerial responsável pela regulação econômica do mercado de medicamentos no Brasil.

A Resolução CNS 466/2012 afirma que as pesquisas clínicas devem assegurar a todos os participantes ao fim do estudo,

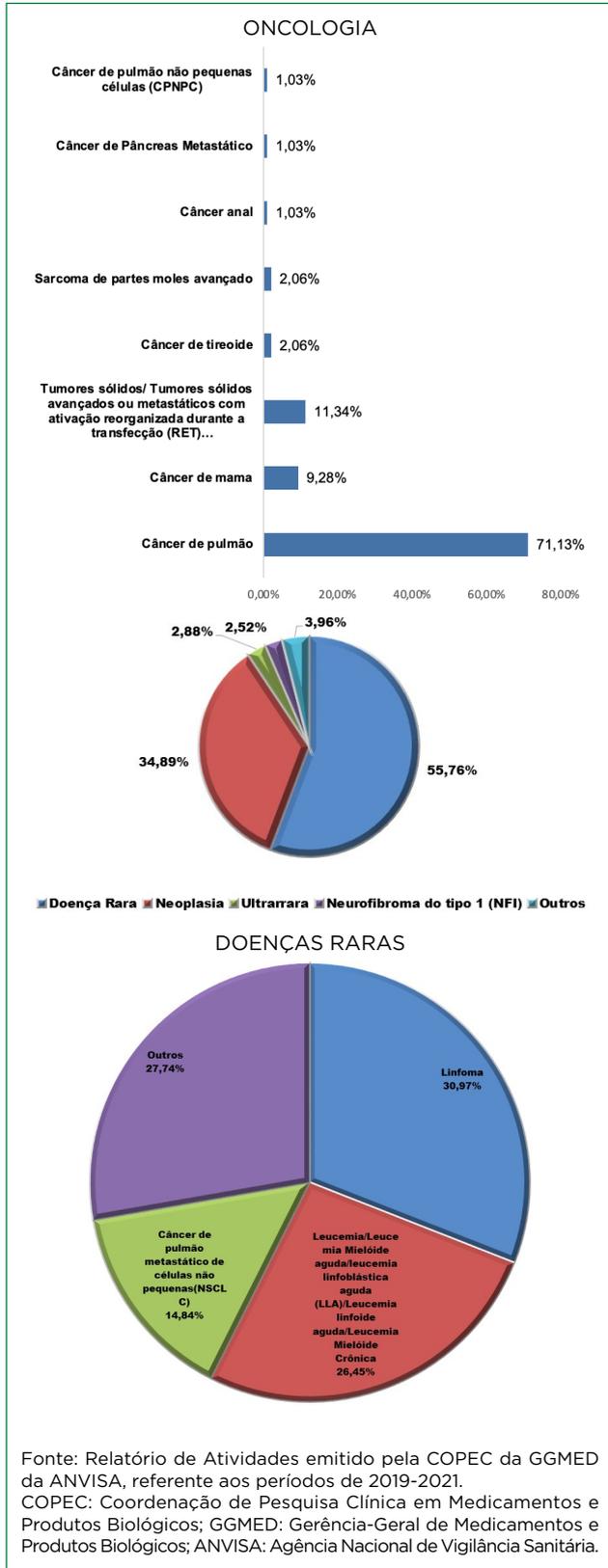


Figura 5 – Percentual por área ou patologia relacionada aos Programas de Uso Compassivo aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária referente aos períodos de 2019, 2020 e 2021.

por parte do patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes⁽²¹⁾. Essa resolução também informa que o acesso deverá ser garantido no intervalo entre o término da participação individual e o fim do estudo, podendo, neste caso, essa garantia ser dada por meio de estudo de extensão, de acordo com análise devidamente justificada do médico assistente do participante⁽⁷⁾.

Em contrapartida, é importante salientar que, conforme o Código de Ética Médica⁽¹²⁾, em seu Capítulo XII – Pesquisa Médica, “é vedado ao médico: Art. 124 — Usar experimentalmente qualquer tipo de terapêutica ainda não liberada para uso no País, sem a devida autorização dos órgãos competentes e sem consentimento do paciente ou de seu responsável legal, devidamente informados da situação e das possíveis consequências”. Nesse sentido, na situação de fornecimento de medicamento pós-estudo, como o próprio nome evidencia, não se caracteriza mais um ambiente de estudo clínico, desaparecendo as figuras do pesquisador e voluntário de pesquisa, sendo estas substituídas respectivamente pelo médico assistencialista e seu paciente, porém se mantendo a condição de uso experimental e terapêutica ainda não liberada para uso no país. Portanto, pode-se considerar que fornecimento de medicamento pós-estudo não é uma pesquisa e sim um ato médico e, assim sendo, deverá estar em harmonia com o preconizado pelo Código de Ética Médica.

No âmbito da regulamentação sanitária brasileira, a RDC nº 38/2012 da ANVISA regulamenta os programas assistenciais de medicamento, tais como uso compassivo, acesso expandido e fornecimento de medicamento pós-estudo. Os Programas de Uso Compassivo e Acesso Expandido possibilitam que os pacientes tenham acesso ao tratamento experimental sem a participação prévia em um estudo clínico⁽¹⁾. Assim sendo, podemos considerar que os programas assistenciais de medicamentos são um meio de cumprir as diretrizes internacionais, pois possibilitam que pacientes tenham acesso a medicamentos inovadores sem registro no país.

No Brasil, o câncer de pulmão tornou-se uma das principais causas de morte no fim do século XX, a taxa de sobrevivência é de cinco anos⁽²²⁾. Por sua vez, o câncer de mama é o tipo de câncer mais incidente em mulheres, é importante problema de saúde pública mundial⁽²²⁾. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Brasil foram estimados 66.280 casos novos de câncer de mama em 2021, com um risco estimado de 61,61 casos a cada 100 mil mulheres⁽²³⁾.

De acordo com os resultados encontrados, podemos observar que a maior parte dos DEEC analisados pela ANVISA durante esse período foram em oncologia e que grande parte dos programas assistenciais de medicamentos envolvem casos relacionados às principais neoplasias presentes nos estudos clínicos.

No que se refere aos Programas de Acesso Expandido, foi possível observar que metade dos casos (n=13) era relacionado a algum tipo de câncer, e apenas três casos eram relacionados a doenças raras. A solicitação de Programas de Acesso Expandido deve ser entendida como uma última alternativa na ausência de um tratamento eficaz para o paciente, e o médico assume total responsabilidade pelo uso do medicamento⁽⁴⁾. Nesse aspecto, ao analisarmos os dados envolvendo doenças raras, observamos que essa área aparece de forma expressiva nos Programas de Uso Compassivo (48,56%).

Apesar do voluntário participante de pesquisa clínica ter direito à continuidade do tratamento, conforme previsto nas resoluções da ANVISA e do CNS, a judicialização da saúde ainda é um dos grandes desafios para o Sistema Único de Saúde (SUS) no que se refere aos programas assistenciais de medicamentos, principalmente no que tange às doenças raras. Mesmo com os avanços recentes, a adesão aos princípios da universalidade, equidade e integridade no SUS permanece um desafio à luz das políticas nacionais de atenção integral às pessoas com doenças raras⁽²⁴⁾. A falta de evidências científicas adequadas aliada ao alto custo do tratamento dificulta a inclusão desses tratamentos, e, em muitos casos, as decisões sobre o acesso individual aos produtos de saúde ficam a cargo do judiciário^(25,26).

Ainda nesse contexto, os Programas de Uso Compassivo possuem um papel social muito importante, pois possibilitam que o médico solicite para o paciente um tratamento ainda não disponível no Brasil, sem a necessidade desse paciente ter participado de um estudo clínico, embora dependam da existência prévia de estudo clínico fase III para serem liberados⁽⁴⁾.

Em relação ao fornecimento de medicamento pós-estudo, esse programa assistencial é aceitável somente nas pesquisas clínicas intervencionistas, não sendo justificável tal exigência em situações de pesquisas observacionais. Além disso, cabe ressaltar que, em pesquisas clínicas propostas por investigador, pesquisas independentes ou acadêmicas, o fornecimento de medicamento pós-estudo torna-se ainda mais complexo e sensível pela ausência de um patrocinador fabricante do produto teste e pela figura do investigador-patrocinador prevista nas normas aplicáveis^(27,28).

Ante esse cenário para programas assistenciais de medicamento, nota-se certa preocupação sobre a inviabilização no desenvolvimento de medicamentos dado o fornecimento permanente do tratamento aos pacientes após a finalização de pesquisas clínicas⁽²⁹⁾. Se, por um lado, a indústria e/ou os patrocinadores dos estudos clínicos reivindicam que se estabeleça um prazo para o término do fornecimento de medicamentos após o estudo, por outro lado, a CONEP/CNS entende que o fornecimento de medicamento pós-estudo deve ser por período indeterminado. Assim sendo, parece-nos claro que a questão sensível não é o

legítimo e humanitário direito do paciente ao fornecimento de medicamento pós-estudo, mas sim a obrigatoriedade desse fornecimento por tempo indeterminado por parte do patrocinador, mesmo que esse medicamento venha a ter seu registro e comercialização no Brasil ou seja incorporado pelo SUS.

No que se refere ao fornecimento de medicação via sistema público de saúde, até o momento, o entendimento é de que não existe a obrigação de o Estado dispensar fármaco não registrado na ANVISA via judicialização, somente em caráter de exceção seguindo os requisitos e critérios elencados pelo Supremo Tribunal Federal (STF)⁽³⁰⁾, sendo um desses casos a mora irrazoável da ANVISA em apreciar o pedido formal de registro do medicamento no Brasil⁽³¹⁾ e quando preenchidos três requisitos:

- I – A existência de pedido de registro do medicamento no Brasil, salvo no caso de medicamentos órfãos para doenças raras e ultrarraras;*
- II – A existência de registro do medicamento em renomadas agências de regulação no exterior;*
- III – A inexistência de substituto terapêutico com registro no Brasil⁽³¹⁾.*

Nesse sentido, cabe lembrar que a Lei nº 13.411/2016, que acresceu o artigo 17-A à Lei nº 6.360/1976, estabelece que os prazos estabelecidos para a decisão final nos processos de registro e de alteração pós-registro de fármaco levarão em conta alguns critérios, sendo um deles que os prazos máximos para a decisão final nos processos de registro e de alteração pós-registro de medicamento serão:

- I – Para a categoria prioritária, de cento e vinte dias e de sessenta dias, contados a partir da data do respectivo protocolo de priorização;*
- II – Para a categoria ordinária, de trezentos e sessenta e cinco dias e de cento e oitenta dias, contados a partir da data do respectivo protocolo de registro ou de alteração pós-registro⁽³²⁾.*

Considerando o exposto anteriormente, constata-se que, se o prazo máximo de um ano após o protocolo do pedido de registro da medicação junto à ANVISA expirar e, somando-se a isso, existir o registro do fármaco em agências de regulação no exterior, a exemplo da FDA e EMA, e ausente alternativa terapêutica satisfatória no Brasil, nasce para o cidadão a possibilidade de pleitear o medicamento perante o Poder Judiciário, especificamente na Justiça Federal⁽³³⁾.

Em contrapartida, para o desembargador Fermio Magnani Filho, relator do caso na 5ª Câmara de Direito Público, o patrocinador do estudo não possui nenhuma obrigação legal ou contratual em manter o fornecimento de seu produto gratuitamente caso os testes clínicos com seres humanos sejam finalizados e o medicamento for reconhecido pela ANVISA, homologado e

liberado ao comércio, uma vez que o paciente envolvido aceitou de forma livre a participação no estudo^(33,34).

Assim sendo, a judicialização da saúde é considerada um dos grandes desafios para o SUS, pois, ao mesmo tempo que essas questões podem ter impactos positivos, como para casos de desabastecimento dos medicamentos, também podem ter consequências negativas^(35,36), como a própria segurança do paciente por possíveis prescrições inadequadas, especialmente a prescrição de medicamentos experimentais. Além disso, o uso de medicamento sem registro ou indicação comprovada (uso *off-label*) também pode ser nocivo à saúde⁽³⁷⁾.

Ainda nesse sentido, segundo o ponto de vista do ministro Alexandre de Moraes, “o excesso de judicialização da saúde prejudica políticas públicas, pois, é uma parcela pequena da população que tem acesso e também compromete o orçamento total destinado a milhões de pessoas que dependem do SUS. Não há país no mundo que consiga suprir a demanda de distribuição de medicamentos de forma geral a toda a população”⁽³¹⁾.

Ante a complexidade da questão, fica clara a necessidade de uma lei específica para pesquisa clínica no Brasil que, de algum modo, defina de forma clara e segura as obrigações de todas as partes envolvidas no processo. Nesse aspecto, o PL 7.082/2017, uma vez aprovado, regulamentará a pesquisa clínica no Brasil e assegurará a continuidade do tratamento experimental após o término do estudo clínico, desde que traga algum benefício para o paciente, sendo o pesquisador o responsável por essa avaliação^(5,6).

Assim como o Brasil, existem outros países que possuem algum tipo de regulamentação para garantir o acesso dos pacientes a novos tratamentos. Nos Estados Unidos, existe o *right-to-try* e o *expandend access* ou uso compassivo, como é conhecido no Brasil⁽³⁸⁾, sendo ambos programas para pacientes com doenças potencialmente fatais que esgotaram todas as outras opções de tratamento inelegíveis para ensaios clínicos ou moram muito longe de um local de ensaio clínico. No que se refere especificamente ao *right-to-try*, trata-se de uma solicitação feita diretamente ao fabricante sem o uso de intermediários⁽³⁹⁾.

Outros países da América do Sul também possuem programas assistenciais para medicamentos. Países como Argentina e Chile possuem regulamentações para o fornecimento de medicamento pós-estudo e acesso expandido, e o uso compassivo está previsto em regulamentações na Argentina, Chile, Peru e Uruguai⁽⁴⁰⁾.

CONCLUSÃO

Os programas assistenciais de medicamentos surgiram como opção para os pacientes terem acesso aos medicamentos inovadores ainda sem registro no país. Atualmente existem três tipos de programas assistenciais para medicamentos no Brasil: uso compassivo, acesso expandido e fornecimento de medicamento pós-estudo. De acordo com os resultados encontrados, tais programas se concentram em oncologia, doenças raras ou doenças ultrarraras.

O Brasil não é o único país a ter algum tipo de regulamentação para garantir que o voluntário participante de pesquisa clínica receba a continuidade do tratamento após o término do estudo clínico. Portanto, essa característica por si só não pode ser utilizada para inviabilizar a competitividade do país em estudos multicêntricos internacionais.

Apesar da inquestionável importância humanitária dos programas assistenciais de fornecimento de medicamento, existe a preocupação sobre a inviabilização da pesquisa e do desenvolvimento (P&D) de medicamentos inovadores de alto custo, dado o fato de que no Brasil esse fornecimento deverá ser por tempo indeterminado após finalização da pesquisa clínica e não somente até o registro do produto na ANVISA, sua disponibilidade comercial no país ou a disponibilização do medicamento pelo SUS. Portanto, à semelhança de outros países, torna-se importante a existência de uma lei específica que regule a pesquisa clínica no Brasil, de modo que encontre o equilíbrio entre os legítimos interesses assistenciais, humanitários e comerciais que viabilizem tanto os investimentos necessários ao P&D de novos medicamentos como os programas assistenciais para medicamentos que garantam a continuidade do tratamento dos pacientes.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a toda a equipe da ANVISA, especialmente ao Dr. Claudiosvam Martins Alves de Sousa, coordenador da Coordenação de Pesquisa Clínica de Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC/GGMED/ANVISA), o apoio na obtenção das informações necessárias para a elaboração deste artigo.

Financiamento: nenhum.

Conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse.

Contribuição dos autores: TCA: Administração do projeto, Conceituação, Curadoria de dados, Escrita – primeira redação, Investigação, Recursos. LLM: Administração do projeto, Análise formal, Escrita – revisão e edição, Metodologia, Supervisão, Validação.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 38 de 12 de agosto de 2013. Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013 [citado 2022 Mar 28]. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html#:~:text=Aprova%20o%20regulamento%20para%20os,fornecimento%20de%20medicamento%20p%C3%B3s%2Destudo.&text=DAS%20DISPOSI%C3%87%C3%95ES%20PRELIMINARES-,Art.,fornecimento%20de%20medicamento%20p%C3%B3s%2Destudo.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório de atividades 2019. Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos - COPEC [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020 [citado 2022 Mar 28]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/pesquisa-clinica/relatorios-de-atividades/relatorio-de-atividades-copec-2019.pdf>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório de atividades 2020/2021. Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos - COPEC [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022 [citado 2022 Mar 28]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/COPEC_RelatoriodeAtividades2020_2128.03.22_compressed_compressed.pdf
4. Goldim JR. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. *Rev Panam Salud Publica*. 2008;23(3):198-206
5. Brasil. Câmara dos Deputados. Projeto de Lei da Câmara dos Deputados nº 7082/2017 (PL 7082/2017). Dispõe sobre a pesquisa clínica com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Clínica com Seres Humanos [Internet]. Brasília (DF): Senado Federal; 2017 [citado 2022 Ago 09]. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=2125189>
6. Brasil. Senado Federal. Projeto de Lei do Senado nº 200, de 2015. Dispõe sobre princípios, diretrizes e regras para a condução de pesquisas clínicas em seres humanos por instituições públicas ou privadas [Internet]. Brasília (DF): Senado Federal; 2015 [citado 2022 Ago 09]. Disponível em: <https://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/120560>
7. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Estabelece as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012 [citado 2022 Abr 28]. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html
8. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução nº 563, de 10 de novembro de 2017. Dispõe sobre o direito do participante de pesquisa ao acesso pós-estudo em protocolos de pesquisa clínica destinados aos pacientes diagnosticados com doenças ultrarraras [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017 [citado 2022 Abr 28]. Disponível em: http://conselho.sau.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/NORMAS-RESOLUCOES/Resolucao_n_563_-_2017_-_Regulamenta_direito_participante_de_pesquisa_com_doenas_ultrarraras.pdf
9. Sales-Peres SHC, Sales-Peres A, Eleutério ASL, Oliveira JLG, Gigliotti MP. Termo de consentimento livre e esclarecido aos usuários de clínicas odontológicas brasileiras: aspectos éticos e legais. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2011;16(suppl 1):805-12. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000700011>
10. Mello FA, Martinez LL. Considerações sobre os contratos de pesquisa clínica em seres humanos à luz de sua aplicação prática. *Revista de Direito e Medicina*. 2020;6:1-26
11. Albuquerque A, Barboza HH. Remuneração dos participantes de pesquisas clínicas: considerações à luz da Constituição. *Rev Bioét*. 2016;24(1):29-36. <https://doi.org/10.1590/1983-80422016241103>
12. Conselho Federal de Medicina. Código de Ética Médica. Resolução CFM nº 2.217, de 27 de setembro de 2018, modificada pelas Resoluções CFM nº 2.22/2018 e 2.226/2019 [Internet]. Brasília: Conselho Federal de Medicina; 2019 [citado 2022 Nov 01]. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/images/PDF/cem2019.pdf>
13. Ponte AC, Mapelli Júnior R. Prescrições médicas para ações judiciais. *Revista de Direito Brasileira*. 2019;22(9):184-99
14. Garrafa V, Prado MM. Alterações na Declaração de Helsinque - a história continua. *Rev Bioét*. 2009;15(1):11-25
15. Passini RP, Pinheiro MS, Montagner MA. Declaração de Helsinque: flexibilização do uso do placebo, um interesse do mercado farmacêutico. *Rev Bras Bioética*. 2018;14(e):1-20
16. Cho HL, Danis M, Grady C. Post-trial responsibilities beyond post-trial access. *Lancet*. 2018;391(10129):1478-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30761-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30761-X)
17. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. Declaração de Helsinque [Internet]. [citado em 22 Nov 2022]. Disponível em: https://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/declaracao_de_helsinque.pdf
18. Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinque [Internet]. [citado 2020 Set 22]. Disponível em: <https://www.foar.unesp.br/Home/ComissoeseComites/CEP/helsinque.pdf>
19. Diniz D, Corrêa M. Declaração de Helsinki: relativismo e vulnerabilidade. *Cad Saúde Pública*. 2001;17(3):679-88. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2001000300022>
20. Iunes R, Uribe MV, Torres JB, Garcia MM, Alvares-Teodoro J, Assis Acúrcio F, et al. Who should pay for the continuity of post-trial health care treatments? *Int J Equity Health*. 2019;18(1):26. <https://doi.org/10.1186/s12939-019-0919-0>
21. Santos TB, Borges AKM, Ferreira JD, Meira KC, Souza MC, Guimarães RM, et al. Prevalência e fatores associados ao diagnóstico de câncer de mama em estágio avançado. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2022;27(2):471-82. <https://doi.org/10.1590/1413-8123202227.36462020>
22. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Câncer de pulmão [Internet]. 2022 [citado 2022 Out 16]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao>
23. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Outubro Rosa 2022. Eu cuido da minha saúde todos os dias. E você? [Internet]. 2021. [citado 2022, Nov. 10]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/campanhas/outubro-rosa/2022/eu-cuido-da-minha-saude-todos-os-dias-e-voce#:~:text=O%20c%C3%A2ncer%20de%20mama>

24. Aith FMA. O direito à saúde e a política nacional de atenção integral aos portadores de doenças raras no Brasil. *J Bras Econ Saúde*. 2014;(Suppl 1):4-12
25. Sartori Junior D, Leivas PGC, Souza MV, Krug BC, Balbinotto G, Schwartz IVD. Judicialização do acesso ao tratamento de doenças genéticas raras: a doença de Fabry no Rio Grande do Sul. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2012;17(10):2717-28. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232012001000020>
26. Guimarães R. Incorporação tecnológica no SUS: o problema e seus desafios. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2014;19(12):4899-908. <https://doi.org/10.1590/1413-812320141912.04642014>
27. Gonçalves MG, Heineck I. Frequência de prescrições de medicamentos *off label* e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(1):11-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppede.2015.06.023>
28. Garrafa V. Da bioética de princípios a uma bioética interventiva. *Rev Bioét*. 2005;13(1):125-34
29. Vieira VMM, Ohayon P. Inovação em fármacos e medicamentos: estado-da-arte no Brasil e políticas de P&D. *Revista Economia & Gestão*. 2006;6(13):1-23
30. Aspis MEV. STF se posiciona sobre fornecimento pela Justiça de remédio sem registro na Anvisa [Internet]. *Consultor Jurídico*; 2019. [citado 2022, Nov. 10]. Disponível em: <https://www.conjur.com.br/2019-ago-13/stf-posiciona-fornecimento-remedios-registro>
31. Ferreira VEN, Lamarão Neto H, Teixeira EMSF. A judicialização pela dispensação de medicamentos e a jurisprudência do Supremo Tribunal Federal. *Revista Estudos Institucionais*. 2020;6(3):1332-61. <https://doi.org/10.21783/rei.v6i3.502>
32. Ferreira EB. Direito à saúde: análise do acesso ao medicamento sob a ótica do princípio da universalidade. [monografia]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2019
33. Maas R, Bosa AC. O fornecimento de medicamentos sem registro na Anvisa: uma análise frente aos critérios estabelecidos pelo STF. *Revista Direitos Sociais e Políticas Públicas*. 2020;8(2).
34. Levada APGM. O direito à saúde e o acesso a medicamentos: um estudo comparativo entre as jurisprudências brasileira, internacional e estrangeiras. Dissertação (Mestrado). São Paulo: Pontifícia Universidade Católica de São Paulo; 2014
35. Mello AF, Soares LSS, Areda CA, Blatt CR, Galato D. Uma abordagem econômica de processos judiciais de medicamentos impetrados contra um município do sul do Brasil. *J Bras Econ Saúde*. 2016;8(1):39-46. <https://doi.org/10.21115/JBES.v8.n1.p39-46>
36. Chieffi AL. Análise das demandas judiciais de medicamentos junto à Secretaria de Estado de São Paulo à luz da política de assistência farmacêutica. Tese (Doutorado). São Paulo: Universidade de São Paulo; 2017
37. Pepe VLE, Figueiredo TA, Simas L, Osorio-de-Castro CGS, Ventura M. A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2010;15(5):2405-14. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000500015>
38. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Parecer nº 8/2021/SEI/PPRO/GGTPS/DIRE3/ANVISA. Apresenta informações adicionais e justificativas que complementam a solicitação de abertura do processo administrativo de regulação (SEI nº 14325005) [Internet]. 2022 [citado 2022 Out 22]. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6279684/Parecer+com+as+motiva%25C3%25A7%25C3%25B5es+de+dispensa+de+AIR.pdf/865ee3d7-91a6-4e4d-8cc6-99d2149f74e8>
39. Mosegui GBG, Antoñanzas F. Normatização de programas de acesso expandido e uso compassivo de medicamentos na América do Sul. *Rev Panam Salud Pública*. 2019;43:1-7. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.57>

