



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA
Presidência do Conselho de Ministros

42/CNECV/04

**PARECER N.º 42 DO
CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA
PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA**

**PARECER SOBRE A APRECIACÃO DAS
CONDIÇÕES DE DISPONIBILIZAÇÃO DA
TALIDOMIDA PARA USO HUMANO**

(Maio de 2004)



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA
Presidência do Conselho de Ministros

Em 17 de Fevereiro, o CNECV recebeu do Senhor Presidente do Conselho de Administração do Hospital Geral de Santo António, SA (HSA) um documento que se referia à dificuldade recente de ter acesso à Talidomida, que até então era fornecida pela Direcção Geral de Saúde (DGS) por esta entidade ter cessado esse fornecimento e a sua venda passar a ser um exclusivo do laboratório Pharmion em Portugal, o qual impunha condições consideradas inaceitáveis pela Comissão de Farmácia do HSA. É de referir que não nos foi fornecido um parecer da Comissão de Ética institucional.

A Talidomida era utilizada nesse hospital em várias situações clínicas para além da única que até agora foi aprovada pela FDA – o eritema nodoso lepromatoso. O medicamento até Outubro de 2003 era fornecido pela DGS, aparentemente sem controlo desta entidade, dos ensaios ou tratamentos com Talidomida. O fornecimento do fármaco pela Pharmion, não aprovado na EU, está sujeito a um processo extremamente rigoroso de controlo pela própria firma, que envolve o registo do prescriptor, doente e farmacêutico na sua base de dados e outras medidas que são enunciadas no texto que acompanha os pedidos de parecer a este Conselho, nomeadamente um consentimento informado aonde constem os riscos teratogénicos em doentes em idade fértil que não utilizem medidas anticoncepcionais muito exigentes, os marcados efeitos toxicológicos, com escrutínio posterior a curto prazo (uma semana) da consciencialização pelo paciente dos potenciais riscos e da sua probabilidade.

Face à nova situação acima descrita, o Presidente do Conselho de administração do HSA solicitou ao CNECV a emissão de parecer sobre as questões seguintes:

1“ Legitimidade ética para que uma empresa privada imponha:

» um modelo de prescrição que condiciona o fornecimento de medicamento ao registo dos doentes, prescritores e serviços farmacêuticos em base de dados de uma empresa privada, empresa essa que é directamente interessada na comercialização do produto.

» controlo do fornecimento de medicação, condicionando esse fornecimento ao resultado de um inquérito que incide sobre a privacidade dos doentes.”

2” Legitimidade do médico e da Instituição para incluírem doentes em tratamentos condicionados a estes constrangimentos.”



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA
Presidência do Conselho de Ministros

3.” Legitimidade para que uma empresa privada organize um modelo de controlo de prescrição e utilização do seu produto comercial em moldes tais que a empresa se desresponsabiliza dos efeitos secundários do medicamento que comercializa, ao mesmo tempo que responsabiliza doente, prescriptor, serviços farmacêuticos e instituições pelos possíveis efeitos secundários desse mesmo produto”.

Acerca do uso terapêutico da Talidomida

Para nos pronunciarmos sobre as três questões suscitadas a este Conselho pelo Presidente do Conselho de Administração do HSA., é necessária uma curta síntese sobre o percurso da Talidomida desde a sua introdução em 1950 até hoje.

Foi um medicamento produzido na Alemanha Ocidental para o tratamento da insónia e do enjoo matinal, usado nas grávidas, tendo sido responsável por mais de 10000 casos registados de defeitos congénitos que incluíam focomélías, ou mesmo amélías dos membros; defeitos da espinal medula, lábio leporínio e fenda no palato; orelhas anormais ou ausentes; anormalidades cardíacas renais e genitais e desenvolvimento anormal do tubo digestivo. A mortalidade natal ou peri-natal foi de 40%. Trata-se de uma das páginas mais negras da medicina na segunda metade do século passado, pois ainda hoje há doentes vivos, a aguardar a indemnização. Por outro lado, a inexistência na altura de ecogramas e estudos toxicológicos adequados, foram dois aspectos que devemos realçar até porque um dos Directores da FDA responsável pela aprovação do projecto recusou-o, por insuficiência de estudos toxicológicos adequados, e por isso não houve nenhum caso nos EUA.

A Talidomina continua a ser usada como uma ferramenta de investigação clínica e estão a decorrer numerosos estudos em fases II/III para um apreciável número de indicações terapêuticas. O fármaco é agora comercializado nos EUA para o tratamento das manifestações cutâneas do eritema nodoso dos leprosos em substituição dos corticoesteroides em administração crónica. É importante para os profissionais de saúde lembrar que o risco muito sério dos defeitos pós natais permanecem essencialmente os mesmos que os observados nos anos 50, até porque os seus mecanismos são ainda desconhecidos, o que justifica que o seu uso com a excepção acima referida que foi aprovada pela FDA, deve ser sujeito a medidas excepcionais de controlo, de forma a



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA
Presidência do Conselho de Ministros

prevenir qualquer gravidez. Por outro lado dado que se trata de uma pró-droga são desconhecidos a absorção, excreção e o seu metabolismo.

O potencial teratogenico da talidomida é bem conhecido. Outros efeitos adversos frequentemente observados incluem, polineuropatia periférica, tonturas e hipotensão postural, neutropenia, aumento da carga viral em doentes com HIV e hipersensibilidade frequente. Simultaneamente o fármaco apresenta propriedades importantes, como a inibição do TNF alfa, das citocinas e da angiogénese, sendo particularmente eficaz no Mieloma Múltiplo, Mielofibrose e Trombocitemia essencial refractárias aos esquemas tradicionais de tratamento. A potencialidade terapêutica deve ser equilibrada com a prevenção dos tremendos riscos que envolve o seu uso, devendo os prescritores, farmacêuticos e doentes estarem perfeitamente alertados e conscientes dos perigos da exposição fetal e usarem a droga de acordo com directivas compulsórias. A potencialidade do medicamento deve ser equilibrada com a toxicidade conhecida e os constrangimentos éticos e legais ao seu uso.

Esta conclusão foi tirada do site da FDA. Já em 1998 A FDA aprovou a proposta da Celgene Corporation para fornecer a Talidomida, condicionada, porém, às restrições de um programa de segurança que foi apresentado pela Celgene, designado por STEPS e que restringe o fornecimento do fármaco aos doentes, médicos e farmacêuticos que se registam no referido programa. A Celgene implementou vários programas de investigação em várias doenças, como o Mieloma múltiplo, outras neoplasias hematológicas, úlceras bucais, doença de Bechet, entre outras. Estas condições são idênticas às propostas ao HSA pela Pharmion, visto que esta empresa adquiriu à Celgene e Penn T Limited os direitos de distribuição para todos os Países fora da América do Norte e alguns países asiáticos e o licenciamento que se estende a todos os dados pré clínicos e clínicos da base de dados e ao STEPS que foi designado PRMP, com características idênticas. Já foi registado em Outubro de 2003 na Austrália e Nova Zelândia para o Mieloma múltiplo, mas condicionado ao registo dos doentes, médicos e farmacêuticos ao programa PRMP.

Na União Europeia, não foi ainda autorizado o uso de talidomida. Na França através de uma empresa local conseguiram uma aprovação provisória e transitória como fármaco órfão.



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA
Presidência do Conselho de Ministros

Apreciação

A resposta às questões enunciadas no ponto 1 do ofício do Sr Presidente do Conselho de Administração do Hospital de Santo António em relação à legitimidade ética do único potencial fornecedor de Talidomida, é afirmativa, isto é a empresa tem legitimação ética, dada a exigência de um equilíbrio entre o potencial valor terapêutico e os seus efeitos tóxicos, que só pode ser concretizado com uma estratégia de uma observação e registo dos diferentes participantes, já que o risco teratogénico é o mesmo de 1950, e só a proibição do seu uso nos EU impediu a tragédia que se observou em outros países ocidentais. Acrescenta-se ainda que as regras da Celgene e da Pharmion foram-lhe impostas pela FDA, entidade que neste caso concreto tem no seu currículo a prevenção de qualquer caso das malformações congénitas em 1950 e nos doentes com Lepra em 6 ensaios das fases 1,2 e 3. As questões 2 e 3 referem-se essencialmente a problemas jurídicos e deontológicos que devem ser respondidos pelos órgãos competentes, Ordem dos Médicos, Tribunais e Infarmed.

Como apesar de tudo há legitimidade ética para a adesão ao tratamento deve instituir-se um consentimento informado que contenha com pormenor os riscos envolvidos para que o médico e o doente façam uma escolha esclarecida e fundamentada da opção terapêutica.

No que se refere ao ponto 3 levanta-se ainda o problema ético da intervenção de terceiros na relação médico – doente. Nos ensaios clínicos de fármacos novos é a regra, isto é, há um investigador que dirige a intervenção médica, em detrimento da opinião do médico assistente. No caso presente, existem alguns aspectos similares porque se trata da utilização de um medicamento conhecido, mas para outras indicações e utilizando estratégias de fase 1 e 2, dos ensaios clínicos, pelo que entendemos que a resposta deve ser afirmativa do ponto de vista ético à pergunta formulada.

Em síntese, a reflexão ética para responder às questões postas utilizou explicitamente a lógica de ponderação dos riscos *versus* benefícios.

Lisboa, 11 de Maio de 2004

Paula Martinho da Silva
Presidente
Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida

Relator: Professor Doutor António Alberto Falcão de Freitas.