

DEMANDAS ADMINISTRATIVAS DE UM CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL: O DESCARTE DO PRODUTO INVESTIGACIONAL

ADMINISTRATIVE DEMANDS OF A CLINICAL RESEARCH SITE IN BRAZIL: THE DISPOSAL OF THE INVESTIGATIONAL PRODUCT

Carolina de Lima Alves¹ , Dario Fausto Saba² ,
Heveline Rayane Moura Roesch³ 

RESUMO

Centros de pesquisa clínica são estabelecimentos de saúde que possuem capacidade de conduzir estudos clínicos em medicamentos experimentais. Essa atuação é realizada em conformidade com a legislação do órgão regulador de cada país e com o padrão científico internacional de Boas Práticas Clínicas, por meio de documentos diretivos como o Good Clinical Practice (GCP), do International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), e o Documento das Américas, estabelecido pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Entre as demandas de um centro de pesquisas, o descarte adequado de resíduos, em especial do próprio produto em investigação usado ou não, é uma constante. Por fim, conclui-se que tanto os documentos de caráter reguladores (RDC nº 9/2015, RDC nº 506/2021 e IN nº 136/2022) quanto os documentos diretivos internacionais estão em consonância entre si, e estabelecem que a responsabilidade legal e funcional do descarte e da destinação final desse tipo de resíduo recai sobre o Patrocinador do estudo clínico, ou sobre aquele equiparado a ele. Desta forma, este trabalho objetiva discorrer sobre o adequado descarte dos medicamentos experimentais pelos centros de pesquisas, utilizando-se de análise descritiva de documentos reguladores nacionais, relacionando-os com os documentos a nível internacional.

Palavras-chave: *Pesquisa clínica; Medicamento experimental; Produto investigacional*

ABSTRACT

Clinical research sites are healthcare institutions that have the capacity to conduct clinical studies on experimental drugs. This performance is done in accordance with the legislation of each country's regulatory agency and with the international scientific standard of Good Clinical Practice, the latter through directive documents such as the Good Clinical Practice (GCP) of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) and the American's Document, established by the Pan American Health Organization (PAHO). Among the demands of site research, the appropriate disposal of residuals, especially of the used or unused investigation product, is a constant. Finally, it is concluded that both the regulatory documents (RDC No. 9/2015, RDC No. 506/2021 and IN No. 136/2022) and international directive documents are in line with each other, establishing that legal and functional responsibility of the disposal and final destination of this type of residual falls on the Sponsor of the clinical study, or one similar to it. Thus, this paper aims to discuss the proper disposal of experimental drug by research sites, using a descriptive analysis of national regulatory documents, relating them to documents at an international level.

Keywords: *Clinical research; Experimental drug; Investigational product*

Clin Biomed Res. 2023;43(3):274-281

1 Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora, MG, Brasil.

2 Universidade Paulista. São Paulo, SP, Brasil.

3 Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

Autor correspondente:

Heveline Rayane Moura Roesch
hevelineroesch@gmail.com
Centro Universitário Max Planck
Av. Nove de Dezembro, 460
13343-060, Indaiatuba, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

Os centros de pesquisa clínica são estabelecimentos de saúde, públicos ou privados, que possuem capacidade de conduzir estudos clínicos de novos medicamentos, patrocinados ou não. Toda sua operação está sujeita a legislação própria, além de princípios éticos, determinados pelos padrões científicos internacionais. É crucial que tanto a infraestrutura quanto as práticas clínicas adotadas estejam de pleno acordo com os documentos de referência, a fim de promover uma produção científica confiável e não incorrer em infrações sanitárias¹.

Fazendo um breve histórico dos documentos internacionais que colocaram a pesquisa clínica sob os holofotes do mundo, podemos citar: (i) o Código de Nuremberg de 1947, um importante documento que estabeleceu os dez princípios éticos para pesquisas com seres humanos, com o objetivo primordial de evitar os abusos cometidos em experimentos de pesquisas, tais qual fora feito pelos médicos nazistas para com os prisioneiros de guerra; (ii) a Declaração de Helsinque de 1964, documento elaborado pela Associação Médica Mundial que teve como finalidade aprimorar o Código de Nuremberg, ampliando seu alcance, de forma a fornecer orientações aos médicos e outros participantes em pesquisas clínicas envolvendo seres humanos² (importante destacar que este documento vem sofrendo revisões periódicas ao longo de décadas, o que denota sua imprescindibilidade para o cenário da pesquisa clínica na atualidade); e (iii) o Relatório de Belmont de 1978, que agregou princípios éticos basilares que norteiam a pesquisa biomédica com seres humanos: o princípio do respeito às pessoas, o princípio da beneficência e o princípio da justiça³.

Além dos referidos diplomas éticos, a pesquisa clínica mundial é regida pelas diretrizes de Boas Práticas Clínicas (BPC), que estabelecem um padrão internacional de ética e qualidade científica para desenhar, conduzir, registrar e reportar ensaios que envolvam a participação de seres humanos⁴. O cumprimento desse padrão oferece uma garantia pública de que os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes do ensaio estão protegidos, de forma consistente com os princípios éticos internacionais. Os principais documentos são: o “Good Clinical Practice – International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use” (ICH-GCP) e o “Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas”, elaborado para os países membros da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), sendo que o segundo derivou do primeiro^{4,5}.

Com base nos princípios éticos e nas diretrizes internacionais para condução dos estudos clínicos, entram em cena os governos locais e suas agências reguladoras de medicamentos, únicos legitimados

e responsáveis por criar leis e normas que regerão, regulamentarão e fiscalizarão a pesquisa clínica em seus próprios países⁶.

De forma geral, as agências reguladoras fornecem a descentralização da administração pública e possuem autonomia funcional e orgânica, além de atuarem diretamente com as necessidades do cidadão. Isso demonstra claramente sua independência, já que não necessitam oscilar de acordo com a força política dominante, ou seja, opiniões políticas não influenciam no poder regulamentar de tais órgãos reguladores⁷. No Brasil, quem exerce este papel é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), autarquia criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que é o órgão responsável pela publicação de normas e resoluções relacionadas a medicamentos, insumos farmacêuticos, dispositivos médico-hospitalares e saneantes, em especial ao descarte de medicamentos e de produtos investigacionais⁸.

Neste contexto, este trabalho objetiva discorrer sobre o devido descarte e destruição de medicamentos experimentais no Brasil, e a quem compete tal responsabilidade, valendo-se das diretrizes dos guias internacionais de Boas Práticas Clínicas, sob a regência das normas locais vigentes. Analisar-se-á de forma descritiva os documentos publicados pela agência reguladora brasileira, fazendo uma breve correlação com documentos similares publicados pelas agências de outros países. Como a pesquisa clínica é uma atividade em constante evolução e desenvolvimento, pautada por diretrizes internacionais, torna-se imperativo ampliar o debate e publicações a este respeito.

DIRETRIZES DA PESQUISA CLÍNICA: BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS

O guia de Boas Práticas Clínicas do ICH, publicado inicialmente no ano de 1996, é um documento de padrão internacional cuja publicação objetiva informar e unificar as condutas científicas a nível mundial no que tange ao desenho, à condução e aos registros de ensaios clínicos. Tal prática corrobora a aceitabilidade das pesquisas conduzidas por diferentes países, reduzindo, assim, a necessidade de repetição de experimentos para a validação de terapias ao redor do mundo⁵. Atualmente, o GCP-ICH é o principal guia de diretrizes adotado pela maioria dos países, em especial pelo Brasil⁹.

Na mesma direção, o Documento das Américas de Boas Práticas Clínicas, publicado pela OPAS em 2005, ratificou todas as diretrizes do ICH e tornou-se importante no sentido de ampliar sua aplicabilidade aos países da América Latina que, até então, não eram signatários do GCP-ICH. Contribuiu, também, trazendo importantes orientações e diretrizes para o fortalecimento dos programas

de vigilância das agências reguladoras, conforme descrito em seu capítulo 7 – “Programa de Vigilância para conformidade com as boas práticas clínicas pelas autoridades reguladoras”⁴.

Ambos os guias têm por finalidade salvaguardar a integridade física e psíquica dos sujeitos de pesquisa, conforme estabelecido na Declaração de Helsinque, mitigando os riscos a sua saúde, riscos esses provenientes dos ensaios clínicos⁴.

As diretrizes de boas práticas clínicas estabelecem a importância da logística do medicamento experimental, a fim de gerenciar a qualidade e a segurança de todo o processo de pesquisa. Apresentam, ainda, quais são os dados essenciais relacionados aos medicamentos experimentais que devem estar descritos nos protocolos dos estudos, como, por exemplo, a forma farmacêutica, as vias de administração, as instruções de armazenamento e a necessidade de contabilidade. De acordo com estas diretrizes, após a utilização e contabilidade do produto investigacional, a quantidade não utilizada deve ser retornada ao patrocinador ou, ainda, ser descartada de forma alternativa, conforme disposto no item 4.6.3 do GCP-ICH e no item 5.7.3 do Documento das Américas^{4,5}.

Orientam também que, após a conclusão ou encerramento do protocolo, os registros referentes à contabilidade e à destruição dos produtos investigacionais não utilizados deverão ser devidamente documentados e arquivados, nas dependências do Patrocinador e do Centro de Pesquisa. Porém, o documento relativo à destruição somente será exigido do centro de pesquisas se este tiver sido responsável pela destruição, ao passo que ao patrocinador, a quem cabe responsabilidade primária, os registros serão sempre exigidos, independentemente de quem os tenha destruído. Estas orientações podem ser encontradas no capítulo 8, do GCP-ICH, que descreve quais são os documentos essenciais para a condução de um ensaio clínico, em especial nos itens 8.4.1 e 8.4.2⁵.

Depreende-se, portanto, que as diretrizes de ambos os documentos apontam no sentido de que a regra é a devolução ao patrocinador, para que ele providencie o descarte e a destinação final do produto investigacional, e sua exceção será o descarte alternativo. Mesmo assim, o descarte alternativo somente será possível se autorizado pelo patrocinador e com a condição *sine qua non* de que as normas regulatórias, do país onde o estudo será conduzido, o autorizem, conforme disposto no item 5.14.3 do GCP-ICH e no item 6.14.4 do Documento das Américas^{4,5}.

Importante destacar que ambos os documentos de boas práticas clínicas permitem que o patrocinador transfira uma ou, até mesmo, todas suas tarefas e funções relativas ao ensaio clínico para uma Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC), devendo,

entretanto, estarem especificadas por escrito e por meio de documento próprio assinado pelas partes, de acordo com o item 5.2 do GCP-ICH e o item 6.2 do Documento das Américas. Porém, a responsabilidade definitiva pela qualidade e integridade dos dados da pesquisa permanecerá sendo do patrocinador^{4,5}.

Como já mencionado, o Brasil, por meio de sua agência reguladora, recebeu e albergou as diretrizes de boas práticas clínicas dispostas no GCP-ICH e no Documento das Américas e editou suas normas em consonância com os padrões internacionais, sem desprezar, contudo, as exigências regionais⁹.

DESCARTE DE PRODUTOS INVESTIGACIONAIS NO BRASIL

No Brasil, o descarte de resíduos dos estabelecimentos de serviços de saúde, entre os quais os medicamentos não investigacionais, é regulamentado pela Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 222/2018 da ANVISA combinada com a Resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) nº 358/2005. Tais resoluções têm por objetivo orientar, direcionar e fiscalizar todo o processo relacionado ao Plano de Gerenciamento de Resíduos de Saúde (PGRSS), para fins de verificação de conformidade e análise de riscos aos possíveis danos ao meio ambiente e à saúde pública^{10,11}.

Estas normas são consideradas como regras gerais e estabelecem a responsabilidade solidária para todos que participarem ativa ou passivamente deste processo, desde a geração até a disposição final, sejam eles geradores, transportadores, incineradores ou órgãos públicos, pessoas físicas ou jurídicas, conforme termos do art. 3º da Resolução do CONAMA¹². Além disso, cumpre destacar que a responsabilidade quanto a danos ambientais é objetiva, conforme estabelecido no § 1º do art. 14 da Lei nº 6.938/1981, combinado com o art. 927 do Código Civil Brasileiro, e no § 3º do art. 225 da Constituição Federal, combinado com o art. 3º da Lei nº 9.605/1998¹³⁻¹⁶. Ou seja, adota-se a teoria do risco integral, dispensando assim qualquer prova de culpa ou possibilidade de excludente, mesmo se o fato tiver sido praticado por terceiro, de caso fortuito ou força maior¹⁶.

Depreende-se, portanto, que o gerador de resíduos dos serviços de saúde deverá adotar todas as cautelas necessárias para descarte de resíduos, cumprindo rigorosamente as exigências legais e contratando empresas idôneas que garantam que todo o processo seja realizado em conformidade com as normas sanitárias e ambientais, caso contrário responderá pelos danos causados por si e/ou por terceiros envolvidos no processo de descarte¹⁰.

Se por um lado os centros de pesquisa clínica são classificados como estabelecimentos de

serviços de saúde e, portanto, sujeitos às resoluções supracitadas no que tange aos resíduos de saúde que não sejam produtos investigacionais, por outro estão sujeitos a normas específicas quando os resíduos gerados se tratarem de produtos investigacionais¹⁷. A atividade de pesquisa clínica impõe suas próprias normas e diretrizes, de acordo com os preceitos éticos e técnicos internacionalmente aceitos².

Segundo Norberto Bobbio, citado por Alexandre Morais da Rosa, sempre que houver conflito entre normas de níveis hierárquicos distintos, prevalecerá o disposto na norma hierarquicamente superior. Mas, se o conflito ocorrer entre uma norma geral e uma norma específica de mesmo nível hierárquico, aplicar-se-á o princípio da especialidade¹⁸.

Ou seja, considerando que todas as normas editadas pela ANVISA, no que se refere ao descarte de medicamentos, se dispõem na forma de resoluções ou de instruções normativas, aplicar-se-ão aos produtos investigacionais e/ou aos medicamentos experimentais as normas específicas que versarem sobre esta matéria, quais sejam: RDC nº 9/2015 e RDC nº 506/2021, e suplementarmente a IN nº 136/2022, conforme explicado a seguir^{17,19,20}.

DA RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA Nº 9, DE 20 DE FEVEREIRO DE 2015

A RDC nº 9/2015 é a norma específica que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos, aplicável a todos os ensaios que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro.

No Capítulo II da referida RDC (“Das Responsabilidades”), percebe-se que o legislador teve o cuidado de definir quais são as responsabilidades legais e operacionais para a execução das funções de cada um dos sujeitos envolvidos no ensaio clínico, seja para o Patrocinador (Seção I, arts. 8º a 20), para o Investigador (Seção II, arts. 21 a 26) e para o Investigador-Patrocinador (Seção III, arts. 27 a 29).

A título de esclarecimento, não devemos confundir a figura do Investigador (art. 6º, inciso XXIX, da RDC nº 9/2015, e art. 4º, inciso XXXIII, da RDC nº 506/2021) com a do Investigador-Patrocinador (art. 6º, inciso XXX, da RDC nº 9/2015, e art. 4º, inciso XXXIV, da RDC nº 506/2021), haja vista que o primeiro tem apenas as responsabilidades de coordenação e condução do protocolo do ensaio clínico patrocinado por outro ente, enquanto o segundo acumula as responsabilidades de Pesquisador e as de Patrocinador, realizando os ensaios clínicos com recursos próprios ou com recursos de entidades de fomento à pesquisa. Portanto, pode-se dizer que o Investigador-Patrocinador é uma figura equiparada à do Patrocinador para determinadas funções

e responsabilidades, entre elas a destinação final dos medicamentos experimentais.

O art. 17 desta RDC estabelece que o Patrocinador é o ente responsável pela destinação final dos medicamentos e produtos que não foram utilizados no ensaio clínico. Ele é igualmente responsável pela importação (art. 15) e distribuição (art. 16). Ou seja, a norma imputa ao patrocinador a responsabilidade e a função de importar, distribuir e dar a destinação final ao produto investigacional.

Já o art. 20 estabelece que o patrocinador pode transferir suas funções para uma ORPC contratada, delegando a esta uma ou mais funções originárias e exclusivamente suas, desde que atenda aos seguintes requisitos cumulativos: (i) o terceiro seja uma ORPC; e (ii) as funções transferidas sejam especificadas por escrito em documento assinado pelo patrocinador e pela ORPC. Há de se ressaltar, porém, que a transferência da função para a ORPC não afasta a responsabilidade definitiva do patrocinador pela qualidade e integridade dos dados do ensaio clínico. Ou seja, a responsabilidade sobre o descarte do produto investigacional, que era exclusiva do patrocinador, passa a ser também da ORPC, de forma solidária.

Importante destacar que não há em nenhum artigo nesta RDC qualquer menção à possibilidade de transferência de função ou de responsabilidade do descarte e da destinação final do produto investigacional ao Investigador e/ou à Instituição à qual o Investigador está vinculado no estudo clínico. Depreende-se, portanto, que a ANVISA não autoriza ao patrocinador transferir suas funções a qualquer outro ente que não seja uma ORPC.

No caso de violação de qualquer um de seus dispositivos, seja por ação ou por omissão, a norma estabelece sanções em seu art. 82, aplicando ao infrator uma infração sanitária, sujeitando-o também às penalidades previstas no art. 2º da Lei nº 6.437/1977, penalidades estas que podem ser leves, médias ou graves, cumulativas ou não, que vão desde uma simples advertência até o cancelamento de alvará do estabelecimento ou o cancelamento de registro do produto. No caso da transferência de função, são identificados dois sujeitos infratores, quem transferiu e quem assumiu, portanto ambos estarão sujeitos às penas da lei²¹.

DA RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA Nº 506, DE 27 DE MAIO DE 2021

A RDC nº 506/2021 é a norma específica que dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil. Entende-se por produtos de terapias avançadas os produtos de terapia celular avançada, os produtos de engenharia tecidual e os

produtos de terapia gênica (art. 4º, incisos XXXVII e XL, da RDC nº 506/2021).

Segundo a ANVISA²⁰, os produtos de terapias avançadas são uma grande promessa terapêutica para enfermidades complexas e sem alternativas médicas disponíveis, mas também um desafio ao desenvolvimento de mecanismos de controle que garantam a sua qualidade, segurança e eficácia, por se tratarem de produtos biológicos obtidos de células e tecidos humanos ou ácidos nucleicos recombinantes.

Também nesta RDC, no seu Capítulo II ("Das Responsabilidades"), o legislador encarregou-se de definir as responsabilidades legais e operacionais para a execução das funções de cada um dos sujeitos envolvidos no ensaio clínico, seja para o Patrocinador e para o Pesquisador-Patrocinador (Seção I, arts. 7º a 12), para o Pesquisador (Seção II, arts. 13 a 17) e para a Instituição à qual se vincula o Pesquisador-Patrocinador (Seção III, arts. 18 a 19).

De acordo com o art. 8º desta norma, o Patrocinador e/ou Pesquisador-Patrocinador, já definido no item anterior, será responsável pela destinação final do produto investigacional de terapia avançada e dos eventuais materiais remanescentes e não utilizados. Os produtos e materiais deverão ser recolhidos pelo Patrocinador, para que este proceda com o descarte e a destinação final adequada.

Tanto o patrocinador quanto o Pesquisador-Patrocinador também podem transferir suas funções para uma ORPC, sendo obrigatória a formalização por meio de documento assinado pelas partes, em que isso afaste a responsabilidade da qualidade e integridade dos dados do ensaio clínico, que passará a ser de todos, conforme disposto em seu art. 11.

Cumprir destacar que esta RDC também não autoriza a transferência de função ou de responsabilidade do descarte ou da destinação final do produto de terapia avançada investigacional por parte do Patrocinador para o Investigador e/ou para a Instituição que realiza o ensaio clínico, cabendo somente à ANVISA se manifestar sobre a matéria, quando provocada.

As violações a esta norma serão tratadas nos termos do seu art. 66, sujeitando os infratores às penalidades previstas na Lei Complementar.

DA INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 136, DE 30 DE MARÇO DE 2022

A Instrução Normativa (IN) nº 136/2022 dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Experimentais, aplicando-se exclusivamente às empresas que realizam operações de fabricação de medicamentos experimentais, conforme disposto em seus artigos 1º e 2º.

Não obstante a referida norma ter por objetivo a adoção de diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Experimentais, o legislador não se

preocupou somente com os processos de fabricação e de qualidade, mas também com toda a cadeia de produção até o recolhimento e destinação final dos medicamentos experimentais não utilizados. Tais processos podem ser verificados nos artigos 70 a 79 da referida norma, que versam sobre o Recolhimento, Devoluções e Destruição.

Da análise dos referidos artigos, depreende-se que o legislador imputou ao Patrocinador a responsabilidade exclusiva pelo recolhimento e destruição dos medicamentos experimentais não utilizados, devendo dar a destinação adequada prevista em lei, mediante registros documentais que possibilitem a rastreabilidade de lotes e quantidades.

Importante destacar que, pelo fato de as Instruções Normativas serem consideradas normas hierarquicamente inferiores às Resoluções Colegiadas, e considerando o fato de que estas últimas permitem que o Patrocinador transfira funções para uma ORPC, entendemos que o Patrocinador poderá delegar a função de recolhimento, descarte e destinação final dos medicamentos experimentais para uma ORPC, desde que respeitadas as exigências de ambas as normas, sem prejuízo da responsabilidade que a lei lhes confere, responsabilidade esta que será solidária entre Patrocinador, responsável originário, e a ORPC, que assentiu ao assumir a função.

DESCARTE DE PRODUTOS INVESTIGACIONAIS EM OUTROS PAÍSES

Assim como no Brasil, outros países editaram suas normas que regulam a pesquisa clínica e medicamentos com base nas diretrizes informadas pelos diplomas GCP-ICH e Documento das Américas, cada qual observando as particularidades de sua região.

A seguir, será apresentado um breve resumo de como alguns países lidam com a questão relacionada ao descarte de produtos investigacionais e/ou medicamentos experimentais, de acordo com suas normas sanitárias.

Argentina, Chile e Peru

Na Argentina, a Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologías Médicas (ANMAT) foi fundada em 1992 e é responsável pela edição de normas técnicas que regulam a pesquisa clínica local. Sua mais recente norma é a Disposição nº 6.670/2010, que estabelece que o patrocinador do estudo clínico é o ente que detém a função e a responsabilidade de recolher os produtos investigacionais vencidos, não utilizados e/ou retornados, devendo ele próprio providenciar o recolhimento, o transporte e a destruição destes²².

A referida norma permite que o patrocinador transfira algumas de suas obrigações somente para

uma ORPC, sem se manifestar sobre a Instituição e o Investigador. Contudo, a responsabilidade do Patrocinador sobrevive à delegação da tarefa à ORPC²².

A Agência Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública del Chile (ANAMED) possui normas que se assemelham às da Argentina. Em 2014, foi publicada a Norma Técnica nº 173, que é taxativa ao estabelecer de forma expressa que a destinação final dos produtos investigacionais caberá, única e exclusivamente, ao Patrocinador ou à ORPC, caso o primeiro delegue suas funções à segunda. Além disso, todo o processo de recolhimento e de transporte do produto investigacional até a destinação final, por meio de destruição, deverá ser previamente autorizado e documentado, de forma que seja possível fazer a sua rastreabilidade²³.

A agência de vigilância sanitária do Peru, a Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGIMED), foi instituída em 1990 e, em 2017, editou o Decreto Supremo nº 021-2017/AS, que estabelece todas as diretrizes relacionadas com os ensaios clínicos e as regula oportunamente²⁴. As normas peruanas são taxativas e impõem limites aos patrocinadores ao estabelecer que somente o próprio patrocinador e/ou a ORPC delegada poderá realizar a destruição dos medicamentos experimentais, e, caso não sejam destruídos no próprio país, devem ser devolvidos ao país de origem somente mediante aprovação prévia da autoridade competente²⁴.

Estados Unidos e União Europeia

Por outro lado, tanto U.S. Food and Drug Administration (FDA) quanto European Medicines Agency (EMA), as renomadas agências regulatórias dos Estados Unidos da América (EUA) e da União Europeia (UE), respectivamente, adotam uma postura mais flexível com relação ao descarte dos produtos investigacionais. Elas estipulam que o patrocinador tem o poder discricionário de decidir quem ficará com o encargo de providenciar o descarte final dos produtos: se ele próprio, se a ORPC ou se o investigador, por meio do centro de pesquisas. Porém, uma vez delegada a obrigação, tanto o patrocinador quanto o encarregado assumirão, perante os órgãos regulatórios, a responsabilidade conjuntamente, o que no Brasil chamamos de responsabilidade solidária^{25,26}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, podemos concluir que os documentos da ANVISA – RDC nº 9/2015, RDC nº 506/2021 e IN nº 136/2022 – estão em consonância entre si e estabelecem, de maneira expressa e formal, que a responsabilidade legal e funcional do descarte e destinação final de produtos investigacionais

relacionados aos ensaios clínicos realizados no Brasil recai sobre o Patrocinador ou sobre aquele equiparado a ele.

Tais dispositivos legais também estão em perfeita harmonia com as diretrizes estabelecidas no GCP-ICH e no Documento das Américas, documentos estes que têm caráter diretivo, ou seja, são instrumentos de orientação regulatória. Em contrapartida, as Resoluções e Instruções Normativas da ANVISA têm caráter normativo e cogente, com força de lei. Portanto, estas se sobrepõem a qualquer diploma técnico científico mundialmente aceito.

De acordo com suas normas vigentes, a ANVISA não autoriza a transferência de atribuições do Patrocinador ao Investigador e/ou à Instituição, em especial no que se refere ao descarte e destinação final do produto investigacional. Por outro lado, autoriza que o Patrocinador transfira suas funções para uma ORPC contratada, que deverá se encarregar de recolher os medicamentos experimentais não utilizados ou devolvidos, descaracterizados ou não, e proceder com o descarte, de acordo com as exigências sanitárias e ambientais previstas na legislação brasileira.

Importante esclarecer uma dúvida muito comum que tem surgido nos debates com os Patrocinadores: a confusão semântica entre os termos “função” e “responsabilidade”. A norma autoriza que o patrocinador transfira uma ou todas as suas funções para uma ORPC, mas não a responsabilidade, pois esta decorre da lei. A responsabilidade é o dever de arcar com as consequências de determinado ato, e a função é o ato em si. Assim, o Patrocinador poderá deixar de realizar uma função, transferindo-a para uma ORPC, mas a responsabilidade sempre o acompanhará por todo o processo. Por conseguinte, a ORPC, que antes de aceitar a função não tinha qualquer responsabilidade, ao formalizar o seu aceite na execução do ato, passa a tê-la solidariamente com o Patrocinador, pois a responsabilidade solidária não se presume, ela decorre da lei ou da vontade das partes, como determina o art. 265 do Código Civil Brasileiro.

Analisando comparativamente as normativas dos diversos países estudados, percebe-se, de forma clara, que, embora os marcos regulatórios e os principais diplomas de Boas Práticas Clínicas tenham influenciado e direcionado a elaboração das normas locais, atualmente, os países sul-americanos adotam uma postura mais conservadora e restritiva com relação à destinação final do produto investigacional, enquanto os EUA e os países que compõem o bloco da União Europeia adotam uma postura mais liberal e flexível, permitindo que o Patrocinador escolha quem vai fazer seu descarte e a destinação final.

Ocorre que, recentemente, investigadores e centros de pesquisas têm sido instados por parte de alguns Patrocinadores e ORPCs, já na visita

de seleção de Centro, a assumirem as funções e a responsabilidade de descarte e destinação final de medicamentos experimentais, sob pena de não serem selecionados para conduzir determinados estudos clínicos. Infelizmente, este movimento vem crescendo, não obstante os protestos e considerações daqueles que entendem estarem infringindo a lei e cometendo infrações sanitárias.

Para não perderem o negócio, muitos centros e investigadores têm aceitado a função de descarte e destinação final do produto investigacional, inclusive de forma expressa em contratos. Outros, entretanto, seja por desconhecimento ou por omissão, independentemente de formalização, realizam o descarte como se os produtos investigacionais e de terapias avançadas fossem, simplesmente, resíduos de serviços de saúde sob a égide da norma prevista na RDC nº 222/2018.

Neste sentido, entendemos que os investigadores e os respectivos centros de pesquisas não estão apenas infringindo as normas que regem a pesquisa clínica no Brasil, sujeitos ao cometimento de infrações sanitárias e às penalidades previstas no art. 2º da Lei nº 6.437/1977, como também assumindo a responsabilidade, de forma solidária, por todo o processo de descarte dos medicamentos experimentais.

Por outro lado, mesmo que as partes tenham pactuado, de forma expressa, que a execução do descarte e da destinação ficará sob responsabilidade do centro de pesquisas, por exemplo, isto, por si só, não garante ao patrocinador que o encargo será executado por quem o assumiu, haja vista que a cláusula contratual que infringe uma norma imperativa será considerada nula de pleno direito, conforme disposto nos artigos 166, VI, e 421 do Código Civil Brasileiro.

Desta forma, é importante atentar-se para o fato de que as condutas e práticas clínicas devem ser adaptadas às normas do país onde o estudo será realizado, e não o contrário, pois não se mostra prudente afrontar as normas sanitárias locais e colocar o projeto em risco.

Se as normas locais não atendem aos requisitos exigidos pelos estudos clínicos internacionais, antes de impor condições ou assumir funções contrárias a elas, patrocinadores, ORPCs, centros de pesquisas e/ou Investigadores interessados deveriam, de forma individual ou coletiva, submeter seus questionamentos à ANVISA, ou requerer alterações, adequações e atualizações das normas, por meio de consultas técnicas ou requerimentos específicos, pois a palavra final cabe, única e exclusivamente, a quem tem o poder regulador e normativo sobre a matéria.

Considerando que em outros países é permitido ao patrocinador transferir a função do descarte de produtos investigacionais para os centros de pesquisas ou investigadores, e que o Brasil já possui infraestrutura operacional e legislação ambiental robusta para albergar tais condutas, entende-se que bastaria uma alteração legislativa, com o objetivo de dar segurança jurídica para todas as partes envolvidas nos ensaios clínicos. É muito importante para a comunidade científica que haja um alinhamento das condutas operacionais e, conseqüentemente, das normas brasileiras, com os atuais padrões adotados nos países desenvolvidos, de forma a atrair a captação de novos estudos clínicos, que trazem divisas, investimentos, tecnologias e, principalmente, a possibilidade de novos tratamentos, prevenção e cura de doenças.

REFERÊNCIAS

1. Lousana G. *Boas práticas clínicas nos centros de pesquisa*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2008.
2. Dallari AB. *Contrato de pesquisa clínica: aspectos práticos e jurídicos*. São Paulo: Thomson Reuters Brasil; 2019.
3. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. *The Belmont Report*. Washington (DC): NCPHSBBR; 1978.
4. Organización Panamericana de Salud. *Buenas prácticas clínicas: documento de las Américas*. República Dominicana: OPS; 2015.
5. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. *Integrated addendum to ICH E6(R1): guideline for good clinical practice E6 (R2)*. Geneva: ICH; 2016.
6. Salinas NSC, Patrícia RP, Sampaio ATMP. A produção normativa das agências reguladoras: limites para eventual controle da atuação regulatória da Anvisa em resposta à Covid-19. *Revista de Informação Legislativa*. 2021;58(230):55-83.
7. Valada MMV. *Agências reguladoras no direito brasileiro* [Internet]. Salvador: Jusbrasil; 2015 [citado em 3 ago 2022]. Disponível em: <https://matheusvalada.jusbrasil.com.br/artigos/250344996/poder-normativo-das-agencias-reguladoras>
8. Brasil. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 27 jan 1999;1:1.
9. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Adendo integrado ao ICH E6(R1): Guia de boas práticas clínicas E6(R2)*. Brasília (DF): Anvisa; 2019.
10. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 222, de 28 de março de 2018. Regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 29 mar 2018;1:76.

11. Brasil. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução nº 358, de 29 de abril de 2005. Dispõe sobre o tratamento e a disposição final dos resíduos dos serviços de saúde e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 4 maio 2005;1:63.
12. Brasil. Lei nº 6.938, de 31 de agosto de 1981. Dispõe sobre a Política Nacional do Meio Ambiente, seus fins e mecanismos de formulação e aplicação, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 12 set 1981;1:16509.
13. Brasil. Lei nº 10.406, de 10 de janeiro de 2002. Institui o Código Civil. *Diário Oficial da União*. 10 jan 2002;1:1.
14. Brasil. *Constituição da República Federativa do Brasil*. Brasília (DF): Senado Federal; 1988.
15. Brasil. Lei nº 9.605, de 12 de fevereiro de 1998. Dispõe sobre as sanções penais e administrativas derivadas de condutas e atividades lesivas ao meio ambiente, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 17 fev 1998;1:1.
16. Castro LS, Bonini LMM, Leme MLCS. A responsabilidade civil por danos ao meio ambiente [Internet]. Salvador: Jusbrasil; 2015 [citado em 25 jun 2022]. Disponível em: <https://jus.com.br/artigos/66987/a-responsabilidade-civil-por-danos-ao-meio-ambiente>
17. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 506, de 27 de maio de 2021. Dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 31 maio 2021;1:132.
18. Rosa AM. *Não se faça de Bobbio: a importância do ordenamento jurídico* [Internet]. São Paulo: Conjur; 2016 [citado em 7 jul 2022]. Disponível em: <https://www.conjur.com.br/2016-nov-26/diario-classe-nao-faca-bobbio-importancia-ordenamento-juridico>
19. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. *Diário Oficial da União*. 3 mar 2015;1.
20. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 136, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Experimentais. *Diário Oficial da União*. 31 mar 2022;1:363.
21. Brasil. Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 24 ago 1997;1:11145.
22. Argentina. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología. Disposición 6677, de 01 noviembre de 2010. Apruébase el Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica. *Boletín Nacional*. 5 nov 2010.
23. Chile. Ministerio de Salud. Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública. Norma Técnica nº 173, Decreto Exento nº 1284, de 18 de diciembre de 2014. Sobre Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Productos Farmaceuticos Destinados al uso en investigaciones científicas en seres humanos. *Diario Oficial de la Republica de Chile*. 18 dez 2014.
24. Peru. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Decreto Supremo nº 021-2017/SA, de 28 de junio de 2017. *El Peruano*. 28 jun 2017.
25. Food and Drug Administration (US). *Responsibilities of Sponsors and Investigators, Code of Federal Regulations Title 21, Part 312 Subpart D*. Silver Spring: FDA; 2022.
26. European Union. European Medicines Agency. *Guideline for good clinical practice E6(R2) – Step 5*. London: EMA; 2016.

Recebido: 11 Ago, 2022

Aceito: 24 Jan, 2023