

Acceso a medicamentos para enfermedades raras en el pos estudio: una revisión integradora

Jefferson Westarb Mota¹, Fernando Hellmann¹, Jucélia Maria Guedert², Marta Verdi¹, Sílvia Cardoso Bittencourt³

1. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis/SC, Brasil. 2. Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis/SC, Brasil. 3. Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina, Florianópolis/SC, Brasil.

Resumen

Se pretende analizar la producción científica sobre el acceso a medicamentos para enfermedades raras en el pos estudio a partir de una revisión integradora en las bases de datos Biblioteca Virtual en Salud, Embase, PubMed, SciELO, Scopus y Web of Science, que encontraron 21 estudios. Surgieron dos categorías en el análisis: investigación clínica con medicamentos huérfanos y regulación del mercado; y acceso a medicamentos huérfanos: historia, globalización y derecho a la salud. La primera examina el número de pacientes con enfermedades raras, la eficacia y seguridad de los estudios, así como los costes y precios de los medicamentos. La segunda aborda el panorama histórico del acceso pos estudio, la globalización de los ensayos clínicos y las dificultades para materializar el derecho al acceso a medicamentos huérfanos en el pos estudio. Pocos estudios plantean el acceso a estos medicamentos en el pos estudio, y son necesarios más estudios sobre el tema.

Palabras clave: Ética en la investigación. Enfermedades raras. Bioética. Ensayo clínico.

Resumo

Acesso a medicamentos para doenças raras no pós-estudo: revisão integrativa

A fim de analisar a produção científica acerca do acesso a medicamentos no pós-estudo por participantes de ensaios clínicos com doenças raras, realizou-se revisão integrativa da literatura nas bases Biblioteca Virtual em Saúde, Embase, PubMed, SciELO, Scopus e Web of Science, abrangendo 21 estudos. No processo analítico, surgiram duas categorias: pesquisa clínica com drogas órfãs e regulação do mercado; e acesso a drogas órfãs: história, globalização e direito à saúde. A primeira analisa questões relativas à quantidade de pacientes com doenças raras, à eficácia e à segurança dessas pesquisas e aos custos e preços dos medicamentos. A segunda trata do panorama histórico do acesso pós-estudo, da globalização dos ensaios clínicos e das dificuldades para efetivar o direito ao acesso a drogas órfãs no pós-estudo. Poucos artigos abordaram o acesso ao medicamento no pós-estudo por participantes com doenças raras como questão central, o que aponta a importância de mais estudos sobre esse tema.

Palavras-chave: Ética em pesquisa. Doenças raras. Bioética. Ensaio clínico.

Abstract

Post-trial access to drugs for rare diseases: an integrative review

This study is an integrative literature review to analyze the scientific production about post-trial access to drugs by participants of clinical trials with rare diseases. The search was carried out in the Virtual Library in Health, Embase, PubMed, SciELO, Scopus and Web of Science databases, covering 21 studies. Two categories emerged from the analysis: clinical research with orphan drugs and market regulation; and access to orphan drugs: history, globalization and the right to health. The first analyzes issues related to the number of patients with rare diseases, the efficacy and safety of these studies and the costs and prices of medications. The second deals with the historical panorama of post-trial access, the globalization of clinical trials and the difficulties to effect the right to post-trial access to orphan drugs. Few articles addressed post-trial access to the drug by participants with rare diseases as a central issue, which points to the importance of further studies on this subject.

Keywords: Ethics, research. Rare diseases. Bioethics. Clinical trial.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

Las enfermedades raras, en su conjunto, afectan a un porcentaje significativo de la población, lo que revela un importante problema de salud en lo que respecta tanto a la disponibilidad de tratamientos como a los aspectos éticos relacionados con las investigaciones en cuanto a la necesidad de políticas públicas para estas personas¹⁻³. También conocidas como enfermedades huérfanas, dichas patologías afectan principalmente a los niños. Se clasifican como raras las enfermedades que afectan a 65 personas de cada 100.000⁴⁻⁶. Cuando afectan a un paciente de cada 50.000 personas, se definen como muy raras, ultrarraras o superraras⁷.

No hay consenso sobre el número de enfermedades raras y ultrarraras que existen⁸, sin embargo, se estima en alrededor de 8000, lo que corresponde a una cuarta parte de todas las enfermedades mundialmente conocidas. La mayoría de estas patologías tiene un origen genético, a diferencia de otras causalidades, como cánceres, enfermedades de carácter infeccioso, tóxico y crónico. Mundialmente, la mortalidad infantil entre personas con enfermedades raras alcanza el 30 %. Este porcentaje se acentúa en países periféricos como Brasil, donde son más deficientes el diagnóstico y el acceso a las investigaciones clínicas experimentales y, quizá, a las terapias derivadas de este proceso⁸.

Por su naturaleza, un ensayo clínico experimental no significa un tratamiento y, en el caso de las enfermedades raras, la búsqueda de terapias y la creencia en la cura pueden conducir a errores terapéuticos. En ese sentido, los estándares normativos para la ética en investigación en ensayos clínicos de este tipo deben ser transparentes y guiados por documentos que regulen y orienten la gobernanza de la investigación⁹.

La demanda de ensayos clínicos destinados al desarrollo de terapias seguras para tales patologías constituye el proceso de búsqueda de las llamadas drogas huérfanas¹⁰. La indicación para el desarrollo de estas drogas revela beneficios en el área de necesidades no atendidas, sin embargo la industria farmacéutica tiene poco interés de mercado en el desarrollo y comercialización de dichos medicamentos¹¹. Además, este proceso debe basarse en fundamentos éticos establecidos internacionalmente para que el diseño y la práctica de la investigación sean justos, especialmente cuando se considera el suministro de drogas^{12,13}.

El acceso a las intervenciones beneficiosas asegurado a los participantes en una investigación clínica después de su finalización se denomina *acceso pos estudio clínico*¹⁴. Este principio surge en el ámbito internacional a partir del año 2000, en la *Declaración de Helsinki* (DH), de la Asociación Médica Mundial (AMM)¹⁵, documento considerado un hito de las normativas éticas brasileñas, que demuestra la preocupación por los derechos de los participantes de la investigación con relación a los objetivos científicos, durante o después del ensayo clínico¹⁶. Sin embargo, la última versión de la DH, del 2013, no se aplica a la investigación en Brasil y los documentos oficiales vigentes en el país no la mencionan porque no están de acuerdo con las posiciones adoptadas en cuanto al uso de placebo y al acceso en el pos estudio.

En este contexto, el sistema Comisión Nacional de Ética en Investigación/Comités de Ética en Investigación (CEP/Conep) es responsable de evaluar la ética de la investigación con seres humanos en el país y representa avances en la defensa de los derechos de los participantes brasileños de la investigación, especialmente porque forma parte del marco de control social del Sistema Único de Salud (SUS)¹⁷.

La norma que cubre ampliamente la temática del acceso pos estudio clínico es la Resolución 466/2012 del Consejo Nacional de Salud (CNS), que aprueba directrices y normas reguladoras para la investigación con seres humanos. Esta resolución, en su punto III.3, determina que las investigaciones con seres humanos deben:

d) asegurar que todos los participantes al final del estudio, por parte del patrocinador, tengan acceso gratuito y por tiempo indefinido a los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos que se hayan demostrado eficaces;

*d.1) también se garantizará el acceso en el intervalo entre el fin de la participación individual y la finalización del estudio, en cuyo caso, esta garantía podrá darse mediante un estudio de extensión, de acuerdo con un análisis debidamente justificado del médico que asiste al participante*¹⁸.

Las resoluciones de la Conep sobre ética en investigación también se aplican a enfermedades raras, y las resoluciones de la Dirección Colegiada (RDC) de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) normalizan el suministro de medicamentos a personas con enfermedades raras cuya comercialización

podría no estar aún aprobada en el país. Por ejemplo, la RDC 38/2013¹⁹ trata del acceso ampliado, del uso compasivo y del acceso posestudio en general, y no es específica para enfermedades raras. Esta resolución fue modificada en octubre del 2019 por la RDC 311/2019²⁰, que hace referencia a las resoluciones de la Conep en lo que respecta al suministro de medicamento posestudio.

A su vez, la Resolución CNS 563/2017²¹ es específica para el suministro posestudio en el caso de enfermedades ultrarraras, es decir, no se aplica a enfermedades raras. Con esta resolución, el suministro posestudio obligatorio, antes irrestricto, por tiempo indefinido y de responsabilidad exclusiva de la industria, queda ahora restringido a cinco años, contados a partir de la definición del precio en reales por la Cámara de Regulación del Mercado de Medicamentos (CMED).

Actualmente, el Proyecto de Ley (PL) 200/2015²², que fue aprobado por el Senado Federal y está en trámite como PL 7082/2017²³ en la Cámara de Diputados, cuestiona la protección de los participantes de la investigación en Brasil al proponer nuevas resoluciones para la investigación brasileña desde un punto de vista ético-normativo, lo que representa una amenaza para el derecho de acceso posestudio²⁴.

La producción de medicamentos para enfermedades raras debe ser vista como un asunto de Estado, para que no se imponga la perspectiva capitalista y mercadológica. Dadas las especificidades de las enfermedades raras y ultrarraras, sumadas a las fuerzas que tienden a minimizar el papel del Estado y maximizar el mercado de la salud, el mercado farmacéutico de consumo escaso presenta conflictos éticos que evidencian el colapso de los intereses públicos con relación a los privados.

Este artículo analiza la producción científica acerca del acceso posestudio al medicamento por los participantes en ensayos clínicos de enfermedades raras.

Método

Se llevó a cabo una revisión integradora²⁵⁻³² realizada en seis etapas:

1. Identificación del problema;
2. Selección de la muestra;
3. Categorización de los estudios seleccionados;

4. Análisis crítico de los estudios incluidos en la revisión;
5. Descripción de los resultados;
6. Interpretación y discusión de los resultados, con el fin de recopilar y sintetizar los conocimientos existentes sobre la temática³¹.

Este estudio tuvo la siguiente pregunta rectora: “¿Qué cuestiones éticas surgen en la literatura sobre el acceso a la farmacoterapia por parte de los participantes de ensayos clínicos con enfermedades raras?”. Para responderla, se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos siguientes: Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Embase, PubMed, SciELO, Scopus y Web of Science. Las especificidades de cada base llevaron a la adaptación de las búsquedas de la investigación. Así, se construyeron bloques temáticos asociados a operadores booleanos:

- Bloque temático 1: enfermedades raras: “enfermedades raras”, “rare diseases”, “orphan diseases”.
- Bloque temático 2: “ética”, “ethics”, “bioética”, “bioethics”, “investigación ética”, “ethical research”.
- Bloque temático 3: “acceso posestudio”, “post-trial access”, “access to post-clinical trial”, “post-trial responsibilities”, “post-trial obligation”, “access to pharmaceuticals”, “access to medicines and health technologies”, “access to essential drugs and health technologies”.

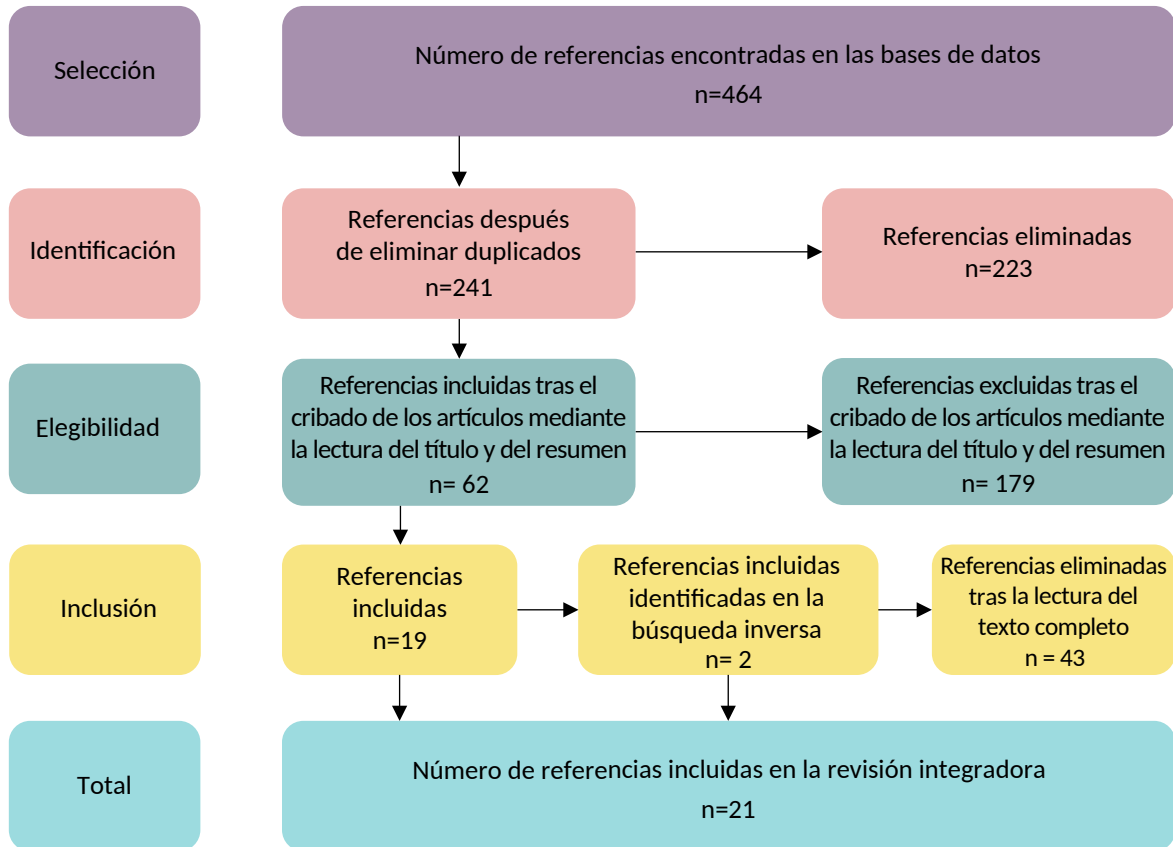
Se realizó una búsqueda exploratoria inversa a partir de las referencias encontradas durante el proceso primario de investigación.

Los criterios de inclusión fueron estudios publicados en la modalidad artículo científico (original o revisión), en cualquier idioma, con un límite temporal del 2000 al 2020. Se excluyeron los estudios en la modalidad tesis, disertación, monografía, reseña, libros o resúmenes en anales de eventos científicos, así como trabajos publicados fuera del período cronológico establecido.

Se usó el programa informático EndNote X8, de Clarivate Analytics, como herramienta auxiliar en la construcción de bases de datos y selección de artículos. Posteriormente, se realizó el análisis documental y la identificación de los estudios elegidos, presentada en el diagrama de flujo (Figura 1), que representa el proceso de recopilación de datos recomendado por el grupo PRISMA³³. La búsqueda de artículos se realizó entre septiembre y octubre del 2020.

En la etapa inicial, los datos fueron sistematizados en dos categorías dadas *a posteriori*. En la etapa final, se discutieron los datos de manera agrupada, recopilando información y tendencias importantes para abordar la temática.

Figura 1. Diagrama de flujo de las etapas de selección de estudios que componen la revisión integradora (2021)



Resultados

La búsqueda en las bases de datos resultó en 464 estudios primarios y, tras excluir las referencias duplicadas, quedaron 241. De estos, tras leer las palabras clave, el título y el resumen, 179 no se

adecuaban a la temática, llegando a un total de 62, que fueron visualizados en su totalidad, resultando en 19 publicaciones, a las que se sumaron dos trabajos añadidos por la búsqueda inversa. La muestra final estuvo compuesta por 21 estudios, de acuerdo con los criterios de selección propuestos (Cuadro 1).

Cuadro 1. Distribución de los estudios seleccionados según los autores, el año, el país de origen, el idioma, la revista y la base de datos

Autores	n.	Año	País/origen	Idioma	Revista/origen	Base de datos
Annemans, Makady; 2020 ¹²	1	2020	Bélgica	Inglés	<i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i>	Scopus
Blin y colaboradores; 2020 ³⁴	2	2020	Francia	Inglés	<i>Therapies</i>	Embase, PubMed, Scopus, Web of Science

continúa...

Cuadro 1. Continuación

Autores	n.	Año	País/origen	Idioma	Revista/origen	Base de datos
Bouwman, Sousa, Pina; 2020 ¹¹	3	2020	Portugal	Inglés	<i>Health Policy and Technology</i>	Embase, Scopus, Web of Science
Dal-Ré y colaboradores; 2020 ³⁵	4	2020	España	Español	<i>Anales de Pediatría</i>	PubMed, Scopus
Naud; 2019 ¹⁶	5	2019	Brasil	Portugués	<i>Revista Brasileira de Bioética</i>	Búsqueda inversa
Gelinas y colaboradores; 2019 ³⁶	6	2019	EUA	Inglés	<i>Contemporary Clinical Trials</i>	Scopus
Saviano y colaboradores; 2019 ³⁷	7	2019	Italia	Inglés	<i>Sustainability</i>	Web of Science
Chaves Restrepo y colaboradores; 2018 ³⁸	8	2018	Colombia	Inglés	<i>Value in Health</i>	Embase
Pace y colaboradores; 2018 ³⁹	9	2018	Australia	Inglés	<i>Health Policy</i>	Scopus, Web of Science
van Egmond-Fröhlich, Schmitt; 2018 ⁴⁰	10	2018	Austria	Alemán	<i>Monatsschrift Kinderheilkunde</i>	Embase, Scopus, Web of Science
Hasford, Koch; 2017 ¹	11	2017	Alemania	Alemán	<i>Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz</i>	BVS, PubMed, Scopus, Web of Science
Rodriguez-Monguio, Spargo, Seoane-Vazquez; 2017 ⁴¹	12	2017	EUA	Inglés	<i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i>	BVS, PubMed, Scopus, Web of Science
Mastroleo; 2016 ⁴²	13	2016	Argentina	Inglés	<i>Developing World Bioethics</i>	BVS, Scopus
Dallari; 2015 ⁴³	14	2015	Brasil	Portugués	<i>Revista de Bioética</i>	SciELO
Silva, Sousa; 2015 ⁷	15	2015	Brasil	Portugués	<i>Caderno de Saúde Pública</i>	BVS, SciELO
Rhee; 2015 ⁴⁴	16	2015	EUA	Inglés	<i>Ama Journal of Ethics</i>	BVS, Scopus
Rosselli, Rueda, Solano; 2012 ⁴⁵	17	2012	Colombia	Inglés	<i>Journal of Medical Ethics</i>	Web of Science
Dainesi, Goldbaum; 2011 ⁴⁶	18	2011	Brasil	Portugués	<i>Revista da Associação Médica Brasileira</i>	Búsqueda inversa
Barrera, Galindo; 2010 ⁴⁷	19	2010	Colombia	Inglés	<i>Advances in Experimental Medicine and Biology</i>	BVS, PubMed, Scopus, Web of Science
Boy, Schramm; 2009 ⁴⁸	20	2009	Brasil	Portugués	<i>Caderno de Saúde Pública</i>	BVS
Grady; 2005 ⁴⁹	21	2005	EUA	Inglés	<i>Yale Journal of Health Policy, Law, and Ethics</i>	BVS, PubMed, Scopus, Web of Science

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde; EUA: Estados Unidos de América

Los datos bibliométricos indican la cantidad de estudios publicados cada año: cuatro estudios (19,1 %) en el 2020; tres estudios (14,3 %) por año en 2019, 2018 y 2015; dos estudios (9,4 %) en el 2017; un estudio (4,8 %) en el 2016; un estudio por año en 2012, 2011, 2010, 2009 y 2005, totalizando cinco estudios (23,8 %).

Con relación al origen de los estudios y de sus respectivos autores, Brasil cuenta con cinco (23,8 %); Estados Unidos, con cuatro (19,0 %); Colombia, con tres (14,3 %); y Alemania, Austria, Argentina, Australia, Bélgica, España, Francia, Italia y Portugal, con un estudio cada uno, totalizando nueve (42,9 %). En lo que se refiere al idioma de

publicación, 13 estudios (61,9 %) se publicaron en inglés, cinco en portugués (23 %), dos en alemán (9,5 %) y uno en español (4,8 %).

Con base en el análisis de contenido, los estudios se agruparon en dos categorías:

- a. Investigación clínica con drogas huérfanas y regulación del mercado financiero;
- b. Acceso a drogas huérfanas: historia, globalización y derecho a la salud, compuestas por diferentes temáticas (Cuadro 2).

Cuadro 2. Categorías, temáticas emergentes y descripciones identificadas en los artículos sobre enfermedades raras (2021)

Investigación clínica con drogas huérfanas y regulación del mercado	
Temática emergente	Descripción
Población de pacientes con enfermedades raras	Tamaño reducido de la población de pacientes; características de manifestación y distribución geopolítica de las enfermedades raras convergen en el problema del ingreso de pacientes en ensayos clínicos (Annemans, Makady; 2020 ¹² ; Barrera, Galindo; 2010 ⁴⁷ ; Dallari; 2015 ⁴³ ; Hasford, Koch; 2017 ¹ ; Rhee; 2015 ⁴⁴ ; Rodríguez-Monguio, Spargo, Seoane-Vazquez; 2017 ⁴¹ ; Rosselli, Rueda, Solano; 2012 ⁴⁵).
Eficacia y seguridad	Cumplimiento de los requisitos de eficacia y seguridad en investigaciones clínicas de medicamentos para enfermedades raras (Annemans, Makady; 2020 ¹² ; Barrera, Galindo; 2010 ⁴⁷ ; Chaves y colaboradores; 2018 ³⁸ ; Hasford, Koch; 2017 ¹ ; Pace y colaboradores; 2018 ³⁹).
Costos y precios	El alto costo para desarrollar y poscomercializar medicamentos para enfermedades raras impone obstáculos para el acceso de la población objetivo, revelando la búsqueda de la recuperación de los gastos de desarrollo por parte de la industria, el uso de financiación y la judicialización para el acceso (Barrera, Galindo; 2010 ⁴⁷ ; Blin y colaboradores; 2020 ³⁴ ; Boy, Schramm; 2009 ⁴⁸ ; Dal-Ré y colaboradores; 2020 ³⁵ ; Rosselli, Rueda, Solano; 2012 ⁴⁵ ; Saviano y colaboradores; 2019 ³⁷ ; van Egmond-Fröhlich, Schmitt; 2018 ⁴⁰).
Regulación del mercado	El proceso regulatorio de las drogas huérfanas es realizado por los organismos reguladores de cada país, en ocasiones influenciados por las organizaciones de pacientes, pero el monopolio del mercado y la elasticidad de los precios revelan fallos regulatorios que reducen el acceso y consuman ganancias (Bouwman, Sousa, Pina; 2020 ¹¹ ; Dallari; 2015 ⁴³ ; Rhee; 2015 ⁴⁴ ; Saviano y colaboradores; 2019 ³⁷ ; van Egmond-Fröhlich, Schmitt; 2018 ⁴⁰).
Acceso a drogas huérfanas: historia, globalización y derecho a la salud	
Temáticas emergentes	Descripción
Panorama histórico	Los documentos/normativas internacionales y nacionales difunden la provisión posestudio de la droga huérfano beneficiosa (Dainesi, Goldbaum; 2011 ⁴⁶ ; Dallari; 2015 ⁴³ ; Gelinas y colaboradores; 2019 ³⁶ ; Grady; 2005 ⁴⁹ ; Mastroleo; 2016 ⁴² ; Naud; 2019 ¹⁶ ; Silva, Sousa; 2015 ⁷).
Globalización de los ensayos clínicos	Evolución contemporánea de los ensayos clínicos mediante el acceso posestudio a drogas huérfanas (Boy, Schramm; 2009 ⁴⁸ ; Dainesi, Goldbaum; 2011 ⁴⁶ ; Grady; 2005 ⁴⁹ ; Mastroleo; 2016 ⁴² ; Rosselli, Rueda, Solano; 2012 ⁴⁵ ; Silva, Sousa; 2015 ⁷).
Derecho a la salud	Suministro posestudio de drogas huérfanas como un derecho a la salud (Dallari; 2015 ⁴³ ; Rodríguez-Monguio, Spargo, Seoane-Vazquez; 2017 ⁴¹).

Discusión

Investigación clínica con drogas huérfanas

Los temas relacionados con el desarrollo de drogas huérfanas en ensayos clínicos fueron abordados por 17 artículos. Los autores relatan, de manera integral, la manera en que la prevalencia

de enfermedades raras, más baja que la de otras enfermedades, se vuelve representativa cuando se agrupan. La baja prevalencia justifica la dificultad de reunir a participantes, dispersos por el mundo, y revela problemas para cuantificar el tamaño de la población y promover la participación justa y equitativa en investigaciones^{1,12,41,43-45,47}.

Annemans y Makady¹² señalan que la incidencia y prevalencia de las enfermedades raras

puede verse como un conjunto de incertidumbres, ya que el tamaño exacto de la población afectada, las características de las subpoblaciones y las manifestaciones clínicas de las enfermedades son variables. Rodríguez-Monguio, Spargo y Seoane-Vasquez⁴¹ evidencian que, como no hay un consenso en cuanto al tamaño de la población de pacientes con enfermedades raras, es necesaria una intervención práctica sobre esta dimensión.

Los autores también cruzan el crecimiento poblacional con el crecimiento de la identificación de nuevas enfermedades raras⁴¹. Se problematiza la prevalencia de la enfermedad como promotora del desarrollo clínico de drogas huérfanas, ya que entra en conflicto con el concepto de justicia, dado que las poblaciones tienden a crecer, lo que reduciría y excluiría porcentualmente a las personas con enfermedades raras a lo largo del tiempo⁴¹.

La distribución escasa y dispersa de las enfermedades raras en la población dificulta reunir suficientes participantes en los ensayos clínicos (sobre todo en las fases I, II y III) necesarios para la aprobación de cualquier medicamento, incluidas las drogas huérfanas. Los autores también definen a esta población como vulnerable y desprotegida cuando se trata del acceso en los países periféricos^{47,48}.

La accesibilidad y la participación en ensayos clínicos de medicamentos para los pacientes con enfermedades raras requieren políticas relevantes y reflexiones, principalmente desde el punto de vista poblacional, para promover la justicia y la equidad⁴⁹. En ese sentido, Silva, Ventura y Castro⁵⁰ discuten la igualdad de oportunidades en el uso de los servicios sanitarios y el acceso a los ensayos clínicos de drogas huérfanas. Esto demuestra que la distribución de estas oportunidades sufre obstáculos relacionados con la ubicación geográfica y con los criterios de elegibilidad de los participantes del estudio, con exclusiones de grupos poblacionales en los ensayos clínicos y la consiguiente pérdida de beneficio.

En Brasil, el PL 231/2012⁵¹ creó el Fondo Nacional de Investigación para Enfermedades Raras y Desatendidas (FNPDRN), acción que reservaba el 30 % de los recursos del Programa de Fomento a la Investigación en Salud, una importante acción para combatir las desigualdades en investigaciones fomentadas por el desarrollo de medicamentos, vacunas y terapias en el caso de enfermedades raras. Sin embargo, el proyecto fue vetado en su totalidad por el presidente Jair

Bolsonaro en el 2019, bajo la justificación del compromiso de la viabilidad de este fondo y de la reducción del interés privado en el tema⁵².

Cuando el principio de la justicia se aleja de los ensayos clínicos con enfermedades raras, la consecuencia es un acceso deficiente a la salud, una vez que la distribución equitativa se ve afectada por diversas cuestiones, como la prevalencia de la enfermedad, el tamaño y las características de la población y los criterios de inclusión en la investigación^{1,12,41,43-45,47}.

La promoción de la justicia distributiva en el caso de las enfermedades raras lleva a cuestionar las reglas y el formato en el que se produce esta distribución según las características de la población. Según Boy y Schramm⁴⁸, el acceso a la investigación clínica y a medicamentos para tratar enfermedades raras en países periféricos, lugares donde la presencia de asimetrías y desigualdades sociales es notoria, aflige a la población vulnerable. Para esos autores, se presume la necesidad de políticas públicas legítimas basadas en el principio de equidad, garantizando la igualdad formal.

Los artículos analizados relatan, de modo general, que se deben respetar los estándares éticos que orientan los requisitos de eficacia y seguridad en el desarrollo de investigaciones clínicas y producción de medicamentos para enfermedades raras^{1,34,39,47}. Se deben seguir los estándares éticos de información, consentimiento y realización de estudios independientemente de la frecuencia de la enfermedad¹.

Barrera y Galindo⁴⁷ añaden que la investigación de medicamentos para enfermedades raras también debe cumplir estrictamente con los requisitos de eficacia y seguridad, idealmente al menor costo posible, ya que estas drogas se utilizarán en personas altamente vulnerables y desprotegidas. También se deben predecir el efecto y la durabilidad del tratamiento, basados en intervalo de confianza, la heterogeneidad de los grupos, la posología y los eventos adversos¹².

Sin embargo, Blin y colaboradores afirman que *algunos ensayos clínicos que podrían no considerarse éticos para enfermedades frecuentes pueden ser aceptable para enfermedades raras* [afirmación relativa a la falta de poder debido al pequeño número de pacientes disponibles y a la heterogeneidad, los ensayos cortos que no abordan el desenlace clínico más relevante y el uso temprano de

biomarcadores antes de su calificación...]. De lo contrario, existe el riesgo de que nunca se desarrollen nuevos medicamentos para enfermedades raras complicadas y que los esfuerzos se concentren en enfermedades relativamente frecuentes con un camino de desarrollo bien conocido y controlable⁵³.

Así, se señala la necesidad de defender la flexibilización del acceso pos estudio, porque es fundamental fortalecer la perspectiva del derecho de acceso como un derecho a la salud. Esta perspectiva es adoptada por Pace y colaboradores³⁹, al tratar el marco ético para la creación, gobernanza y evaluación de programas de acceso acelerado, presentando un panorama sobre el caso de las enfermedades raras. Acelerar el proceso de obtención de drogas huérfanas, afirman los autores, puede conllevar riesgos, ya sean físicos (como resultado de los efectos adversos de los medicamentos), ya sean psicológicos³⁹.

A su vez, Hasford y Koch¹ resaltan que los límites metodológicos en investigaciones clínicas existen independientemente de si la investigación se realiza con enfermedades raras o frecuentes y deben respetarse, revelando la importancia de planificar el estudio de la mejor manera posible para minimizar los maleficios.

Hasford y Koch¹ destacan que un aspecto importante en la evaluación ética de los ensayos clínicos con enfermedades raras es la calidad biométrica con relación al diseño, tamaño, muestra y análisis estadístico del estudio, ya que las frágiles metodologías propuestas en los ensayos clínicos con seres humanos se consideran antiéticas. Se vislumbra, por lo tanto, la necesidad de asegurar criterios metodológicos orientados por normativas éticas que certifiquen la eficacia y la seguridad de ensayos clínicos en el desarrollo de estos medicamentos.

Diversos estudios se centran en dicha eficacia y seguridad. La mayoría difunde que el rigor ético debe guiar el proceso metodológico de la investigación. Sin embargo, algunos autores sugieren, como contrapunto, que el rigor ético de la investigación clínica puede limitar el proceso, en virtud de la heterogeneidad misma de las enfermedades³⁴. Este rigor debe garantizar el cumplimiento de los requisitos de eficacia y seguridad en los ensayos previstos para enfermedades comunes y, sobre todo, la seguridad de los participantes y el respeto a los derechos humanos. La flexibilización y la aceleración en el proceso de investigación de enfermedades raras ponen en riesgo a los participantes.

Para Blin y colaboradores³⁴, los ensayos clínicos representan estudios de intervención que buscan analizar y evaluar una o más drogas con el objetivo de intervenir en el proceso evolutivo de una enfermedad rara o de un grupo de ellas, lo que implica altos costos económicos. La garantía de acceso a la participación en estudios clínicos y a los beneficios resultantes de esa práctica pueden verse perjudicada cuando se enfrenta al mercado de la investigación clínica, y corresponde a la ética en investigación y a la inserción de las políticas públicas de salud problematizar esta cuestión^{34,35,37,40,43,45,47,48}.

Los altos precios de los medicamentos huérfanos pueden reflejar la necesidad de recuperar el costo del desarrollo con un pequeño grupo de pacientes³⁴. Sin embargo, Saviano y colaboradores³⁷ se debe cuestionar hasta qué punto estos precios representan un reflejo justo de los costos incurridos en el desarrollo o sirven a las ganancias de la industria. El hecho es que la investigación clínica por sí sola es costosa y, en el caso de las enfermedades raras, surge un mercado no regulado⁴⁰.

Además de los posibles dividendos, algunos autores reflexionan sobre la manera en que los pacientes tienen acceso a ensayos clínicos multicéntricos y a medicamentos huérfanos^{35,48} (el debate sobre la responsabilidad de la garantía de suministro de la droga pos estudio se destacará en la segunda sección de este artículo). Así, se pueden apreciar mecanismos como la financiación y la judicialización. El desarrollo de estudios clínicos para enfermedades raras puede verse frustrado debido a la falta de financiación, aunque existan alternativas.

Dal-Ré y colaboradores³⁵ presentan la práctica en que ocasionalmente los propios pacientes financian ensayos clínicos, denominada *crowdfundings*, o financiación colaborativa. Esta práctica tiene lugar desde hace cerca de 40 años en los Estados Unidos y plantea cuestionamientos éticos, sobre todo porque prioriza las necesidades de investigación de las personas adineradas, en lugar de la sociedad como un todo. También se defiende la salvaguarda de la autofinanciación siempre que se cumplan los requisitos éticos de la investigación³⁵.

Boy y Schramm⁴⁸ ponen de manifiesto la búsqueda de acceso a medicamentos huérfanos en países en desarrollo y ejemplifican el caso de Brasil, donde muchos fármacos ya aprobados en la Unión Europea, Estados Unidos, Australia y en países asiáticos no están en la lista de

medicamentos excepcionales del Ministerio de Salud (MS), con suministro viabilizado mediante la judicialización. La literatura también señala que el acceso mediante judicialización de medicamentos en fases experimentales o no aprobados puede traer riesgos para los pacientes⁵⁴.

Si bien puede asegurar el acceso justo a los medicamentos para los pacientes, la judicialización implica un gasto público elevado y éticamente problemático, especialmente en países donde los recursos públicos para la salud son escasos. El proceso regulatorio de producción, desarrollo y control de drogas huérfanas es realizado, habitualmente, por organismos competentes, como Food and Drugs Administration (FDA), en Estados Unidos, European Medicines Agency (EMA), en Europa, y Anvisa, en Brasil. A pesar del extenso proceso regulatorio requerido por estos organismos, Rhee⁴⁴ afirma que actualmente se dispone de muchos medicamentos huérfanos, sin embargo, no siempre son accesibles, dado el alto costo.

El autor señala que la falta de regulación del mercado plantea la preocupación de que las empresas farmacéuticas creen un monopolio que impida que los pagadores negocien los precios⁴⁴. La combinación de monopolio y elasticidad de precio resulta del fracaso de la regulación del mercado, lo que converge en las acciones de los productores de medicamentos, bajo la presión de sus inversionistas, para fijar precios que generen ganancias⁴⁰.

El hilo conductor de la ganancia es evidente en el comportamiento del productor de medicamentos, lo que demuestra que el riesgo económico asumido, dado el mercado relativamente pequeño de medicamentos huérfanos, puede ser compensado con incentivos financieros (flexibilidades, créditos fiscales y patentes) observados, principalmente, en los países desarrollados, como afirma Dallari⁴³.

Las organizaciones de pacientes, como European Organisation for Rare Diseases (Eurordis), en Europa, y National Organization for Rare Disorders (Nord), en Estados Unidos, desempeñan funciones importantes en el campo de las enfermedades raras, sobre todo fomentando el desarrollo de la investigación y otorgando fondos para financiación¹¹. Además, actúan sensibilizando al público, recopilando información, brindando apoyo e información a los afectados, realizando el mantenimiento de registros de pacientes y creando redes con las universidades, la industria y las autoridades de salud. Los autores

analizados también resaltan que las organizaciones de pacientes pueden influir en la normalización y en la problematización del monopolio del mercado¹¹.

Acceso a drogas huérfanas

La temática relacionada con el principio del suministro de medicamentos huérfanos en el posestudio clínico fue señalada por nueve artículos. Los autores relataron que los aspectos éticos relacionados con la investigación con seres humanos se rigen históricamente por diversos documentos.

Cada autor delineó un panorama histórico documental de rectificaciones e incorporaciones de principios éticos rectores, identificando el DH, el *Informe Belmont*, las *Directrices Internacionales para la Investigación Biomédica con Seres Humanos* –formuladas por la Organización Mundial de la Salud (OMS)–, la *Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos* (DUBDH) y la *Declaración Internacional sobre Datos Genéticos Humanos*^{7,16,36,42,43,46,49} como documentos encargados de dialogar y orientar la ética en la investigación con seres humanos. Se resaltan la DH y la DUBDH como normativas que abordan el acceso a medicamentos en el posestudio clínico.

La DH es reconocida mundialmente como un documento de referencia para la ética en la investigación⁴⁶. Silva y Sousa⁷ explicitan que, desde el año 2000, se viene problematizado el acceso a las tecnologías en el posestudio para los participantes de la investigación. Los autores revelan que la DH incorporó el principio del acceso al posestudio en la investigación clínica en los años 2000 —en su quinta revisión— y que esta ratificación generó interpretaciones divergentes. Por esa razón, la AMM emitió una nota aclaratoria en el 2004 y dio lugar al debate sobre el acceso posestudio en intervenciones que se mostraran beneficiosas^{7,16,36,42,43,46,49}.

La última versión de la DH⁵⁵, revisada en el 2013, aborda de forma sucinta este principio, explicando, en su artículo 34 la necesidad de disposiciones, acordadas entre patrocinadores, investigadores y gobiernos de los países anfitriones de la investigación clínica, para el acceso posensayo a todos los participantes que todavía necesiten una intervención identificada como beneficiosa en el estudio. La DH recomienda que la información relevante durante el proceso de consentimiento

informado y los resultados del estudio deben divulgarse y darse a conocer a los participantes en el formulario de consentimiento⁴³.

Mastroleo⁴² defiende que la revisión de la DH del 2013 abandona el lenguaje ambiguo presente en las versiones anteriores e identifica a los agentes responsables. Sin embargo, el autor critica la desaparición del acceso a otros cuidados apropiados —aparte de las de carácter farmacológico— y el alcance relacionado con las obligaciones de acceso a la información posinvestigación⁴².

En Brasil, la evolución de las regulaciones acerca del acceso pos estudio tuvo inicio con la Resolución CNS 196/1996¹⁷, complementada con la Resolución CNS 251/1997⁵⁶, que trata específicamente de la investigación con nuevos fármacos, medicamentos, vacunas y pruebas diagnósticas.

La normativa ética brasileña que aborda el principio de acceso pos estudio actualmente en vigor es la Resolución CNS 466/2012¹⁸, que regula la eticidad en la investigación clínica, protege al participante de la investigación y orienta el acceso al pos estudio como deber del patrocinador^{17,18,56}. Solo en el 2014, la Ordenanza 199/2014⁴ estableció la Política Nacional de Atención Integral a las Personas con Enfermedades Raras, ampliando las conductas restrictivas anteriores con un enfoque predominante en los medicamentos.

Grady⁴⁹ y Dainesi y Goldbaum⁴⁶ consideran la cuestión del principio de acceso en el pos estudio como un desafío, revelando que esta temática ha sido objeto de discusiones desde finales de la década de 1980, cuando se asoció a la continuidad del tratamiento de los participantes en los estudios sobre el VIH/sida. Otros artículos también abordan el desarrollo de antirretrovirales⁵⁷⁻⁶³. Las normativas internacionales y nacionales revelan un amplio debate sobre la incorporación del principio de acceso pos estudio.

Naud¹⁶ aborda la complejidad de este debate, revelando que las regulaciones no son capaces de abarcar todo tipo de enfermedades. El autor también señala que toda investigación debe disponer de su propia evaluación, basada en las singularidades de cada enfermedad, población y en sus necesidades¹⁶. Se considera que la posición defendida por Naud¹⁶ se refiere a la “flexibilidad” de las normativas de la ética en la investigación con base en estas singularidades.

Dainesi y Goldbaum⁴⁶ valoran como contemporánea la preocupación orientada a la difusión del principio de acceso pos estudio, especialmente en el contexto de otras enfermedades. Se percibe que el movimiento de los pacientes con VIH desempeñó un papel inductor de este principio, que cobró fuerza cuando se incluyó en la HD en el año 2000. En el caso de brindar drogas huérfanas a participantes con enfermedades raras, generalmente crónicas y progresivas, los desafíos implican un escenario particular que dificulta el acceso a los medicamentos.

Distintos autores abordan el efecto de la globalización en la expansión de la investigación clínica^{42,46,49}. Para Dainesi y Goldbaum⁴⁶, la globalización plantea nuevos interrogantes en la comunidad científica, y el principio de acceso al pos estudio surge como una demanda en este período. Con una posición similar, Mastroleo⁴² afirma que promover la transición de los participantes de la investigación para cuidados de salud apropiados cuando termina el estudio es un problema mundial. Por lo tanto, la continuidad de los cuidados médicos, incluido el tratamiento, se basa en una responsabilidad ética de compensación a los individuos voluntarios que participaron y se sometieron al sesgo en la investigación clínica⁴⁶.

Hasta la década de 1980, el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras era insuficiente y se centraba en medidas paliativas, que buscaban eludir la gravedad de estos problemas⁷. En esa época, surgieron preocupaciones primarias con aspectos metodológicos, regulatorios y éticos en el desarrollo y producción de drogas huérfanas. Reflexionar sobre el aspecto asistencial del acceso pos estudio en ese período era notablemente hipotético.

El desarrollo científico que permitió la creación de terapias enzimáticas y génicas, que corresponden a la base de buena parte de los medicamentos para enfermedades raras, se impulsó a partir de la década de 1980. Boy y Schramm⁴⁸ señalan una evolución contemporánea de los ensayos clínicos basada en los progresos biotecnocientíficos, que se pueden observar en investigaciones farmacéuticas actuales de medicamentos para enfermedades raras.

Los autores también afirman que la inserción de drogas huérfanas en el escenario mundial se dio de manera progresiva, con países desarrollados como pioneros, y explicitan que, actualmente, se vienen desarrollando medicamentos para pacientes con enfermedades raras, sin embargo, con énfasis en los aspectos económicos. La condición de rareza

de la enfermedad y la prevalencia en los países periféricos desaceleran el desarrollo por razones meramente lucrativas⁴⁸.

Dainesi y Goldbaum⁴⁶ revelan que los ensayos clínicos con enfermedades raras y el tratamiento con drogas huérfanas tras finalizar una investigación merecen atención particularmente en los países en desarrollo, donde la vulnerabilidad de los participantes es mayor. Esta cuestión ética está representada por condiciones sociales que interfieren en la autonomía de los sujetos investigados, poniendo en riesgo sus intereses.

Rosselli, Rueda y Solano⁴⁵ analizan la situación de vulnerabilidad social en los países en desarrollo en la investigación sobre la mucopolisacaridosis VI. Esta rara enfermedad afecta a grupos étnicos indígenas en Colombia, donde el acceso a medicamentos desarrollados se ve comprometido por la marginación geográfica y la frecuente desconfianza institucional.

Dallari⁴³ menciona que la necesidad de contemplar la protección ética en los países en desarrollo debe superar la barrera de los participantes de la investigación en beneficio de la comunidad. Dainesi y Goldbaum⁴⁶ revelan que la investigación clínica diseñada y realizada adecuadamente, con metodologías que cumplen con el máximo rigor ético, debe extenderse a toda la comunidad.

Mastroleo⁴² destaca que el acceso al posestudio clínico de drogas huérfanas no es solo un problema de países con pocos o medios recursos. El autor evidencia casos de participantes de investigaciones sin seguro o con seguro insuficiente en los Estados Unidos y de exparticipantes de ensayos clínicos en el Reino Unido cuya terapia no fue suministrada por el United Kingdom National Health Service (NHS)⁴².

La revista científica *The Lancet*⁶⁴, en un editorial del 2003, afirma que los participantes de las naciones ricas generalmente son capaces de obtener el mejor tratamiento disponible al final de un ensayo clínico, mientras que en el mundo en desarrollo, los investigadores dejan los países respectivos donde se llevó a cabo la investigación, y los participantes pueden quedarse sin nada. Complementa que la obligación de acceso al posestudio clínico está íntimamente ligada a la vulnerabilidad de los participantes.

Deucher⁶⁵, al analizar la justicia distributiva de medicamentos posestudios clínicos en Brasil, observó, con base en un estudio cualitativo y exploratorio, que los pacientes con enfermedades

graves y con riesgo de vida no sufren negligencias en el acceso a los medicamentos posestudio clínico. La autora también destacó que las empresas farmacéuticas extranjeras sin representación nacional tienen dificultad para comprender la necesidad de suministrar medicamentos posestudio.

Por lo tanto, quizá sea oportuno reflexionar sobre la indiferencia de las multinacionales y los conglomerados farmacéuticos ante las carencias de países con pocos recursos, especialmente en términos de vulnerabilidad social. Dallari⁴³ indica la necesidad de que la comunidad mundial siga comprometida con la promoción del acceso a cuidados de salud y tratamientos necesarios, especialmente al considerar el acceso al posestudio clínico.

La globalización de los ensayos clínicos con enfermedades raras es actual y creciente y pone de manifiesto cuestiones éticas que guían el acceso posestudio clínico a drogas huérfanas, tanto en países periféricos como en países ricos. Se percibe que la externalización de ensayos clínicos a países periféricos está marcada por cuestiones económicas que, a menudo, dificultan el derecho de acceso a medicamentos posestudio por los participantes de la investigación que los necesitan. En ese escenario, el derecho a la salud es una de las bases para la garantía fundamental del acceso al posestudio clínico de drogas huérfanas^{41,43}.

Dallari⁴³ analiza el conflicto ético implicado en el posestudio clínico y en las enfermedades raras, evidenciando que los productos de primera necesidad, como las drogas huérfanas, no pueden ser observados únicamente desde la perspectiva sanitaria, ya que se asocian a factores sociales, económicos y tecnológicos predominantes.

El derecho constitucional de los países occidentales incluye a menudo el derecho a la vida como uno de sus principios morales fundamentales. Con base en ello y en la DUBDH, Rodríguez-Monguio, Spargo y Seoane-Vasquez⁴¹ propusieron que este principio puede entenderse como el derecho a la salud cuando se relaciona con el uso de medicamentos huérfanos en el tratamiento de enfermedades potencialmente fatales. Esta reflexión permite analizar el derecho de acceso al medicamento huérfano como parte del derecho a la salud.

Así, el Estado cumple con su deber constitucional de proteger el derecho a la salud cuando regula la investigación clínica, creando deberes entre

patrocinadores e investigadores, protegiendo así a los participantes que ingresan en una relación asimétrica de información y poder que los somete a un alto riesgo. Es desde perspectiva que se debe comprender la obligación de asegurar el acceso posestudio, condición que debe ser garantizada por el Estado en el ámbito de su deber de proteger, y no como forma de eximirse del deber de proveer. El acceso posestudio clínico a la droga huérfana se considera un derecho de acceso a los medicamentos, independientemente de la manera en que este acceso se hace efectivo.

Consideraciones finales

Durante el proceso de lectura y composición de las categorías resultantes del portafolio bibliográfico, surgieron temas que abordan no solo el acceso posestudio a medicamentos por los participantes afectados por enfermedades raras, sino también cuestiones acerca de la investigación clínica con drogas huérfanas. Esta temática, configurada en la primera categoría, no aborda directamente el tema central evidenciado por la investigación, sin embargo, es relevante para tener una comprensión global del acceso posestudio clínico a drogas huérfanas.

El reducido tamaño de la población de pacientes con enfermedades raras es un factor que acota la discusión sobre el acceso a drogas en el posestudio, dado que la producción de medicamentos huérfanos se realiza, mayormente, por la lógica del mercado, y no por la necesidad de salud de esa población. También la distribución geopolítica de esas enfermedades fomenta la discusión acerca del problema de ingreso en ensayos clínicos y acentúa las asimetrías globales. Los altos costos en la producción de drogas huérfanas y su mercado

escaso y no regulado aparecen como obstáculos para garantizar el acceso en el posestudio y llevan a efecto la ganancia de las industrias.

A pesar de ser un tema relativamente reciente, diferentes normativas abordan de formas distintas cuestiones específicas sobre el principio de acceso posestudio clínico por participantes en investigaciones con enfermedades raras, y no existe un consenso internacional sobre el suministro de la droga huérfana estudiada a pacientes que lo necesiten. Además, se observó que la globalización de los ensayos clínicos obedece a intereses comerciales, especialmente para abaratar los costos de desarrollo de los medicamentos. Ese factor económico es otra barrera en lo que respecta al acceso posestudio a drogas huérfanas.

Finalmente, los autores traen los temas del derecho a la salud y del derecho a la vida como principios que orientan y abogan a favor del acceso posestudio. En Brasil, las normativas éticas aseguran de forma inequívoca e innegociable el acceso posestudio al producto investigacional. En tiempos de recortes presupuestarios en el área de la salud, la única forma segura de garantizar este derecho al ciudadano brasileño con una enfermedad rara que se ha ofrecido como voluntario en una investigación clínica es asegurarse de que continúe recibiendo medicamentos que le sean beneficiosos, por el tiempo necesario, por parte del patrocinador.

Las discusiones sobre la ética en investigación desde la perspectiva de la justicia social contribuyen para que se pueda garantizar el derecho de acceso a los medicamentos en el posestudio clínico, en la medida en que evidencian la necesidad de políticas públicas sobre esta cuestión. Se hace fundamental, por lo tanto, reflexionar y posicionarse sobre las amenazas que podría ocasionar la retirada de este derecho.

Referencias

1. Hasford J, Koch A. Ethische Aspekte der klinischen Prüfung bei seltenen Erkrankungen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz [Internet]. 2017 [acceso 2 dez 2021];60(5):556-62. DOI: 10.1007/s00103-017-2537-6
2. Mariz S, Reese JH, Westermarck K, Greene L, Goto T, Hoshino T et al. Worldwide collaboration for orphan drug designation. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2016 [acceso 2 dez 2021];15(6):440-1. DOI: 10.1038/nrd.2016.80
3. Parra JG. Medicamentos huérfanos: regulación y controversias. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra [Internet]. 2015 [acceso 25 fev 2021];23(1):1-13. Disponible: <https://bit.ly/3R3AWGw>

4. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n° 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Diário Oficial da União [Internet]. Brasília, 2014 [acesso 2 dez 2021]. Disponível: <https://bit.ly/3TemIUW>
5. Federhen A, Vairo FP, Vanzella C, Boer AP, Baldo G, Giugliani R. Pesquisa clínica e doenças raras: a situação no Brasil. J Bras Econ Saúde [Internet]. 2014 [acesso 2 dez 2021];supl(1):17-23. Disponível: <https://bit.ly/3pGHuPD>
6. Kaplan W, Wirtz VJ, Mantel-Teeuwisse A, Stolk P, Duthey B, Laing R, editors. Priority medicines for Europe and the World – 2013 Update [Internet]. Geneva: WHO; 2013 [acesso 2 dez 2021]. Capítulo 6.19, Rare diseases; p. 148-150. Disponível: <https://bit.ly/3cUqtOV>
7. Silva EN, Sousa TRV. Avaliação econômica no âmbito das doenças raras: isto é possível? Cad Saúde Pública [Internet]. 2015 [acesso 25 fev 2021];31(3):1-11. DOI: 10.1590/0102-311x00213813
8. Luz GS, Silva MRS, DeMontigny F. Doenças raras: itinerário diagnóstico e terapêutico das famílias de pessoas afetadas. Acta Paul Enferm [Internet]. 2015 [acesso 2 dez 2021];28(5):395-400. DOI: 10.1590/1982-0194201500067
9. Woods S, McCormack P. Disputing the ethics of research: the challenge from bioethics and patient activism to the interpretation of the Declaration of Helsinki in clinical trials. Bioethics [Internet]. 2013 [acesso 2 dez 2021];27(5):243-50. DOI: 10.1111/j.1467-8519.2011.01945.x
10. London AJ. How should we rare disease allocation decisions? Hastings Cent Rep [Internet]. 2012 [acesso 2 dez 2021];42(1):3. DOI: 10.1002/hast.3
11. Bouwman ML, Sousa JJS, Pina MET. Regulatory issues for orphan medicines: a review. Health Policy Technol [Internet]. 2020 [acesso 2 dez 2021];9(1):115-21. DOI: 10.1016/j.hlpt.2019.11.008
12. Annemans L, Makady A. TRUST4RD: tool for reducing uncertainties in the evidence generation for specialised treatments for rare diseases. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2020 [acesso 2 dez 2021];15(1):127. DOI: 10.1186/s13023-020-01370-3
13. Hernberg-Stahl E, Reljanovic M. Orphan drugs: understanding the rare disease market and its dynamics. Cambridge: Woodhead; 2013.
14. Dainesi SM, Goldbaum M. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. Rev Assoc Med Bras [Internet]. 2012 [acesso 25 fev 2021];58(1):2-6. DOI: 10.1590/S0104-42302012000100002
15. Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinque: princípios éticos para as pesquisas médicas em seres humanos [Internet]. 2000 [acesso 3 dez 2021]. Disponível: <https://bit.ly/3cobpce>
16. Naud LM. Doenças ultrarraras e o fornecimento do medicamento pós-estudo. Rev Bras Bioét [Internet]. 2019 [acesso 2 dez 2021];15(e12):1-16. DOI: 10.26512/rbb.v15.2019.22880
17. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n° 196, de 10 de outubro de 1996. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União [Internet]. Brasília, n° 201, p. 21082-21085, 10 out 1996 [acesso 2 dez 2021]. Seção 1. Disponível: <https://bit.ly/3zyvPH7>
18. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n° 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e revoga as Resoluções CNS nos. 196/96, 303/2000 e 404/2008. Diário Oficial da União [Internet]. Brasília, p. 59, 13 jun 2013 [acesso 2 dez 2021]. Seção 1. Disponível: <https://bit.ly/3w4T2yR>
19. Agência Nacional 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. Diário Oficial da União [Internet]. Brasília; 2013 [acesso 2 dez 2021]. Disponível: <https://bit.ly/3Cx86Kh>
20. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n° 311, de 10 de outubro de 2019. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n° 38, de 12 de agosto de 2013, que aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. Diário Oficial da União [Internet]. Brasília, n. 201, p. 105, 16 out 2019 [acesso 2 dez 2021]. Seção 1. Disponível: <https://bit.ly/3PODerW>

21. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 563, de 10 de novembro de 2017. Define diretrizes e ações no âmbito das pesquisas envolvendo pessoas com doenças ultrarraras no Brasil. Diário Oficial da União [Internet]. Brasília, n. 236, p. 109, 11 dez 2017 [acesso 3 dez 2021]. Seção 1. Disponível: <https://bit.ly/3PMwOJH>
22. Brasil. Senado Federal. Projeto de Lei nº 200, de 7 de abril de 2015. Dispõe sobre princípios, diretrizes e regras para a condução de pesquisas clínicas em seres humanos por instituições públicas ou privadas [Internet]. Brasília: Senado Federal; 2015 [acesso 3 dez 2021]. Disponível: <https://bit.ly/3QPmCKV>
23. Brasil. Senado Federal. Projeto de Lei nº 7082, 13 de março de 2017. Dispõe sobre a pesquisa clínica com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Clínica com Seres Humanos [Internet]. Brasília: Senado Federal; 2017 [acesso 3 dez 2021]. Disponível: <https://bit.ly/3CvqmdZ>
24. Vargas T. Entrevista: coordenadora fala do contexto atual do CEP/ENSP, das ameaças do PL 200 e dos 20 anos de atuação do Comitê da Escola. Portal Fiocruz Notícia [Internet]. 2017 [acesso 2 dez 2021]. Disponível: <https://bit.ly/3wxGgtA>
25. Botelho LLR, Cunha CCA, Macedo M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. Revista Eletrônica Gestão e Sociedade [Internet]. 2011 [acesso 2 dez 2021];5(11):121-36. DOI: 10.21171/ges.v5i11.1220
26. Broome ME. Integrative literature reviews for the development of concepts. In: Rodgers BL, Knafk KA, editors. Concept development in nursing: foundations, techniques, and applications [Internet]. 2ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000 [acesso 2 dez 2021]. p. 231-50. Disponível: <https://bit.ly/3cqdAMw>
27. Cooper HM. Scientific guidelines for conducting integrative research reviews. Rev Educ Res [Internet]. 1982 [acesso 2 dez 2021];52(2):291-302. DOI: 10.3102/00346543052002291
28. Ferenhof HA, Fernandes RF. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SFF. Revista ACB [Internet]. 2016 [acesso 2 dez 2021];21(3):550-63. Disponível: <https://bit.ly/3eOJFus>
29. Ganong LH. Integrative reviews of nursing research. Res Nurs Health [Internet]. 1987 [acesso 2 dez 2021];10(1):1-11. DOI: 10.1002/nur.4770100103
30. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Making the case for evidence-based practice and cultivating a spirit of inquiry. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E, editors. Evidence-based practice in nursing and healthcare: a guide to best practice [Internet]. 2ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011 [acesso 2 dez 2021]. p. 3-24. Disponível: <https://bit.ly/3CBHFDI>
31. Whittemore R, Knafk K. The integrative review: updated methodology. J Adv Nurs [Internet]. 2005 [acesso 2 dez 2021];52(5):546-53. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x
32. Ercole FF, Melo LS, Alcoforado CLGC. Revisão integrativa versus revisão sistemática. Rev Min Enferm [Internet]. 2014 [acesso 2 dez 2021];18(1):9-11. DOI: 10.5935/1415-2762.20140001
33. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. Epidemiol Serv Saúde [Internet]. 2015 [acesso 2 dez 2021];24(2):335-42. DOI: 10.5123/S1679-49742015000200017
34. Blin O, Lefebvre MN, Rascol O, Micallef J. Orphan drug clinical development. Therapies [Internet]. 2020 [acesso 2 dez 2021];75(2):141-7. DOI: 10.1016/j.therap.2020.02.004
35. Dal-Ré R, Palau F, Guillén-Navarro E, Ayuso C. Ensayos clínicos en enfermedades raras financiados por los participantes. An Pediatr [Internet]. 2020 [acesso 2 dez 2021];93(4):267.e1-9. DOI: 10.1016/j.anpedi.2020.03.019
36. Gelinás L, Crawford B, Kelman A, Bierer BE. Relocation of study participants for rare and ultra-rare disease trials: ethics and operations. Contemp Clin Trials [Internet]. 2019 [acesso 2 dez 2021];84:105812. DOI: 10.1016/j.cct.2019.105812
37. Saviano M, Barile S, Caputo F, Lettieri M, Zanda S. From rare to neglected diseases: a sustainable and inclusive healthcare perspective for reframing the orphan drugs issue. Sustainability [Internet]. 2019 [acesso 2 dez 2021];11:1289. DOI: 10.3390/su11051289
38. Chaves Restrepo AP, Cuestas JA, Yucuma D, Rosselli D. PSY185: alternative methodologies implemented by HTA agencies for orphan drugs: a scoping review. Value Health [Internet]. 2018 [acesso 2 dez 2021];21(supl 3):S468. DOI: 10.1016/j.jval.2018.09.2759

39. Pace J, Ghinea N, Kerridge I, Lipworth W. An ethical framework for the creation, governance and evaluation of accelerated access programs. *Health Policy* [Internet]. 2018 [acceso 2 dez 2021];122(9):984-90. DOI: 10.1016/j.healthpol.2018.07.014
40. van Egmond-Fröhlich A, Schmitt K. Öffentliche Lenkung und Preisbegrenzung für Orphan-drugs. *Monatsschrift Kinderheilkunde* [Internet]. 2018 [acceso 2 dez 2021];166(9):785-97. Disponível: <https://bit.ly/3pJMseb>
41. Rodriguez-Monguio R, Spargo T, Seoane-Vazquez E. Ethical imperatives of timely access to orphan drugs: is possible to reconcile economic incentives and patients' health needs? *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2017 [acceso 2 dez 2021];12(1):1. DOI: 10.1186/s13023-016-0551-7
42. Mastroleo I. Post-trial obligations in the Declaration of Helsinki 2013: classification, reconstruction and interpretation. *Dev World Bioeth* [Internet]. 2016 [acceso 2 dez 2021];16(2):80-90. DOI: 10.1111/dewb.12099
43. Dallari SG. Fornecimento do medicamento pós-estudo em caso de doenças raras: conflito ético. *Rev. bioét. (Impr.)* [Internet]. 2015 [acceso 2 dez 2021];23(2):256-66. DOI: 10.1590/1983-80422015232064
44. Rhee TG. Policymaking for orphan drugs and its challenges. *AMA J Ethics* [Internet]. 2015 [acceso 2 dez 2021];17(8):776-9. DOI: 10.1001/journalofethics.2015.17.8.pfor2-1508
45. Rosselli D, Rueda JD, Solano M. Ethical and economic considerations of rare diseases in ethnic minorities: the case of mucopolysaccharidosis VI in Colombia. *J Med Ethics* [Internet]. 2012 [acceso 2 dez 2021];38(11):699-700. DOI: 10.1136/medethics-2011-100204
46. Dainesi SM, Goldbaum M. Fornecimento de medicamento investigacional após o fim da pesquisa clínica: revisão da literatura e das diretrizes nacionais e internacionais. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2011 [acceso 2 dez 2021];57(6):710-6. DOI: 10.1590/S0104-42302011000600021
47. Barrera LA, Galindo GC. Ethical aspects on rare diseases. In: Posada de la Paz M, Groft SC, editors. *Rare diseases epidemiology*. Berlin: Springer; 2010. p. 493-511.
48. Boy R, Schramm FR. Bioética da proteção e tratamento de doenças genéticas raras no Brasil: o caso das doenças de depósito lisossomal. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2009 [acceso 2 dez 2021];25(6):1276-84. DOI: 10.1590/S0102-311X2009000600010
49. Grady C. The challenge of assuring continued post-trial access to beneficial treatment. *Yale J Health Policy Law Ethics* [Internet]. 2005 [acceso 2 dez 2021];5(1): article 15. Disponível: <https://bit.ly/3pLiBSJ>
50. Silva CF, Ventura M, Castro CGSO. Bioethical perspective of justice in clinical trials. *Rev. bioét. (Impr.)* [Internet]. 2016 [acceso 2 dez 2021];24(2):292-303. DOI: 10.1590/1983-80422016242130
51. Brasil. Senado Federal. Projeto de Lei nº 231, de 5 de julho de 2012. Cria o Fundo Nacional de Pesquisa para Doenças Raras e Negligenciadas (FNPDRN) e dá outras providências [Internet]. Brasília: Senado Federal; 2012 [acceso 3 dez 2021]. Disponível: <https://bit.ly/3QT2a2z>
52. Brasil. Senado Federal. Governo veta projeto que garantia recursos para pesquisa de doenças raras. Agência Senado [Internet]. 2019 [acceso 2 dez 2021]. Disponível: <https://bit.ly/3PS6v50>
53. Blin O, Lefebvre MN, Rascol O, Micallef J. Op. cit. p. 144. Tradução livre.
54. Oliveira AG, Silveira D. Medicamentos órfãos: doenças raras e a judicialização da saúde. *Infarma* [Internet]. 2015 [acceso 2 dez 2021];27(4):203-4. DOI: 10.14450/2318-9312.v27.e4.a2015.pp203-204
55. World Medical Association. Declaração de Helsinque: princípios éticos para pesquisa médica envolvendo seres humanos [Internet]. 2013 [acceso 2 dez 2021]. Disponível: <https://bit.ly/3RdZWKS>
56. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 251, de 7 de agosto de 1997. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 1997 [acceso 2 dez 2021]. Disponível: <https://bit.ly/3dRmump>
57. Cabral MML, Schindler HC, Abath FGC. Regulamentações, conflitos e ética da pesquisa médica em países em desenvolvimento. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2006 [acceso 2 dez 2021];40(3):521-7. DOI: 10.1590/S0034-89102006000300022

58. Cohen ERM, O'Neill JM, Joffres M, Upshur REG, Mills E. Reporting of informed consent, standard of care and post-trial obligations in global randomized intervention trials: a systematic survey of registered trials. *Dev World Bioeth* [Internet]. 2009 [acceso 2 dez 2021];9(2):74-80. DOI: 10.1111/j.1471-8847.2008.00233.x
59. Lunes R, Uribe MV, Torres JB, Garcia MM, Alvares-Teodoro J, Acurcio FA, Guerra AA Jr. Who should pay for the continuity of post-trial health care treatments? *Int J Equity Health* [Internet]. 2019 [acceso 2 dez 2021];18:26. DOI: 10.1186/s12939-019-0919-0
60. Millum J. Post-trial access to antiretrovirals: who owes what to whom? *Bioethics* [Internet]. 2011 [acceso 2 dez 2021];25(3):145-54. DOI: 10.1111/j.1467-8519.2009.01736.x
61. Paul A, Merritt MW, Sugarman J. Implementing post-trial access plans for HIV prevention research. *J Med Ethics* [Internet]. 2018 [acceso 2 dez 2021];44(5):354-8. DOI: 10.1136/medethics-2017-104637
62. Shaffer DN, Yebei VN, Ballidawa JB, Sidle JE, Greene JY, Meslin EM et al. Equitable treatment for HIV/AIDS clinical trial participants: a focus group study of patients, clinician researchers, and administrators in western Kenya. *J Med Ethics* [Internet]. 2006 [acceso 2 dez 2021];32(1):55-60. DOI: 10.1136/jme.2004.011106
63. Sofaer N, Strech D. Reasons why post-trial access to trial drugs should, or need not be ensured to research participants: a systematic review. *Public Health Ethics* [Internet]. 2011 [acceso 2 dez 2021];4(2):160-84. DOI: 10.1093/phe/phr013
64. One standard, not two. *Lancet* [Internet]. 2003 [acceso 2 dez 2021];362(9389):1005. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14444-3
65. Deucher KLAL. Análise da justiça distributiva no fornecimento de medicações após estudos clínicos no Brasil [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2009.

Jefferson Westarb Mota – Magíster – jeffe12@hotmail.com

 0000-0002-1389-7967

Fernando Hellmann – Doctor – fernando.hellmann@ufsc.br

 0000-0002-4692-0545


Jucélia Maria Guedert – Doctora – juceliaguedert@ig.com.br

 0000-0002-7425-7568

Marta Verdi – Doctora – marta.verdi@ufsc.br

 0000-0001-7090-9541

Silvia Cardoso Bittencourt – Doctora – scbflor@hotmail.com

 0000-0002-7502-2613

Correspondencia

Fernando Hellmann – Departamento de Saúde Pública. Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima, s/n, Trindade CEP 88040-900. Florianópolis/SC, Brasil.

Participación de los autores

Jefferson Westarb Mota concibió el artículo. Fernando Hellmann y Jucélia Maria Guedert participaron en el diseño de la investigación y en la elaboración del artículo. Marta Verdi y Silvia Cardoso Bittencourt revisaron críticamente el texto.

Recibido: 1.3.2021

Revisado: 10.8.2022

Aprobado: 15.8.2022