

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GESTÃO, PESQUISA E
DESENVOLVIMENTO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
Instituto de Tecnologia em Fármacos
Fundação Oswaldo Cruz

Cíntia Maria Lanzarini Gouy

**Estudo comparativo entre os trâmites regulatórios para aprovação
de estudos clínicos no Brasil e em outros países**

Rio de Janeiro

2014

CÍNTIA MARIA LANZARINI GOUY

Estudo comparativo entre os trâmites regulatórios para aprovação de estudos clínicos no Brasil e em outros países

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

Orientadora: Dr^a. Carmen Penido

Rio de Janeiro

2014

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

G688e Gouy, Cíntia Maria Lanzarini

Estudo comparativo entre os trâmites regulatórios para aprovação de estudos clínicos no Brasil e em outros países. / Cíntia Maria Lanzarini Gouy . – Rio de Janeiro, 2014.

xvii,111f. : il; 30 cm.

Orientadora: Dr^a Carmem Penido

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2014.

Bibliografia: f. 105-122

1. Pesquisa clínica 2. Ensaio clínico 3 Ética. 4. Processo Regulatório. I. Título.

CDD 174.2

Cíntia Maria Lanzarini Gouy

Estudo comparativo entre os trâmites regulatórios para aprovação de estudos clínicos no Brasil e em outros países

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos – Fundação Oswaldo Cruz

Orientadora: Dr^a. Carmen Penido

Banca Examinadora:

Dr^a. Mariana Souza
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ (Presidente da Banca)

Dr^a. Jennifer Salgueiro
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) – FIOCRUZ

Dr^a. Marília Santini
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) – FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2014

DEDICATÓRIA

Dedico à Deus e a minha família,
sem os quais nada seria possível.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me dar força para superar as dificuldades e me amparar nos momentos difíceis.

À minha orientadora Dr^a. Carmen Penido, pela dedicação e pelos ensinamentos.

Aos membros da banca: Dr^a Mariana Souza, Dr^a. Jennifer Salgueiro e Dr^a Marília Santini e aos suplentes, Dr^a Érika Carvalho e Dr^a Elaine Rosas, por aceitar o convite.

Ao gerente de pesquisa clínica, André Luis Santa Maria da Silva, por ter me apoiado e dado oportunidade para a realização desse mestrado.

Ao companheiro da Fundação Oswaldo Cruz, Tiago Filgueiras Porto e à minha irmã, Natália Maria Lanzarini, também companheira da Fundação Oswaldo Cruz, pela revisão desse trabalho.

À Amanda Marques e Luiza Novaes Borges, pela ajuda para a conclusão desse trabalho.

À minha filha, Maria Fernanda Lanzarini Gouy, por ser a minha maior motivação.

Ao meu esposo, Armando Soares Gouy pelo amor e carinho de sempre e pelo total apoio para o alcance das minhas realizações.

Aos meus pais, Wilson e Vergínia, pelas orientações, incentivos, ensinamentos, dedicação e acima de tudo por serem grandes exemplos de vida.

Aos meus sogros, Armando e Marlene, pelo carinho e ajuda diária.

Aos meus irmãos e aos meus queridos sobrinhos.

Aos amigos que fizeram parte desses momentos sempre me ajudando e incentivando.

A todos os colegas e professores do mestrado pelo convívio e aprendizado.

In memoriam de Genuíno Luis Lanzarini e Natália Soares.

Não sabemos o quanto somos altos até sermos chamados a levantar,
e se formos realmente verdadeiros, nossa altura alcançará o céu.

Emily Dickinson

RESUMO

GOUY, Cíntia M.L.. Estudo comparativo entre os trâmites regulatórios para aprovação de estudos clínicos no Brasil e em outros países. 2014. 128f. Dissertação Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

A pesquisa clínica patrocinada pelas Indústrias Farmacêuticas vem sofrendo um recente processo de globalização, particularmente envolvendo países em desenvolvimento. Através da revisão bibliográfica realizada neste estudo comparamos os processos e realizamos um levantamento das respectivas normativas vigentes aplicáveis para a aprovação de estudos clínicos de medicamentos no Brasil, Peru, Chile, Argentina, Estados Unidos, Reino Unido e Japão. Além disso, foram apresentados os aspectos positivos da pesquisa clínica no Brasil, assim como as principais dificuldades no processo de aprovação de estudos clínicos no país. A partir do estudo comparativo, foram apresentadas sugestões de melhorias para o processo de aprovação de estudos clínicos no Brasil e para as regulamentações aplicáveis ao país. Concluímos que apesar do Brasil apresentar um ambiente ético e regulatório bem estabelecido e alinhado com normas universais, a compreensão dos processos regulatórios de outros países, que medeiam os respectivos trâmites para a aprovação de estudos clínicos, pode contribuir para a melhoria do processo de aprovação de um estudo clínico no Brasil e para a sua respectiva regulamentação.

Palavras-chave: Pesquisa Clínica. Ensaio Clínico. Ética. Processo Regulatório.

ABSTRACT

Comparative study between the regulatory procedures for clinical studies approval in Brazil and other countries

Clinical research sponsored by Pharmaceutical Companies has been suffering a recent process of globalization, particularly involving developing countries. Through a literature review done in this study, we compared the process and specific applicable norms related to the approval of drug clinical trials in the following countries: Brazil, Peru, Chile, Argentina, the United States of America, United Kingdom and Japan. Furthermore, we presented the positive aspects of clinical research in Brazil as well as the main difficulties of the approval process for clinical research in the country. Based on the comparative study, we presented suggestions to improve the clinical trial approval process in Brazil and for the applicable regulation. We concluded that although Brazil has a well-established and ethical regulatory environment aligned with universal norms, the understanding of the regulatory processes of others countries that mediate their procedures for approving clinical studies, can contribute to the improvement of the Brazilian approval process and its applicable regulation.

Keywords: Clinical Research. Clinical Trial. Ethics. Regulatory Process.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Fases de desenvolvimento de medicamentos. (Fonte: Lousana et al., 2002; Pieroni et al, 2009).	- 25 -
Quadro 2 - Principais características dos Comitês de Ética em Pesquisa e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.....	- 43 -
Quadro 3 – Áreas dos projetos de pesquisa que devem ser apreciados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.	- 47 -
Quadro 4 – Prazos estabelecidos por regulamentação para os trâmites regulatórios para a aprovação de projetos de pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil.. .	- 49 -
Quadro 5 - Principais características dos <i>Comités Institucionales de Ética en Investigación</i> no Peru.....	- 52 -
Quadro 6 – Prazos e tarifas estabelecidos para os trâmites para a aprovação de projetos de pesquisa de novos medicamentos envolvendo seres humanos no Peru.....	- 55 -
Quadro 7 - Principais características dos Comitês Ético-Científicos do Chile.....	- 58 -
Quadro 8 – Prazos estabelecidos por regulamentação para os trâmites regulatórios para a aprovação de projetos de pesquisa envolvendo seres humanos no Chile....	- 60 -
Quadro 9 – Principais características dos <i>Comité de Ética en Investigación</i> na Argentina de acordo com a regulamentação de nível nacional.. ..	- 64 -
Quadro 10 - Normas vigentes para a condução de pesquisa em saúde em seres humanos na Província de Buenos Aires, Argentina.	- 66 -
Quadro 11 – Normas vigentes para a condução de pesquisa em saúde em seres humanos na Cidade Autônoma de Buenos Aires, Argentina.....	- 67 -
Quadro 12 – Principais características dos Comitês de Revisão Institucionais dos Estados Unidos.. ..	- 74 -
Quadro 13 - Prazos estabelecidos para os trâmites regulatórios para a aprovação de projetos de pesquisa envolvendo seres humanos nos Estados Unidos.....	- 79 -
Quadro 14 – Relação entre as diretivas da União Europeia e regulamentações de Pesquisa Clínica do Reino Unido.....	- 82 -
Quadro 15 – Principais características dos comitês de ética do Reino Unido.....	- 84 -
Quadro 16 - Prazos estabelecidos para os trâmites regulatórios para a aprovação de projetos de pesquisa de novos medicamentos envolvendo seres humanos no Reino Unido.....	- 90 -
Quadro 17 – Prazos estabelecidos para notificação das alterações de um ensaios clínico ao <i>Pharmaceutical and Medical Devices Agency</i> no Japão.	- 93 -

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Organograma da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, agência reguladora de medicamentos no Brasil.....	- 45 -
Figura 2 – Fluxo de aprovação de projetos de pesquisa clínica no Brasil para estudos com apenas um centro participante.....	- 50 -
Figura 3 - Fluxo de aprovação de projetos de pesquisa clínica no Brasil para estudos multicêntricos.	- 50 -
Figura 4 – Organograma resumindo do <i>Instituto Nacional de Salud</i> , agência reguladora de medicamentos no Peru.....	- 54 -
Figura 5 – Organograma resumido do <i>Instituto de Salud Pública de Chile</i>	- 59 -
Figura 6 - Estrutura Organizacional da <i>Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica</i> , agência reguladora de medicamentos na Argentina. Os ensaios clínicos são avaliados pelo Instituto Nacional de Medicamentos.	- 69 -
Figura 7 – Organograma resumido do <i>Food and Drug Administration</i> , agência reguladora de medicamentos nos Estados Unidos. Os estudos clínicos de medicamentos investigacionais são avaliados pelo <i>Center of Drug Evaluation and Research</i> (CDER).	- 76 -
Figura 8 – Processo simplificado para aprovação de ensaios clínicos pelo <i>Food and Drug Administration</i> , agência reguladora de medicamentos nos Estados Unidos.....	- 77 -
Figura 9 - Estrutura Organizacional da <i>Healthcare Products Regulatory Agency</i> , agência reguladora de medicamentos no Reino Unido.....	- 85 -
Figura 10 - Processo geral para a aprovação de estudos clínicos envolvendo produtos medicinais investigacionais no Reino Unido.....	- 85 -

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANAMED	<i>Departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile</i> (Departamento Agência Nacional de Medicamentos do Instituto Nacional de Saúde Pública do Chile)
ANMAT	<i>Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica</i> (Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APLAN	Assessoria de Planejamento
ASCOM	Assessoria de Divulgação e Comunicação Institucional
ASPAR	Assessoria Parlamentar
ASREL	Assessoria de Articulação e Relações Institucionais
AUDIT	Auditoria Interna
BPC	Boas Práticas Clínicas
CABA	Cidade Autônoma de Buenos Aires
CCE	<i>Comité Central de Ética en Investigaciones</i> (Comitê Central de Ética em Pesquisas)
CDER	<i>Center for Drug Evaluation and Research</i> (Centro de Pesquisa e Avaliação de Medicamentos)
CE	Comunicado Especial
CEC	<i>Comité Ético Científico</i> (Comitê Ético-Científico)
CEI	<i>Comité de Ética en Investigación</i> (Comitê de Ética em Pesquisa)
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFR	<i>Code of Federal Regulations</i> (Código de Regulamentações Federais)
CIEI	<i>Comité Institucional de Ética en Investigación</i> (Comitê Institucional de Ética em Pesquisa)
CIOMS	<i>The Council of International Organizations of Medical Sciences</i> (Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas)
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CODEI	<i>Comité de Docencia e Investigación</i> (Comitê de Docência e Pesquisa)

CCIS	<i>Comisión Conjunta de Investigaciones en Salud</i> (Comissão Conjunta de Pesquisas em Saúde)
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
CORGE	Corregedoria
COX - 2	Ciclooxigenase tipo 2
CSP	<i>Coordinated System for Gaining National Health System Permission</i> (Sistema Coordenado para obter a Permissão do Sistema Nacional de Saúde)
CTA	<i>Clinical Trial Authorization</i> (Autorização de Estudo Clínico)
CTN	<i>Clinical Trial Notification</i> (Notificação de Estudo Clínico)
DGDOIN	<i>Dirección General de Docencia e Investigación</i> (Direção Geral de Docência e Pesquisa)
DHHS	<i>Department of Health and Human Services</i> (Departamento de Saúde e Serviços Humanos)
DIARE	Diretoria de Autorização e Registros Sanitários
DICOL	Diretoria Colegiada
DIGEMID	<i>Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas</i> (Direção Geral de Medicamentos, Insumos e Drogas)
DIGES	Diretoria de Gestão Institucional
DIMON	Diretoria de Controle e Monitoramento Sanitário
DIREG	Diretoria de Regulação Sanitária
DSNSV	Diretoria de Coordenação e Articulação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
EC	<i>European Community</i> (Comunidade Europeia)
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agência de Medicamentos Europeia)
UE	União Europeia
EudraCT	<i>European Clinical Trials Database</i> (Base de Dados Europeia de Ensaio Clínicos)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Administração de Alimentos e Medicamentos)
FDAAA 801	<i>Section 801 of the Food and Drug Administration Amendments Act</i> (Seção 801 da Emenda à Lei da Administração de Alimentos e Medicamentos)

GADIP	Gabinete do Diretor-Presidente
GAfREC	<i>Governance Arrangements for Research Ethics Committees</i> (Disposições de Governança para os Comitês de Ética em Pesquisa)
GCP/ICH	<i>Good Clinical Practice Guidelines of the International Conference on Harmonization</i> (Guia de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização)
GEAFE	Gerência de Autorização de Funcionamento
GELAS	Gerência-Geral de Laboratórios de Saúde Pública
GEPEC	Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos
GGAIR	Gerência-Geral de Análise de Impacto Regulatório e Acompanhamento de Mercados
GGALI	Gerência-Geral de Alimentos
GGCIP	Gerência-Geral de Conhecimento, Informação e Pesquisa
GGCOE	Gerência-Geral de Controle Sanitário em Comércio Exterior em Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados
GGCOF	Gerência-Geral de Coordenação e Fortalecimento do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
GGCOS	Gerência-Geral de Cosméticos
GGFIS	Gerência-Geral de Fiscalização de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária
GGGAF	Gerência-Geral de Gestão Administrativa e Financeira
GGIMV	Gerência-Geral de Instalações e Serviços de Interesse Sanitário, Meios de Transporte e Viajantes em Portos, Aeroportos e Fronteiras
GGINP	Gerência-Geral de Inspeção Sanitária
GGMED	Gerência-Geral de Medicamentos
GGMON	Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos a Vigilância Sanitária
GGPES	Gerência-Geral de Gestão de Pessoas
GGREG	Gerência-Geral de Regulamentação e Boas Práticas Regulatórias
GGSAN	Gerência-Geral de Saneantes
GGTAB	Gerência-Geral de Produtos Derivados do Tabaco

GGTES	Gerência-Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde
GGTIN	Gerência-Geral de Gestão de Tecnologia da Informação
GGTOX	Gerência-Geral de Toxicologia
GGTPS	Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para a Saúde
ICMJE	<i>International Committee of Medical Journal Editors</i> (Comitê Internacional para Editores de Jornais Médicos)
ICTPR	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i> (Plataforma Internacional para Registro de Ensaio Clínicos)
INAME	Instituto Nacional de Medicamentos
IND	<i>Investigational New Drug Application</i> (Aplicação de novo medicamento investigacional)
INS	<i>Instituto Nacional de Salud</i> (Instituto Nacional de Saúde)
IRAS	<i>Integrated Research Application System</i> (Sistema de Aplicação Integrada de Pesquisa)
IRB	<i>Institutional Review Board</i> (Comitê de Revisão Institucional)
ISP	<i>Instituto de Salud Pública de Chile</i> (Instituto de Saúde Pública do Chile)
ISRCTN	<i>International Standard Randomised Controlled Trials Number Register</i>
ISSCR	<i>International Society for Stem Cells Research</i> (Sociedade Internacional para Pesquisa de Células-Tronco)
J-GCP	<i>Japanese Good Clinical Practice Guidelines</i> (Guia de Boas Práticas Clínicas do Japão)
MHLW	<i>Ministry of Health, Labour and Welfare</i> (Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar)
MHRA	<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i> (Agência Regulatória de Produtos para a Saúde e Medicamentos)
MINSA	<i>Ministerio de Salud</i> (do Peru) (Ministério da Saúde do Peru)
MINSAL	<i>Ministerio de Salud</i> (do Chile) (Ministério da Saúde do Chile)
NHS	<i>National Health System</i> (Sistema Nacional de Saúde)
NIH	<i>National Institute of Health</i> (Instituto Nacional de Saúde)
NRES	<i>National Research Ethics Service</i> (Serviço Nacional de Ética em Pesquisa)

OGITT	<i>Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica</i> (Oficina Geral de Pesquisa e Transferência Tecnológica)
OGM	Organismos Geneticamente Modificados
OHRP	<i>Office for Human Research Protections</i> (Escritório para Proteção de Humanos na Pesquisa).
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
ORPC	Organização Representativa de Pesquisa Clínica
OUVID	Ouvidoria
P&D	Pesquisa & Desenvolvimento
PAL	<i>Pharmaceutical Affairs Law</i> (Lei de Assuntos Farmacêuticos)
PFSB	<i>Pharmaceutical and Food Safety Bureau</i> (Escritório de Segurança de Alimentos e Produtos Farmacêuticos)
PMDA	<i>Pharmaceutical and Medical Devices Agency</i> (Agência de Dispositivos Médicos e Produtos Farmacêuticos)
PROCR	Procuradoria ANVISA
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
REC	<i>Research Ethics Committe</i> (Comitê de Ética em Pesquisa)
ReNIS	<i>Registro Nacional de Investigaciones em Salud</i> (Registro Nacional de Pesquisa em Saúde)
RePEC	<i>Registro Peruano de Ensayos Clínicos</i> (Registro Peruano de Ensaio Clínicos)
RNPC	Rede Nacional de Pesquisa Clínica
RPCEI	<i>Registro Provincial de Comités de Ética en Investigación</i> (Registro de Comitês de Ética em Investigação da Província)
SCTIE/MS	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde
SECOL	Secretaria Executiva da Diretoria Colegiada
SI	<i>Statutory Instrument</i> (Instrumento Estatutário)
SSNVS	Superintendência de Serviços de Saúde e Gestão do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SUALI	Superintendência de Alimentos e Correlatos

SUCOM	Superintendência de Fiscalização, Controle e Monitoramento
SUFAP	Superintendência de Vigilância Sanitária de Portos, Aeroportos e Fronteiras
SUGES	Superintendência de Gestão Interna
SUINP	Superintendência de Inspeção Sanitária
SUMED	Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos
SUREG	Superintendência de Regulação Econômica e Boas Práticas Regulatória
SUTOX	Superintendência de Toxicologia
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UKECA	<i>United Kingdom Ethics Committee Authority</i> (Autoridade de Comitês de Ética do Reino Unido)
UNESCO	<i>United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization</i> (Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura)

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	- 18 -
1.1 Participantes da pesquisa	- 21 -
1. REVISÃO DA LITERATURA	- 28 -
2. OBJETIVOS	- 32 -
2.1. Objetivo geral	- 32 -
2.2. Objetivos específicos	- 32 -
3. MATERIAIS E MÉTODOS	- 33 -
3.1. Formulação da Pergunta da Pesquisa	- 33 -
3.2. Localização de Referências Bibliográficas	- 33 -
3.3. Avaliação de Critérios de Elegibilidade de Referências Bibliográficas	- 34 -
3.4. Avaliação das referências bibliográficas	- 35 -
3.5. Coleta de dados	- 35 -
3.6. Análise descritiva e apresentação dos dados	- 35 -
3.7. Discussão dos dados	- 36 -
4. RESULTADOS	- 37 -
4.1. Normatização universal da pesquisa clínica	- 37 -
4.2. Aspectos regulatórios para a aprovação de ensaios clínicos no Brasil	- 38 -
4.2.1. Instâncias Éticas e Regulatórias no Brasil	- 41 -
4.2.2. Fluxo regulatório para aprovação de estudos clínicos no Brasil	- 46 -
4.3. Aspectos regulatórios para a aprovação de ensaios clínicos no Peru	- 51 -
4.3.1. Instâncias Éticas e Regulatórias no Peru	- 51 -
4.3.2. Fluxo para aprovação de estudos clínicos no Peru	- 53 -
4.4. Aspectos regulatórios para a aprovação de ensaios clínicos no Chile	- 55 -
4.4.1. Instâncias Éticas e Regulatórias no Chile	- 57 -
4.4.2. Instituto de Saúde Pública do Chile/ Departamento Agência Nacional de Medicamentos do Instituto Nacional de Saúde Pública do Chile	- 59 -
4.5. Aspectos regulatórios para a aprovação de ensaios clínicos na Argentina	- 61 -
4.5.1. Instâncias Éticas e Regulatórias na Argentina	- 63 -
4.5.2. Fluxo regulatório para aprovação de estudos clínicos na Argentina	- 68 -
4.6. Aspectos Regulatórios para a aprovação de ensaios clínicos nos Estados Unidos. -	72 -
4.6.1. Instâncias Éticas e Regulatórias nos Estados Unidos	- 73 -
4.6.2. Fluxo regulatório para aprovação de estudos clínicos nos Estados Unidos-	76

4.7. Aspectos regulatórios para a aprovação de ensaios clínicos no Reino Unido	- 80 -
4.7.1. Instâncias Éticas e Regulatórias no Reino Unido	- 82 -
4.7.2. Fluxo regulatório para aprovação de estudos clínicos no Reino Unido	- 85 -
4.8. Aspectos regulatórios para a aprovação de ensaios clínicos no Japão.....	- 90 -
4.8.1. Instâncias Éticas e Regulatórias no Japão	- 91 -
4.8.2. Fluxo para aprovação de estudos clínicos no Japão	- 92 -
5. DISCUSSÃO	- 95 -
6. CONCLUSÕES	- 103 -
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	- 105 -
APÊNDICE A - Quadro comparativo das principais características das agências regulatórias.....	- 123 -
APÊNDICE B – Quadros comparativos das autoridades éticas	- 124 -
APÊNDICE C - Quadro comparativo das bases de registros de ensaios clínicos .	- 126 -
APÊNDICE D - Quadro comparativo dos temas médios para aprovação	- 128 -

INTRODUÇÃO

O processo de Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) de novos medicamentos compreende desde etapas de pesquisa básica até seu registro para comercialização. Os ensaios clínicos são uma etapa do processo de desenvolvimento e consistem na investigação sobre os efeitos da administração de um novo produto em grupos de seres humanos, tendo como objetivo comprovar sua segurança, sua eficácia, avaliar a dose recomendada e verificar a ocorrência de efeitos adversos (Gomes *et al.*, 2012).

De acordo com o “Manual de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização”, do inglês *Good Clinical Practice Guidelines of the International Conference on Harmonization (GCP/ICH)*, tratado em 1996 para facilitar a harmonização de pesquisa entre a União Europeia (UE), o Japão e os Estados Unidos, originando assim o conceito de globalização das normas vigentes na pesquisa clínica, um Ensaio ou Estudo Clínico é definido como:

Qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de produto(s) sob investigação, e/ou identificar reações adversas ao produto investigado, e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do produto investigado, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia (ICH, 1996).

Na mesma linha, o “Documento das Américas em Boas Práticas Clínicas”, documento resultante de trabalhos da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e elaborado por um grupo de trabalho com representantes da Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, Cuba, México, Estados Unidos e Venezuela, publicado em março de 2005 na IV Conferência Pan-americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica, na República Dominicana, apresenta a seguinte definição para um Ensaio ou Estudo Clínico:

Qualquer investigação realizada em seres humanos com intenção de descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico de produto(s) em investigação e/ou identificar qualquer reação adversa a produto(s) de investigação e/ou para estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de produto(s) em investigação, com o objetivo de comprovar sua segurança e eficácia (OPAS, 2005).

A pesquisa clínica difere da prática médica, uma vez que a pesquisa clínica procura responder uma questão e gerar conhecimento, que poderá ser aplicado a futuros pacientes e contribuir para a melhoria dos cuidados médicos, servindo assim ao coletivo. A prática médica tem como único objetivo fornecer o melhor cuidado médico para um determinado indivíduo, fornecendo o diagnóstico, prevenção,

tratamento ou cuidado para uma doença ou condição de um indivíduo ou grupo de indivíduos (Gallin e Ognibene, 2007; Kim, 2012).

Os termos “Pesquisa Clínica” e “Estudo Clínico” são usados de forma ambígua. No sentido etimológico a palavra ensaio significa “tentativa” ou “experiência”. Uma ou mais observações feitas por um cientista em condições por ele controladas corresponde a uma experiência. Portanto, pode-se definir um ensaio clínico como uma experiência que se destina a testar um tratamento médico em seres humanos. Em um sentido mais abrangente, um ensaio clínico é uma pesquisa conduzida em pacientes usualmente com o objetivo de avaliar um novo tratamento (Lima *et al.*, 2003). Os ensaios clínicos podem ser realizados para se avaliar medicamentos, procedimentos, equipamentos, dispositivos médicos e novos métodos de diagnósticos (MS, 2011). Assim, os ensaios clínicos e os métodos estatísticos neles empregados enquadram-se no que se pode chamar de pesquisa clínica (Lima *et al.*, 2003).

A capacidade de desenvolvimento de novos medicamentos está diretamente relacionada às competências existentes para realização dos testes clínicos. A crescente pressão técnica, regulatória e financeira que a indústria farmacêutica mundial vem sofrendo tem levado as empresas a revisarem seu modelo de desenvolvimento de novos medicamentos, principalmente devido à queda de sua produtividade (Swinney e Anthony, 2011; Gomes *et al.*, 2012). A baixa produtividade é representada pelo aumento de investimentos em Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) e redução de novas moléculas lançadas em um mesmo período, conforme representado por Bunnage (2011). O desenvolvimento de medicamentos inovadores normalmente leva de 12 a 15 anos, da descoberta até a sua aprovação para comercialização (Richards, 2008; Bunnage, 2011).

Devido ao fato do desenvolvimento de medicamentos inovadores ser um processo longo e complexo e associado a altos custos e baixos índices de aprovações (Marchetti e Schellens, 2007), as indústrias farmacêuticas estão adotando estratégias de internacionalização e terceirização de algumas etapas, em especial a condução de testes pré-clínicos e clínicos, por meio de empresas chamadas de organizações representativas de pesquisa clínica (ORPC) (Pierone *et al.*, 2009; Gomes *et al.*, 2012), que são empresas especializadas contratadas para desenvolver ou administrar partes de projetos de pesquisa ou em sua totalidade (Zoboli e Oselka, 2007).

Os testes clínicos, em função de sua natureza, dependente da oferta de voluntários, da estrutura hospitalar e das exigências regulatórias, principalmente os patrocinados por empresas multinacionais, são realizados, em geral, de forma simultânea em diversos centros de pesquisa de vários países. Dessa forma, criou-se um mercado internacional, bastante competitivo, para atração e execução de testes clínicos, particularmente em países em desenvolvimento (Rodrigues e Kesselring, 2008; Gomes *et al.*, 2012), caracterizando-se a globalização de ensaios clínicos. A globalização de ensaios clínicos patrocinados pelas grandes indústrias farmacêuticas tem muitos aspectos importantes, incluindo colaborações internacionais, transferência do conhecimento, promessas de acesso a tratamentos novos, e impactos financeiros (Karlberg, 2009; Dainesi e Goldbaum, 2012). Se por um lado a globalização exhibe um contexto favorável tanto para a indústria patrocinadora quanto para os países onde a pesquisa será conduzida, traz também a reflexão sobre as diversidades ou diferenças nas avaliações regulatórias e éticas dos estudos entre os países, sejam por diferenças culturais ou pelas sensíveis diferenças entre os membros avaliadores dos diversos comitês de ética e agências reguladoras, tais como treinamento e formação (Lima *et al.*, 2003). As diferenças nos processos regulatórios, nas questões éticas, no conhecimento médico e na infraestrutura de cada país devem ser gerenciadas pela indústria patrocinadora para o cumprimento da qualidade global de um estudo (Bhatt, 2011). É de interesse da indústria farmacêutica que essas diferenças entre os países participantes de um estudo clínico sejam as menores possíveis e que, devido aos gastos inerentes, que o início da inclusão de pacientes ocorra em um menor tempo possível. Um estudo comparativo entre diferentes países, avaliando-se as regulamentações aplicáveis, é uma forma de se avaliar as possíveis diferenças entre os processos regulatórios para a aprovação ensaios clínicos. Para este trabalho, foram selecionados alguns países para que fosse possível comparar os respectivos trâmites regulatórios para a aprovação de estudos clínicos, avaliando-se os aspectos positivos de cada processo e os possíveis pontos de melhoria para o Brasil. Os Estados Unidos, o Reino Unido e o Japão foram escolhidos para este estudo comparativo devido ao fato de possuírem uma maior experiência em condução de estudos clínicos e por terem acordado o “GCP/ICH”. O Reino Unido foi escolhido para representar a UE, devido às especificidades regulatórias de cada Estado-Membro. A Argentina, o Chile e o Peru foram escolhidos pela proximidade territorial com o Brasil, pelas semelhanças

socioeconômicas e por serem os países com mais estudos clínicos na América do Sul (Fuentes e Revilla, 2007). Além disso, foram apresentados quais são os fatores que podem resultar em um longo tempo para a aprovação de um estudo clínico no Brasil e conseqüentemente em um atraso na aprovação de um medicamento inovador.

1. Elementos de um Ensaio Clínico

Para que um estudo clínico aconteça são necessários alguns elementos, dentre os quais temos: o participante da pesquisa, o pesquisador, o patrocinador, se aplicável, e as autoridades éticas e regulatórias.

1.1 Participantes da pesquisa

No Brasil, os indivíduos que aceitam voluntariamente, de forma esclarecida ou com o esclarecimento e autorização pelo(s) responsável(is) legal(is), participar de um estudo clínico são denominados como participantes da pesquisa (BRASIL, 2013).

No Documento das Américas o participante da pesquisa é denominado como sujeito de pesquisa, “um indivíduo que participa em um estudo clínico, seja como receptor do(s) produto(s) em investigação ou como um controle” (OPAS, 2005). O GCP/ICH apresenta a mesma definição, porém denomina o participante da pesquisa como paciente do estudo. Outras formas de denominação de participante de pesquisa são “sujeito de pesquisa”, “indivíduo” ou “pessoa da pesquisa”, entretanto, neste estudo será utilizada a denominação “participante da pesquisa”, conforme regulamentação brasileira vigente.

Alguns participantes de uma pesquisa, denominados de participantes vulneráveis, demandam uma atenção especial em relação à questão bioética, por possuírem um maior risco de sofrerem danos devido à capacidade reduzida de proteger seus interesses. Estes podem ser prejudicados por coerção, consentimento livre e esclarecido inadequado, exploração e exclusão da pesquisa e de seus benefícios (Rogers e Ballantyne, 2008). De acordo com o “Documento das Américas em Boas Práticas Clínicas”, como:

Indivíduos cujo desejo de participar em um ensaio clínico pode ser mal influenciado pela expectativa, justificada ou não, dos benefícios associados à sua participação, ou de uma vingança por parte dos membros superiores de uma hierarquia em caso

de se recusar a participar. Por exemplo, membros de um grupo com uma estrutura hierárquica, tais como estudantes de medicina, odontologia, químico-farmacobiológica e de enfermagem, pessoal subordinado de hospital e laboratório, funcionários da indústria farmacêutica, membros das forças armadas e pessoas que estão detidas/ reclusas. Outros sujeitos vulneráveis incluem pacientes com doenças incuráveis, pessoas em asilos, desempregadas ou indigentes, pacientes em situações de emergência, grupos étnicos em minoria, pessoas sem lar, nômades, refugiados, menores e aqueles que não podem prestar o seu consentimento (OPAS, 2005).

Os três princípios éticos fundamentais e globais que envolvem a participação de seres humanos em pesquisa incluem o respeito ou autonomia, a beneficência e a justiça. Deve-se proteger a autonomia de todas as pessoas, ou seja, respeitar as suas opiniões e escolhas, o que se aplica ao processo de consentimento pelo participante da pesquisa. No processo de consentimento, os pesquisadores têm a obrigação de informar ao potencial participante, em linguagem clara e de fácil entendimento, em que consiste o estudo, de forma que o participante receba a informação verdadeira e adequada e que o consentimento seja voluntário (Barbosa *et al.*, 2011; Giorgiutti, 2013). Praticar a beneficência na pesquisa clínica significa realizar um estudo clínico somente se os benefícios esperados justifiquem os riscos (Davidson e O'brien, 2009; Kim, 2012). O princípio da justiça exige que os benefícios e os riscos da pesquisa sejam repartidos com equidade entre os participantes da pesquisa, tratando os participantes de acordo com as suas necessidades (Davidson e O'brien, 2009; Barbosa *et al.*, 2011). É importante ressaltar que os direitos, a segurança e o bem-estar dos pacientes em investigação devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade (ICH, 1996).

Antes da participação em um estudo, o participante da pesquisa deve fornecer um consentimento de forma livre e consciente, o que se dá através da assinatura de um documento, denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Em algumas situações, é impossível obter o TCLE, como nos casos de pacientes que estão inconscientes ou incapazes de se comunicar, ou como no caso de crianças que não possuem a capacidade legal de fornecer um consentimento (Kuthning e Hundt, 2013). Nesses casos há a possibilidade do consentimento ser fornecido por uma pessoa legalmente aceita como representante do paciente (representante legal). Caso o potencial participante da pesquisa ou seu representante legal não sejam capazes de ler, uma testemunha imparcial deve estar presente no momento do consentimento verbal e assinar e datar o TCLE (ICH, 1996; OPAS, 2005).

No Brasil, de acordo com a Resolução N° 466 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), de 12 de dezembro de 2012 (Resolução CNS N° 466/12), que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, os participantes de pesquisa não podem ser remunerados para participarem de um estudo, excetuando-se os participantes de pesquisas clínicas Fase I ou de estudos de bioequivalência. Estudos de bioequivalência são estudos realizados para avaliar se os medicamentos são bioequivalentes, ou seja, para avaliar se dois medicamentos equivalentes farmacêuticos (mesmo fármaco, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos), ao serem administrados nas mesmas condições não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade, que é avaliada através da velocidade e extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva de concentração versus o tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina (BRASIL, 2007). Em todos os casos, os participantes são ressarcidos quanto aos gastos relacionados à sua participação no estudo, tais como gastos com transporte e alimentação. Há também a possibilidade de uma compensação material, em momento anterior à participação na pesquisa quando se faz necessário, denominada de “provimento material prévio”, exclusivamente para despesas de transporte e alimentação (BRASIL, 2013).

1.2 Pesquisador Responsável

O pesquisador responsável deve ser um médico ou um dentista, em casos de estudos na área odontológica, e é o responsável pela condução de um estudo clínico, pela integridade e pelo bem-estar dos participantes da pesquisa (BRASIL, 2013). O local onde o estudo é conduzido pode ser, por exemplo, uma instituição ou centro de pesquisa. No Brasil, o termo utilizado é “pesquisador responsável”, sinônimos incluem “pesquisador principal” ou “investigador principal” (ICH, 1996; OPAS, 2005).

As formas para que o participante da pesquisa possa entrar em contato com o investigador principal sobre questões médicas relacionadas ao estudo devem estar claramente descritas no TCLE (Anderson, 2011). O pesquisador responsável pode delegar atividades do estudo, tais como levantamento dos potenciais participantes da pesquisa e leitura e aplicação do TCLE, para outros membros do estudo, como

subinvestigadores e coordenadores do estudo, mas a responsabilidade continua sendo do pesquisador principal (ICH, 1996; OPAS, 2005).

1.3 Autoridades Éticas e Regulatórias

A conduta ética é guia-mestra de todos os projetos de pesquisa e é assegurada pela aprovação prévia dos protocolos pelas autoridades éticas (Dainesi e Goldbaum, 2012), que são as responsáveis pelo exame dos aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos e devem salvaguardar os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes da pesquisa (ICH, 1996). No Brasil, para a avaliação ética, além do projeto de pesquisa ser submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), é enviado para análise da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CONEP), quando aplicável (BRASIL, 2013).

A definição apresentada pelo ICH/GCP para Comitê de Ética em Pesquisa é a seguinte:

Organização Independente constituída de membros médicos, científicos e não científicos, responsáveis por garantir a proteção de direitos, segurança e bem-estar de sujeitos humanos envolvidos em um estudo, através, entre outros meios, de revisão, aprovação e inspeção contínua dos estudos, protocolos e emendas, bem como dos métodos e materiais a serem usados na obtenção e documentação do consentimento informado dos sujeitos do estudo (ICH/GCP;1996).

O Comitê de Ética em Pesquisa é definido no documento das Américas como:

Uma organização independente (um conselho de revisão ou um comitê institucional, regional, nacional ou supranacional) integrada por profissionais médicos/científicos e membros não médicos/não científicos, cuja responsabilidade é garantir a proteção dos direitos, a segurança e o bem-estar dos seres humanos envolvidos em um estudo e proporcionar uma garantia pública dessa proteção, através, entre outras coisas, da revisão e aprovação/opinião favorável do protocolo do estudo, a capacidade do(s) investigador(es) e a adequação das instalações, métodos e materiais que se usarão ao obter e documentar o termo de consentimento livre e esclarecido (OPAS, 2005).

O caráter técnico dos projetos de pesquisa é avaliado pelas autoridades regulatórias. A agência regulatória nacional é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Outros exemplos de agências regulatórias são o FDA, órgão do governo dos Estados Unidos, e a *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología* (ANMAT), da Argentina. De acordo com o GCP/ICH, autoridades regulatórias são definidas como:

Organizações dotadas de poderes de regulamentação de medicamentos, incluindo as autoridades que fazem a revisão de dados clínicos submetidos, bem como autoridades que conduzem inspeções". Estas entidades são eventualmente chamadas de Autoridades Competentes (ICH, 1996).

1.4 Patrocinador

De acordo com o GCP/ICH e com o Documento das Américas, o patrocinador é “Um indivíduo, empresa ou organização responsável pela implantação, pelo gerenciamento e/ou financiamento de um estudo clínico”. A Resolução CNS Nº 466/12 define patrocinador como “Pessoa física ou jurídica, pública ou privada que apoia a pesquisa, mediante ações de financiamento, infraestrutura, recursos humanos ou apoio institucional”.

2. **Processo de Desenvolvimento de Medicamentos**

O processo geral de desenvolvimento de medicamentos se divide em cinco fases, conforme apresentado resumido no quadro 1 e detalhado abaixo.

Fase	Sujeitos	Número de Participantes	Objetivo Principal
Pré-clínica	Testes <i>in vitro</i> e em animais de laboratório	Variável	Verificar efeitos farmacológicos/ terapêuticos e toxicidade em animais
Fase I	Voluntários Sadios	20 a 100	Segurança, farmacocinética e farmacodinâmica
Fase II	Enfermos	100 a 300	Segurança, eficácia e dosagem.
Fase III	Enfermos	300 a 1.000	Eficácia comparativa e segurança
Fase IV	Enfermos	Mais de 1.000	Ampliar experiência em eficácia e segurança. Vigilância farmacológica e comercialização

Quadro 1 - Fases de desenvolvimento de medicamentos. (Fonte: Lousana *et al.*, 2002; Pieroni *et al.*, 2009).

2.1 Testes pré-clínicos

Anteriormente a realização dos testes em seres humanos são realizados os testes pré-clínicos. Os objetivos principais dos estudos pré-clínicos são determinar a farmacocinética, a farmacodinâmica e a toxicidade, buscando identificar se a

substância química que apresenta atividade farmacológica/fármaco é segura e eficaz o suficiente para iniciar os testes em humanos. Os testes pré-clínicos envolvem técnicas laboratoriais (*in vitro*) e de experimentação em animais (*in vivo*) (Vieira e Ohayon, 2008). Os ensaios pré-clínicos podem continuar durante a realização dos estudos clínicos (Gomes *et al.*, 2012).

2.2 Testes clínicos

Os testes clínicos estão divididos em quatro fases, I, II, III e IV. Estes, em conjunto com os testes pré-clínicos, são pré-condição para registro e a liberação para comercialização de um novo medicamento (BRASIL, 2008; Gomes *et al.*, 2012). Após a aprovação para comercialização, o medicamento continua a ser estudado durante a Fase IV do desenvolvimento (Lima *et al.*, 2003).

2.2.1 Fase I

Os estudos de Fase I são os primeiros estudos conduzidos em seres humanos e geralmente compreendem a administração do medicamento em estudo em poucos voluntários saudáveis (Lima *et al.*, 2003). Estes são desenhados para avaliar o perfil de segurança, e geralmente para determinação da dosagem, posologia e tolerância (Gomes *et al.*; 2012; Pierone *et al.*, 2009). Nessa fase procura-se esclarecer o perfil farmacocinético do medicamento (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) (Nesbitti, 2004).

2.2.2 Fase II

Em estudos Fase II o produto em investigação é administrado em pacientes que possuem a doença ou condição em estudo, com o objetivo de avaliar a eficácia, determinar os efeitos adversos comuns de curto prazo e os riscos associados ao medicamento em estudo (ESTADOS UNIDOS, 2014c). Nessa fase, os pesquisadores esperam determinar as dosagens eficazes que combinem os melhores efeitos terapêuticos ao menor conjunto de reações adversas, além do regime terapêutico mais apropriado de administração (Gomes *et al.*, 2012).

2.2.3 Fase III

A fase III tem como objetivo testar de forma mais ampla a segurança e a eficácia do medicamento. Os testes duram em média um a quatro anos e requerem de 300 a 1.000 voluntários. Os testes em fase III geralmente fornecem a base para a avaliação de risco-benefício de um novo medicamento (Gomes *et al.*, 2012), além do estudo dos eventos adversos mais frequentes, interações com outras drogas, fatores modificadores do efeito, tais como sexo e idade (Lousana *et al.*, 2002). Todos os resultados dos estudos pré-clínicos e clínicos até a Fase III compõe um dossiê que é enviado às agências reguladoras, para a solicitação de aprovação de um novo medicamento para a comercialização.

2.2.4 Fase IV

Após a aprovação para comercialização, o medicamento continua a ser estudado, durante a Fase IV do desenvolvimento (Lima *et al.*, 2003; Pierone *et al.*, 2009). Estes estudos também são denominados como vigilância pós-comercialização e são realizados com o objetivo de detectar a incidência de reações adversas pouco frequentes ou não esperadas, determinar os efeitos da administração do produto a longo prazo, avaliar o produto em populações não estudadas nas fases anteriores, uma vez que não necessariamente o estudo foi conduzido no país onde o produto foi aprovado para comercialização, e estabelecer possíveis novas indicações para o produto, os quais deverão ser estudados novamente a partir da fase II (Lousana *et al.*, 2002).

1. REVISÃO DA LITERATURA

Os estudos clínicos em seres humanos são necessários para o progresso na medicina e levam a uma expansão do nosso conhecimento e da capacidade de tratar doenças. Entretanto, devem ser levadas em consideração as dimensões éticas das razões para se conduzir os experimentos (Kim, 2012). A proteção aos participantes da pesquisa é prioritária, porém ao verificarmos o histórico da pesquisa clínica, observamos uma série de experimentos que foram realizados de forma não ética, com exposição a fatores possíveis de causar malefícios. Como consequência de práticas não éticas, principalmente durante a Segunda Guerra Mundial, surgiu a necessidade de se normatizar a pesquisa clínica (Bhutta, 2012; Giorgiutti, 2013; Kim, 2012).

A discussão mundial sobre os aspectos éticos de experiências envolvendo seres humanos começou em 1947, depois da Segunda Guerra Mundial, com a descoberta de práticas não éticas realizadas pelos médicos nazistas e com a elaboração do Código de Nuremberg (Gomes *et al.*; 2012; Perlman, 2004; Bhatt, 2010). Criado em resposta aos experimentos nazistas, o Código de Nuremberg estabeleceu que para um estudo ser ético, este deve apresentar os direitos e segurança do paciente como prioridade (Gallin e Ognibene, 2007) e constitui um dos pilares do reconhecimento e da afirmação da dignidade, da liberdade e da autonomia do ser humano (BRASIL, 2013).

Em 1953, a Associação Médica Mundial, uma organização internacional independente criada em 1947 e formada por médicos e associações de médicos de diferentes países do mundo, foi pressionada a escrever diretrizes que pudessem fazer com que fosse possível aplicar o Código de Nuremberg à comunidade médica. Conhecida então como Declaração de Helsinque, esta foi uma expansão do Código de Nuremberg e primeiramente adotada em 1964. Após a sua publicação, foram feitas diversas emendas à Declaração, sendo a última versão realizada em 2013 (Kim, 2012). A Declaração de Helsinque fornece as regras básicas de ética para a realização de ensaios clínicos no mundo. Os cinco principais temas da Declaração são: *i*) a importância das limitações éticas na pesquisa, *ii*) o uso de um método científico bem estabelecido, *iii*) a segurança do sujeito de pesquisa, *iv*) a importância do consentimento e da confidencialidade e *v*) a necessidade de proteção especial

para sujeitos vulneráveis (Foëx, 2008). Quanto à questão de avaliação do caráter ético de projetos de pesquisa envolvendo seres humanos, em sua revisão de 1975, a Declaração fez pela primeira vez referência à criação de comitês independentes (Hardy *et al.*, 2004). A Declaração de Helsinque apresenta como exigência para qualquer pesquisa que o pesquisador principal submeta seu protocolo à aprovação de um comitê de avaliação ética, especialmente designado, que deve ser independente do pesquisador, do patrocinador ou de qualquer outro tipo de influência indevida (AMM, 2008). A polêmica existente acerca da Declaração de Helsinque está voltada às questões relacionadas ao uso de placebo mesmo na existência de tratamento eficaz estabelecido e ao acesso ao final do estudo, pelos participantes, aos métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos identificados pelo estudo. Em 2000, a Declaração estabeleceu que o uso do placebo seria aceito apenas quando nenhum tratamento existisse. No entanto, o FDA e a Agência Europeia, *European Medicines Agency* (EMA), consideraram a proibição arbitrária (Sousa, Franco e Filho, 2012). Os Estados Unidos oficializaram o não reconhecimento da declaração, formalizando que os pesquisadores estadunidenses e pesquisas financiadas por empresas do país, seguiriam as regras ditadas pelo próprio país (Garrafa *et al.*, 2009; Sousa, Franco e Filho, 2012). No Brasil, o CNS, através da Resolução Nº 301, de 16 de março de 2000, se manifestou contra o uso de placebo na existência de métodos diagnósticos e terapêuticos comprovados para o problema em estudo, afirmando que um novo tratamento deve ser testado comparando-o com os melhores métodos disponíveis (Brasil, 2000; Garrafa *et al.*, 2009). As críticas às alterações da Declaração não estão limitadas apenas ao Brasil. Através da Declaração de Córdoba sobre Ética nas Pesquisas com Seres Humanos, aprovada em 2008 pelo *Consejo Directivo RedBioética* [Conselho Diretivo da RedBioética], foi proposto aos países, governos e organismos dedicados à bioética e aos direitos humanos, eximir a versão de 2008 da Declaração de Helsinque, propondo então, como marco de referência ética e normativa, os princípios contidos na Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos, que teve a aprovação unânime de 191 países na 33ª Sessão da Conferência Geral da Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO) (Garrafa *et al.*, 2009; Sousa, Franco e Filho, 2012).

Durante os anos de 1932 a 1972, em *Tuskegee*, Alabama, Estados Unidos, 399 homens negros com sífilis participaram de um estudo que ficou conhecido como

“O Estudo *Tuskegee*”. O objetivo do estudo era demonstrar a necessidade de programas de tratamento para a sífilis através da investigação da doença não tratada (Kim, 2012). Os pacientes foram recrutados acreditando que estavam recebendo tratamento do governo dos Estados Unidos. Porém, eles nunca foram informados que tinham sífilis nem foram tratados para a doença, apesar do amplo uso da penicilina para a cura da sífilis em 1951. A Declaração de Helsinque não teve nenhum impacto nesse estudo (Lowenstein, Lowenstein e Castro, 2009). A história sobre “O Estudo *Tuskegee*” foi publicada na imprensa em 1972 e as revelações levaram a formação da *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research* [Comissão Nacional para a Proteção dos Sujeitos Humanos da Pesquisa Biomédica e Comportamental], que elaborou diversos relatórios, sendo o mais importante o Relatório de *Belmont* (Perlman, 2004; Kim, 2012). O Relatório de *Belmont* descreve três princípios éticos que atualmente guiam a condução da pesquisa: respeito, beneficência e justiça (Chung e Kotsis, 2011).

Com a intenção de complementar o Código de Nuremberg e a Declaração de Helsinque, particularmente em relação às diferenças culturais nos padrões éticos, o Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (*The Council of International Organizations of Medical Sciences* - CIOMS) em conjunto com Organização Mundial da Saúde (OMS) emitiu o “Diretrizes Operacionais para Comitês de Ética que Avaliam Pesquisas Biomédicas”, em 1982 e revisado em 1993 e 2002 (Gallin e Ognibene, 2007; Kim, 2012).

Em resposta à globalização, como forma de padronização e harmonização das práticas médicas, e para facilitar a aceitação mútua dos dados clínicos pelas autoridades regulatórias, foi publicado em 1996, o ICH/GCP, que se tornou o padrão universal para a condução ética de estudos clínicos (Bhatt, 2010; Hoekman *et al.*, 2012) para os países submetidos ao acordo da Conferência Internacional de Harmonização (Japão, Estados Unidos e países da União Europeia) e as respectivas pesquisas realizadas nestes, assim como as empresas de origem nesses países. As regulamentações da pesquisa clínica que são consideradas universais estão apresentadas na seção 5.1 adiante.

No âmbito nacional, a Resolução nº 1 do CNS de 13 de junho de 1988 (Resolução Nº 001/88) foi a primeira tentativa de regulamentar a pesquisa em problemas de saúde no Brasil. Esta resolução determinou que em toda instituição de

saúde credenciada pelo CNS na qual se realizasse pesquisa em seres humanos deveria existir um Comitê de Ética, sendo atribuição deste Comitê emitir pareceres sobre os aspectos éticos da pesquisa. Apesar de já requerer aprovação ética para a realização de ensaios clínicos, esta resolução teve impacto prático muito pequeno e foi revogada pela Resolução do CNS, Nº 196/96 de 10 de outubro de 1996 (Resolução CNS Nº 196/96) (Barbosa *et al.*, 2011), que após uma vigência de mais de 10 anos foi revogada pela Resolução CNS Nº 466/12. Com a publicação da Resolução CNS Nº 196/96, e outras que a complementam começou a se consolidar uma legislação brasileira sobre pesquisa clínica no Brasil (Nishioka e Sá, 2006).

Diversas regulamentações que concernem à pesquisa clínica no Brasil foram publicadas. Uma visão geral das regulamentações vigentes da pesquisa clínica para se iniciar um estudo clínico no Brasil, Peru, Chile, Argentina, Estados Unidos, Reino Unido e Japão é apresentada na seção 5 adiante.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Realizar um estudo comparativo entre regulamentações em pesquisa clínica no Brasil, Peru, Chile, Argentina, Estados Unidos, Reino Unido e Japão, relacionado aos trâmites regulatórios do processo de aprovação de estudos clínicos no desenvolvimento de novos medicamentos.

2.2. Objetivos específicos

- a) Apresentar as regulamentações relacionadas à Pesquisa Clínica vigentes no Brasil, no Peru, no Chile, na Argentina, nos Estados Unidos, no Reino Unido e no Japão;
- b) Apresentar e comparar as instâncias éticas e regulatórias, e suas características, responsáveis pela avaliação e aprovação de ensaios clínicos em cada país;
- c) Apresentar e comparar os processos regulatórios para a aprovação de ensaios clínicos em cada país;
- d) Apresentar e comparar o tempo estimado para aprovação dos estudos clínicos no Brasil, no Peru, no Chile, na Argentina, nos Estados Unidos, no Reino Unido e no Japão;
- e) Apresentar sugestões de melhoria para a regulamentação brasileira de pesquisa clínica e para o processo de aprovação de ensaios clínicos no Brasil.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O método utilizado neste estudo foi o de revisão bibliográfica, que consistiu de sete etapas:

3.1. Formulação da Pergunta da Pesquisa

Realização de um estudo comparativo das principais regulamentações vigentes e processos de aprovação de ensaios clínicos no Brasil, no Peru, no Chile, na Argentina, nos Estados Unidos, no Reino Unido e no Japão.

3.2. Localização de Referências Bibliográficas

Foram utilizadas como fonte de referência bibliográfica:

- a) Bases eletrônicas de publicações científicas;
 - *Elsevier*, disponível em www.elsevier.com;
 - *Nature*, disponível em www.nature.com;
 - *National Center for Biotechnology Information*, disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov;
 - Portal de Periódicos da Capes, disponível em www.periodicos.capes.gov.br;
 - *Science Direct*, disponível em www.sciencedirect.com;
 - *Scientific Electronic Library Online*, disponível em www.scielo.org;
- b) Sítios eletrônicos de órgãos reguladores, tais como:
 - ANMAT, disponível em www.anmat.gov.ar/;
 - ANVISA, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/>;
 - CNS, disponível em <http://conselho.saude.gov.br/>;
 - *Department of Health & Human Services (DHHS)*, disponível em www.hhs.gov;
 - EMA, disponível em www.ema.europa.eu/ema/;
 - FDA, disponível em www.fda.gov;

- *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)*, disponível em www.mhra.gov.uk;
 - *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)*, disponível em www.pmda.go.jp/english/;
- c) Bases de legislações e Diários Oficiais, tais como:
- *Boletín Oficial de La Provincia de Buenos Aires*, disponível em http://www.gob.gba.gov.ar/html/gobierno/diebo/boletin/index_boletin.php;
 - *Boletín Oficial de la Ciudad de Buenos Aires*, disponível em http://boletinoficial.buenosaires.gob.ar/areas/leg_tecnica/boletinOficial/;
 - *Electronic Code of Federal Regulations*, disponível em www.ecfr.gov;
 - *Ley Chile*, disponível em www.leychile.cl;
 - Portal da Imprensa Nacional, disponível em <http://portal.in.gov.br/>;
 - Saúde Legis, disponível em www.saude.gov.br/saudelegis.
- d) Bases de registro de estudos clínicos:
- Base de registro mantida pelo *National Institute of Health, ClinicalTrials.gov*, disponível em clinicaltrials.gov;
 - Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos, disponível em www.ensaioclinicos.gov;
 - *European Union Clinical Trials Register*, disponível em www.clinicaltrialsregister.eu;
- e) Pesquisa em revistas e anais de congressos, entre outros.

3.3. Avaliação de Critérios de Elegibilidade de Referências Bibliográficas

Para fins de localizar as informações mais atualizadas, foram utilizadas como referências bibliográficas as normas vigentes da pesquisa clínica de cada país. As referências bibliográficas utilizadas neste estudo foram publicadas até 31 de junho de 2014.

Além disso, os parâmetros para a busca de artigos elegíveis para o presente trabalho foram definidos como:

- a) Artigos na língua inglesa, portuguesa e/ou espanhola;
- b) Busca através das seguintes palavras-chave:
 - Na língua inglesa: “*clinical trials*”, “*clinical research*”, “*regulatory process*”; “*regulatory approval*”, “*ethical approval*”, “*ethics*”, “*Institutional Review Board*”, “*Ethics Committee*”;
 - Na língua portuguesa: “pesquisa clínica”, “estudo clínico”; “regulatório”, “processo regulatório”, “aprovação regulatória”, “aprovação ética”, “Comitês de Ética em Pesquisa”;
 - Na língua espanhola: “*ensayos clínicos*”, “*investigación clínica*”; “*investigación em salud*”, “*reguladoras*”, “*ética*”, “*comité de investigación*”, “*aprobación*”.

3.4. Avaliação das referências bibliográficas

Cada referência bibliográfica selecionada foi avaliada quanto ao seu conteúdo a fim de determinar se seriam utilizadas como fonte de consulta para este trabalho.

3.5. Coleta de dados

As referências bibliográficas selecionadas e avaliadas foram utilizadas como fonte para o levantamento do conteúdo das normas regulatórias e éticas, das principais características das agências regulatórias e dos CEP e do fluxo de tramitação para aprovação de projetos de pesquisa, assim como para apresentar o tempo estimado para aprovação dos estudos clínicos pelas instâncias aplicáveis no Brasil, no Peru, no Chile, na Argentina, nos Estados Unidos, no Reino Unido e no Japão.

3.6. Análise descritiva e apresentação dos dados

Os dados levantados através das leituras das referências bibliográficas selecionadas foram analisados e apresentados neste trabalho.

3.7. Discussão dos dados

Através da interpretação das informações levantadas foram apresentados os aspectos positivos da regulamentação de pesquisa clínica no Brasil, as dificuldades existentes no processo de aprovação de estudos clínicos no Brasil e feitas sugestões de melhoria para a regulamentação brasileira de pesquisa clínica utilizando-se como base os processos de aprovação dos demais países do escopo deste trabalho.

4. RESULTADOS

4.1. Normatização universal da pesquisa clínica

As atuais regulamentações sobre a pesquisa clínica são baseadas em pensamentos éticos e são resultantes de tragédias que ocorreram na história da pesquisa envolvendo seres humanos. Alguns documentos (Código de Nuremberg, Declaração de Helsinque, GCP/ICH) formam a base para a origem da conduta ética na pesquisa clínica. Tais documentos foram traduzidos em guias, práticas e requerimentos particulares (Bhutta, 2012; Giorgiutti, 2013). Os seguintes documentos são considerados universais e servem como base para diversas regulamentações:

- a) Código de Nuremberg/ 1947;
- b) Declaração Universal dos Direitos Humanos/ 1948. Elaborado pela Organização das Nações Unidas (ONU);
- c) Declaração de Helsinque/ 1964, 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004, 2008, 2013. Elaborada pela Associação Médica Mundial;
- d) Relatório de *Belmont*/ 1979. Elaborado pela Comissão Nacional para a Proteção dos Sujeitos Humanos de Pesquisas Biomédicas e Comportamentais;
- e) Guia de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização/ 1996;
- f) Boas Práticas Clínicas do Grupo Mercado Comum/ 1996;
- g) Convenção sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina (Declaração de *Oviedo*)/ 1997;
- h) Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos/ 1997. Elaborada pela UNESCO;
- i) Diretrizes Operacionais para Comitês de Ética que Avaliam Pesquisas Biomédicas/ 2000. Elaborado pela OMS;
- j) Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas em Seres Humanos/ 1982, 1993 e 2002. Elaborado por CIOMS/ OMS;
- k) Manual de Análise e Avaliação das Práticas de Revisão Ética/ 2002. Elaborado pela OMS;

- l) *Handbook* de Boas Práticas Clínicas – Guia para implantação/ 2002. Elaborado pela OMS;
- m) Guia Internacional para a Revisão Ética de Estudos Epidemiológicos/ 2009. Elaborado por CIOMS;
- n) Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos/ 2003. UNESCO;
- o) Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos/ 2005. UNESCO;
- p) Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos/ 2005. UNESCO;
- q) Diretrizes para a Aplicação Clínica das Células-Tronco/ 2008. Sociedade Internacional para a Pesquisa em Células Tronco (*International Society for Stem Cells Research - ISSCR*);
- r) Documento das Américas/ 2005. OPAS/ OMS.

4.2. Aspectos regulatórios para a aprovação de ensaios clínicos no Brasil

O Brasil é uma república presidencialista e está dividido entre três poderes, o Legislativo, o Executivo e o Judiciário. O Ministério da Saúde do Governo Federal Brasileiro faz parte do Poder Executivo e é o órgão responsável pela organização e elaboração de políticas públicas voltadas para a promoção, prevenção e assistência à saúde dos brasileiros. Vinculados ao Ministério da Saúde estão o CNS e a ANVISA (Brasil, 2009; Porto, 2009), ambos apresentando papel fundamental na pesquisa clínica no Brasil. O CNS por ter como missão a deliberação, fiscalização, acompanhamento e monitoramento das políticas públicas de saúde (CNS, 2014) e a ANVISA por ser uma agência reguladora com campo de atuação em todos os setores relacionados a produtos e serviços que possam afetar a saúde da população brasileira (ANVISA, 2014a).

No Brasil, as normas éticas em pesquisa envolvendo seres humanos são recentes e começaram a ser implantadas a partir da década de 1980 com a Resolução Nº 001/88 (Barbosa *et al.*, 2011; Barbosa e Boery, 2013). No entanto, a Resolução Nº 196/96 (atualmente revogada) é considerada como um dos principais marcos da pesquisa clínica no Brasil, uma vez que sua publicação foi um grande

avanço para a regulamentação da condução de pesquisas clínicas no âmbito nacional e para que o Brasil se firmasse no cenário internacional da pesquisa clínica (Lousana *et al.*, 2002; Barbosa *et al.*, 2011). Esta resolução aprovou as “Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos”, criando e normatizando o sistema de apreciação ética constituído por instâncias regionais, os CEP, e de uma instância federativa, a CONEP, órgão nacional de controle de pesquisas envolvendo seres humanos que está diretamente vinculado ao CNS. Esse sistema é denominado de Sistema CEP/CONEP (Gomes *et al.*; Brasil, 1996; Barbosa *et al.*, 2011). As regulamentações vigentes relativas à pesquisa clínica de novos medicamentos no Brasil são as seguintes:

- a) Norma Operacional Nº 001, de 30 de setembro de 2013 do CNS: Dispõe sobre a organização e funcionamento do Sistema CEP/CONEP, e sobre os procedimentos para submissão, avaliação e acompanhamento da pesquisa envolvendo seres humanos;
- b) Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 38, de 12 de agosto de 2013 da ANVISA: Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo;
- c) Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012 do CNS: Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e revoga a Resolução CNS Nº196/96;
- d) Resolução RDC Nº 36, de 27 de junho de 2012 da ANVISA: Altera a RDC Nº 39, de 05 de junho de 2008, e dá outras providências;
- e) Resolução RDC Nº 23 de 27 de maio de 2011 da ANVISA: Aprova o regulamento técnico para o cadastramento nacional dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos;
- f) Resolução Nº 441 de 12 de maio de 2011 do CNS: Aprova diretrizes para análise ética de projetos de pesquisas que envolvam armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado em pesquisas anteriores;
- g) Portaria Nº 2.201 de 12 de maio de 2011 do Ministério da Saúde / Gabinete do Ministro: Estabelece as Diretrizes Nacionais para Biorrepositório e Biobanco de Material Biológico Humano com Finalidade de Pesquisa;

- h) Resolução Nº 446 de 11 de agosto de 2011 do CNS: Resolve quanto à reestruturação da Composição da CONEP;
- i) Resolução Nº 509 de 29 de julho de 2009 do Conselho Federal de Farmácia: Regula a atuação do farmacêutico em centros de pesquisa clínica, organizações representativas de pesquisa clínica, Indústria ou outras instituições que realizem pesquisa clínica;
- j) Instrução Normativa Nº 4 de 11 de maio de 2009 da ANVISA: Aprova o Guia de Inspeção de Boas Práticas Clínicas;
- k) Resolução RDC Nº 50 de 16 de julho de 2008 da ANVISA: Estende o prazo para o cadastramento nacional de Bancos de Células e Tecidos Germinativos;
- l) Resolução RDC Nº 39 de 05 de junho de 2008 da ANVISA: Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências;
- m) Resolução RDC Nº 29 de 12 de maio de 2008 da ANVISA: Aprova o Regulamento técnico para o cadastramento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos ;
- n) Resolução Nº 370 de 08 de março de 2007 do CNS: Dispõe sobre o registro e credenciamento de Comitês de Ética em Pesquisa;
- o) Decreto Nº 5591 de 22 de novembro de 2005: Regulamenta dispositivos da Lei no 11105/05;
- p) Lei Nº 11105 de 24 de março de 2005: Estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados e dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança;
- q) Resolução Nº 346 de 13 de janeiro de 2005 do CNS: Estabelece regulamentação para tramitação de projetos de pesquisa multicêntricos;
- r) Resolução Nº 340 de 08 de julho de 2004 do CNS: Aprova Diretrizes para Análise Ética e Tramitação dos Projetos de Pesquisa da Área Temática Especial de Genética Humana;
- s) RDC Nº 6 de 02 de janeiro de 2001 da ANVISA: Dispõe sobre o sistema de Recolhimento da Arrecadação de Taxas de Fiscalização de Vigilância Sanitária, e dá outras providências;

- t) Resolução CFM Nº 1609 de 13 de dezembro de 2000 do Conselho Federal da Medicina: Resolve sobre os procedimentos diagnósticos, terapêuticos ou experimentais;
- u) Resolução Nº 304 de 09 de agosto de 2000 do CNS: Aprova Normas para Pesquisas Envolvendo Seres Humanos na Área de Povos Indígenas;
- v) Resolução Nº 292 de 08 de julho de 1999 do CNS: Aprova normas de pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior;
- w) Resolução RDC Nº 26 de 17 de dezembro de 1999 da ANVISA: Aprova regulamento destinado a normatizar a avaliação e aprovação de programas de acesso expandido;
- x) Resolução Nº 240 de 05 de junho de 1997 do CNS: Resolve sobre a Caracterização da Representação dos Usuários;
- y) Resolução Nº 251 de 07 de setembro de 1997 do CNS: Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.

A definição apresentada pela regulamentação brasileira para o termo “Pesquisa Clínica” é a seguinte:

Qualquer investigação em seres humanos, envolvendo intervenção terapêutica e diagnóstica com produtos registrados ou passíveis de registro, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos do(s) produto(s) investigado(s), e/ou identificar eventos adversos ao(s) produto(s) em investigação, averiguando sua segurança e/ou eficácia, que poderão subsidiar o seu registro ou a alteração deste junto a ANVISA. Os ensaios podem ser enquadrados em 4 grupos: estudos de farmacologia humana (fase I), estudos terapêuticos ou profiláticos de exploração (fase II), estudos terapêuticos ou profiláticos confirmatórios (fase III) e os ensaios pós-comercialização (fase IV) (BRASIL, 2008).

4.2.1. Instâncias Éticas e Regulatórias no Brasil

4.2.1.1. Comitês de Ética em Pesquisa e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

De acordo com a Resolução CNS Nº 466/12, o Sistema CEP/CONEP visa especialmente a proteção dos participantes de pesquisa do Brasil, de forma coordenada e descentralizada por meio de um trabalho cooperativo, utilizando de mecanismos, ferramentas e instrumentos próprios de inter-relação (BRASIL, 2013). No quadro 2 são apresentadas as principais características do Sistema CEP/CONEP.

Os CEP são colegiados interdisciplinares e independentes, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade a fim de contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos. Os CEP são os responsáveis pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, emitindo parecer, devidamente justificado, com prioridade nos temas de relevância pública e de interesse estratégico (BRASIL, 2007; 2013; CNS, 2008). Para que um CEP seja criado, é necessário que este seja registrado junto à CONEP de forma que se comprometa a atender às condições mínimas de funcionamento, que incluem: *i)* envio semestral de relatórios sobre os projetos aprovados à CONEP, *ii)* existência de espaço físico exclusivo e adequado, de forma que mantenha a manutenção de sigilo das documentações *iii)* e existência de regimento interno após o primeiro ano de funcionamento do CEP (BRASIL, 2007). Os CEP podem ser constituídos em cada instituição e/ou organização onde são realizadas pesquisas envolvendo seres humanos, desde que atenda os critérios das normas vigentes (BRASIL, 2013). Além de avaliar o caráter ético, o CEP é corresponsável pelo desenvolvimento da pesquisa, possuindo um papel educativo e consultivo junto aos pesquisadores, comunidade institucional, participantes da pesquisa e comunidade em geral (CNS, 2008). Por ser um órgão de controle social em pesquisa com a missão de proteger os participantes da pesquisa e os próprios pesquisadores, o CEP deve ser transparente, acolhedor, parceiro e orientador dos pesquisadores, inclusive estimulando o desenvolvimento de pesquisas sobre a ética em pesquisa e temas relacionados (Barbosa e Boery, 2013).

	CEP	CONEP
Vínculo	Institucionais	Não aplicável
Subordinação	CONEP	CNS
Quanto à composição	Deve ser composto por pelo menos sete membros, sendo que pelo menos 50% deve ter experiência comprovada em pesquisa e pelo menos um dos membros deve ser representante de usuários, respeitando-se a proporcionalidade pelo número de membros. Mais que a metade dos membros não deve pertencer à mesma categoria profissional, participando pessoas dos dois sexos. Podem contar com consultores “ <i>ad hoc</i> ”	Possui participação equitativa de gênero e é composta por 30 membros titulares e cinco suplentes. Dentre os titulares, oito representam os segmentos do CNS, de forma paritária
Quanto à duração do mandato	Três anos	Três anos
Quanto ao arquivo dos documentos da pesquisa	O Sistema CEP/CONEP deve manter, sob sua guarda e responsabilidade, os protocolos de pesquisa e demais documentos, inclusive digitalizados, pelo prazo mínimo de cinco anos a contar do encerramento do protocolo	
Quanto ao pagamento pela avaliação ética	Os membros dos CEP e da CONEP podem apenas receber ressarcimento de despesas efetuadas com transporte, hospedagem e alimentação, mas não podem ser remunerados pelo desempenho de suas tarefas. Estes devem ser dispensados de outras obrigações nas instituições e/ou organizações às quais prestam serviço nos horários de seu trabalho nos CEP, ou na CONEP, devido ao caráter de relevância pública da função	
Quanto ao registro do CEP	Os CEP devem ser devidamente registrados na CONEP. A validade do registro é de três anos	Não se aplica
Quanto à indicação de CEP	Caso uma instituição que deseja realizar uma pesquisa não possua um CEP ou no caso de um pesquisador não possuir um vínculo institucional, é responsabilidade da CONEP a indicação de um CEP para realizar a análise da pesquisa. A indicação leva-se em conta o acesso dos sujeitos ao CEP indicado, a possibilidade de acompanhamento do projeto, o perfil da instituição, a capacidade do CEP de receber demanda adicional, a conformidade do CEP com as normas e a inscrição dos pesquisadores aos respectivos conselhos profissionais, procurando indicar um CEP do mesmo município	

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

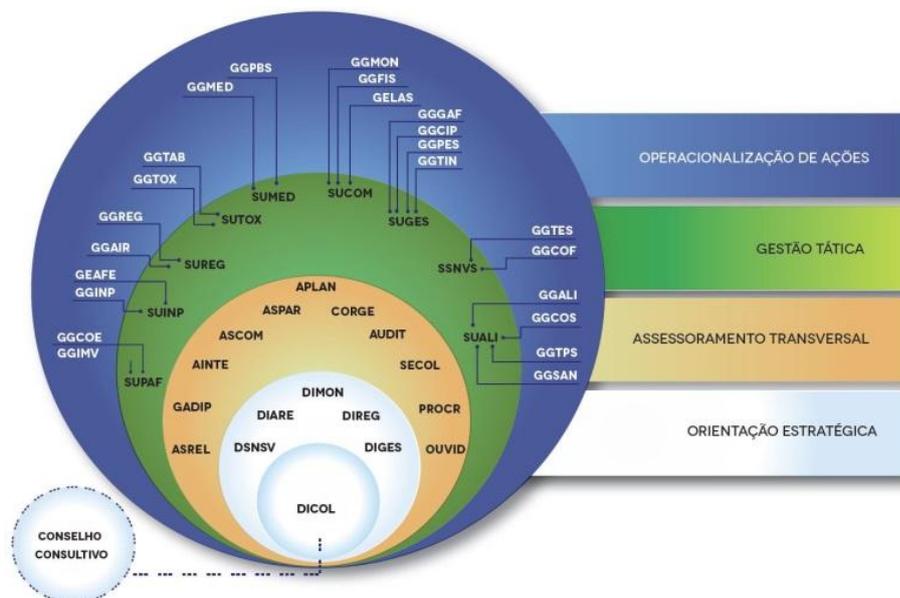
CNS - Conselho Nacional de Saúde

Quadro 2 - Principais características dos Comitês de Ética em Pesquisa e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. (Fonte: elaboração própria a partir de Norma Operacional Nº 001/2013, Resolução Nº 466/2012 e Resolução Nº 370/07).

A CONEP é uma instância colegiada ligada ao CNS, de natureza consultiva, deliberativa, normativa, educativa e independente. Além disso, é independente de influências corporativas e institucionais. Entre as atribuições da CONEP cabe a coordenação e supervisão dos CEP e o exame dos aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, bem como a adequação e atualização das normas atinentes (Nishioka, 2006).

4.2.1.2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A agência reguladora de medicamentos no Brasil, ANVISA, foi criada por meio da Lei 9.782 de 26 de janeiro de 1999 e possui autonomia administrativa e financeira e patrimônio próprio (Sandri *et al.*, 2013), dentre as suas responsabilidades, inclui avaliar os aspectos sanitários de projetos de pesquisa clínica e fornecer autorizações para importação dos materiais e medicamentos necessários a um estudo clínico. Todos os estudos clínicos com produtos sujeitos ao registro sanitário devem submeter o processo à aprovação da ANVISA (Nishioka, 2006; Dainesi e Goldbaum, 2012). A ANVISA é dividida em Diretorias e Superintendências, que supervisionam as unidades integrantes da estrutura organizacional (Figura 1). Compete à Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED) analisar e emitir parecer circunstanciado e conclusivo nos processos referentes a registro de medicamentos (ANVISA, 2014b), sendo que os processos de anuência em pesquisa clínica com produtos para saúde são avaliados pela área técnica da ANVISA responsável pelo seu registro (BRASIL, 2012b). Dessa forma, a Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos (GEPEC), vinculada à GGMED, possui dentre as suas competências a análise e a emissão de pareceres conclusivos nos processos referentes ao registro de medicamentos novos, bem como a análise e a autorização de estudos clínicos a serem conduzidos no Brasil (Nishioka e Sá, 2006; Filgueiras, 2013).



DICOL: Diretoria Colegiada
 DSNSV: Diretoria de Coordenação e Articulação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
 DIARE: Diretoria de Autorização e Registros Sanitários
 DIMON: Diretoria de Controle e Monitoramento Sanitário
 DIREG: Diretoria de Regulação Sanitária
 DIGES: Diretoria de Gestão Institucional
 ASREL: Assessoria de Articulação e Relações Institucionais
 GADIP: Gabinete do Diretor-Presidente
 ASCOM: Assessoria de Divulgação e Comunicação Institucional
 ASPAR: Assessoria Parlamentar
 APLAN: Assessoria de Planejamento
 CORGE: Corregedoria
 AUDIT: Auditoria Interna
 SECOL: Secretaria Executiva Da Diretoria Colegiada
 PROCR: Procuradoria
 OUVID: Ouvidoria
 SUFAP: Superintendência de Vigilância Sanitária de Portos, Aeroportos e Fronteiras
 SUINP: Superintendência de Inspeção Sanitária
 SUREG: Superintendência de Regulação Econômica e Boas Práticas Regulatória
 SUTOX: Superintendência de Toxicologia
 SUMED: Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos
 SUCOM: Superintendência de Fiscalização, Controle e Monitoramento
 SUGES: Superintendência de Gestão Interna
 SSNSV: Superintendência de Serviços de Saúde e Gestão do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
 SUALI: Superintendência de Alimentos e Correlatos
 GGCOE: Gerência-Geral de Controle Sanitário em Comércio Exterior em Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados

GGIMV: Gerência-Geral de Instalações e Serviços de Interesse Sanitário, Meios de Transporte e Viajantes em Portos, Aeroportos e Fronteiras
 GGINP: Gerência-Geral de Inspeção Sanitária
 GEAFE: Gerência de Autorização de Funcionamento
 GGAIR: Gerência-Geral de Análise de Impacto Regulatório e Acompanhamento de Mercados
 GGREG: Gerência-Geral de Regulamentação e Boas Práticas Regulatórias
 GGTOX: Gerência-Geral de Toxicologia
 GGTAB: Gerência-Geral de Produtos Derivados do Tabaco
 GMED: Gerência-Geral de Medicamentos
 GGMON: Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos a Vigilância Sanitária
 GGFIS: Gerência-Geral de Fiscalização de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária
 GELAS: Gerência-Geral de Laboratórios de Saúde Pública
 GGGAF: Gerência-Geral de Gestão Administrativa e Financeira
 GGCIP: Gerência-Geral de Conhecimento, Informação e Pesquisa
 GGPES: Gerência-Geral de Gestão de Pessoas
 GGTIN: Gerência-Geral de Gestão de Tecnologia da Informação
 GGTES: Gerência-Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde
 GGCOF: Gerência-Geral de Coordenação e Fortalecimento do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
 GGALI: Gerência-Geral de Alimentos
 GGCOS: Gerência-Geral de Cosméticos
 GGTPS: Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para a Saúde
 GGSAN: Gerência-Geral de Saneantes

Figura 1 - Organograma da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, agência reguladora de medicamentos no Brasil. (Fonte: www.anvisa.gov.br, acessado em 21 de junho de 2014).

4.2.2. Fluxo regulatório para aprovação de estudos clínicos no Brasil

Antes do início de qualquer estudo clínico, o protocolo (conjunto de documentos requeridos para apreciação ética) deve ser analisado pelo CEP para uma avaliação em relação aos aspectos éticos. Em casos de estudos multicêntricos, ou seja, estudos em que há mais de um centro de pesquisa participante, é determinado um centro coordenador e o seu respectivo CEP é denominado de CEP coordenador. Neste caso, o estudo deve inicialmente ser aprovado pelo CEP coordenador, e se aplicável pela CONEP, e posteriormente ser replicado aos demais centros participantes do estudo e seus respectivos CEP. Cada CEP deverá aprovar o protocolo para avaliar tanto os aspectos éticos quanto a viabilidade do projeto na instituição (aspectos de infraestrutura e recursos disponíveis) (Porto, 2009).

Após a emissão do parecer de aprovação do estudo pelo CEP, em alguns casos, o projeto precisa ainda ser apreciado pela CONEP, dependendo da área temática em que se enquadra. Conforme resolução vigente, qualquer projeto que se enquadre em uma das áreas apresentadas no quadro 3 deve ser encaminhado para apreciação da CONEP (BRASIL, 2013).

Todo o processo de submissão e aprovação ética do estudo deve ser feito através da “Plataforma Brasil”. A “Plataforma Brasil” é uma base nacional e unificada de registros de pesquisa envolvendo seres humanos. O objetivo é permitir o envio de documentação por meio digital e o acompanhamento dos processos pela *internet* (Gomes *et al.*, 2012; Plataforma Brasil, 2014a). O protocolo do projeto de pesquisa deve ser submetido pelo pesquisador principal ou por uma pessoa da equipe por ele delegada para essa atividade. Para ter acesso à Plataforma Brasil é necessário realizar um cadastro com *login* e senha de acesso, sendo solicitada uma cópia digitalizada de um documento de identidade com foto e o currículo (Plataforma Brasil, 2014c).

Após a aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP (estudos com apenas um centro de pesquisa) ou pelo CEP coordenador (estudos multicêntricos), o projeto pode então ser enviado para a avaliação técnica pela ANVISA. Para tal, deve ser preparado um dossiê regulatório nos moldes das resoluções RDC N° 39 de 05 de junho de 2008 (RDC N° 39/08) (BRASIL, 2008), e RDC N° 36 de 27 de junho de 2012 (RDC N° 36/12) (BRASIL, 2012b). Não há um prazo estabelecido para a avaliação do projeto pela ANVISA (ANVISA, 2012; Gomes *et al.*, 2012). A ANVISA

pode emitir exigências frente ao projeto ou aprová-lo. A aprovação é concedida através da emissão de um Comunicado Especial (CE). Todos os centros de pesquisa participantes de um mesmo estudo estarão listados no mesmo CE (BRASIL, 2008).

<p>Genética Humana</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Se houver envio para o exterior de material genético ou qualquer material biológico humano para obtenção de material genético, salvo nos casos em que houver cooperação com o Governo Brasileiro; b) Se houver armazenamento de material biológico ou dados genéticos humanos no exterior e no País, quando de forma conveniada com instituições estrangeiras ou em instituições comerciais; c) Se houver alterações da estrutura genética de células humanas para utilização <i>in vivo</i>; d) Se tratar de pesquisa na área da genética da reprodução humana (reprogenética); e) Se tratar de pesquisa em genética do comportamento; f) Se tratar de pesquisa na qual esteja prevista a dissociação irreversível dos dados dos participantes da pesquisa.
<p>Reprodução Humana (pesquisas que se ocupam com o funcionamento do aparelho reprodutor, procriação e fatores que afetam a saúde reprodutiva de humanos, sendo que nessas pesquisas serão considerados "participantes da pesquisa" todos os que forem afetados pelos procedimentos delas)</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Reprodução assistida; b) Manipulação de gametas, pré-embriões, embriões e feto; c) Medicina fetal, quando envolver procedimentos invasivos.
Equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País.
Novos procedimentos terapêuticos invasivos.
Estudos com populações indígenas.
Projetos de pesquisa que envolvam OGM, células-tronco embrionárias e organismos que representem alto risco coletivo, incluindo organismos relacionados a eles, nos âmbitos de: experimentação, construção, cultivo, manipulação, transporte, transferência, importação, exportação, armazenamento, liberação no meio ambiente e descarte.
Protocolos de constituição e funcionamento de biobancos para fins de pesquisa
Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro.
Projetos que, a critério do CEP e devidamente justificados, sejam julgados merecedores de análise pela CONEP, serão classificados como "A critério do CEP".

CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

OGM - Organismos Geneticamente Modificados

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

Quadro 3 – Áreas dos projetos de pesquisa que devem ser apreciados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. (Fonte: Resolução Nº 466/12)

Durante o decorrer da pesquisa devem ser realizadas petições secundárias (aditamentos), que são atualizações ao projeto de pesquisa, encaminhadas à ANVISA. A Agência disponibiliza um sistema de petição eletrônica para a realização

das petições secundárias, apenas o dossiê regulatório inicial deve ser encaminhado em papel. A ANVISA orienta que petições secundárias a processos de anuência em pesquisa clínica que não demandam emissão ou correção de CE somente deverão ser peticionadas juntamente com os relatórios anuais ou finais, sendo que estão incluídos nesta classificação os seguintes assuntos (BRASIL, 2009):

- a) Aditamentos com atualizações diversas;
- b) Notificação de alteração do prazo de validade dos produtos utilizados na pesquisa clínica;
- c) Notificação de alteração no número de sujeitos no estudo;
- d) Notificação de destruição dos produtos em investigação;
- e) Notificação de devolução dos produtos em investigação à origem;
- f) Notificação de emenda ao Protocolo Clínico de Pesquisa;
- g) Notificação de novo Comitê de Ética em Pesquisa;
- h) Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa para os demais centros que não o coordenador – para processos enviados na vigência da RDC N° 39/2008;
- i) Parecer da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – para processos enviados na vigência da RDC N° 39/2008;

A ANVISA exige ainda que a cada ano, a contar a partir da data de petição do dossiê inicial, seja encaminhado um relatório sobre o andamento da pesquisa no decorrer do período e um relatório final, o qual pode ser apresentado em até 90 dias após o encerramento da pesquisa no Brasil. De acordo com as normas brasileiras, a não protocolização dos relatórios anuais implica no cancelamento do CE (BRASIL, 2008).

O Brasil possui uma base de registros de estudos denominada de Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC). O ReBEC é de propriedade pública, gerenciado pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), uma organização de pesquisa governamental e sem fins lucrativos, e compõe a rede da Plataforma Internacional de Registro de Ensaio Clínicos (do inglês *International Clinical Trials Registry Platform*) da OMS (ICTRP/OMS) como registro primário. Por esse motivo atende consequentemente aos requerimentos do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) (ReBEC, 2012; OMS, 2013).

A OMS e o Ministério da Saúde determinaram que apenas os estudos clínicos iniciados após 01 de janeiro de 2010 devem ser registrados no ReBEC (ReBEC, 2014). Conforme a Resolução RDC Nº 36/12, todos os estudos clínicos fases I, II, III e IV, devem apresentar comprovante de registro da pesquisa clínica no ReBEC, ou comprovante de submissão. Para estudos anteriores à data de publicação desta resolução, são aceitos comprovantes de registro das pesquisas que já tiverem sido registradas em outros registros primários da ICTRP/OMS. O ReBEC permite uma maior divulgação pública dos estudos e é uma importante fonte de informação para pacientes, profissionais de saúde, pesquisadores, empresas e centros de pesquisa, propiciando maior interação e inserção internacional. (BRASIL, 2012b; REBEC, 2012; 2014).

Os prazos dos trâmites regulatórios no Brasil são estabelecidos através de regulamentações, conforme apresentado abaixo (Quadro 4).

Processo	Prazo	Determinado por
Revisão documental do protocolo pelo CEP	15 dias (contados a partir da data de submissão do protocolo)	Norma Operacional Nº 001 de 30 de setembro de 2013
Emissão do Parecer pelo CEP	30 dias (contados a partir do aceite da documentação)	
Submissão de resposta ao parecer CEP	30 dias	
Revisão documental do protocolo pela CONEP	15 dias (contados a partir da data de submissão do protocolo)	
Emissão do Parecer pela CONEP	60 dias (contados a partir do aceite da documentação)	
Submissão de resposta ao parecer de pendência da CONEP	30 dias	
Emissão do Comunicado Especial pela ANVISA	Não estabelecido	Não se aplica
Submissão de resposta à Exigência ANVISA	30 dias	Resolução RDC Nº 39 de 05 de junho de 2008
Relatórios Anuais	A cada aniversário do CE	
Relatório Final	Até 90 dias após o encerramento do estudo	

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

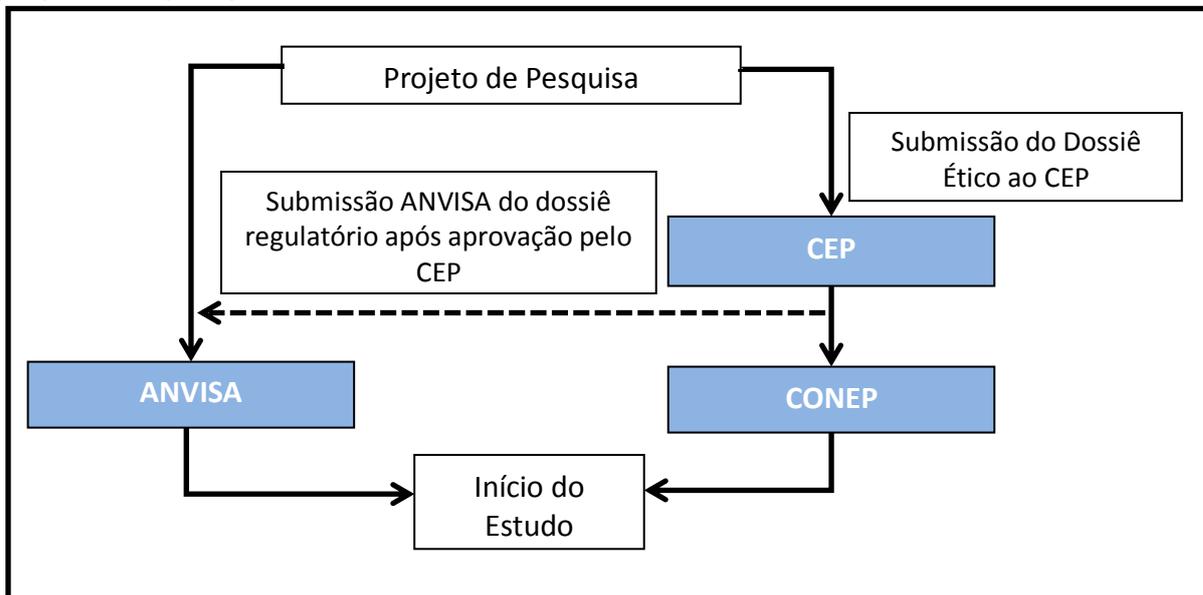
CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

Quadro 4 – Prazos estabelecidos por regulamentação para os trâmites regulatórios para a aprovação de projetos de pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil. (Fonte: elaboração própria a partir de RDC Nº 39/08 e Norma Operacional Nº 001/13).

As figuras 2 e 3 apresentam, em linhas gerais, o fluxo de aprovação de projetos de pesquisa no Brasil.

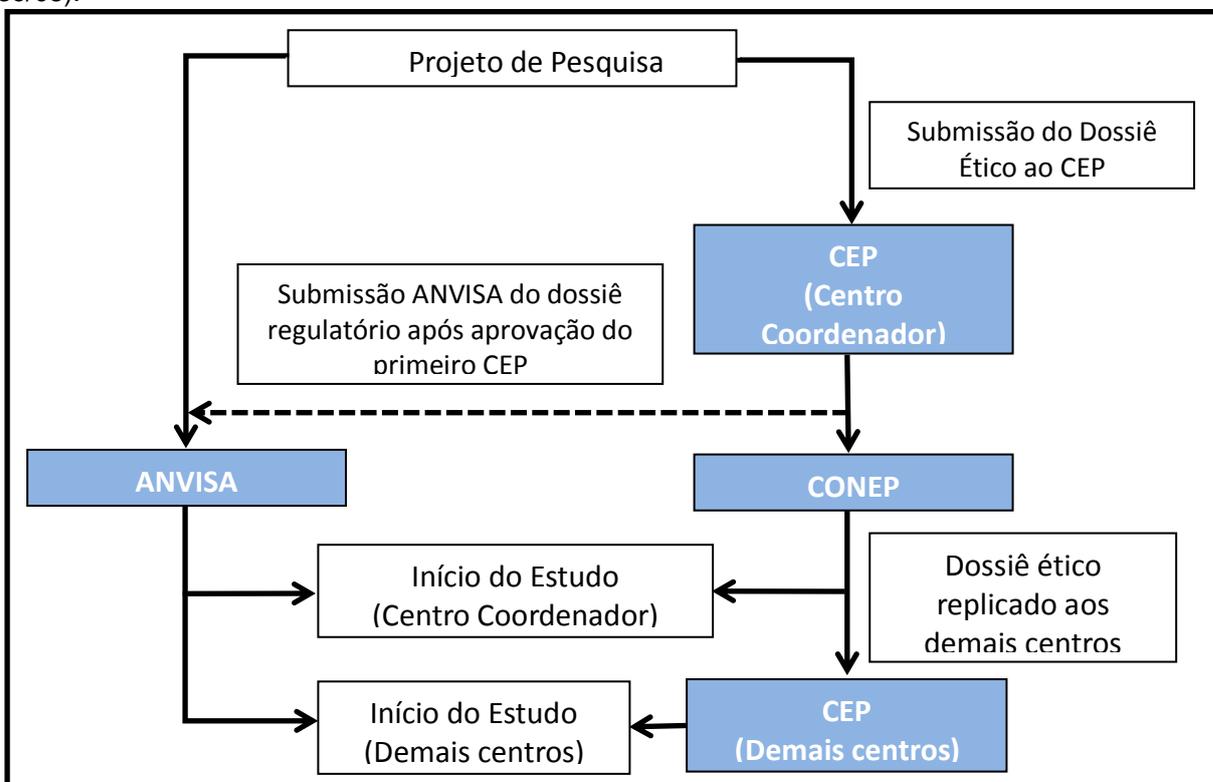


CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

Figura 2 – Fluxo de aprovação de projetos de pesquisa clínica no Brasil para estudos com apenas um centro participante. (Fonte: elaboração própria a partir de Resolução CNS Nº 466/12 e RDC Nº 39/08).



CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

Figura 3 - Fluxo de aprovação de projetos de pesquisa clínica no Brasil para estudos multicêntricos. (Fonte: elaboração própria a partir de Resolução Nº 466/12 e RDC Nº 39/08)

4.3. Aspectos regulatórios para a aprovação de ensaios clínicos no Peru

O Peru, sendo uma república presidencialista, está também dividido entre os Poderes Executivo, Legislativo e o Judiciário (Peru, 2014). O Ministério da Saúde do Peru, do espanhol *Ministerio de Salud* (MINSA) faz parte do poder executivo da República do Peru e vinculado a ele está o *Instituto Nacional de Salud* (INS) [Instituto Nacional de Saúde] (MINSA, 2014), que dentre as suas responsabilidades possui a competência de analisar e autorizar os estudos clínicos a serem realizados no Peru e zelar pelo cumprimento das normas que regem a execução das pesquisas em seres humanos (Toia, 2008). Nesse processo de aprovação, um dos setores do MINSA, a *Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas* (DIGEMID) [Direção Geral de Medicamentos, Insumos e Droga], intervém com uma opinião relacionada à avaliação sobre a segurança do produto em investigação (Fuentes *et al.*, 2012).

Em 26 de julho de 2006 foi aprovado no Peru o *Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú* [Regulamento para Ensaios Clínicos no Peru], mediante Decreto Supremo 017-2006-AS, que foi modificado em 2007 mediante o Decreto Supremo 006-2007-SA. O Regulamento, juntamente com o *Manual de procedimientos para la realización de ensayos clínicos en el Perú* [Manual de procedimentos para a realização de ensaios clínicos no Peru] são as normativas para a condução da pesquisa clínica no país (Fuentes *et al.*, 2012).

O Regulamento para Ensaios Clínicos no Peru define um ensaio clínico como toda pesquisa que é realizada em seres humanos, para determinar os efeitos clínicos, farmacológicos, e/ou demais efeitos farmacodinâmicos, determinar as reações adversas, estudar a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de um ou vários produtos em investigação, com o objetivo de se determinar sua eficácia e/ou segurança (INS, 2007).

4.3.1. Instâncias Éticas e Regulatórias no Peru

4.3.1.1. Comitês Institucionais de Ética em Pesquisa

De acordo com o Regulamento para Ensaios Clínicos, o *Comité Institucional de Ética en Investigación* (CIEI) [Comitê Institucional de Ética em Pesquisa] é uma instância pertencente a uma instituição de pesquisa, constituída por profissionais de diversas áreas e membros da comunidade, encarregada de zelar pela proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes da pesquisa, através, dentre outras responsabilidades, da revisão e aprovação de projetos de pesquisa envolvendo seres humanos, além de avaliar a capacitação do pesquisador e da instituição para a condução da mesma (INS, 2007). No quadro 5 são apresentadas as principais características dos CIEI.

	<i>Comité Institucional de Ética en Investigación</i>
Vínculo	Institucional
Subordinação	INS
Quanto à Composição	Composto por pelo menos cinco membros titulares, sendo que pelo menos um: <i>i)</i> seja pertencente à instituição de pesquisa; <i>ii)</i> não pertença à instituição e que não seja familiar imediato de um membro da instituição de pesquisa; <i>iii)</i> membro da comunidade, que não seja da área das ciências da saúde e que não faça parte da instituição de pesquisa A quantidade de membros suplentes deve ser estabelecida pelo regulamento interno do CIEI Devem ser compostos por membros de ambos os gêneros. Todos os membros devem possuir ao menos um certificado de capacitação básica em ética em pesquisa e um dos membros deve ter formação em bioética
Quanto à duração do mandato	Deve ser estabelecida no regulamento interno e no manual de procedimentos do CIEI
Quanto ao arquivo dos documentos da pesquisa	Deve ser estabelecido no regulamento interno e no manual de procedimentos do CIEI.
Quanto ao pagamento pela avaliação ética	O CIEI não tem fins de lucro, entretanto é permitido que sejam cobradas taxas destinadas a cobrir seus custos operacionais
Quanto ao registro do CIEI	Os CIEI devem ser registrados em uma base de registros do INS, sendo renovado a cada dois anos. É possível consultar a relação de CIEI registrados através do endereço eletrônico do INS
Quanto à indicação de CIEI	Cada instituição pode constituir um CIEI e registrá-lo no INS ou pode fazer uso de outros CIEI registrados que concordem em cumprir com este papel

CIEI - *Comité Institucional de Ética en Investigación*

INS - *Instituto Nacional de Salud*

Quadro 5 - Principais características dos *Comités Institucionales de Ética en Investigación* no Peru. (Fonte: elaboração própria a partir de *Reglamento de Ensayos Clínicos en El Perú. Integra DS N.º 017-2006-SA, N.º 006-2007-SA y N.º 011-2007-SA del Instituto Nacional de Salud*).

4.3.1.2. Instituto Nacional de Saúde

O Regulamento para Ensaio Clínicos dispõe que o *Instituto Nacional de Salud* (INS) é o órgão encarregado em autorizar a realização de ensaios clínicos no país, assim como também autorizar o funcionamento dos *Comités Institucionales de Ética en Investigación* (CIEI) (INS, 2011; Fuentes *et al.*, 2012). O INS é o responsável por revisar, registrar e autorizar os estudos clínicos, regular a pesquisa e garantir a aplicação das normas éticas internacionais e das Boas Práticas Clínicas (BPC) na realização dos ensaios clínicos no Peru, com o objetivo de zelar pelos direitos, bem-estar e integridade dos participantes da pesquisa, fomentando as práticas éticas, os processos de qualidade e difusão dos resultados (INS, 2014c). O INS é dividido em seis centros e seis oficinas, sendo a *Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica* (OGITT) [Oficina geral de Pesquisa e Transferência Tecnológica] a responsável por avaliar e autorizar os ensaios clínicos (Fuentes *et al.*, 2012; INS, 2014d) (Figura 4).

4.3.2. Fluxo para aprovação de estudos clínicos no Peru

Para que um estudo seja avaliado pelo INS, este deve ter recebido previamente a aprovação pelo CIEI. No caso de estudos multicêntricos, deve ser apresentada a autorização por cada uma dos CIEI ou adicionar o centro ao processo do INS posteriormente (INS, 2012).

A solicitação de autorização de ensaio clínico deverá ser feita pelo patrocinador através do *Registro Peruano de Ensayos Clínicos* (RePEC), obtendo assim um código de registro. O RePEC é um sistema informatizado desenvolvido pelo *Instituto Nacional de Salud* que contém informações sobre cada um dos ensaios clínicos realizados no Peru. O sistema oferece informações atualizadas dos ensaios clínicos e permite obter de maneira fácil e direta informações quanto ao trâmite de documentos (INS, 2012). O setor do INS responsável pelo RePEC é a OGITT. (INS, 2014d). Para ter acesso ao RePEC é necessário *login* e senha e deve estar registrado em uma das instituições ou organizações registradas no sistema, Atualmente, o RePEC é o registro nacional de ensaios clínicos e tem sofrido

mudanças para ser aceito como registro primário de ensaios clínicos da OMS (INS, 2014b).

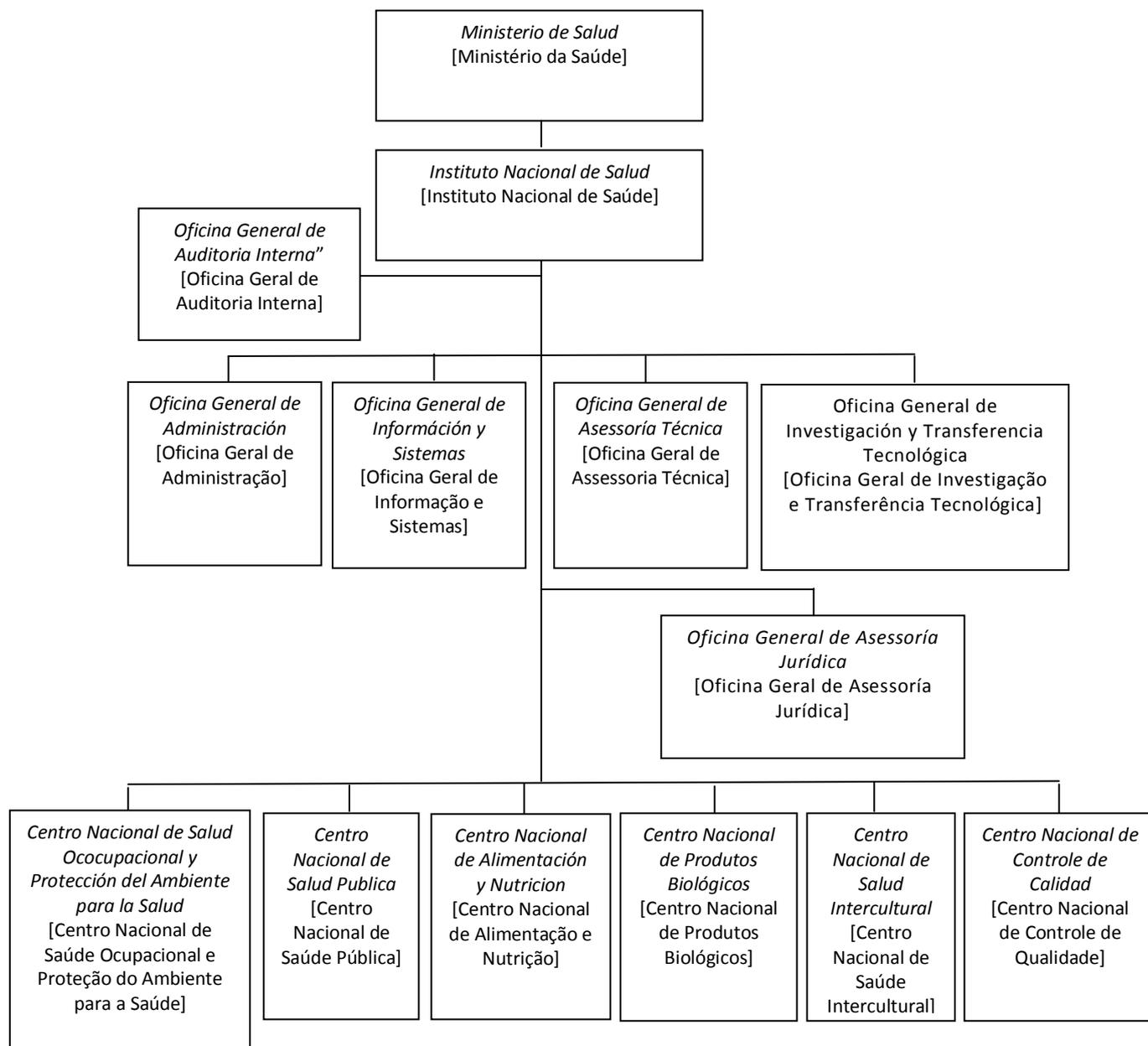


Figura 4 – Organograma resumido do *Instituto Nacional de Salud*, agência reguladora de medicamentos no Peru (Fonte: adaptado de www.ins.gob.pe, acessado em 25 de junho de 2014).

A solicitação de autorização feita no RePEC deve ser impressa e posteriormente, enviada em papel, junto com os demais documentos requeridos, para o INS em até 7 dias úteis. O DIGEMID, um dos setores do Ministério da Saúde do Peru, faz uma avaliação quanto às questões de segurança e após a avaliação, entrega ao INS um informe de avaliação. A avaliação pelo INS e pela DIGEMID ocorre de forma simultânea. O INS emite uma Resolução Diretorial de Autorização ou um ofício negando a autorização do ensaio clínico. A duração máxima do

processo é de 40 dias, conforme apresentado no quadro abaixo (quadro 6). Durante o decorrer deste processo todas as atualizações são inseridas no RePEC para que seja possível um acompanhamento pelas partes interessadas. Caso seja feita alguma observação ou sejam requeridas informações complementares, a contagem do prazo é suspensa até que seja recebida a informação solicitada (INS, 2007; 2012).

Os prazos para cada processo regulatório estão apresentados no quadro 6.

Processo		Prazo
Emissão do Parecer pelo CIEI		De acordo com o Manual de procedimentos de cada CIEI
Submissão de resposta ao parecer CIEI		
Emissão do ofício ou da Resolução Diretorial de Autorização pelo INS a nível local de Lima		Máximo de 40 dias úteis (contados a partir do início do trâmite)
Avaliação do Ensaio Clínico para condução no interior do país (demais províncias)		
Submissão de resposta ao ofício pelo patrocinador		30 dias
Renovação da autorização de ensaios clínico pelo INS		Dentro de 30 dias anteriores ao vencimento do período de 12 meses de vigência
Informes de progresso do estudo pelo patrocinador		Trimestral, semestral ou anual (conforme informado na Resolução Diretorial de Autorização do estudo)
Emissão da Resolução Diretorial de Autorização de Emenda ao protocolo (quando ocorre alteração do título)		10 dias úteis (contados a partir do início do trâmite)
Notificação de Encerramento do estudo pelo patrocinador	À nível de centro	30 dias (contados a partir do encerramento do estudo no centro)
	Ao nível de país	60 dias (contados após o encerramento no último dentro no país)
	Ao nível internacional	12 meses (contados após a conclusão do estudo no mundo)

CIEI - *Comité Institucional de Ética en Investigación*

INS - *Instituto Nacional de Salud*

S/. – Sol Novo

Quadro 6 – Prazos e tarifas estabelecidos para os trâmites para a aprovação de projetos de pesquisa de novos medicamentos envolvendo seres humanos no Peru. (Fonte: elaboração própria a partir de *Manual de procedimientos para la realización de ensayos clínicos en el Perú* e www.ins.gov.br, acessado em 28 de maio de 2014).

4.4. Aspectos regulatórios para a aprovação de ensaios clínicos no Chile

O Chile é uma república presidencialista e está dividido entre três poderes, o Legislativo, o Executivo e o Judiciário. O Ministério da Saúde do Chile (MINSAL), do espanhol *Ministerio de Salud*, faz parte do poder executivo da república presidencialista do Chile. O *Instituto de Salud Pública de Chile* (ISP) [Instituto de Saúde Pública do Chile] é dependente do MINSAL, sendo um órgão público descentralizado, com autonomia de gestão, dotado de personalidade jurídica e de patrimônio próprio. Dentre outras atribuições, o ISP autoriza provisionalmente o uso de produtos farmacêuticos sem registro para pesquisa clínica (Saavedra, 2008; Sandri *et al.*, 2013).

No quadro legislativo da pesquisa clínica no Chile, a "Lei sobre a pesquisa científica no ser humano, seu genoma, e proíbe a clonagem humana" (Lei N° 20.120/06), é considerada como a mais importante (Saavedra, 2008). As principais regulamentações vigentes envolvendo pesquisa de novos medicamentos em seres humanos no Chile são (ISP, 2014):

- a) Resolução N° 1847 de 23 de julho de 2012 do MINSAL: Aprova o Guia de Inspeção de Estudos Clínicos Farmacológicos, elaborado pelo Departamento Agência Nacional de Medicamentos o Instituto de Saúde Pública do Chile;
- b) Resolução N° 441 de 13 de fevereiro de 2012 do MINSAL: Estabelece e atualiza o processo de notificação de eventos adversos ocorridos em ensaios clínicos que são conduzidos no Chile; Decreto N° 114 de 22 de novembro de 2010 do MINSAL: Aprova o regulamento da Lei 20.120 sobre a pesquisa científica em humanos, seu genoma e proíbe a clonagem humana;
- c) Decreto N° 3 de 25 de janeiro de 2010 do MINSAL e suas modificações: Aprova o Regulamento do Sistema Nacional de Controle dos Produtos Farmacêuticos para Uso Humano;
- d) Circular N° 04 de 05 de setembro de 2009 do MINSAL: Esclarece e atualiza os requisitos de uso de produtos farmacêuticos sem registro sanitário para fins de pesquisa científica e suas modificações;
- e) Resolução N° 4607 de 12 de junho de 2001: Aprova o trâmite para solicitação de autorizações para o uso provisório de produtos farmacêuticos sem registro prévio para fins de pesquisa científica ou ensaios clínicos;

- f) Norma Técnica Nº 57 de 2001: Regulação da Execução de Ensaio Clínicos que utilizam produtos farmacêuticos em seres humanos;
- g) Lei Nº 20.120 de 22 de setembro de 2006 do MINSA: Lei sobre a pesquisa científica no ser humano, seu genoma, e proíbe a clonagem humana;
- h) Decreto Nº 42 de 09 de dezembro de 1986 do MINSA e suas modificações: Aprova o Regulamento Orgânico dos Serviços de Saúde;
- i) Decreto com força de lei Nº 725 de 31 de janeiro de 1968 do MINSA e suas modificações: Aprova o Código Sanitário;

A regulamentação chilena define um ensaio clínico como qualquer pesquisa que se realize em seres humanos com a intenção de descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico de produto(s) em investigação e ou identificar qualquer reação adversa ao(s) produto(s) em investigação, e/ou para estudar a sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção, com o objetivo de se comprovar a segurança e eficácia (CHILE, 2012).

A regulamentação chilena também apresenta a definição para “pesquisa científica biomédica em seres humanos”, que entende-se por toda pesquisa que implique em um intervenção física ou psíquica ou intervenção em seres humanos, com o objetivo de melhorar a prevenção, diagnóstico, tratamento, manejo e reabilitação da saúde dos seres humanos ou de incrementar o conhecimento biológico acerca do ser humano. A pesquisa científica em seres humanos inclui o uso de material humano e de informações que possam identificá-lo (CHILE, 2010).

4.4.1. Instâncias Éticas e Regulatórias no Chile

4.4.1.1. Comitês Ético-Científicos

De acordo com a regulamentação local vigente, os *Comités Ético Científicos* (CEC) [Comitês Ético-Científicos] são definidos como entidades colegiadas, constituídas em instituições públicas ou privadas, com o objetivo essencial de avaliar e dar seu parecer quanto aos protocolos de pesquisas científicas biomédicas que são submetidos à sua consideração (CHILE, 2010). Os CEC estão divididos em áreas ou regiões, dependendo do serviço de saúde envolvido, assim, o CEC a ser

utilizado irá depender da região onde o centro de pesquisa está localizado (CHILE, 2001). No quadro 7 são apresentadas as principais características dos CEC.

	Comités Ético-Científicos
Vínculo	Institucionais
Subordinação	ISP
Quanto à composição	Deve ser composto por um número mínimo de cinco membros, levando-se em consideração que no mínimo um dos membros tenha interesse na área de pesquisa clínica ou em bioética (que não esteja vinculado à instituições que conduzem esse tipo de pesquisa e que não seja profissional da área da saúde), um especialista em bioética e um membro com formação em direito. Pelo menos um membro deve ser representante da comunidade. Devem contar com qualificação e experiência suficiente para avaliar e revisar protocolos de pesquisa. Podem consultar opinião de especialistas
Quanto à duração do mandato	Quatro anos
Quanto ao arquivo dos documentos da pesquisa	Devem ser arquivados pelo CEC por cinco anos contados a partir do término do estudo
Quanto ao pagamento pela avaliação ética	Os gastos de funcionamento do CEC devem ser financiados através das tarifas estabelecidas de acordo com a instituição
Quanto ao registro do CEC	O MINSAL deve manter um registro de comitês em funcionamento, além de dispor de um sistema de acreditação dos mesmos*
Quanto à indicação de CEC	O CEC deve ser correspondente à área onde o centro de pesquisa está localizado. Nos serviços de saúde que não contém um CEC, a direção do serviço de saúde deve designar um CEC de referência. A este comitê deverão recorrer os pesquisadores quando se tratar de estudos conduzidos na área jurisdicional do Serviço de Saúde

*Atualmente, está em andamento no Chile um processo de acreditação e registro público dos CEC constituídos tanto em instituições públicas quanto privadas, a fim de se adequar com a regulamentação vigente no país. Para esse processo foi criada um comissão, denominada de *Comisión Ministerial de Ética de La Investigación en Salud* (CMEIS) [Comissão Ministerial de Ética em Pesquisa em Saúde] com a função de assessorar o MINSAL na criação e no funcionamento do sistema de acreditação.

ISP - *Instituto de Salud Pública de Chile*

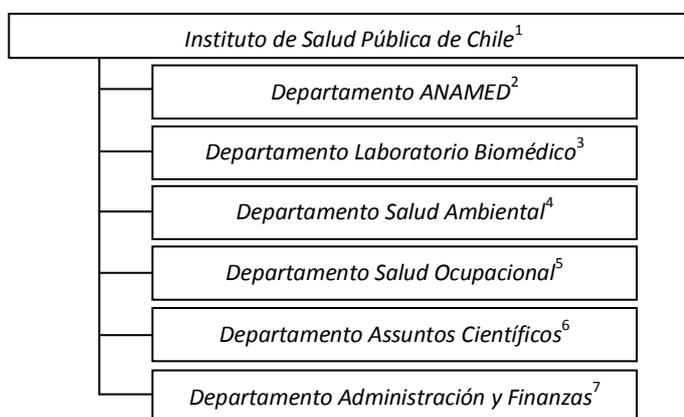
CEC - *Comités Ético-Científicos do Chile*

MINSAL - *Ministerio de Salud de Chile*

Quadro 7 - Principais características dos *Comités Ético-Científicos* do Chile. (Fonte: elaboração própria a partir de Saavedra, 2008, Norma Técnica N° 57/01, Circular N° 04/09 e Decreto N° 114/10).

4.4.2. Instituto de Saúde Pública do Chile/ Departamento Agência Nacional de Medicamentos do Instituto Nacional de Saúde Pública do Chile

Com o objetivo de modernizar o sistema de controle dos medicamentos, cosméticos, dispositivos médicos e demais produtos sujeitos ao controle sanitário, a direção do *Instituto de Salud Pública de Chile* dispôs da criação do *Departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile* (ANAMED) [Departamento Agência Nacional de Medicamentos do Instituto Nacional de Saúde Pública do Chile], através da Resolução N° 334/2011 (INS, 2014a). O ANAMED está subordinado ao ISP e é o departamento responsável pela autorização de ensaios clínicos no Chile (Anamed, 2014) (Figura 5).



¹Instituto de Saúde Pública do Chile

² Departamento Agência Nacional de Medicamentos do Instituto de Saúde Pública do Chile

³ Departamento Laboratório Biomédico

⁴ Departamento de Saúde Ambiental

⁵ Departamento de Saúde Ocupacional

⁶ Departamento de Assuntos Científicos

⁷ Departamento de Administração e Finanças

Figura 5 – Organograma resumido do *Instituto de Salud Pública de Chile*. ANMED é o departamento do *Instituto de Salud Pública* responsável pela aprovação de ensaios clínicos no Chile. (Fonte: adaptado de www.isp.cl, acessado em 16 de junho de 2014).

O ANAMED possui sete subdepartamentos. Uma das seções do *Subdepartamento de Registro y Autorizaciones Sanitarias* [Subdepartamento de Registro e Autorizações Sanitárias], a *Sección Estudios Clínicos* [Seção de Estudos Clínicos], é responsável por controlar a importação e o uso dos produtos farmacêuticos para ensaios clínicos, assim como a condução do mesmo (INS, 2014a).

4.4.3. Fluxo para aprovação de estudos clínicos no Chile

Todo projeto de pesquisa deve ser apresentado pelo pesquisador principal ao *Comitê Ético-Científico* (CEC) correspondente, de acordo com a localização do centro de pesquisa onde o estudo será conduzido. Em caso de estudos multicêntricos, deverá ser usado apenas um comitê para a avaliação do projeto. Após a avaliação, o comitê pode aprovar, contestar ou reprovar o estudo proposto. Caso o parecer de um CEC em relação a um projeto de pesquisa seja favorável, seu mérito será suficiente para que o estudo possa ser conduzido em qualquer estabelecimento, desde que receba também a autorização do diretor da instituição, que poderá negar a realização em suas dependências (CHILE, 2001; 2010). Após a aprovação do projeto de pesquisa pelo CEC, o projeto pode então ser enviado para a avaliação pelo *Instituto de Salud Pública de Chile* (ISP). No Chile não existe um sistema de submissão eletrônica dos projetos de pesquisa aos CEC, entretanto o ISP disponibiliza em seu endereço eletrônico uma base de dados de todos os estudos aprovados no país. Os prazos dos trâmites regulatórios no Chile são estabelecidos através de regulamentações, conforme apresentado no quadro 8 abaixo.

Processo	Prazo
Autorização do Diretor da Instituição	20 dias úteis
Chechagem documental do protocolo pelo CEC	10 dias corridos
Emissão do Parecer pelo CEC	60 dias corridos (contados a partir do aceite da documentação pelo CEC)
Submissão de resposta ao parecer CEC	15 dias corridos (contados a partir da notificação do CEC)
Emissão do Parecer final pelo CEC	30 dias corridos
Emissão da Resolução de Autorização pelo ISP	45 dias
Submissão de resposta à Exigência ISP	Não foi localizado prazo estabelecido por regulamentação para este processo
Notificação ao ISP de alteração de pesquisador responsável, inclusão de novo centro, atualização do manual do pesquisador, modificação de TCLE, Emenda ao protocolo que não implique no medicamento investigacional a importar	15 dias (contados a partir da aprovação pelo CEC)

CEC - *Comitês Ético-Científicos do Chile*

ISP - *Instituto de Salud Pública de Chile*

TCLE - *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido*

Quadro 8 – Prazos estabelecidos por regulamentação para os trâmites regulatórios para a aprovação de projetos de pesquisa envolvendo seres humanos no Chile. (Fonte: elaboração própria a partir de <http://www.isp.cl>, acessado em 22 de junho de 2014, Norma Técnica N° 57/01, Circular N° 04/09).

O MINSAL conta com um sistema informatizado de tramitação, chamado de *Sistema de Gestión de Información de Control Nacional (GICONA)* [Sistema de Gestão da Informação de Controle Nacional], o qual é utilizado para o envio do projeto de pesquisa e demais processos relacionados a estudos clínicos ao ISP.

Não foram localizadas nas normativas vigentes diretrizes sobre o envio de relatórios sobre o andamento da pesquisa elaborados pelo patrocinador para a autoridade regulatória, entretanto todos os informes relacionados ao protocolo de pesquisa, das possíveis emendas e seus resultados finais, assim como qualquer outra assunto de interesse para o decorrer normal do estudo são encaminhados oportunamente pelo CEC ao MINSAL (CHILE, 2001). O Chile não conta com uma base nacional de registro de estudos clínicos.

4.5. Aspectos regulatórios para a aprovação de ensaios clínicos na Argentina

O Governo da República da Argentina adota constitucionalmente as formas de democracia representativa, republicana e federal. Devido ao caráter federal, a Argentina está baseada na divisão de poder entre o governo federal e os governos de cada um das 23 províncias mais a Cidade Autônoma de Buenos Aires (CABA). A forma de governo federal permite o controle e a cooperação recíproca entre as províncias e o governo federal, evitando a concentração do poder através de sua descentralização. Os governos locais são autônomos para o estabelecimento de suas instituições e constituições locais, cujas jurisdições abarcam exclusivamente aos seus respectivos territórios (ARGENTINA, 2014). Além do Ministério da Saúde do Governo Federal, cada província tem um Ministério da Saúde e uma legislação própria sobre a saúde, que não pode ir contra a constituição e a legislação nacional. Dessa forma, os ensaios que se realizam na Argentina seguem a normativa nacional e a normativa da província específica (Giorgiutti, 2013; Saludyfármacos, 2013).

As normas nacionais vigentes que regulam a pesquisa clínica no país são (OHRP, 2012; Giorgiutti, 2013):

- a) Disposição Nº 6677 de 01 de novembro de 2010 da agência reguladora da Argentina, a “*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica*” (ANMAT), que aprova o Regime de Boas Práticas Clínicas para Estudos de Farmacologia Clínica;

- b) Resolução Nº 1480 de 13 de setembro de 2011 do Ministério da Saúde da Nação, que aprova o guia para pesquisas em seres humanos;
- c) Resolução Nº 1678, de 06 de dezembro de 2007 do Ministério da Saúde da Nação, que aprova a criação da “*Nomina de Ensayos Clínicos en Seres Humanos*”;
- d) Decreto Nº 426, de 16 de abril de 1998 do Poder Executivo Nacional, quanto à criação da “*Comisión Nacional de Ética Biomédica*”, no âmbito do Ministério da Saúde e Ação Social;
- e) Decreto Nº 200, de 07 de março de 1997 do Poder Executivo Nacional: Quanto à proibição de experimentos de clonagem em seres humanos;
- f) Lei Nº 24742, de 27 de novembro de 1996 do Poder Legislativo Nacional: Quanto ao Comitê Hospital de Ética (aderida pelas províncias de *Catamarca, Neuquén e Corrientes*);
- g) Disposição Nº 7905, de 15 de dezembro de 2004 da ANMAT, quanto aos requisitos gerais para a inclusão de pacientes em ensaios clínicos mediante a utilização de inibidores da COX₂ (ciclooxigenase tipo 2);
- h) Disposição Nº 2247, de 15 de maio de 2009 da ANMAT, que aprova o Guia para Estudos Clínicos de Diabetes Tipo 2;
- i) Disposição Nº 1862, de 03 de abril de 2008 da ANMAT, que estabelece o montante da taxa de processamento de emendas em ensaios clínicos autorizados no regime de boas práticas clínicas para estudos de farmacologia clínica.

Na Argentina, a definição de pesquisa clínica se enquadra dentro da definição de pesquisa em saúde humana, que se refere à qualquer atividade da ciências da saúde que envolva a coleta e análise sistemática e dados com a intenção de gerar um novo conhecimento, em que os seres humanos estão expostos à observação, intervenção ou outro tipo de interação com os pesquisadores, seja de maneira direta ou por meio de coleta ou uso de material biológico ou dados pessoais ou outros tipos de registros (ARGENTINA, 2011).

4.5.1. Instâncias Éticas e Regulatórias na Argentina

4.5.1.1. Comitê de Ética em Pesquisa e Comitê Central de Ética em Pesquisas

De acordo com a Resolução Nº 1480/2011, o *Comité de Ética em Investigación* (CEI) [Comitê de Ética em Pesquisa] possui a função de garantir a proteção dos direitos, da dignidade, da segurança e do bem estar dos participantes de um estudo, através, dentre outros, da revisão de protocolos do estudo, do processo de consentimento e da idoneidade do pesquisador (ARGENTINA, 2011).

Os CEI podem ser estabelecidos a nível central ou a nível institucional, de acordo com a decisão da autoridade sanitária da província. Para tal decisão, devem ser consideradas a complexidade da rede assistencial do local da pesquisa e a presença de instituições universitárias de ciências da saúde. A responsabilidade pelo registro e supervisão dos CEI também recai sobre a autoridade sanitária da província (ARGENTINA, 2011). Como exemplo, podemos citar o *Comité Central de Ética en Investigaciones da Ciudad Autónoma de Buenos Aires*, que, dentre outras funções, cabe o registro, avaliação e acreditação dos CEI, tanto públicos quanto privados, no âmbito local (Giorgiutti, 2013).

Como cada província da Argentina apresenta suas especificidades, com regulamentações provinciais relacionadas à pesquisa em seres humanos complementares às normativas nacionais, é apresentado nesse trabalho, como exemplificação, algumas peculiaridades das regulamentações da Província de Buenos Aires e da *Ciudad Autónoma de Buenos Aires* (CABA).

Cada província determina as exigências dos comitês de ética locais com base nas determinações feitas pela regulamentação nacional que estão resumidas e apresentadas no quadro 9.

	<i>Comité de Ética en Investigación</i>
Vínculo	Dependendo da província onde estão localizados podem estar vinculados às instituições, sendo então institucionais ou podem ser centrais, ou seja, não estão vinculados à uma instituição.
Subordinação	Estão subordinados à autoridade da província onde estão localizados.
Quanto à Composição	Deve ser multidisciplinar, multisetorial e balanceada de acordo com a idade, gênero e formação científica e não científica. O número de membros deve ser adequado para cumprir sua função, preferencialmente ímpar e com um mínimo de 5 membros titulares e ao menos 2 suplentes. Deve contar com um membro externo, sem vínculos com a instituição e que represente os interesses da comunidade assistida. Pode consultar especialistas externos.
Quanto à duração do mandato	Os membros devem ser renovados com certa frequência. O mecanismo de seleção e substituição dos membros deve garantir a imparcialidade nas eleições e o respeito pela idoneidade e pluralidade
Quanto ao arquivo dos documentos da pesquisa	Por 10 anos após o final do estudo
Quanto ao pagamento pela avaliação ética	Não foram localizadas informações nas regulamentações de nível nacional
Quanto ao registro do CEI	A responsabilidade pelo registro e supervisão dos CEI recai sob as autoridades sanitárias das províncias.
Quanto à indicação de CIEI	Caso uma instituição não possua um CEI, seus projetos de pesquisa deverão ser avaliados por um CEI de outra instituição na mesma província ou por um CEI central da província.

Quadro 9 – Principais características dos *Comité de Ética en Investigación* na Argentina de acordo com a regulamentação de nível nacional. (Fonte: elaboração própria a partir de Disposição Nº 6677 de 01 de novembro de 2010 e Resolução Nº 1480 de 13 de setembro de 2011).

4.5.1.1.1. Província de Buenos Aires

Em cada instituição de saúde que realiza pesquisa na Província de Buenos Aires devem funcionar de forma contínua um Comitê de Ética Institucional e um Comitê de Pesquisa. O Comitê de Ética dita sobre os aspectos éticos do projeto de pesquisa, enquanto o Comitê de Pesquisa avalia a qualidade e o mérito técnico científico, além de ser o responsável por emitir um parecer final, considerando o relatório do Comitê de Ética (BUENOS AIRES PROVÍNCIA, 1990).

O Ministério da Saúde da província possui uma comissão denominada de *Comisión Conjunta de Investigaciones en Salud* (CCIS) [Comissão Conjunta de

Pesquisas em Saúde] que é responsável por formular políticas e programas de pesquisa, elaborar normas e assessorá-lo no que concerne o controle e avaliação de pesquisa em saúde. A CCIS avalia alguns projetos de pesquisa, que incluem os que requerem a autorização direta do Ministério da Saúde da província, ou seja, projetos que envolvam um novo método de prevenção, novo método diagnóstico, de tratamento ou de reabilitação e projetos de bioequivalência ou biodisponibilidade. Esta comissão é também responsável por apoiar e supervisionar as atividades dos comitês de ética em pesquisa locais (BUENOS AIRES PROVÍNCIA, 1990).

Na província existe ainda um comitê central de ética em pesquisa, denominado de *Comité de Ética Central* (BUENOS AIRES PROVÍNCIA, 2009; Giorgiutti, 2013), sendo o responsável por avaliar projetos de pesquisas envolvendo populações vulneráveis. Este possui três subcomitês, cada um responsável pela avaliação de uma área específica: subcomitê de incapacitados e grupos subordinados, subcomitê de menores de 18 anos, recém-nascidos, fetos, embriões, grávidas e puerpério e subcomitê de pesquisas incluindo medicamentos antineoplásicos ou outros com indicação altamente restrita (BUENOS AIRES PROVÍNCIA, 2009). Atualmente o *Comité de Ética Central* coordena o *Registro Provincial de Comités de Ética en Investigación* (RPCEI) [Registro de Comitês de Ética em Investigação da Província]. A finalidade do RPCEI é o registro e a acreditação dos comitês de ética em pesquisa institucionais que avaliam estudos que envolvem pessoas, amostras biológicas e qualquer outro material ou informação que possa afetar a dignidade e integridade dos seres humanos e grupos populacionais. A solicitação de registro e acreditação possui uma validade de três anos. No sítio eletrônico do *Comité de Ética Central* é possível obter uma lista dos CEI registrados e aprovados pelo Comitê Central. A duração de mandato dos membros do *Comité de Ética Central* é de dois anos, com possibilidade de uma única renovação por igual período (BUENOS AIRES PROVÍNCIA, 2009).

As normas que regulamentam a pesquisa clínica de novos medicamentos na Província de Buenos Aires, de forma complementar às normativas nacionais estão apresentadas no quadro 10.

Norma	Data de assinatura	Emitido por	Escopo
Decreto Nº 3385	30 de dezembro de 2008	Poder Executivo da Província	Regulamenta a Lei 11044
Lei Nº 11044	06 de dezembro de 1990	Poder Legislativo da Província	Regulamenta as atividades de pesquisa em seres humanos e cria a CCIS
Resolução Nº 4106	21 de outubro de 2009	Ministério da Saúde	Aprova o formulário de solicitação para a realização de pesquisas clínicas e o formulário de avaliação do Comitê de Ética Central
Resolução Nº 4107	21 de outubro de 2009	Ministério da Saúde	Cria o Comitê de Ética Central com caráter consultivo e avaliativo, integrado por membros de reconhecida experiência e idoneidade no âmbito público e privado, com caráter <i>Ad honorem</i>
Resolução Nº 116	19 de janeiro de 2010	Ministério da Saúde da Província	Determina valores de taxas para avaliação pela CCIS

CCIS - *Comisión Conjunta de Investigaciones en Salud*

Quadro 10 - Normas vigentes para a condução de pesquisa em saúde em seres humanos na Província de Buenos Aires, Argentina. (Fonte: elaboração própria a partir de www.ms.gba.gov.ar, acessado em 09 de dezembro de 2013).

4.5.1.1.2. Cidade Autônoma de Buenos Aires

Em CABA, cada instituição possui um *Comité de Ética en Investigación* (CEI) [Comitê de Ética em Pesquisa] e um *Comité de Docencia e Investigación* (CODEI) [Comitê de Docência e Pesquisa] e ambos devem revisar os projetos de pesquisa, o CODEI avalia quanto a viabilidade de realização do projeto na instituição e o CEI avalia a sua relevância, o caráter ético e metodológico (CABA, 2013). Apesar de existir um Comitê Central de Ética em Pesquisa, denominado de *Comité Central de Ética en Investigaciones* (CCE) [Comitê Central de Ética em Pesquisa] apenas os comitês institucionais possuem a função de aprovar, rejeitar, solicitar alterações ou suspender um estudo clínico a ser conduzido em sua instituição em relação ao âmbito ético, com a finalidade de proteger a dignidade, identidade, integridade e bem-estar dos participantes.

As normas que regulamentam a pesquisa clínica de novos medicamentos em CABA, de forma complementar às normativas nacionais estão apresentadas no quadro 11.

Norma	Data de assinatura	Emitido por	Escopo
Decreto N° 58	21 de janeiro de 2011	Poder Executivo de CABA	Regulamenta a Lei N° 3301
Lei N° 3301	26 de novembro de 2009	Poder Legislativo de CABA	Lei sobre a proteção de direitos de sujeitos em investigação em saúde
Resolução N° 1013	22 de junho de 2011	Ministério da Saúde de CABA	Requisitos e procedimentos aplicáveis aos projetos e trabalhos em pesquisa em saúde que se realizam em instituições privadas
Resolução N° 404	11 de abril de 2013	Ministério da Saúde de CABA	Requisitos e procedimentos aplicáveis aos projetos e trabalhos de pesquisa
Resolução N° 787	24 de maio de 2012	Ministério da Saúde de CABA	Prorrogação do prazo da Resolução N° 1012
Resolução N° 1012	22 de junho de 2011	Ministério da Saúde de CABA	Requisitos e procedimentos para a acreditação dos Comitês de Ética em Pesquisa
Resolução N° 716	02 de maio de 2011	Ministério da Saúde de CABA	Criação do <i>Comité Central de Ética en Investigación</i>
Resolução N° 497	26 de fevereiro de 2010	Ministério da Saúde de CABA	Criação da <i>Comisión Asesora en Investigación</i>
Decreto N° 2804	29 de dezembro de 2003	Poder Executivo de CABA	Regulamentos do Conselho de Pesquisa em Saúde e da carreira de pesquisador

CABA - Ciudad Autónoma de Buenos

Quadro 11 – Normas vigentes para a condução de pesquisa em saúde em seres humanos na Cidade Autónoma de Buenos Aires, Argentina. (Fonte: elaboração própria a partir de www.buenosaires.gov.ar, acessado em 10 de dezembro de 2013).

Entre as funções do CCE, destacam-se a manutenção de um sistema de registro de CEI, verificação periódica do funcionamento dos CEI a fim de garantir o cumprimento do estabelecido nas regulamentações e a descreditação dos CEI que não cumprem com as normativas. Além disso, o CCE promove a formação de

pesquisadores e membros dos CEI na área médica, desempenhando um papel consultivo e educativo, de forma a fomentar a reflexão em torno da ética e direitos humanos em pesquisas clínicas (CABA, 2009; Giorgiutti, 2013; Perelis, Palmero e Roitman, 2014).

Para o registro dos CEI privados, a documentação exigida deve ser entregue em papel ao CCE juntamente com uma via eletrônica de toda a documentação. No caso de CEI públicos, a solicitação pode ser feita eletronicamente através da Direção do Hospital. A solicitação é gratuita e a acreditação possui uma validade de três anos. Após o prazo, o CEI deverá solicitar uma nova acreditação. Através da *internet*, é possível que qualquer pessoa verifique a lista de CEI públicos e privados registrados no CCE (BUENOS AIRES CIUDAD, 2014).

4.5.1.2. Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica

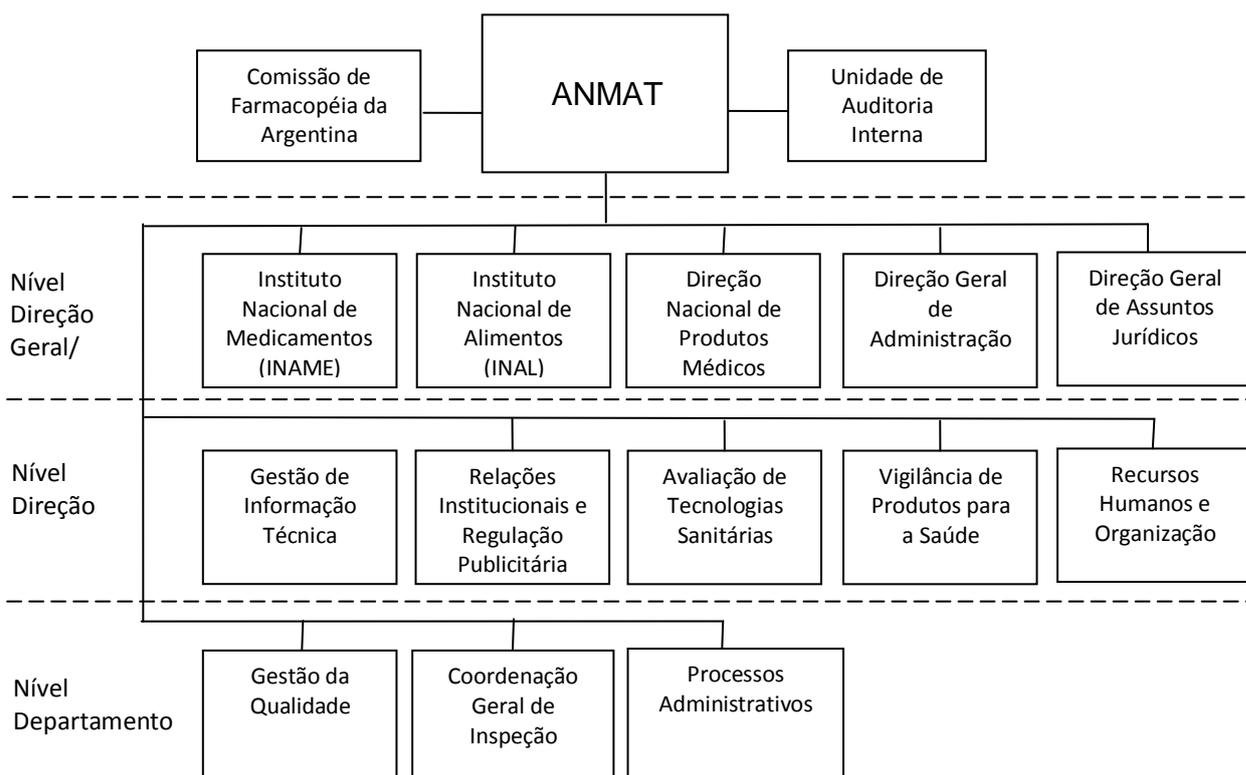
A agência reguladora de medicamentos da Argentina, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), é vinculada ao Ministério da Saúde e foi criada em 1992 através do Decreto Nº 1490 de 1992, emitido pelo Poder Executivo Nacional (White *et al.*, 2011). ANMAT é uma agência com independência econômica e financeira, que atua como organismo descentralizado da administração pública, com jurisdição em todo o território argentino. (Sandri *et al.*, 2013). Seu objetivo principal é garantir que todos os medicamentos, alimentos e dispositivos médicos a disposição da população, possuam eficácia (cumprimento do objetivo terapêutico, nutricional ou diagnóstico), segurança (alto coeficiente benefício/ risco) e qualidade (respondam às necessidades e expectativas da população) (ANMAT, 2014b).

A ANMAT é organizada em três níveis como pode ser observado na figura 6. Os ensaios clínicos são avaliados pelo Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) (ANMAT, 2014a).

4.5.2. Fluxo regulatório para aprovação de estudos clínicos na Argentina

O trâmite ético para a aprovação de estudos clínicos na Argentina possui suas características específicas de acordo com a província em que é conduzido, entretanto, o trâmite para a aprovação pela ANMAT não sofre alterações. Para que a

agência regulatória da Argentina receba o projeto de pesquisa, este deve ter sido anteriormente aprovado pelo CEI, ou, em caso de estudos multicêntricos, pelos CEI participantes. Para solicitar a autorização de cada investigador e de cada centro de pesquisa pela ANMAT, o patrocinador deve apresentar, dentre outros documentos, a cópia autenticada da aprovação do estudo por cada CEI, especificando todos os documentos revisados, além da cópia autenticada da autorização do estudo pelo responsável de cada instituição (ARGENTINA, 2010).



ANMAT - *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica*

Figura 6 - Estrutura Organizacional da *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica*, agência reguladora de medicamentos na Argentina. Os ensaios clínicos são avaliados pelo Instituto Nacional de Medicamentos. (Fonte: adaptado de www.anmat.gov.ar, acessado em 02 de janeiro de 2014).

No decorrer do estudo, o patrocinador deve apresentar à ANMAT um informe periódico, assinado pelo patrocinador e pelo investigador e enviado com uma frequência mínima de um ano, contados a partir da data de aprovação pela ANMAT. Para estudos clínicos de psicofármacos, os informes periódicos devem ser enviados com uma frequência mínima de seis meses. Junto ao informe periódico, devem ser comunicadas as alterações do tipo administrativas ocorridas ao longo do período, tais como, alterações na composição do CEI e alteração dos dados de contato do investigador. O resultado final do estudo deve ser apresentado a ANMAT dentro de um ano após o seu encerramento (ARGENTINA, 2010). As emendas aos protocolos

e o termo de consentimento requerem a autorização pelo comitê de ética e pela ANMAT antes de serem implantados, a menos que exista a necessidade de implantação imediata para proteger a segurança dos participantes da pesquisa.

A Argentina possui um registro nacional de estudos clínicos, denominado de *Registro Nacional de Investigaciones em Salud* (ReNIS). O registro é obrigatório para os estudos clínicos com fins de registro no âmbito de aplicação da ANMAT e para qualquer pesquisa financiada com fundos do Ministério da Saúde e/ou de seus organismos descentralizados dependentes (ARGENTINA, 2011; SISA, 2014). Os estudos sujeitos à regulação pela ANMAT devem ser registrados pelo patrocinador, os demais estudos pelo investigador (SISA, 2014). O ReNIS não é uma base de dados aceita pelo ICPR/OMS e nem pelo ICMJE (OMS, 2013). Não foram localizados requerimentos na regulamentação da Argentina exigindo o registro de estudos clínicos em registros aceitos pela ICPR/OMS e ICMJE. Também não foram localizadas nas regulamentações nacionais orientações sobre quando o registro do estudo deve ser feito no ReNIS.

4.5.2.1. Especificidades do fluxo para a aprovação ética na Província de Buenos Aires

Os projetos de pesquisa devem ser aprovados pelos Comitês de Ética e Pesquisa da Instituição onde a pesquisa será conduzida. (BUENOS AIRES PROVÍNCIA, 1990). As pesquisas que envolvem novos métodos, ou seja, pesquisas científicas destinadas ao uso de métodos de prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação aplicáveis a seres humanos requerem a aprovação prévia pelas repartições correspondentes do Ministério da Saúde e a consideração prévia pela CCIS (BUENOS AIRES PROVÍNCIA, 1990).

Para que o CCIS receba o estudo, este deverá ter sido anteriormente aprovado pelo Comitê de Ética e Comitê de Pesquisa e pelo responsável por cada uma das instituições participantes, além de ter sido submetido à ANMAT. Toda a documentação deve ser encaminhada pelo patrocinador à CCIS em papel. O protocolo do estudo, o termo de consentimento e a brochura devem ser encaminhados em formato eletrônico (CCIS, 2014). Adicionalmente, de acordo com o Decreto 3385/11, estudos envolvendo os menores de 18 anos ou pessoas incapazes, mulheres em idade fértil, grávidas, grupos subordinados incluindo

trabalho de parto, puerpério, embriões, fetos e recém-nascidos e antineoplásicos ou outros medicamentos de indicação altamente restrita devem ser avaliados e aprovados pelo *Comité de Ética Central* (BUENOS AIRES PROVÍNCIA, 2008). Para estudos que requeiram além da revisão pelo CCIS, a revisão pelo *Comité de Ética Central*, o CCIS orienta que sejam enviados para avaliação pelo CCIS apenas o protocolo, o termo de consentimento, assentimento, informações ao paciente, manual do investigador, cópias autenticadas das aprovações pelos Comitês de Ética e Comitês de Pesquisa institucionais e a lista de membros de cada um deles (CCIS, 2014). A CCIS orienta ainda que qualquer nova emenda de protocolo do estudo ou nova versão de termos de consentimento dos estudos avaliados pela mesma, deverá ser encaminhada em papel para a CCIS para a emissão de uma carta de notificação. Emendas que também devem ser enviadas ao *Comité de Ética Central* podem ser encaminhadas a CCIS apenas no formato eletrônico.

As pesquisas autorizadas pelo responsável pela instituição devem ser informadas ao Ministério da Saúde da província para a sua incorporação no *Registro Provincial de Investigaciones en Salud*, criado pela Lei 11044 (BUENOS AIRES PROVÍNCIA, 1990).

4.5.2.2. Especificidades do fluxo para a aprovação ética da Cidade Autônoma de Buenos Aires

As pesquisas realizadas na Cidade Autônoma de Buenos Aires precisam receber a autorização do CODEI e do CEI institucionais antes de seu início e devem ainda aguardar a autorização do diretor, do chefe da unidade (divisão ou departamento) da instituição e serem notificadas ao CCE para conhecimento e registro. Através da *internet* qualquer pessoa pode verificar quais pesquisas estão registradas no CCE (BUENOS AIRES CIUDAD, 2014). O responsável por encaminhar o projeto de pesquisa para o CODEI e para o CEI é o pesquisador responsável. O CODEI possui um prazo de até 10 dias para emitir seu parecer e o CEI de até 30 dias. No caso dos CEI possuírem opiniões diferentes para um mesmo projeto de pesquisa, o CCE convocará os CEI para analisar a situação. Após a aprovação pelo CODEI e pelo CEI, o projeto é encaminhado ao diretor da instituição onde a pesquisa será realizada, que deverá apresentar uma opinião perante o projeto em um prazo não maior do que 10 dias.

Em casos de pesquisas que contam com apoio privado, o CEI deverá receber do patrocinador pela avaliação e acompanhamento de projetos. O valor deve ser destinado ao funcionamento do CEI correspondente e em caso de excedentes, deve ser destinado ao CODEI (CABA, 2011a). Uma vez comprovado o pagamento, a avaliação do projeto de pesquisa pode ser iniciada (CABA, 2013). Para as pesquisas que contam com patrocínio privado, deve ser firmado um acordo de pesquisa entre o pesquisador responsável, o patrocinador e o Ministério da Saúde. Para que o acordo seja firmado, as aprovações pelo CODEI e pelo CEI devem ser encaminhadas a *Dirección General de Docencia e Investigación* (DGDOIN), juntamente com a aprovação do projeto pelo diretor da instituição, do contrato firmado entre o pesquisador e o patrocinador e do comprovante de pagamento, dentre outros documentos (CABA, 2013). Após a assinatura do acordo de pesquisa entre o Ministério da Saúde, o patrocinador e o pesquisador, a DGDOIN emite uma autorização para o início da pesquisa, com prévia constatação de aprovação pela ANMAT. Neste acordo deve ser informado o montante previsto para a condução da pesquisa e para o pagamento dos honorários médicos, além de firmar o pagamento pelo patrocinador do montante adicional de 20% em relação ao valor total previsto para o estudo. Parte deste valor adicional (60%) é destinado às pesquisas que não são patrocinadas pelas indústrias e é transferido para a instituição que gerou tal recurso. O restante (40%) é encaminhado para um fundo comum de todas as instituições do sistema de saúde de CABA para pesquisas não patrocinadas pela indústria, priorizando as políticas públicas de saúde (CABA, 2011b; 2013).

4.6. Aspectos Regulatórios para a aprovação de ensaios clínicos nos Estados Unidos

A constituição dos Estados Unidos divide o governo federal em três ramos: legislativo, executivo e judiciário (U.S., 2014). No governo norte-americano, o *Department of Health and Human Services* (DHHS) [Departamento de Saúde e Serviços Humanos] faz parte do Poder Executivo. O DHHS é a principal agência do governo dos Estados Unidos para proteção da saúde de todos os americanos e prestação de serviços humanos essenciais (DHHS, 2014). Dois principais órgãos que possuem papel chave na pesquisa nos Estados Unidos estão vinculados ao DHHS, o FDA e o *Office for Human Research Protections* (OHRP) [Escritório para

Proteção de Humanos em Pesquisa]. O FDA é a agência regulatória americana e o OHRP é responsável pelo registro dos comitês de revisão ética nos Estados Unidos, denominados de *Institutional Review Board* (IRB) [Comitê de Revisão Institucional], possuindo ainda um papel consultivo e educativo nas questões éticas e regulatórias envolvendo pesquisas em seres humanos, além de fornecer políticas e orientações relacionadas à pesquisa em seres humanos (OHRP, 2009).

Criada em 1938 e tendo tido diversas emendas até então, a “*The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*” é a lei básica sobre medicamentos e alimentos dos Estados Unidos. As regulamentações americanas são publicadas no *Federal Register*, e agrupadas no *Code of Federal Regulations* (CFR), sendo que parte do CFR interpreta o “*The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*” e seus estatutos relacionados. O CFR é dividido em 50 títulos que representam as áreas gerais sujeitas à regulamentação federal. As partes do CFR que devem ser seguidas para a realização de pesquisas clínicas de novos medicamentos nos Estados Unidos são:

- a) CFR Título 21, Parte 11: Quanto aos registros e assinaturas eletrônicos;
- b) CFR Título 21 Parte 50: Quanto à proteção de seres humanos;
- c) CFR Título 21 Parte 54: Quanto à descrição de interesses financeiros do investigador;
- d) CFR Título 21 Parte 56: Quanto aos Comitês de Revisão Institucionais;
- e) CFR Título 21 Parte 201: Requerimentos de rotulagem de medicamentos;
- f) CFR Título 21 Parte 312: Quanto à submissão de um novo produto investigacional (do inglês, *Investigational New Drug Application*, IND);
- g) CFR Título 21 Parte 316: Quanto aos medicamentos órfãos;
- h) CFR Título 45 Parte 46: Quanto à proteção dos seres humanos.

A agência regulatória dos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* (FDA), define a pesquisa clínica como:

Qualquer experimento no qual o medicamento em estudo é administrado ou dispensado a, ou usado envolvendo, um ou mais seres humanos. Um experimento é a utilização de um medicamento exceto a utilização de um medicamento aprovado para comercialização (ESTADOS UNIDOS, 2014c).

4.6.1. Instâncias Éticas e Regulatórias nos Estados Unidos

4.6.1.1. Comitês de Revisão Institucional

Abaixo são apresentadas as principais características dos IRB (Quadro 12).

	<i>Institutional Review Board</i>
Vínculo	Institucionais ou independentes
Subordinação	OHRP
Quanto à composição	Devem ser compostos por pelo menos cinco membros, com formação variada. Não deve ser composto inteiramente por apenas homens ou apenas mulheres e não pode ser composto totalmente por pessoas de uma mesma profissão. Indivíduos com competência em áreas específicas podem ser convidados para auxiliar na revisão de questões complexas que exijam conhecimento profundo, além do conhecimento dos membros do IRB
Quanto à duração do mandato	Não foram localizadas informações relacionadas à duração do mandato dos membros dos IRB na regulamentação
Quanto ao arquivo dos documentos da pesquisa	A documentação do estudo deve ficar retida pelo IRB por pelo menos três anos após a pesquisa ser finalizada
Quanto ao pagamento pela avaliação ética	Os regulamentos do FDA não impedem que um membro de um IRB seja remunerado pelos serviços prestados. Os pagamentos ao IRB não devem ser relacionados ou dependentes de uma decisão favorável sobre o projeto. Despesas tais como custos de viagens, podem ser reembolsadas
Quanto ao registro do IRB	O registro e a renovação de registro de um IRB devem ser solicitados pela <i>internet</i> através do <i>Electronic Submission System</i> (ESS) [Sistema de Submissão Eletrônica], mantido pelo DHHS, sendo possível localizar na <i>Internet</i> todos os IRB registrados. O primeiro registro deve ser feito antes que o IRB inicie a revisão de estudos clínicos, sendo que o registro só é efetivo após sua revisão e aprovação pelo HHS, tendo que ser renovado a cada três anos
Quanto à indicação de IRB	Não são todas as instituições que possuem um IRB. O FDA permite a revisão por um IRB de outra instituição, ou por IRB independente. São permitidas também formas de revisões cooperativas entre IRB. Para a utilização de um IRB que não seja da instituição ou para uma revisão cooperativa entre IRB não é necessária uma aprovação prévia, mas o acordo entre as partes deve ser formalizado por escrito

OHRP - *Office for Human Research Protections*

IRB - *Institutional Review Board*

DHHS - *Department of Health and Human Services*

FDA - *Food and Drug Administration*

Quadro 12 – Principais características dos Comitês de Revisão Institucionais dos Estados Unidos. (Fonte: elaboração própria a partir de *Code of Federal Regulations* e www.fda.gov, acessado em 05 de maio de 2014).

De acordo com a regulamentação americana, o *Institutional Review Board* (IRB) [Comitê de Revisão Institucional] é a instância que tem a responsabilidade de aprovar, requerer modificações ou reprovar pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos com o propósito de assegurar que as medidas apropriadas sejam tomadas para proteger os direitos e bem-estar dos participantes de uma pesquisa (ESTADOS UNIDOS, 2014b). Nos Estados Unidos existem IRB independentes, ou seja, que não estão vinculados a uma determinada instituição (FDA, 2010) e IRB vinculados diretamente a uma instituição. Existe ainda a possibilidade de utilizar um único IRB para a revisão de estudos multicêntricos, estes são denominados de Central IRB (FDA, 2006; Flynn *et al.*, 2013; ESTADOS UNIDOS, 2014b). Todos os IRB devem ser registrados no OHRP para que possam exercer suas atividades.

4.6.1.2. **Administração de Medicamentos e Alimentos** dos Estados Unidos

O *Food and Drug Administration* [Administração de Medicamentos e Alimentos dos Estados Unidos] é um órgão governamental dos Estados Unidos parte integrante do DHHS. O FDA foi criado em 1906 e é responsável por proteger a saúde pública, assegurando a eficácia, qualidade e segurança dos medicamentos de uso humano, sendo encarregado a autorizar a comercialização desses produtos nos Estados Unidos (Holbe, 2009; Fda, 2013a). Em sua organização, o FDA é dividido em diversos centros, divisões e escritórios. O *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) é o maior dos seis centros e a principal divisão responsável pela aprovação de medicamentos. O CDER avalia todos os novos medicamentos antes que possam ser comercializados nos Estados Unidos e garante que são seguros, eficazes e que os benefícios para saúde são superiores aos riscos associados ao uso do medicamento, sendo o responsável por analisar e aprovar os estudos clínicos envolvendo novos medicamentos (Fda, 2003; Holbe, 2009; Fda, 2013b; Ciociola, Cohen e Kulkarni, 2014) (Figura 7).

As submissões relacionadas à avaliação de estudos clínicos são chamadas de *Investigational New Drug (IND) Application*, e são avaliadas pelo CDER (Robuck e Wurzelmann, 2005; Holbe, 2009; Ciociola, Cohen e Kulkarni, 2014).

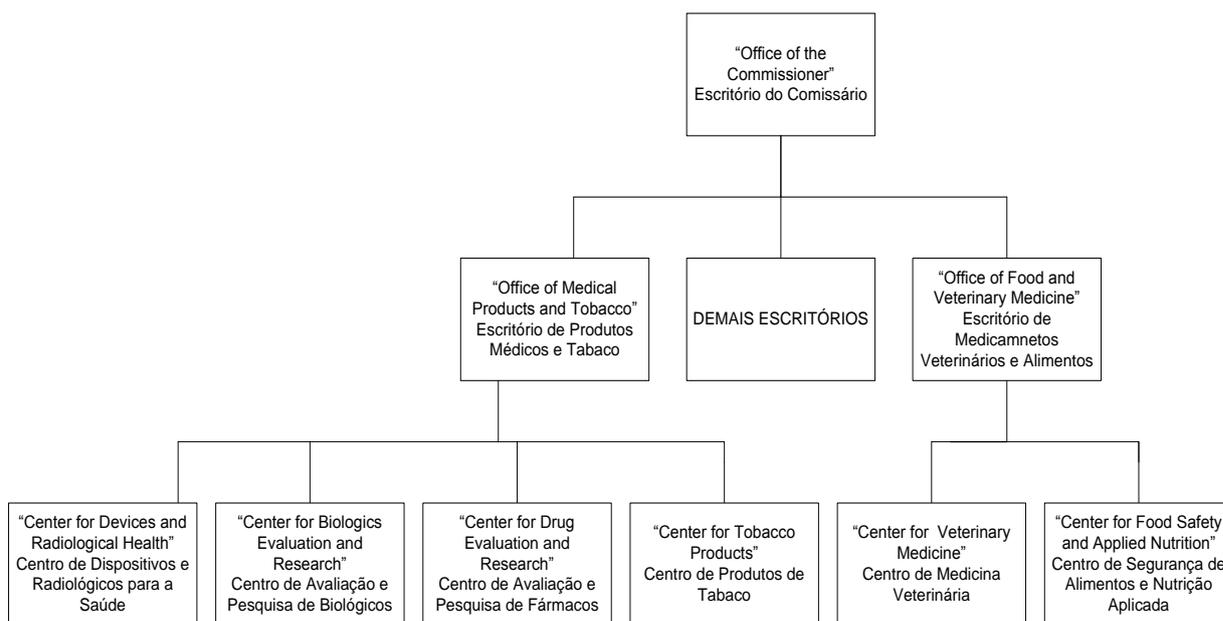


Figura 7 – Organograma resumido do *Food and Drug Administration*, agência reguladora de medicamentos nos Estados Unidos. Os estudos clínicos de medicamentos investigacionais são avaliados pelo *Center of Drug Evaluation and Research* (CDER). (Fonte: adaptado de www.fda.gov, acessado em 10 de junho de 2014).

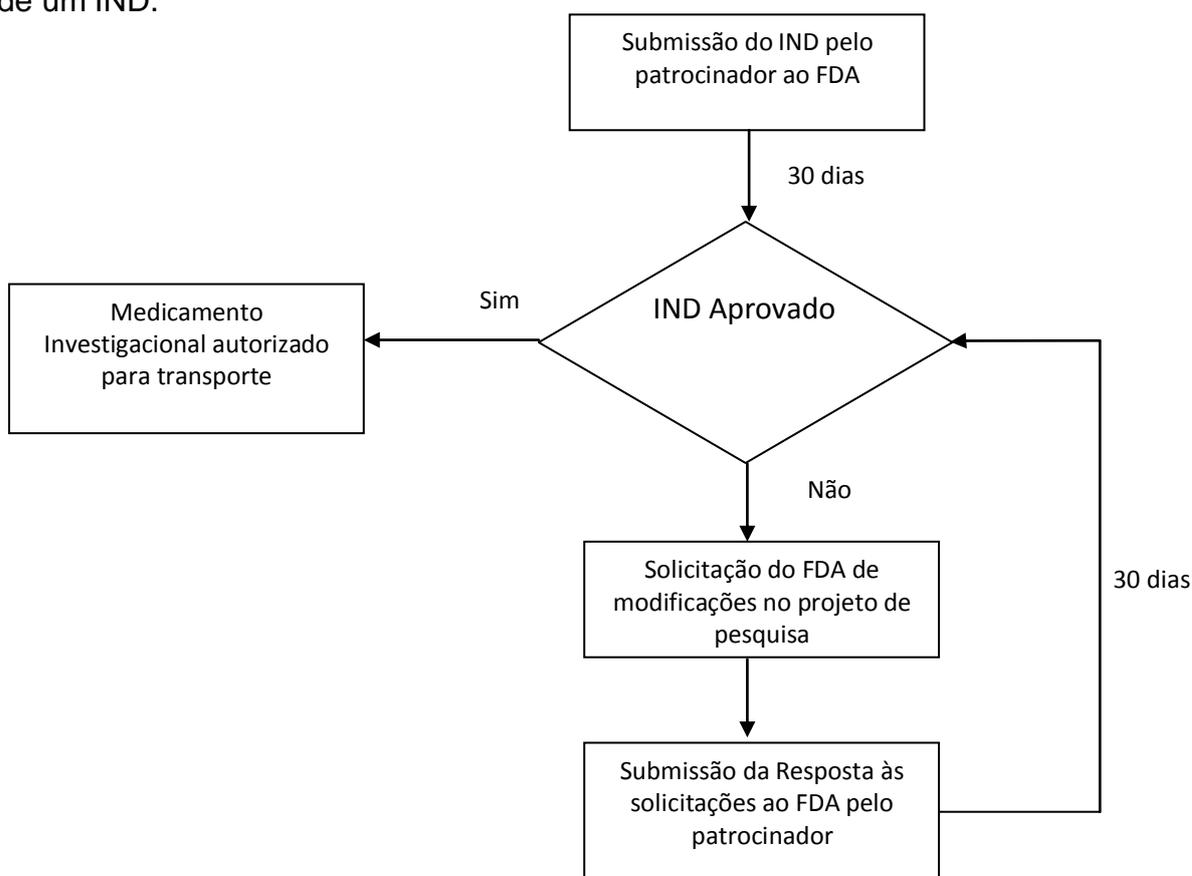
4.6.2. Fluxo regulatório para aprovação de estudos clínicos nos Estados Unidos

No processo regulatório o FDA deve ser notificado pelo patrocinador através do IND de que se deseja realizar um estudo clínico (Holbe, 2009; Ciociola, Cohen e Kulkarni, 2014). A revisão de um IND pelo FDA tem o objetivo de avaliar a validade científica do projeto de pesquisa, garantir que os pacientes não estejam expostos a riscos desnecessários, e para decidir se é adequado realizar os testes em seres humanos. Um ensaios clínico pode começar somente se o FDA não tiver levantado objeções e se o estudo receber a aprovação ética pelo IRB (Ciociola, Cohen e Kulkarni, 2014). A submissão do IND ao FDA pode ser feita eletronicamente através do *Electronic Submissions Gateway* ou em papel (Holbe, 2009; ESTADOS UNIDOS, 2014c).

Existem diferentes tipos e categorias de IND. Para um investigador-patrocinador individual, o IND é categorizado como “*research IND*” (IND não comercial). A outra categoria é o “*commercial IND*”. O FDA categoriza as aplicações como “*commercial*” se o patrocinador é uma entidade corporativa ou uma das instituições do *National Institute of Health* (NIH) ou se estiver claro que o medicamento em estudo tem grande chances de ser eventualmente comercializado.

O NIH é uma agência governamental do DHHS que, além de realizar pesquisa clínica em seus próprios laboratórios, fornece apoio financeiro para pesquisas em universidades, escolas médicas, hospitais e instituições dos Estados Unidos e de outros países (NIH, 2014).

Quanto aos tipos, os IND são classificados em “*investigador IND*”, “*emergency IND*” e “*treatment IND*”. Um “*investigador IND*” é um IND submetido por um investigador, o qual inicia e conduz o estudo. Outro tipo de IND é o “*emergency IND*” que permite que o FDA autorize o uso de um medicamento em estudo em situações de emergência em que não há tempo suficiente para o preenchimento do IND ou para pacientes que não possuem acesso ao medicamento em estudo de acordo com o protocolo. De forma similar, o “*treatment IND*” permite o acesso aos medicamentos que demonstraram resultados promissores em testes clínicos anteriores, a pacientes em situações graves ou de risco de vida (Holbe, 2009; FDA, 2013c). A figura 8 apresenta um fluxograma do processo simplificado de aprovação de um IND.



IND - *Investigational New Drug Application*

FDA - *Food and Drug Administration*

Figura 8 – Processo simplificado para aprovação de ensaios clínicos pelo *Food and Drug Administration*, agência reguladora de medicamentos nos Estados Unidos. (Fonte: elaboração própria a partir de www.fda.gov, acessado em 10 de junho de 2014).

No processo de aprovação de um IND, o patrocinador está autorizado a transportar o medicamento investigacional dentro de 30 dias após a submissão do IND ao FDA, ou antes, ao receber a autorização pelo FDA. Este prazo é mantido caso não ocorra um *clinical hold*, que é uma solicitação feita pelo FDA de que o início de um estudo seja adiado ou pausado, caso esteja em andamento.

É importante ressaltar que além da aprovação pelo FDA, o estudo deverá receber ainda a aprovação ética antes de ser iniciado. Conforme apresentado anteriormente, a aprovação ética é fornecida através da avaliação por um IRB. Em casos de estudos que envolvam apenas um centro participante, o estudo deverá ser submetido apenas ao IRB da respectiva instituição. Quando há instituições envolvidas em estudos multi-institucionais, o FDA e o HHS permitem algumas formas para a realização de uma revisão cooperativa, do inglês *cooperative research*, com o objetivo de se evitar esforços duplicados (OHRP, 2008; FDA, 2011; 2014b; Miossec *et al.*, 2014):

- a) Pode ser celebrado um acordo por escrito de revisão conjunta, no qual as respectivas responsabilidades devem ser bem estabelecidas;
- b) Pode-se confiar na revisão de outro IRB;
- c) Pode-se utilizar um IRB multi-institucional, que revisa e acompanha os projetos de pesquisa de mais de uma instituição em determinada área estabelecida, como uma cidade ou município. Tal IRB é formado por instituições separadas, mas que trabalham de forma cooperativa, e elimina a necessidade de um IRB com estrutura e pessoal próprio (Fda, 2011).
- d) Pode-se utilizar um *Central IRB*. Nesse caso, apenas um IRB é o responsável pela revisão inicial e contínua de um estudo envolvendo mais de uma instituição.

Quando o processo centralizado de revisão é utilizado, deve ser assegurado de forma significativa que os fatores locais de cada instituição sejam levados em consideração. Possíveis mecanismos que asseguram que isso ocorra incluem, dentre outros (Fda, 2006):

- a) Fornecimento por escrito de informações locais relevantes para o *Central IRB* por pessoas físicas ou organizações familiarizadas com a comunidade local, instituição ou pesquisa;

- b) Participação de consultores com experiência relevante ou de membro(s) do IRB da própria instituição nas reuniões do *Central IRB*;
- c) Revisão limitada pelo IRB da instituição com foco nas questões de interesse pela comunidade local.

As atas de reuniões do Central IRB devem documentar o quanto as questões relevantes da comunidade local foram consideradas na revisão (Fda, 2006).

Não há um sistema eletrônico central para a submissão dos estudos aos IRB. Muitos IRB e *Central IRB* disponibilizam o formato de submissão eletrônica, através de portais de submissão específicos.

Alguns dos prazos dos trâmites regulatórios nos Estados Unidos são estabelecidos através de regulamentações, conforme apresentado abaixo (Quadro 13).

Processo	Prazo	Determinado por
Emissão do Parecer pelo IRB	Não estabelecido por regulamentação.	Cada IRB determina o seu prazo
Submissão de resposta ao parecer de pendência do IRB	Não estabelecido por regulamentação.	Cada IRB determina o seu prazo
Emissão do comunicado de aprovação pelo FDA	Assim que o IND é submetido, o patrocinador deve esperar 30 dias corridos para iniciar um estudo clínico.	<i>Code of Federal Regulation</i> Título 21 Parte 312
Submissão de resposta ao <i>clinical hold</i>	Se permanecer em <i>Clinical hold</i> por um ano ou mais, o IND pode ser considerado como inativado pelo FDA.	<i>Code of Federal Regulation</i> Título 21 Parte 312
Relatórios Anuais	Dentro de 60 dias contados a partir da data em que o IND entrou em vigor.	<i>Code of Federal Regulation</i> Título 21 Parte 312

IRB - *Institutional Review Board*

FDA - *Food and Drug Administration*

IND - *Investigational New Drug Application*

Quadro 13 - Prazos estabelecidos para os trâmites regulatórios para a aprovação de projetos de pesquisa envolvendo seres humanos nos Estados Unidos. (Fonte: elaboração própria a partir de www.fda.gov, acessado em 07 de maio de 2014 e *Code of Federal Regulation* Título 21 Parte 312).

O registro dos estudos clínicos conduzidos nos Estados Unidos é requerido por lei. A lei americana "*Section 801 of the Food and Drug Administration*

Amendments Act”, de 27 de setembro de 2007 (FDAAA 801), passou a exigir que estudos clínicos intervencionais conduzidos nos Estados Unidos, envolvendo medicamentos, biológicos e/ou dispositivos iniciados na ou após a data de sua publicação, deveriam ser registrados na base de registro de estudos clínicos mantida pelo NIH, a ClinicalTrials.gov. Estudos iniciados antes de 27 de setembro de 2007 deveriam ser registrados apenas se fossem encerrados após a data de 26 de dezembro de 2007. São isentos de registro no [ClinicalTrilas.gov](http://ClinicalTrials.gov) (NIH, 2013) os seguintes estudos:

- a) Estudos clínicos Fase I;
- b) Pequenos estudos clínicos conduzidos para determinar a viabilidade de um dispositivo ou para testar protótipos de dispositivos em que o desfecho primário do estudo está relacionado com a sua viabilidade e não com resultados relacionados à saúde;
- c) Estudos que não incluem medicamento, biológicos ou dispositivos;
- d) Estudos não-intervencionais (observacionais);
- e) Estudos que estavam em andamento em 27 de setembro de 2007 e alcançaram a data de conclusão antes de 26 de dezembro de 2007.

Além disso, o *Code of Federal Regulations Title 21 Part 50* exige que os TCLEs contendam a informação de que uma descrição do estudo clínico estará disponível no ClinicalTrials.gov, conforme requerido pelas leis dos Estados Unidos. (ESTADOS UNIDOS, 2014a). O prazo máximo para o registro é de até 21 dias após o recrutamento do primeiro paciente no estudo (Nih, 2013).

4.7. Aspectos regulatórios para a aprovação de ensaios clínicos no Reino Unido

O Reino Unido da Grã-Bretanha e Irlanda do Norte é uma monarquia. Seu governo é dirigido pelo Primeiro Ministro, o qual seleciona os demais ministros, e dividido em departamentos que podem abranger todo o Reino Unido ou parte dele. Um desses departamentos é o *Department of Health* [Departamento de Saúde] do Reino Unido (UK, 2014).

Assim como nos demais países mencionados anteriormente, no Reino Unido as pesquisas também precisam receber aprovações éticas e regulatórias antes de serem iniciadas. Sendo o Reino Unido um Estado-Membro da UE, assim como os

demais Estados-Membros, deve seguir diretrizes estipuladas pela mesma. Na UE, deve ser solicitada a autorização para a pesquisa a cada autoridade competente do Estado-Membro onde se deseja conduzi-la (MHRA, 2004). A UE possui uma agência de medicamentos denominada de *European Medicines Agency* (EMA). A Agência possui um papel chave no cumprimento das BPC, trabalhando em cooperação com as autoridades regulatórias dos Estados-Membros para a harmonização e coordenação das atividades relacionadas às boas práticas ao nível da UE. A EMA não aprova estudos clínicos, a aprovação dos estudos é responsabilidade de cada Estado-Membro (EMA, 2014).

O Reino Unido possui um sistema de serviço de saúde que atende os residentes no Reino Unido com financiamento público chamado de *National Health System* (NHS) (HRA, 2014c), vinculado ao Departamento de Saúde do Reino Unido. Muitas pesquisas no Reino Unido são realizadas no sistema NHS, entretanto algumas são realizadas em universidades e institutos de pesquisa, em serviços de cuidados sociais ou no setor privado. Os pesquisadores que desejam conduzir pesquisas no sistema NHS, além de necessitarem da aprovação ética e regulatória, devem obter uma permissão chamada de *R&D approval* ou permissão do NHS, para cada centro de pesquisa. Esta permissão é fornecida por um dos escritórios do NHS P&D (*P&D Offices*), que irá avaliar, entre outros fatores, se existem mecanismos e recursos suficientes para a condução da pesquisa. Eles não realizam uma revisão ética do estudo (Messer e Boothroyd, 2005; NIHR, 2014c).

Com a implantação da Diretiva 2001/20/EC da UE em 01 de maio de 2004, o cumprimento com os princípios de BPC tornou-se um requerimento legal a todos os envolvidos na condução de estudos clínicos com produtos medicinais em investigação na UE. O propósito da Diretiva foi de desenvolver uma abordagem mais harmonizada para a aprovação e condução dos estudos clínicos na UE. Além disso, foi requerido que cada Estado-Membro adotasse e publicasse legislações nacionais a provisões administrativas necessárias para cumprir com a diretiva. Muitas das provisões da diretiva 2001/20/EC já estavam alinhadas com as práticas locais do Reino Unido (MHRA, 2004; Abozguia *et al.*, 2007). A relação das diretivas da UE com as regulamentações do Reino Unido estão apresentadas no quadro abaixo (Quadro 14).

Diretivas da União Europeia	Regulamentações específicas de Pesquisa Clínica do Reino Unido
Diretiva 2001/20/EC do Parlamento Europeu e do Conselho	Regulamentos de Medicamentos para Uso Humanos (Pesquisa Clínica) SI 2004 1031.
Diretiva Europeia de Ensaio Clínicos 2005/28/EC	Emenda aos Regulamentos de Medicamentos para Uso Humanos (Pesquisa Clínica) SI 2006 1928.
Emendas da Regulamentação local	Emenda Nº 2 aos Regulamentos de Medicamentos para Uso Humanos (Pesquisa Clínica) SI 2006 2984.
	Regulamentos de Medicamentos para Uso Humanos (Pesquisa Clínica) e Qualidade & Segurança do Sangue (Emenda) SI 2008 941.
	Regulamentos de Medicamentos para Uso Humanos (alterações diversas) SI 2009 1164.

EC - *European Community*

SI - *Statutory Instrument*

Quadro 14 – Relação entre as diretivas da União Europeia e regulamentações de Pesquisa Clínica do Reino Unido. (Fonte: adaptado de www.ct-toolkit.ac.uk, acessado em 05 de maio de 2014).

A regulamentação britânica define a pesquisa clínica como qualquer pesquisa em seres humanos realizada com o objetivo de: *i*) descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais produto medicamentoso, *ii*) identificar qualquer reação adversa de um ou mais desses produtos, *iii*) estudar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção de um ou mais desses produtos com o objetivo de verificar a sua segurança e eficácia (MHRA, 2004).

4.7.1. Instâncias Éticas e Regulatórias no Reino Unido

4.7.1.1. Comitê de Ética em Pesquisa

Todos os estudos clínicos envolvendo produtos medicinais investigacionais requerem a aprovação por um *Research Ethics Committees* (REC) [Comitês de Ética em Pesquisa]. No Reino Unido existem diversos tipos de Comitês de Ética, conforme apresentado abaixo:

- a) *NHS Research Ethics Committees* (NHS RECs) [Comitê de Ética em Pesquisa do NHS] - *O National Research Ethics Service* (NRES)

coordenada todos os NHS RECs (Marshall, 2011). Uma lista dos NHS RECs no Reino Unido encontra-se disponível na *internet*.

b) *Higher Education Institution Research Ethics Committees* [Comitês de Ética em Pesquisa de Instituições de Nível Superior] - Grande parte das universidades estabeleceram comitês de ética como parte de sua governança interna. Esses comitês de ética não fazem parte dos NHS RECs. Na maioria dos casos, quando a pesquisa atende os critérios de revisão do NHS REC, as universidades não irão requerer a revisão pelo comitê interno. Entretanto, sempre deve ser verificada a política interna de cada universidade (HRA, 2014a);

c) *Gene Therapy Advisory Committee* [Comitê Consultivo de Terapia Gênica] - Estudos Clínicos para terapia gênica devem ser submetidos para revisão ética ao *Gene Therapy Advisory Committee* (MHRA, 2004; HRA, 2014a);

d) *Social Care Research Ethics Committee* [Comitê de Ética em Pesquisa de Assistência Social] - Este Comitê avalia apenas estudos clínicos com propósitos de assistência social envolvendo adultos, de assistência social entre gerações envolvendo adultos e crianças ou famílias e de ciência social envolvendo o NHS. O Comitê não avalia pesquisas envolvendo qualquer tipo de intervenção clínica. Tais pesquisas devem ser avaliadas ainda por um dos NHS RECs (HRA, 2014a);

e) *Ministry of Defence Research Ethics Committee* [Comitê de Ética em Pesquisa do Ministério da Defesa] - Este revisa estudos clínicos com produtos medicinais envolvendo pessoal recrutado para as Forças Armadas do Reino Unido, assim como estudos Fase I em voluntários saudáveis conduzidos pelo Ministério da Defesa ou por empresas por ele contratadas. Esses estudos não necessitam de avaliação ética por outro comitê. (HRA, 2014a).

As principais exigências dos NHS REC estão apresentadas no quadro 15. Os requerimentos para a revisão ética pelos NHS REC estão apresentados no *Governance Arrangements for Research Ethics Committees (GAfREC)* [Disposições de Governança para os Comitês de Ética em Pesquisa], publicado em maio de 2011

pelo Departamento de Saúde do Reino Unido. Neste guia, são apresentados as funções dos NHS REC, sua composição, quais projetos de pesquisas devem ser avaliados por um NHS REC e os requerimentos para a revisão pelo Comitê de Ética (DEPARTMENT OF HEALTH, 2011). Demais comitês de ética, como os de universidades ou outras instituições não envolvidas com o NHS, possuem princípios e requerimentos e exigências compatíveis com as apresentadas pelos NHS REC.

	<i>National Health System Research Ethics Committee</i>
Vínculo	NHS
Subordinação	NRES
Quanto à composição	Consistem de até 18 membros. Destes, 1/3 devem ser profissionais que não sejam profissionais da saúde e nem da área da pesquisa
Quanto à duração do mandato	5 anos (não mais do que 2 mandatos)
Quanto ao arquivo dos documentos da pesquisa	Até três anos após a conclusão da pesquisa, e em caso de estudos não aprovados, até três anos após a data da opinião do comitê
Quanto ao pagamento pela avaliação ética	O NRES deve providenciar o montante necessário para o desempenho das funções dos REC, incluindo gastos com a administração, a limpeza, a manutenção e outros serviços necessários, além de gastos com viagens e outros subsídios
Quanto ao registro do REC	Os NHS REC são acreditados pelo NRES. Renovações são realizadas a cada três anos, ou antes, se necessário
Quanto à indicação de um REC para a análise	O REC a analisar um estudo pode ser indicado pelo pesquisador do estudo, ou pode ser escolhido um REC com data de reunião mais próxima. O agendamento de uma reunião do REC deve ser feito por uma central única telefônica

NHS - *National Health System*

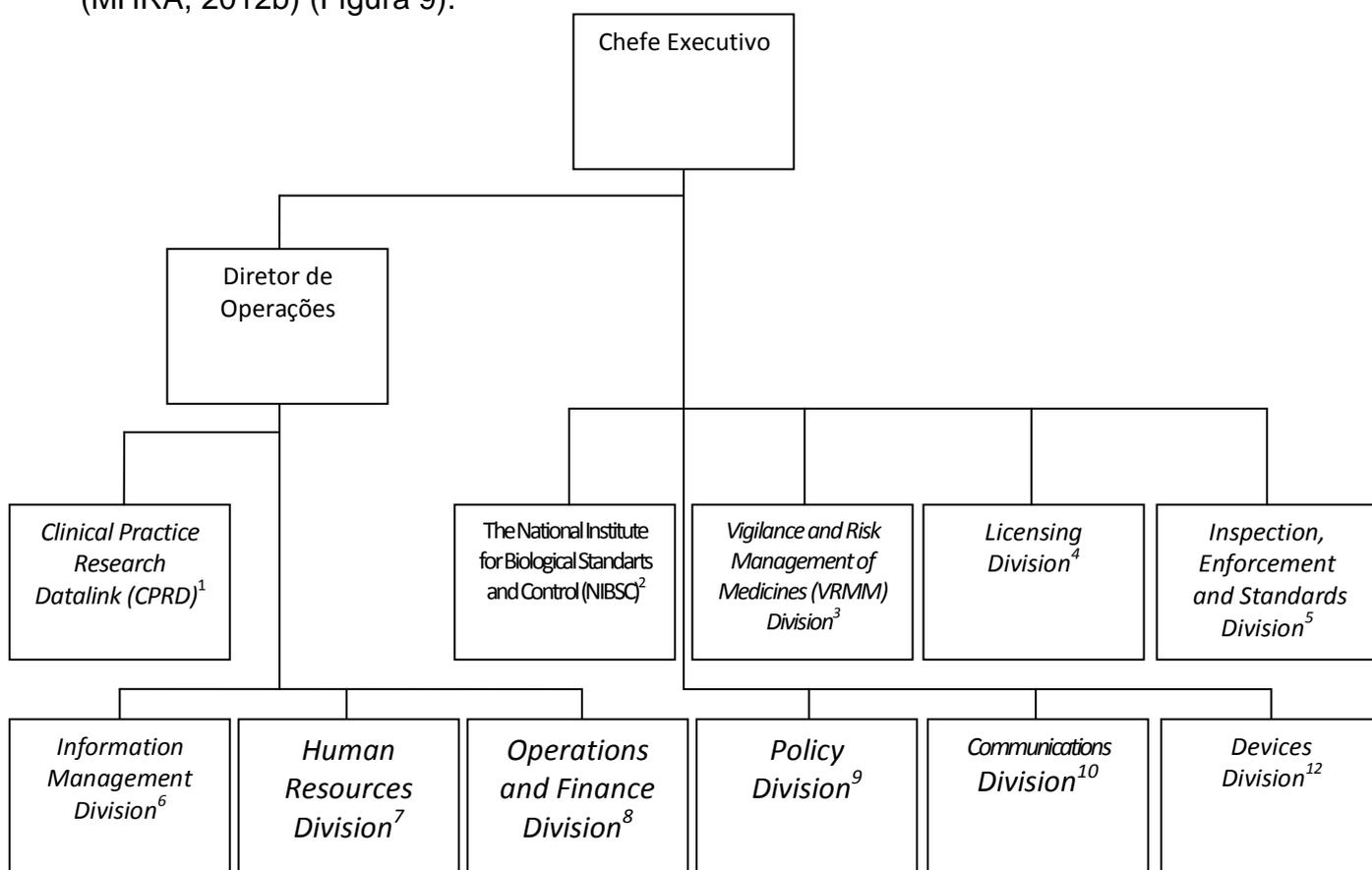
NRES - *National Research Ethics Service*

REC - *Research Ethics Committee*

Quadro 15 – Principais características dos comitês de ética do Reino Unido. (Fonte: elaboração própria a partir de *The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations*, <http://www.hra.nhs.uk>, acessado em 23 de junho de 2014 e *Governance Arrangements for Research Ethics Committees*).

4.7.1.2. Agência Regulatória de Medicamentos e Produtos para o Cuidado da Saúde

A *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) [Agência Regulatória de Medicamentos e Produtos para o Cuidado da Saúde], está vinculada ao Departamento de Saúde do Reino Unido. A MHRA foi criada em 2003, com a fusão da *Medicines Control Agency* [Agência Controladora de Medicamentos] com a *Medical Devices Agency* [Agência de Dispositivos Médicos] (MHRA, 2008). É uma agência do Departamento de Saúde do Reino Unido e é a responsável por regular todos os medicamentos no Reino Unido assegurando que são seguros e eficazes (MHRA, 2014). A MHRA possui nove divisões, sendo a Divisão de Licenciamento, do inglês *Licensing Division* a responsável por avaliar e aprovar estudos clínicos (MHRA, 2012b) (Figura 9).



¹ *Datalink* de Pesquisa e Prática Clínica

² Instituto Nacional de Controle e Padrões Biológicos

³ Divisão de Vigilância e Gestão de Riscos de Medicamentos

⁴ Divisão de Licenciamento

⁵ Divisão de Normas, Inspeção e Fiscalização

⁶ Divisão de Gerenciamento de Informações

⁷ Divisão de Recursos Humanos

⁸ Divisão de Operações e Finanças

⁹ Divisão de Políticas

¹⁰ Divisão de Comunicações

¹¹ Divisão de Dispositivos

Figura 9 - Estrutura Organizacional da *Healthcare Products Regulatory Agency*, agência reguladora de medicamentos no Reino Unido. (Fonte: adaptado de www.mhra.gov.uk, acessado em 11 de junho de 2014).

Conforme apresentado anteriormente, para se iniciar um estudo clínico no Reino Unido é necessário obter as aprovações ética e regulatória e em alguns casos, receber a permissão pelo NHS (Abozguia *et al.*, 2007; Haynes *et al.*, 2010; Snooks *et al.*, 2012; Bollapragada *et al.*, 2014).

A permissão pelo NHS é exigida quando se deseja conduzir uma pesquisa em que o sistema NHS esteja envolvido, ou seja, caso a pesquisa envolva pacientes do sistema NHS, seus tecidos ou informações, ou estudos envolvendo profissionais do sistema NHS (HRA, 2014c), com o objetivo de assegurar que existem mecanismos e recursos suficientes para a condução da pesquisa de forma que atenda aos padrões exigidos pelo *Research Governance Framework* do NHS (NHS, 2005; Thompson e France, 2010). O *Research Governance Framework*, em linhas com as normativas da UE e com normativas internacionais, é um documento que garante que as verificações apropriadas são feitas antes de se iniciar uma pesquisa envolvendo seres humanos, seus órgãos, tecido ou dados (Snooks *et al.*, 2012). Outros fatores que incluem a necessidade da permissão do NHS são: *i*) assegurar que um patrocinador identificado assumiu a responsabilidade pelo estudo, *ii*) que o estudo recebeu a aprovação ética e regulatória, *iii*) que as responsabilidades pelo estudo foram alocadas através de um acordo documentado, *iv*) que antes de iniciar o estudo os arranjos contratuais apropriados estão em vigor e que as regulamentações vigentes são seguidas dentro da organização em que a pesquisa será conduzida (NHS, 2005). A permissão pelo NHS é concedida apenas após a obtenção de todas as outras aprovações requeridas para o estudo (NIHR, 2014c).

As submissões para solicitação da permissão pelo NHS em todos os países constituintes do Reino Unido devem ser feitas utilizando-se o sistema *Integrated Research Application System* (IRAS) [Sistema de Aplicação Integrada de Pesquisa] (Snooks *et al.*, 2012; Nhs, 2014c). O IRAS é um sistema online de submissões lançado em 2009 para solicitar permissões e aprovações para pesquisas nas áreas de saúde e cuidados sociais no Reino Unido de forma simplificada (Thompson e France, 2010; Snooks *et al.*, 2012). Sua principal vantagem é permitir que as informações sobre o projeto sejam inseridas uma única vez evitando a duplicação de informações em formulários diferentes, uma vez que captura todas as informações necessárias em um processo de submissão único (Ng e Weindling, 2009).

O IRAS faz uso de filtros que permitem que os dados recolhidos e compilados sejam os apropriados para o tipo de estudo e assegura conseqüentemente quais permissões e aprovações são requeridas. O filtro é feito através de perguntas sobre o estudo e é o primeiro passo ao iniciar o processo de submissão. Após o filtro, de acordo com as informações fornecidas sobre o estudo, o sistema gera apenas as questões e seções aplicáveis ao estudo e requeridas pelos órgãos que irão revisá-lo. Além disso, o sistema permite que o usuário tenha um maior entendimento dos requerimentos regulatórios e governamentais. Como o sistema funciona de forma integrada, além de ser usado para preparar a permissão pelo NHS, ele também é utilizado para preparar as submissões para os seguintes órgãos revisores (NIHR, 2014b; c; HRA, 2014b):

- a) *Administration of Radioactive Substances Advisory Committee* [Comitê Consultivo de Administração de Substâncias Radioativas];
- b) *Gene Therapy Advisory Committee* [Comitê Consultivo de Terapia Gênica];
- c) *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* [Agência regulatória de Produtos Medicinais e de Cuidados para a Saúde];
- d) *NRES/ NHS / HSC Research Ethics Committees* [Comitês de Ética em Pesquisa HSC/ NRES/ NHS];
- e) *Confidentiality Advisory Group* [Grupo Consultivo de Confidencialidade];
- f) *National Offender Management Service* [Serviço Nacional de Gerenciamento de Infratores];
- g) *Social Care Research Ethics Committee* [Comitê de Ética em Pesquisa de Assistência Social].

Na Inglaterra, existe a possibilidade de solicitar a permissão do NHS para estudos multicêntricos de forma coordenada através do NIHR *Coordinated System for Gaining NHS Permission* (CSP) [Sistema Coordenado para obter a Permissão do NHS] (Brown, 2009). Entretanto, apenas os estudos que fazem parte do *National Institute for Health Research Clinical Research Network Portfolio* podem fazer uso do CSP (Mallick e O'callaghan, 2009). O processo de submissão para solicitar a permissão do NHS para o estudo varia entre os países constituintes do Reino Unido (Thompson e France, 2010) de forma que outros sistemas de aprovação coordenada foram desenvolvidos: O *NISCHR Permissions Co-ordinating Unit* no País de Gales, o

National Research Scotland na Escócia e o *Health and Social Care Trust Research Governance Permission system* na Irlanda do Norte (NIHR, 2014c). Anteriormente era necessário realizar a submissão a cada comitê do NHS para *R&D approval* individualmente, entretanto com o sistema coordenado um centro coordenador é investido da responsabilidade de liderar todas as aprovações num processo único (Thompson e France, 2010).

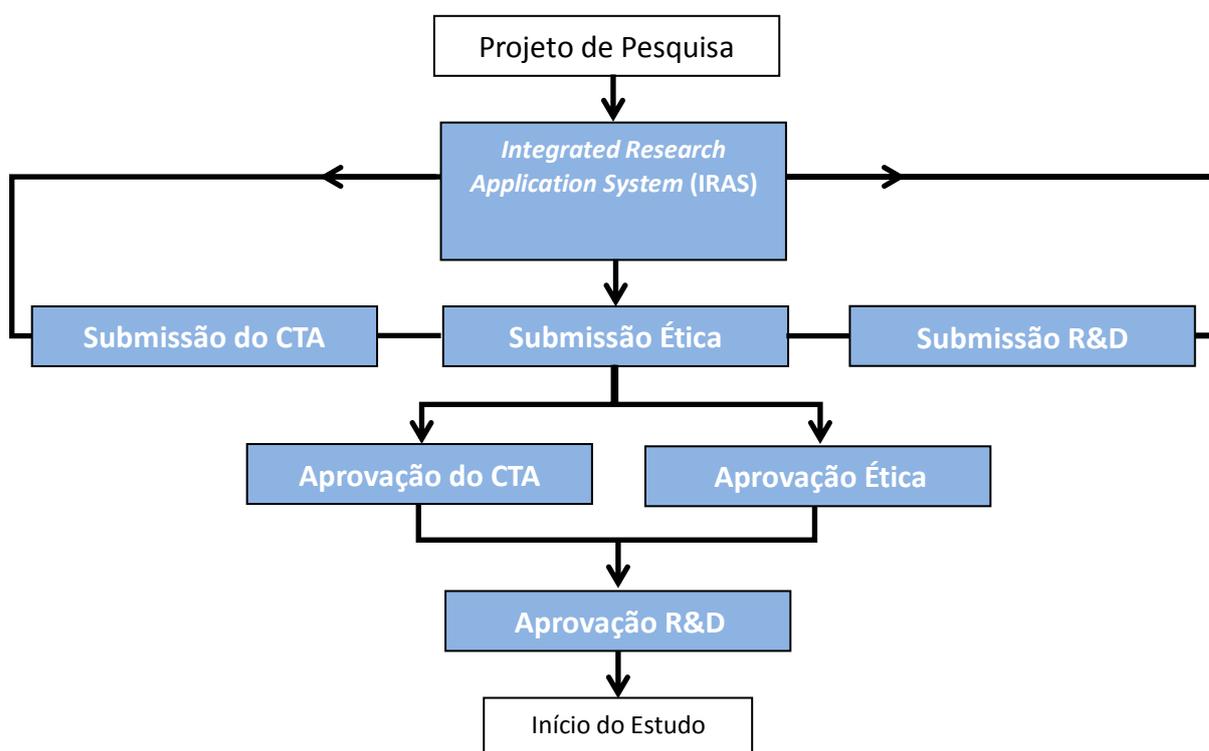
Para a submissão ética do estudo, o IRAS também deve ser utilizado. Como o *dataset* do IRAS coleta as informações do estudo e utiliza essas informações para preencher todos os formulários relevantes para o estudo, a submissão para a permissão do NHS e para a aprovação ética do estudo são feitas simultaneamente. Apenas uma única opinião ética será emitida para o projeto de pesquisa, independente do número de centros de pesquisa onde a pesquisa será conduzida. Um REC principal (*Main REC*) será o responsável por todos os aspectos de revisão ética (HRA, 2014b).

A aprovação de um estudo clínico pelo MHRA é chamada de *Clinical Trial Authorisation* (CTA). Antes de submeter o dossiê do estudo ao MHRA é necessário que o estudo seja registrado no *European Clinical Trials Database* (EudraCT) [Base de Dados Europeia de Ensaio Clínicos] (NIHR, 2014a). O EudraCT é uma base de dados de estudos clínicos de produtos medicinais investigacionais da UE. Cada estudo possui um número EudraCT único. A base de dados é utilizada para fornecer informações para a publicação dos estudos no *EU Clinical Trial Register* [Registro de Ensaio Clínicos da União Europeia], que é um registro de estudos clínicos da União Europeia aceito pela OMS (OMS, 2013). A submissão para solicitar o CTA pode ser preparada através do IRAS ou através do EudraCT (MHRA, 2013a; NIHR, 2014a).

O portal eletrônico de submissões do MHRA não está disponível para submissões de estudos clínicos (MHRA, 2013a). Em uma primeira etapa, o MHRA faz uma validação do dossiê recebido. Eles podem solicitar alguns documentos ou informações pendentes. Após a validação do dossiê, inicia-se a avaliação do estudo e uma comunicação é enviada ao patrocinador informando que o processo foi iniciado. O MHRA solicita que, caso o patrocinador não tenha recebido uma comunicação dentro de 10 dias após o envio do dossiê, entre em contato com o MHRA por email (MHRA, 2013a). Após a validação, o prazo para o CTA é de 30 dias, contados a partir da data de validação do dossiê (MHRA, 2012a; 2013b). O

processo geral de aprovação de um estudo clínico no Reino Unido é apresentado na figura 10.

Desde setembro de 2013 o registro de ensaios clínicos em uma base de dados pública passou a ser uma condição para a aprovação ética no Reino Unido. Além do *EU Clinical Trials Register* da União Europeia, são aceitos para registro o *ClinicalTrials.gov* e o *International Standard Randomised Controlled Trials Number (ISRCTN) Register*, que também é um registro primário da OMS (OMS, 2013; HRA, 2014d).



CTA - *Clinical Trial Application*

Figura 10 – Processo geral para a aprovação de estudos clínicos envolvendo produtos medicinais investigacionais no Reino Unido. (Fonte: elaboração própria a partir de <http://www.ct-toolkit.ac.uk/routemap>, acessado em 15 de junho de 2014).

Os principais prazos estabelecidos por regulamentação para os trâmites regulatórios para a aprovação de projetos de pesquisa de novos medicamentos envolvendo seres humanos no Reino Unido estão apresentados no quadro 16.

Processo	Prazo
Emissão do Parecer pelo REC	60 dias
Solicitação pelo investigador de reconsideração da não aprovação pelo REC	90 dias
Emissão da nota por escrito pelo MHRA em relação a aprovação ou não do CTA	30 dias
Resposta do Patrocinador quanto à nota por escrito de não aprovação ou de aprovação com pendências do CTA	14 dias (ou mais, se permitido pela MHRA)
Resposta da MHRA em relação à resposta do patrocinador	60 dias (contados a partir do recebimento da resposta).
Relatórios Anuais	Dentro de 60 dias contados a partir da data em que o IND entrou em vigor.
Notificação de Conclusão do Estudo ao MHRA e REC	Dentro de 90 dias após a conclusão do estudo

REC - *Research Ethics Committee*

MHRA - *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*

CTA - *Clinical Trial Application*

Quadro 16 - Prazos estabelecidos para os trâmites regulatórios para a aprovação de projetos de pesquisa de novos medicamentos envolvendo seres humanos no Reino Unido. (Fonte: elaboração própria a partir de MHRA 2012, 2013).

4.8. Aspectos regulatórios para a aprovação de ensaios clínicos no Japão

A lei que rege as atividades farmacêuticas para ensaios clínicos com o objetivo de obtenção de dados para comercialização (ensaios clínicos comerciais) de um medicamento no Japão é a *Pharmaceutical Affairs Law* (PAL). As regulamentações relacionadas à pesquisa clínica, na forma de ordenanças ministeriais e notificações, são promulgadas pelo Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar do Japão, do inglês *Ministry of Health, Labour and Welfare* (MHLW), tomando-se como base a LAL. Além disso, o processo de requisição de ensaios clínicos comerciais (em japonês denominados “*Shiken*”¹), às autoridades regulatórias, devem seguir os padrões específicos de Boas Práticas Clínicas do Japão (do inglês, *Japanese Good Clinical Practice*, J-GCP), que em linhas gerais, estão harmonizados com o padrão internacional de Boas Práticas Clínicas, o GCP/ICH (Kawakami e Yamane, 2007; Chiu, 2013; OMS, 2014). Os demais ensaios clínicos (não-“*Shiken*”), aqueles que são realizados sem a intenção de registro para comercialização, seguem outros guias de ensaios clínicos do Japão (OMS, 2014).

¹ Shiken significa prova, teste, exame. No contexto deste trabalho trata-se do processo de requisição de testes clínicos, às autoridades regulatórias, para se obter a aprovação dos medicamentos

Importante ressaltar que a lei japonesa requer que para solicitar a comercialização de um medicamento no país, devem ser fornecidos dados sobre a farmacocinética, eficácia e segurança do medicamento em cidadãos japoneses (Chiu, 2013).

O Japão é uma monarquia constitucional e o MHLW faz parte do Poder Executivo e é o órgão responsável pela organização e elaboração de políticas públicas voltadas para a promoção, prevenção e assistência à saúde dos brasileiros. A *Pharmaceutical and Medical Devices Agency* (PMDA) é uma agência independente que trabalha em conjunto com o MHLW. Tanto o MHLW quanto a PMDA possuem funções importantes na aprovação de ensaios clínicos no Japão, conforme apresentado adiante.

4.8.1. Instâncias Éticas e Regulatórias no Japão

4.8.1.1. Comitês de revisão de ensaios clínicos

No Japão existem dois tipos de comitês. Os comitês de ética que revisam e acompanham os ensaios clínicos comerciais, chamados de *shiken-shinsa-iinkai* (comitê de revisão de ensaios clínicos), e os comitês que revisam protocolos de pesquisadores afiliados à instituição, chamados de *rinri-iinkai* (comitê de ética). Os comitês *shiken-shinsa-iinkai* de revisão de ensaios clínicos comerciais são regulados pelo MHLW e funcionam de acordo com a *Pharmaceutical Law* e com as J-GCP, por esse motivo, sua estrutura e gestão são estritamente reguladas. Os hospitais e as universidades envolvidas com ensaios clínicos de produtos farmacêuticos são, portanto, exigidos pela GCP a manter um comitê de revisão de ensaios clínicos. Por outro lado, os comitês de ética *rinri-iinkai*, não estão envolvidos com ensaios clínicos para produtos comerciais e não são regulados pelo MHLW (Slingsby, Nagao e Akabayashi, 2004; Akabayashi *et al.*, 2007).

Uma emenda ao J-GCP de 2012 passou a permitir que o diretor da instituição onde a pesquisa será conduzida selecione um comitê de ética para revisão do estudo clínico dentro ou fora da instituição (JPMA, 2013).

4.8.1.2. Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-estar e Agência de Dispositivos Médicos e Farmacêuticos

O MHLW foi estabelecido através de uma junção do Ministério da Saúde e do Ministério do Trabalho em 06 de janeiro de 2001, como parte de um programa de reorganização dos ministérios do governo japonês. O MHLW possui 11 divisões, e uma delas, o *Pharmaceutical and Food Safety Bureau* (PFSB) [Escritório de Segurança de Alimentos e Produtos Farmacêuticos], é a responsável pelas atividades relacionadas aos estudos clínicos (JPMA, 2013). O MHLW é responsável pela elaboração das regulamentações relacionadas aos produtos farmacêuticos no Japão e pela aprovação de medicamentos para comercialização (Ishida e Kurusu, 2009; JPMA, 2013).

A avaliação de um projeto de pesquisa é realizada pela PMDA. A PMDA foi criada em 01 abril de 2004 com a fusão do *Organization for Pharmaceutical Safety and Research* com *Pharmaceuticals and Medical Devices Evaluation Center* e parte do *Medical Devices Center*. Entre suas funções, fornece consultorias concernentes à pesquisa clínica de novos medicamentos e dispositivos médicos, realiza revisões para aprovações desde no estágio pré-clínico até o estágio pós-aprovação. A PMDA é também responsável por conduzir inspeções de BPC nos centros de pesquisa. Em sua estrutura está dividida em 24 escritórios e dois grupos (PMDA, 2013-2014).

4.8.2. Fluxo para aprovação de estudos clínicos no Japão

Antes de iniciar um estudo clínico no Japão é necessário submeter uma Notificação de Ensaio Clínico (do Inglês *Clinical Trial Notification*, CTN) ao PMDA. Antes de realizar a notificação é possível que o patrocinador solicite uma consultoria do PMDA. Dentre os serviços de consultoria inclui a verificação se o estudo cumpre com os requerimentos para submissão regulatória, levando-se também em consideração aspectos científicos e éticos (Chiu, 2013; PMDA, 2013-2014). A consultoria é opcional, entretanto o serviço pode ser cobrado e dependendo da complexidade da consultoria pode chegar a 70.000 dólares, além de gastos adicionais com transporte, intérpretes e consultores, se necessário (Chiu, 2013).

Os documentos para a submissão devem ser encaminhados ao PMDA no formato eletrônico. Se dentro de 30 dias o patrocinador não receber nenhuma pendência do PMDA, a pesquisa pode começar, desde que tenha-se obtido as aprovações éticas (Chiu, 2013; JPMA, 2013).

São estipulados prazos para as notificações a PMDA das mudanças ocorridas ao longo do estudo de acordo com o tipo de alteração, conforme apresentado no quadro 17.

Alteração	Prazo para Notificação
Exclusão de instituição participante	Dentro de aproximadamente seis meses após a ocorrência da alteração
Adição ou exclusão de subinvestigador	
Alteração na equipe do centro de pesquisa	
Alterações na quantidade de medicamento investigacional a ser disponibilizado aos centros de pesquisa	
Alteração no número de participantes previsto para o estudo	
Alteração da pessoa responsável pela condução e gerenciamento do estudo na instituição	
Alterações no nome da instituição participante, ou do departamento	
Mudança de endereço e/ou telefone da instituição participante	
Alterações no cronograma do estudo	
Demais alterações	Antes da ocorrência da alteração

Quadro 17 – Prazos estabelecidos para notificação das alterações de um ensaios clínico ao *Pharmaceutical and Medical Devices Agency* no Japão. (Fonte: Ishida e Kurusu, 2009).

Quanto à base de dados de registros de estudos clínicos, o Japão possui as seguintes, sendo todas consideradas registros primários da OMS (OMS, 2013; 2014):

- a) *University Hospital Medical Information Network*: geralmente para registro de ensaios clínicos não-“*Shicken*”;
- b) *Japan Medical Association - Center for Clinical Trials* geralmente para registro de ensaios clínicos “*Shicken*” patrocinados por indústrias;

- c) *Japan Pharmaceutical Information Center - Clinical Trials Information*: geralmente para registro de ensaios clínicos “*Shicken*” patrocinados por pesquisadores.

Existe um portal único japonês para realizar a busca simples dos ensaios clínicos registrados em qualquer uma das três bases de estudos.

Devido à dificuldade do idioma japonês a coleta de maiores informações específicas sobre as características dos comitês de ética e sobre o fluxo para a aprovação de estudos clínicos de novos medicamentos no Japão foi restrita.

4.9. **Quadros comparativos das características de cada país**

Como facilitador para a visualização das principais diferenças entre as características dos comitês de ética em pesquisa, das autoridades regulatórias, das bases de registros de ensaios clínicos e do tempo para a aprovação de ensaios clínicos de cada país do escopo deste trabalho, são apresentados quadros comparativos nos apêndices A a D (Apêndices A-D, f. 123-128).

5. DISCUSSÃO

Podemos observar que a realização de experimentos em seres humanos busca obter respostas às perguntas científicas a fim de se produzir um conhecimento que possa beneficiar futuros pacientes, melhorando assim a prática médica (Miller e Rosenstein, 2003; Lima *et al.*, 2003). Os termos pesquisa clínica e ensaio clínico são geralmente usados de forma ambígua, no entanto, os principais e mais completos textos sobre o tema procuram diferenciar os dois termos através de definições mais rigorosas (Lima *et al.*, 2003), o que poderia ser aplicado nas definições apresentadas nas regulamentações nacionais e internacionais.

O controle ético acerca da produção de conhecimentos através de experimentos em seres humanos não era usual até o final da segunda guerra mundial. Desde então surgiu a imprescindibilidade de regular a pesquisa em seres humanos, sendo o pressuposto da existência de regulamentação da pesquisa clínica a inviolabilidade dos direitos humanos (Nogueira e Da Silva, 2012). As legislações universais foram aprimoradas e adaptadas ao avanço da tecnologia e do método científico, sem abandonar suas premissas de proteção ao indivíduo (Gomes *et al.*, 2012). Com o decorrer do tempo, a pesquisa clínica passou a tomar um âmbito global. Companhias farmacêuticas e de dispositivos médicos adotaram a globalização como uma componente central nos seus modelos de negócio, especialmente no ramo da pesquisa clínica (Glickman *et al.*, 2009). O processo de globalização é atrativo para a indústria uma vez que surge como uma possibilidade de reduzir consideravelmente os custos e o tempo para o recrutamento de participantes para a pesquisa. No entanto, leva a implicações que incluem a dificuldade de tirar conclusões científicas válidas com dados obtidos a partir populações com etnias e culturas diversas. Além disso, alguns autores mencionam sobre preocupações relacionadas às questões éticas, que incluem, por exemplo, a integridade do processo de obtenção do termo de consentimento e a transparência da pesquisa clínica (Thiers, Sinskey e Berndt, 2008). Os países emergentes possuem seus próprios sistemas de revisão ética de pesquisas, com documentos coerentes em relação aos contextos locais e embasados, em códigos internacionalmente aceitos, por esse motivo, a preocupação quanto à questão ética não deve mais ser associada à maioria dos países em desenvolvimento.

Alguns autores consideram que a maioria dos estudos clínicos patrocinados por indústrias multinacionais não reflete as características e a epidemiologia dos países em desenvolvimento e que há uma limitação quanto à possibilidade dos pesquisadores nacionais fazerem alterações significativas no projeto. Ao mesmo tempo, outros autores sugerem que a chamada globalização da pesquisa clínica oferece oportunidades de treinamento e capacitação aos centros de pesquisa, bem como fornecimento de novas opções terapêuticas aos pacientes, que geralmente considerados padrão atual de tratamento daquela condição clínica (Thiers, Sinskey e Berndt, 2008; Glickman *et al.*, 2009; Dainesi e Goldbaum, 2012).

O ambiente ético e regulatório brasileiro, por estar alinhado com as normas internacionais, por ser bem controlado e experiente, e por ter as suas normas continuamente revistas, em consonância com as mudanças no panorama mundial e de necessidades locais, é considerado exemplar em termos de adequação e qualidade, mantendo-se atualizado aos padrões e tecnologias mais recentes. Além disso, o Brasil possui pesquisadores com elevado nível de competência em pesquisa clínica, muitos considerados formadores de opinião. Uma vez que a regulamentação está atualmente bem estabelecida, o maior impedimento para a realização de estudos clínicos patrocinados por indústrias farmacêuticas não está nas questões éticas, mas sim o tempo necessário para aprovação de protocolos e inclusão do primeiro paciente em relação a outros países (Gomes *et al.*, 2012).

De acordo com Rizzo e Camargo (2013), as autoridades brasileiras estão colocando o país em uma posição que logo não será mais possível realizar pesquisas clínicas no Brasil. A significativa limitação para conduzir estudos clínicos no país, principalmente quando há participação internacional, deixa o Brasil fora da comunidade das ciências médicas. O resultado final é que os pacientes brasileiros ficam sem a chance de ter acesso a um medicamento que poderia salvar ou modificar sua vida (Rizzo *et al.*, 2013). A indústria farmacêutica afirma que diversos estudos não são iniciados no Brasil devido ao tempo para a aprovação dos mesmos pelas instâncias éticas e regulatórias. Um levantamento apresentado pela Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma) em 2014 afirma que 112 estudos submetidos ao sistema CEP/CONEP foram cancelados em 2013 porque a aprovação por tais órgãos não ocorreu a tempo de iniciá-los (Carvalho, 2014; Garcia, 2014). Uma medida que foi anteriormente tomada pela ANVISA foi a aprovação da RDC Nº 36, de 27 de junho de 2012 que adota um processo

simplificado de análise para os pedidos de aprovação de pesquisas clínicas quando a pesquisa indicada no pedido de anuência já houver sido avaliada e aprovada nos Estados Unidos, na Europa, no Japão, na Austrália ou no Canadá, ou quando a pesquisa clínica a ser avaliada pela ANVISA haja iniciado recrutamento de sujeitos de pesquisa em outro país participante do estudo, sendo que este processo não se aplica às análises de pesquisas clínicas com vacinas e antirretrovirais (BRASIL, 2012b). A estimativa era de que o processo simplificado reduzisse pela metade o tempo que a ANVISA levava para autorizar os estudos, ou seja, que o prazo médio de seis meses fosse reduzido para 90 dias (ANVISA, 2012). No entanto, não existem dados comprovando que esse prazo foi alcançado.

A Aliança Pesquisa Clínica, uma organização não governamental criada em abril de 2014, formada por pesquisadores, associações de pacientes, associações de profissionais de pesquisa clínica e organizações responsáveis pela condução de projetos de pesquisa clínica no país e integrantes de Comitês de Ética em Pesquisa, afirma que o tempo para iniciar um estudo no Brasil, após obter todas as aprovações necessárias, seria ainda de 12 – 15 meses (Leal, 2014). O governo brasileiro alega que o prazo atual é de 118 dias (Carvalho, 2014). A recente criação da Aliança Pesquisa Clínica, demonstra a necessidade de mudar o cenário atual da pesquisa vindo de encontro aos anseios da sociedade e dos cidadãos. A Aliança tem como proposta inicial ampliar a conscientização para a importância da Pesquisa Clínica e assim sensibilizar as autoridades competentes, no sentido de melhorar o diálogo e reduzir os prazos de avaliação, por meio da racionalização do processo e da descentralização do sistema de avaliação, com a expectativa de que seja elaborado um Projeto de Lei que regulamente a Pesquisa Clínica no Brasil (SBEM, 2014).

Um avanço recente significativo para o país foi a implantação da Plataforma Brasil em 2012 que teve como objetivo tornar mais transparente e ágil o sistema de pesquisas clínicas com seres humanos. Este sistema permite a apresentação de documentos em meio digital, propiciando à sociedade o acesso aos dados públicos de todas as pesquisas aprovadas. Pela *Internet* é possível a todos os envolvidos o acesso, por meio de um ambiente compartilhado, às informações em conjunto, diminuindo de forma significativa o tempo de trâmite dos projetos em todo o sistema CEP/CONEP (Loretto, 2012). Entretanto, uma pesquisa realizada pela Sociedade Brasileira dos Profissionais em Pesquisa Clínica (SBPPC), no período de junho a setembro de 2012, envolvendo mais de 700 participantes, aponta que a Plataforma

não correspondeu com o esperado, demonstrando o nível de insatisfação dos usuários. Para 62% das pessoas que participaram da pesquisa realizada pela SBPPC, a Plataforma Brasil não foi considerada útil e não contribuiu para agilizar o processo em seu Centro de Pesquisa. Além disso, 71% dos participantes não a consideraram de fácil entendimento e manuseio. Não existem dados mais atuais sobre se o funcionamento da Plataforma está atendendo às necessidades do ambiente de pesquisa em seres humanos no Brasil (Tutumi, 2013).

O sistema on-line de submissões utilizado na Inglaterra, o IRAS, funciona de forma integrada, permitindo que as informações do estudo sejam inseridas uma única vez e preparando tanto as submissões para as instâncias éticas quanto para as regulatórias (Ng e Weindling, 2009) e possui interfaces ainda com a base de dados de estudos clínicos, o EudraCT. Dessa forma, ao aplicar tais ferramentas para a Plataforma Brasil podemos sugerir que o sistema possua interfaces com a ANVISA e com o ReBEC, permitindo que as informações inseridas no sistema que são utilizadas para o trâmite ético fossem utilizadas ainda para o trâmite regulatório e para o de registro do estudo no ReBEC. Assim, as informações seriam preenchidas apenas uma única vez, diminuindo o tempo necessário para a elaboração de dossiês e preenchimento de formulários manuais (tal como os formulários para o dossiê da ANVISA) e eletrônicos (tal como o formulário eletrônico para registro do estudo no ReBEC).

Ações vêm sendo tomadas por pacientes, profissionais da saúde e indústrias farmacêuticas no Brasil com o objetivo de encontrar formas para solucionar essa questão. Por exemplo, a partir de uma iniciativa de um paciente brasileiro com câncer de pulmão foi realizada uma audiência pública pela Comissão de Assuntos Sociais (CAS) no Senado no dia 18 de março de 2014, requerida por um senadora, para discutir o sistema de regulação de pesquisas clínicas no Brasil, contando com a participação de investigadores, grupos de pacientes, e representante da ANVISA, da CONEP, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), da Associação Médica Brasileira e da Interfarma. Na audiência, foi proposta a criação de um grupo de trabalho para tratar dos desafios da pesquisa clínica no Brasil, com um prazo de 60 dias para conclusão. Até o momento membros da Aliança Pesquisa Clínica e Ministério da Saúde ainda não entraram em acordo sobre o sistema a ser adotado para autorizar pesquisas clínicas no Brasil.

Neste cenário de necessidade imediata de realizar alterações na legislação brasileira relacionada à pesquisa clínica, ao analisarmos as legislações e os processos de aprovação de estudos clínicos em outros países, podemos apresentar sugestões que seriam aplicáveis ao sistema regulatório brasileiro. No Brasil, não existe um prazo estabelecido para a emissão de uma resposta da agência regulatória (ANVISA) sobre a aprovação ou não do projeto de pesquisa, que leva em torno de seis meses para ocorrer, derivado principalmente da falta de capacidade de processamento operacional (Gomes *et al.*, 2012). Nos Estados Unidos e no Japão, por exemplo, se dentro de 30 dias a agência não emitir um comunicado, o estudo poderá ser iniciado. Essa medida poderia ser aplicada ao Brasil. A ANVISA já apresentou uma proposta de estabelecer um prazo de 90 dias corridos para a análise técnica de um projeto de pesquisa pela agência. Caso a agência não se manifeste dentro desse prazo, a pesquisa estaria liberada para iniciar, desde que obtivesse as liberações dos conselhos de ética. Entretanto a proposta não se aplicaria às pesquisas feitas integralmente no país, uma vez que seriam aprovadas apenas pela agência regulatória brasileira e não por agências de outros países, às pesquisas de medicamentos biológicos (como vacinas) e pesquisas em fases clínicas iniciais (fases 1 e 2). Uma consulta pública sobre essa proposta deverá ser lançada ainda em 2014 (Nublat, 2014).

Uma das críticas recorrentes de empresas farmacêuticas, ORPCs, hospitais e médicos está relacionada com a redundância na avaliação de estudos enquadrados que são avaliados tanto pelos CEP quanto pela CONEP. Acredita-se que o formato de aprovação envolvendo duas instâncias para a aprovação ética apenas amplia os prazos de tramitação. O questionamento principal está na forma de atuação da CONEP no processo de aprovação. Alguns atores sugerem que sua participação deveria ser mais consultiva e fiscalizadora e menos deliberativa, havendo uma maior participação ao longo do andamento dos estudos para assegurar o cumprimento das normas éticas no seu decorrer (Gomes *et al.*, 2012). Como exemplo, temos a atuação do OHRP nos Estados Unidos e o CCE em CABA na Argentina. Dentro do trâmite atual centralizado em que a CONEP avalia determinadas pesquisas, um fator que poderia diminuir o tempo total do fluxo seria eximir a necessidade de aguardar a aprovação pela CONEP para que os CEP das demais instituições analisem o projeto de pesquisa, desde que o projeto inicie apenas após todas as aprovações cabíveis. Para que esse processo fosse aplicado, tal alteração deveria ser feita tanto na

regulamentação quanto no Sistema Plataforma Brasil, uma vez que o estudo é replicado para todos os demais centros envolvidos apenas após a aprovação do centro coordenador (e da CONEP, caso aplicável) (Plataforma Brasil, 2014b). Em relação à regulamentação, a Resolução do CNS N° 346 de 13 de janeiro de 2005 (Resolução CNS N° 346/05), sobre a tramitação de estudos multicêntricos, no seu artigo 3, informa que:

O protocolo de pesquisa aprovado pela CONEP deve ser apresentado pelos respectivos pesquisadores aos CEP dos demais centros, que deverão exigir que o pesquisador anexe declaração de que o protocolo é idêntico ao apresentado ao primeiro centro (BRASIL, 2005).

De acordo com a regulamentação há a necessidade de aguardar a aprovação pela CONEP para que os demais CEP analisem o estudo, inclusive em relação às questões locais. Além da proposta de alterar essa questão apresentada na Resolução CNS N° 346/05, outro fator a ser analisado é quanto à apresentação de uma declaração informando que o protocolo é idêntico ao apresentado ao primeiro centro, entretanto, o dossiê apresentado ao centro coordenador é semelhante ao apresentado aos demais centros e não idêntico, uma vez que existem alterações relacionadas às peculiaridades locais, tais como informações de contato no TCLE e declarações do centro de pesquisa.

Em relação aos comitês de ética em pesquisa, alguns países disponibilizam na *internet* uma lista de comitês registrados e acreditados no país, tal como os Estados Unidos e a Argentina, permitindo que qualquer pessoa possa consultar o *status* do comitê. Essa ferramenta poderia ser aplicada ao Brasil. Além disso, no Brasil, a Resolução CNS N° 370, de 8 de março de 2007, sobre o registro de CEP na CONEP, estipula um prazo para a que o CEP solicite a sua renovação frente a CONEP (60 dias antes até 60 dias após o vencimento). Entretanto não há um prazo estabelecido para que a CONEP dê um retorno sobre a aprovação da renovação. Assim, é possível que em algumas situações, os CEP continuem funcionando sem que estejam com um registro ativo.

Para fornecer uma maior autonomia aos comitês de ética, deve ser levada em consideração a diversidade da qualidade de avaliação dos comitês de ética (Gomes *et al.*, 2012). Nesse caso, o papel de treinamento fornecido pela CONEP aos CEP deve ser efetivo. Segundo o atual diretor da CONEP, Jorge Venâncio, a CONEP apresenta como proposta de melhoria a descentralização da CONEP através do

treinamento de 15 comitês de ética em pesquisa clínica para serem ajustados de forma que recebam as demandas descentralizadas (Carvalho, 2014).

Um processo que o país poderia aplicar seria a revisão ética cooperativa, tomando como exemplo os Estados Unidos, em que apenas um CEP, o CEP central, seria o responsável pela revisão inicial e contínua de um estudo envolvendo mais de uma instituição, assegurando de forma significativa que os fatores locais de cada instituição são levados em consideração. Para tal, os CEP poderiam enviar por escrito ao CEP Central informações locais que devem ser levadas em consideração, membros de cada CEP poderiam participar da reunião do CEP Central, apresentando as peculiaridades locais, e caso necessário, poder-se-ia limitar a revisão pelos demais CEP ao nível de questões de interesse locais, tal como é feito no Chile.

A experiência maior dos centros de pesquisa clínica do Brasil é uma consequência da necessidade de atender à demanda de multinacionais farmacêuticas. Assim, a capacitação nacional é alta na realização de ensaios na fase III e razoável nas fases II e IV, ainda é incipiente na fase I, na qual existem poucos centros com experiência (Quental, 2006). O investimento na pesquisa clínica nacional é uma estratégia importante de P&D nas indústrias farmacêuticas nacionais. A capacitação dos profissionais desta área, principalmente na elaboração do protocolo de todas as quatro fases do estudo clínico, permitirá que pesquisas direcionadas às doenças que acometem a população, e que não são de interesse de investimento das multinacionais, sejam priorizadas (Barros e Rau, 2012). Uma forma de permitir a capacitação e o fortalecimento da P&D no Brasil seria destinar um montante do orçamento de um estudo clínico patrocinado por indústrias farmacêuticas multinacionais ou de estudos que não sejam de áreas prioritárias, de acordo com as políticas de saúde pública, às pesquisas que não são patrocinadas por indústrias e que são consideradas prioritárias. Esse procedimento já é exigido em CABA, na Argentina e está regulamentado através de um decreto.

É correto afirmar que os gargalos para a aprovação de estudos clínicos não estão limitados ao Brasil. Aspectos positivos podem ser apreendidos ao analisamos outros trâmites e respectivas resoluções que não do Brasil. Contudo cada país apresenta suas peculiaridades e críticas ao sistema de apreciação para aprovação de um projeto de pesquisa. Como exemplo de incentivo realizado no Brasil para estimular a pesquisa clínica nacional temos a instituição da Rede Nacional de

Pesquisa Clínica (RNPC) em hospitais de ensino em 2011, que hoje inclui 32 centros nas cinco regiões do Estado, com objetivo de capacitar e fortalecer a infraestrutura em pesquisa clínica (Guimarães, Serruya e Diaféria, 2008). A RNPC também tem como objetivo contribuir com as necessidades de estruturação de espaço físico e de recursos humanos capacitados, permitindo uma situação de maior autonomia quanto ao desenvolvimento de seus estudos clínicos estratégicos (MS, 2010). Ainda com o objetivo de priorizar os esforços de temas relevantes para a saúde pública, em 2008, foi disponibilizado através de chamada pública o recurso de 20 milhões de reais com previsão de contratação de oito projetos, nas áreas de apneia do sono, osteoporose, prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos e hanseníase (MS, 2010). No âmbito institucional e no sentido ainda de superar a vulnerabilidade tecnológica nacional e contribuir para o alcance de autonomia, suficiência e racionalidade dos processos e produtos acessíveis ao cuidado da saúde da população brasileira, a Fiocruz criou em 2012 a Rede Fiocruz de Pesquisa Clínica.

Após o levantamento apresentado nessa dissertação, dentre as ulteriores expectativas está levar adiante as sugestões propostas na tentativa de apresentá-las para a indústria e pessoas de interesse, para que sejam encaminhadas às entidades governamentais.

Além disso, as questões regulatórias que envolvem a pesquisa clínica não estão vinculadas apenas ao processo de aprovação de um estudo clínico. Outras peculiaridades podem estar envolvidas, tais como utilização de amostras biológicas para a pesquisa, estudos envolvendo indivíduos vulneráveis, fornecimento de medicação após o estudo, dentre outras questões que geralmente englobam regulamentações específicas que podem variar entre países, ou podem estar pouco reguladas em alguns países. Essas questões podem ter um impacto direto tanto para a aprovação quanto para a sua condução e devem ser estudadas.

6. CONCLUSÕES

A compreensão dos processos regulatórios de alguns países que medeiam os respectivos trâmites para a aprovação de estudos clínicos pode contribuir para a melhoria da respectiva regulamentação brasileira concernente. Os processos para a aprovação de estudos clínicos nos países da América Latina, nos Estados Unidos e na Inglaterra podem apresentar peculiaridades e barreiras específicas, no entanto a obrigatoriedade de aguardar uma avaliação tanto em relação ao caráter ético quanto técnico é respeitada. Em conjunto, esse trabalho mostra que:

- a) Os países do escopo deste trabalho apresentam regulamentações bem estabelecidas e de fácil acesso, alinhadas com as normativas universais de pesquisa clínica, existindo controvérsias em relação às atualizações da Declaração de Helsinque. As regulamentações do Japão estão disponíveis, em sua maioria, apenas na língua nativa, o que dificulta o entendimento sobre as mesmas, no entanto, sabe-se que o Japão é signatário e segue o Guia de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização;
- b) O Brasil apresenta um ambiente ético e regulatório bem estabelecido, alinhado com normas universais, sendo considerado um exemplo em termos de adequação e qualidade. Além disso, teve recentes progressos com a implantação da Plataforma Brasil e de uma base de dados considerada como um registro primário da OMS e aceita pelo ICMJE;
- c) As principais dificuldades existentes no Brasil estão relacionadas principalmente com a burocracia. Outros fatores que estão envolvidos são a diversidade da qualidade de avaliação dos comitês de ética, a forma centralizada de atuação da CONEP e o déficit de pessoal e treinamentos;
- d) Como sugestões já apresentadas pela comunidade técnica e científica da pesquisa clínica com o intuito de melhorar o processo de aprovação de projetos de pesquisa no país, as seguintes são apresentadas:
 - Estipular em regulamentação um prazo para a ANVISA apresentar respostas quanto a sua avaliação de um projeto de pesquisa. Caso

- a Agência não se manifeste no prazo estipulado, o estudo, desde que tenha recebido a aprovação ética, poderia ser iniciado;
- Avanços na Plataforma Brasil, criando interfaces com o ReBEC e ANVISA;
 - No processo centralizado de aprovação ética, permitir que a análise seja feita em paralelo pela CONEP e demais CEPs, sendo que os CEP, que não o coordenador, sejam responsáveis apenas pela análise de questões com impacto local;
 - Descentralização da CONEP, passando a ter papel mais consultivo e fiscalizador e menos deliberativo, dando maior autonomia aos CEP, através de treinamentos efetivos;
 - Disponibilizar um sistema eletrônico que permita o acompanhamento mais direto e claro do real status de avaliação dos projetos;
- e) Como novas sugestões, as seguintes são apresentadas:
- Definir na regulamentação um prazo para a CONEP dar retorno em relação ao registro e renovação de registro de CEPs;
 - Disponibilizar virtualmente e em tempo real no site da CONEP uma lista de comitês de ética cadastrados, incluindo informações de data de vencimento do registro, data da última renovação do registro, *status*, localização e contatos, facilitando assim a avaliação de seleção de centros pelo patrocinador antes de iniciar um estudo;
 - Verificar a viabilidade de realização de um processo de revisão ética cooperativa, tomando-se como exemplo o processo utilizado pelos Estados Unidos;
 - Para a melhoria da Plataforma Brasil, utilizar como modelo de estudo o sistema eletrônico de submissões do Reino Unido e apresentado neste trabalho, o *Integrated Research Application System (IRAS)*;

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOZGUIA, K. *et al.* **Insights into how to conduct a clinical trial in the UK.** J R Soc Med, v. 100, n. 10, p. 469-72, 2007. ISSN 0141-0768 (Print).

AKABAYASHI, A. *et al.* **An eight-year follow-up national study of medical school and general hospital ethics committees in Japan.** BMC Medical Ethics, v. 8, n. 1, p. 8, 2007. ISSN 1472-6939.

ANAMED. **Subdepartamento de Registro y Autorizaciones Sanitarias | Instituto de Salud Pública de Chile.** 2014. Disponível em: < <http://www.ispch.cl/anamed/subdeptoregistro/> >. Acesso em: 30 de maio de 2014.

ANDERSON, C. **Food and Drug Administration Guidance: Supervisory Responsibilities of Investigators.** J Diabetes Sci Technol. p. 433-438, 2011.

ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. **¿Cómo está organizada?** 2014a. Disponível em: < <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/institucional/organizada.asp> >. Acesso em: 02 de janeiro de 2014.

ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. **Listado de Aranceles Vigentes: Medicamentos.** 2014c. Disponível em: < http://www.anmat.gov.ar/listados/Aranceles_Vigentes_Medicamentos.pdf >. Acesso em 26 de março de 2014.

ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. **¿Qué es la ANMAT?** 2014b. Disponível em: < http://www.anmat.gov.ar/webanmat/institucional/que_es_la_ANMAT.asp >. Acesso em: 26 de março de 2014.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Protocolização de Aditamentos em Processos de Anuência em Pesquisa Clínica.** 2009. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Pesquisa+clinica/Protocolizacao+de+Aditamentos+em+Processos+de+Anuencia+em+Pesquisa+Clinica> >. Acesso em: 19 mai. 2014.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Nova norma simplifica análise de pesquisas clínicas.** 2012a. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+-> >

[+noticias+anos/2012+noticias/nova+norma+simplifica+analise+de+pesquisas+clinicas](#) >. Acesso em: 06 mai. 2014.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **A Agência**. 2014a. Disponível em: <
http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/agencia!/ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_A3cPQ6B8JE55A38jYnQb4ACOBgR0e-IHZSbl6pUn5-oZ6JmaGhoYWLgaGpoYm5pamumHg7yC32kqeTyW-3nk56bqF-SGRIQGB6QDAESGAa!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/agencia/publicacao+agencia/a+agencia >. Acesso em: 19 de maio de 2014

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED)**. 2014b. Disponível em: <
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Agencia/Assunto+de+Interesse/Estrutura+Organizacional/Gerencias+Gerais+de+Processos+Organizacionais/Gerencia-Geral+de+Medicamentos> >. Acesso em: 06 mai. 2014.

ARGENTINA. MSAL. Ministerio de Salud de la Nacion. **Resolución N° 1480/2011 - Apruébase la Guía para Investigaciones con Seres Humanos**. Buenos Aires Ciudad: Boletín Oficial de la Republica Argentina: 14 p. 2011.

ARGENTINA. ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. **Disposición N° 6677 de 01 de novembro de 2010 - Apruébase el Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología**. Buenos Aires, Argentina: Boletín Oficial de la Republica Argentina: 32.022, 20-34 p., 2010.

ARGENTINA. **Argentina - Sistema de Gobierno**. 2014. Disponível em: <
<http://www.argentina.gob.ar/pais/61-sistema-de-gobierno.php> >. Acesso em: 09 mai. 2014

AMM. Associação Médica Mundial. **Declaração de Helsinque**. Princípios Éticos para a Investigação Médica em Seres Humanos. Fortaleza, Brasil: 64ª assembléia geral da Associação Médica Mundial, 2008.

AMM. Associação Médica Mundial. **About us | Members**. 15 jun. 2009. Disponível em: <
<http://www.wma.net/en/60about/10members/index.html> >. Acesso em: 20 jun. 2014.

BARBOSA, A. S.; BOERY, R. N. S. D. O. **Obstacles and potential in the study of Research Ethics Committees (CEP): A Postgraduate Experience.** *Persona y Bioética*, v. 17, n. 1, p. 58-67, 06/2013 2013. ISSN 0123-3122.

BARBOSA, A. S. *et al.* **A Resolução 196/96 e o sistema brasileiro de revisão ética de pesquisas envolvendo seres humanos.** *Revista Bioética*. 19(2): 523 -42 p. 2011.

BARROS, C. S. A.; RAU, C. **Evolução da pesquisa clínica nacional e das medidas de regulação pelos Conselhos de Ética e ANVISA.** Goiânia: Caderno de Artigos da sétima mostra de produção científica da pós-graduação *latu sensu* da PUC/ Goiás: 1194-1208 p. 2012.

BHATT, A. **Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind.** *Perspect Clin Res*, v. 1, n. 1, p. 6-10, Jan 2010. ISSN 2229-5488.

BHATT, A. **Quality of clinical trials: A moving target.** *Perspect Clin Res*, v. 2, n. 4, p. 124-8, Oct 2011. ISSN 2229-5488.

BHUTTA, Z. A. **Ethics in international health research: a perspective from the developing world.** *Bull World Health Organ*, v. 80, n. 2, p. 114-120, 01/2002 2002. ISSN 0042-9686.

BOLLAPRAGADA, S. *et al.* **Review of new regulations for the conduct of clinical trials of investigational medicinal products.** *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, v. 114, n. 8, p. 917-921, 2014. ISSN 1471-0528.

BRASIL. CNS. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 196 de 09 de outubro de 1996. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.** Brasília, DF: Diário Oficial da República Federativa do Brasil: 201, Seção 1, 21081-21085. p. 1996.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada nº 16, de 02 de março de 2007. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos.** Brasília, DF: Diário Oficial da República Federativa do Brasil: 158, Seção 1, p. 34, 2007.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada nº 36 de 27 de junho de 2012. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada nº 39, 05 de junho de 2008, e dá outras providências.**

Brasília, DF: Diário Oficial da República Federativa do Brasil: 124, Seção 1, 207 p., 2012b.

BRASIL. CNS. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 301, de 16 de março de 2000. Sobre o posicionamento do CNS e CONEP contrário a modificações da Declaração de Helsinque.** Brasília, DF: 2000.

BRASIL. CNS. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 370, de 8 de março de 2007. Registro e Credenciamento de Comitês de Ética em Pesquisa.** Brasília, DF: Diário Oficial da República Federativa do Brasil: 65, Seção 1, 68 p. 2007. ISSN 1677-7042.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada nº 39, de 5 de junho de 2008. Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras provicências.** Brasília, DF: Diário Oficial da República Federativa do Brasil: 147, Seção 1, 75 - 80 p., 2008. ISSN 1677-7042.

BRASIL. CNS. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.** Brasília, DF: Diário Oficial da República Federativa do Brasil: 112, Seção 1, 59 - 61 p., 2013. ISSN 1677-7042.

BRASIL. Governo Brasileiro. **Governo federal é formado por ministérios, secretarias e órgãos especiais.** 2009. Disponível em: < <http://www.brasil.gov.br/governo/2009/11/organizacao-do-governo> >. Acesso em: 08 mai. 2014.

BROWN, M. **Circles of Hell: researchers' nightmare or laps of the regulatory pentathlon?** Br J Clin Pharmacol, v. 68, n. 5, p. 775-7, Nov 2009. ISSN 0306-5251 (Print)1365-2125 (Electronic).

BUENOS AIRES CIUDAD. **Investigación - Comité Central de Ética en Investigación.** 2014. Disponível em: < http://www.buenosaires.gob.ar/areas/salud/dircap/investigacion/ccei.php?menu_id=29732 >. Acesso em: 02 jan. 2014

BUENOS AIRES PROVÍNCIA. **Lei nº 11044, de 06 de dezembro de 1990. Reglamentando Actividades de Investigación em Seres Humanos.** Buenos Aires Província, Argentina. Boletín Oficial de la Província de Buenos Aires: 21886, 1990.

BUENOS AIRES PROVÍNCIA. **Decreto N° 3385 de 30 de dezembro de 2008. Aprovar a reglamentação da lei 11.044, pesquisas na saúde humana.** Buenos Aires Província, Argentina. Boletín Oficial de la Província de Buenos Aires: 26091, 2008.

BUENOS AIRES PROVÍNCIA. **Resolución N° 4107 de 21 de outubro de 2009. Criar o *Comité de Ética Central* com caráter de organismo consultivo e de avaliação, no qual estará integrado por membros de reconhecida experiência e idoneidade no âmbito público e privado, com caráter *Ad honoren*.** Buenos Aires Província, Argentina. Boletín Oficial de la Província de Buenos Aires: 26309, 2009.

BUNNAGE, M. E. **Getting pharmaceutical R&D back on target.** Nat Chem Biol, v. 7, n. 6, p. 335-9, Jun 2011. ISSN 1552-4469.

CABA. Ciudad Autónoma De Buenos Aires. MSGC. Ministério de Salud. **Resolución N° 485 de 22 de março de 2011. Se establece que nas pesquisas realizadas com patrocínio privado con patrocínio privado, o CEI receberá uma retribuição.** Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina: Boletín Oficial Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires: 3637, 29-34 p. 2011a.

CABA. Ciudad Autónoma De Buenos Aires. MSGC. Ministério de Salud. **Resolución N.º 404 de 11 de abril de 2013.** Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina: Boletín Oficial Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires: 4132, 33-34 p. 2013.

CABA. Ciudad Autónoma De Buenos Aires. **Decreto N° 58 de 21 de janeiro de 2011. Aprova a reglamentação da Lei 3301.** Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina: Boletín Oficial Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires: 3595, 18-19 p. 2011b.

CABA. Ciudad Autónoma De Buenos Aires. MSGC. Ministério de Salud. **Ley N° 3301 de 26 de novembro de 2009. Ley sobre Protección de Derechos de Sujetos en Investigaciones en Salud.** Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina: Boletín Oficial Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires: 3358, 16-29 p., 2009.

CARVALHO, E. **Iniciativa quer agilizar pesquisa médica com humanos no Brasil:** Globo, São Paulo, 10 abr. 2014. Disponível em < <http://g1.globo.com/ciencia-e-saude/noticia/2014/04/iniciativa-quer-agilizar-pesquisa-medica-com-humanos-no-brasil.html> >. Acesso em 10 jun. 2014.

CCIS. Comisión Conjunta de Investigación em Salud. **Presentación de protocolos.** 2014. Disponível em: < <http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/ccis/presentacion-de-protocolos/> >. Acesso em: 02 Jan. 2014.

CHILE. MINSA. Ministerio de Salud. **Decreto Nº 114 de 22 de novembro de 2010 do MINSA: Aprova o regulamento da Lei 20.120. sobre a pesquisa científica em humanos, seu genoma e proíbe a clonagem humana.** Santiago, Chile: Diário Oficial de la Republica de Chile: 40114, 3 - 6 p., 2010.

CHILE. MINSA. Ministerio de Salud. INP. Instituto De Salud Pública. **Guia de Inspección de Estudios Clínicos Farmacológicos.** Santiago, Chile: Diário Oficial de la República de Chile: 2012.

CHILE. MINSA. Ministerio de Salud. INP. Instituto De Salud Pública. **Circular Nº 04 de 05 de setembro de 2009 do MINSA. Esclarece e atualiza os requisitos de uso de produtos farmacêuticos sem registro sanitário para fins de pesquisa científica e suas modificações.** Santiago, Chile: Diário Oficial de la Republica de Chile: 39455, 11 - 12 p., 2009.

CHILE. MINSA. Ministerio de Salud. INP. Instituto De Salud Pública. **Circular Nº 04 de 05 de setembro de 2009 do MINSA. Esclarece e atualiza os requisitos de uso de produtos farmacêuticos sem registro sanitário para fins de pesquisa científica e suas modificações.** Santiago, Chile: Diário Oficial de la Republica de Chile: 39455, 11 - 12 p., 2009.

CHILE. MINSA. Ministerio de Salud. **Norma Técnica Nº 57 de 2001. Regulação da Execução de Ensaios Clínicos que utilizam produtos farmacêuticos em seres humanos.** Santiago, Chile 2001.

CHIU, Y. **Conducting Clinical Trials in Japan: A CRO Perspective:** PPD: 10 p. 2013.

CHUNG, K. C.; KOTSIS, S. V. **The ethics of clinical research.** J Hand Surg Am, v. 36, n. 2, p. 308-15, Feb 2011. ISSN 1531-6564..

CIOCIOLA, A. A.; COHEN, L. B.; KULKARNI, P. **How Drugs are Developed and Approved by the FDA: Current Process and Future Directions.** Am J Gastroenterol, v. 109, n. 5, p. 620-3, May 2014. ISSN 0002-9270.

CNS. Conselho Nacional de Saúde. **Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa.** CONEP. Brasília, DF: Editora MS 2008.

CNS. Conselho Nacional de Saúde. **Apresentação**. 2014. Disponível em: < <http://conselho.saude.gov.br/apresentacao/apresentacao.htm> >. Acesso em: 19 Mai. 2014.

DAINESI, S. M.; GOLDBAUM, M. **Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde**. Revista da Associação Médica Brasileira. 58(1): 2-6 p. 2012.

DAVIDSON, A. J.; O'BRIEN, M. **Ethics and medical research in children**. Paediatr Anaesth, v. 19, n. 10, p. 994-1004, Oct 2009. ISSN 1155-5645.

DEPARTMENT OF HEALTH. **Governance arrangements for research ethics committees: a harmonised edition** 2011. Disponível em < https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/213753/dh_133993.pdf >. Acesso em: 05 mai. 2014.

DHHS. Department of Health and Human Services. **About HHS**. 2014. Disponível em: < <http://www.hhs.gov/about/index.html> >. Acesso em: 18 nov. 2013.

EMA. European Medicines Agency. **Human regulatory - Clinical trials in human medicines**. 2014. Disponível em: < http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000489.jsp&mid=WC0b01ac058060676f >. Acesso em: 05 mai. 2014.

ESTADOS UNIDOS. DHHS. Department of Health and Human Services. **Code of Federal Regulations Title 21 Part 50** 2014a.

ESTADOS UNIDOS. DHHS. Department of Health and Human Services. **Code of Federal Regulations, Title 21 Part 56**. 2014b.

ESTADOS UNIDOS. DHHS. Department of Health and Human Services. **Code of Federal Regulations, Title 21 Part 312** 2014c.

FDA. Food and Drug Administration. **Improving Public Health: Promoting Safe and Effective Drug Use**. No. FS 01-3. 2003.

FDA. Food and Drug Administration. **Guidance for Industry - Using a Centralized IRB Review Process in Multicenter Clinical Trials** 2006.

FDA. Food and Drug Administration. **Guidances - Non-local IRB Review - Information Sheet.** 2010.

FDA. Food and Drug Administration. **Guidances - Cooperative Research - Information Sheet.** 2011.

FDA. Food and Drug Administration. **About FDA - What we do.** 2013a. Disponível em: < <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/default.htm> >. Acesso em: 26 dez. 2013.

FDA. Food and Drug Administration. **Center for Drug Evaluation and Research.** 2013b. Disponível em: < <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/default.htm> >. Acesso em: 26 dez. 2013.

FDA. Food and Drug Administration. **Investigational New Drug (IND) Application.** 2013c. Disponível em: < <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/default.htm#Related%20Topics> >. Acesso em: 07 mai. 2014.

FILGUEIRAS, R. C. **Avanços e desafios na avaliação ética de pesquisas clínicas de fármacos no Brasil:** PUC/ Goiás. Pós-Graduação 2013.

FLYNN, K. E. *et al.* **Using Central IRBs for Multicenter Clinical Trials in the United States.** PLoS One, v. 8, n. 1, 2013. ISSN 1932-6203.

FOËX, B. A. **The ethics of clinical trials.** Anaesthesia and Intensive Care Medicine: Elsevier. 2 2008.

FUENTES, D. *et al.* **Role of the state as regulatory authority of clinical trials in Peru.** Rev Peru Med Exp Salud Publica, v. 29, n. 4, p. 516-520, 12/2012 2012. ISSN 1726-4634.

FUENTES, D.; REVILLA, D. **Acreditación de Comités de Ética en Investigación, como parte de un proceso.** An. Fac. med., v. 68, n. 1, p. 67-74, 03/2007 2007. ISSN 1025-5583.

GALLIN, J.; OGNIBENE, F. **Principles and Practice of Clinical Research**. 2th. Elsevier, 2007. 1-22.

GARCIA, R. **País marca passo na pesquisa**: Interfarma 2014.

GARRAFA, V. *et al.* **Helsinque 2008: redução de proteção e maximização de interesses privados**. Rev. Assoc. Med. Bras., v. 55, n. 5, p. 514-518, 00/2009 2009. ISSN 0104-4230.

GCP/ICH. **Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice E6(R1)**: Brookwood Medical Publications 1996.

GIORGIUTTI, M. P. D. **Regulaciones bioéticas en investigaciones con seres humanos**. BAG, J. basic appl. genet., v. 24, n. 1, p. 5-12, 06/2013 2013. ISSN 1852-6233.

GLICKMAN, S. W. *et al.* **Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research**. N Engl J Med, v. 360, n. 8, p. 816-23, Feb 19 2009. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMs0803929> >.

GOMES, R. D. P. *et al.* **Ensaio clínico no Brasil: competitividade internacional e desafios** BNDES Setorial. 36: 45-84 p. 2012.

GUIMARÃES, R.; SERRUYA, S. J.; DIAFÉRIA, A. **O Ministério da Saúde e a Pesquisa em Saúde no Brasil**. Gazeta Médica da Bahia. 78: 12-21 p. 2008.

HARDY, E. *et al.* [Institutional Review Boards: compliance with Resolution 196/96]. **Rev Assoc Med Bras**, v. 50, n. 4, p. 457-62, 2004 Oct-Dec 2004. ISSN 0104-4230. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15666032> >.

HAYNES, R. *et al.* How the NHS research governance procedures could be modified to greatly strengthen clinical research. 2010-04-01 2010. Disponível em: < <http://www.rcpjournals.org/content/10/2/127.short> >.

HOEKMAN, J. *et al.* **The geographical distribution of leadership in globalized clinical trials**. PLoS One, v. 7, n. 10, p. e45984, 2012. ISSN 1932-6203.

HOLBE, M. E. B. Understanding FDA **Regulatory Requirements for Investigational New Drug Applications for Sponsor-Investigat.** Journal of Investigative Medicine, v. 57, p. 689-695, 2009. ISSN 1081-5589.

HRA. Health Research Authority. **Determine which review body approvals are required - Health Research Authority.** 2014a. Disponível em: < <http://www.hra.nhs.uk/research-community/before-you-apply/determine-which-review-body-approvals-are-required/> >. Acesso em: 06 mai. 2014.

HRA. Health Research Authority. **Integrated Research Application System (IRAS).** 2014b. Disponível em: < <http://www.hra.nhs.uk/resources/applying-for-reviews/integrated-research-application-system-iras/> >. Acesso em: 05 mai. 2014.

HRA. Health Research Authority. **NHS / HSC R&D review or permission | Health Research Authority.** 2014c. Disponível em: < <http://www.hra.nhs.uk/resources/applying-for-reviews/nhs-hsc-rd-review/> >. Acesso em: 22 mai. 2014.

HRA. Health Research Authority. **Trial registration to be condition of the favourable REC opinion from 30 September.** 2014d. Disponível em: < <http://www.hra.nhs.uk/news/2013/09/10/trial-registration-to-be-condition-of-the-favourable-rec-opinion-from-30-september/> >. Acesso em: 23 jun 2014.

INS.Instituto Nacional de Salud. **Modelo de Organización y Funciones de la Oficina/Unidad Regional de Investigación en Salud.** Peru: 2011. ISBN 978-9972-857-94-2.

INS.Instituto Nacional de Salud.. **Departamento ANAMED: Quiénes Somos.** 2014a. Disponível em: < http://www.ISP.cl/anamed/quienes_somos >. Acesso em: 26 jun. 2014.

INS.Instituto Nacional de Salud. **Ensayos Clinicos - Instituto Nacional de Salud.** 2014b. Disponível em: < <http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/> >. Acesso em: 25 jun. 2014.

INS.Instituto Nacional de Salud. **Información para el público en general - Portal Instituto Nacional de Salud.** 2014c. Disponível em: < <http://www.ins.gob.pe/portal/jerarquia/2/826/informacion-para-el-publico-en-general/jer.826> >. Acesso em: 27 mai. 2014.

INS. Instituto Nacional de Salud. **Organización - Portal Instituto Nacional de Salud.** 2014d. Disponível em: < <http://www.ins.gob.pe/portal/jerarquia/0/188/organizacion/jer.188> >. Acesso em: 27 mai. 2014.

INS. Instituto Nacional de Salud. **Reglamento de Ensayos Clínicos en El Perú. Integra DS N.º 017-2006-SA, N.º 006-2007-SA y N.º 011-2007-SA.** Lima, Perú. Diário Oficial el Peruano: 8 jun. 2007, 346695 - 346702 p. ,2007.

INS. Instituto Nacional de Salud. **Manual de Procedimientos para la Realización de Ensayos Clínicos en el Perú. MAPRO-INS-001-V.02.** Lima, Perú: 126 p. 2012.

ISHIDA, T.; KURUSU, K. **Clinical trial procedures and approval processes in Japan.** In: (Ed.). Targeted Regulatory Writing Techniques: Clinical Documents for Drugs and Biologics: Birkhäuser Basel, 2009. p.155-174. ISBN 978-3-7643-8362-6.

ISP. Instituto de Salud Publica de Chile. **Ensayos Clínicos | Instituto de Salud Publica de Chile.** 2014. Disponível em: < <http://www.ISP.cl/ensayos-clinicos> >. Acesso em: 26 jun. 2014.

JPMA. Japan Pharmaceutical Manufacturers Association. **Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan.** Japan: 2013.

KARLBERG, J. Uninterrupted Globalization of Industry Sponsored Clinical Trials. 2009. Disponível em: < <http://hub.hku.hk/handle/10722/60424> >.

KAWAKAMI, K.; YAMANE, H. **Clinical Research in Japan: ways to Alleviate Unnecessary Regulatory Burdens** - DOI: 10.3395/reciis.v1i1.44en. 1: 57-61 p. 2007.

KIM, W. O. **Institutional review board (IRB) and ethical issues in clinical research.** Korean J Anesthesiol, v. 62, n. 1, p. 3-12, Jan 2012. ISSN 2005-7563.

KUTHNING, M.; HUNDT, F. **Aspects of vulnerable patients and informed consent in clinical trials.** Ger Med Sci, v. 11, 2013. ISSN 1612-3174.

LEAL, A. **Brasil perdeu 112 pesquisas de remédios por lentidão de órgãos federais:** Agência Brasil 13 abr. 2014. Disponível em < <http://www.ebc.com.br/noticias/brasil/2014/04/brasil-perdeu-112-pesquisas-de-remedios-por-lentidao-de-orgaos-federais> >. Acesso em: 05 mai. 2014.

LIMA, J. S. *et al.* **Pesquisa Clínica: Fundamentos, Aspectos Éticos e Perspectivas.** Revista da SOCERJ. 16: 225-233 p. 2003.

LORETTO, N. R. M. **Plataforma Brasil: limites e desafios.** Rev. cir. traumatol. buco-maxilo-fac., v. 12, n. 1, p. 7-9, 03/2012 2012. ISSN 1808-5210.

LOUSANA, G. *et al.* **Pesquisa Clínica no Brasil.** 2002. ISBN 85-7309-632-2.

LOWENSTEIN, P. R.; LOWENSTEIN, E. D.; CASTRO, M. G. **Challenges in the evaluation, consent, ethics and history of early clinical trials - Implications of the Tuskegee 'trial' for safer and more ethical clinical trials.** Curr Opin Mol Ther, v. 11, n. 5, p. 481-4, Oct 2009. ISSN 2040-3445.

MALLICK, A. A.; O'CALLAGHAN, F. J. **Research governance delays for a multicentre non-interventional study.** J R Soc Med, v. 102, n. 5, p. 195-8, May 01 2009. ISSN 0141-0768.

MARCHETTI, S.; SCHELLENS, J. H. M. **The impact of FDA and EMEA guidelines on drug development in relation to Phase 0 trials.** British Journal of Cancer, v. 97, n. 5, p. 577-581, 2007-08-28 2007. ISSN 0007-0920.

MARSHALL, L. J. C. G. **Considerations, clues and challenges: Gaining Ethical and Trust research approval when using the NHS as a research setting.** v. 17, n. 3, p. 260–264, August 2011 2011.

MESSER, J.; BOOTHROYD, J. NHS R&D Forum. **The NHS R&D Application Form: Frequently Asked Questions.** London: 2005.

MHRA. **Description of the Medicines for Human Use (Clinical Trial) Regulation 2004** 2004.

MHRA. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. **Medicines & Medical Devices Regulation: What you need to know** 2008.

MHRA. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. **Frequently Asked Questions.** 2012-04-16 2012a. Disponível em: <

<http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Licensingofmedicines/Clinicaltrials/FAQs/index.htm#G3> >. Acesso em: 22 mai. 2014.

MHRA. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. **Our Divisions.** 2012-08-22 2012b. Disponível em: < <http://www.mhra.gov.uk/Aboutus/Ourstructure/OurDivisions/index.htm> >. Acesso em: 21 mai. 2014.

MHRA. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. **Applying to conduct a clinical trial: What to send.** 2013-04-02 2013a. Disponível em: < <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Licensingofmedicines/Clinicaltrials/Applyingforaclinicaltrialauthorisation/Whattosend/index.htm> >. Acesso em: 22 mai. 2014.

MHRA. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. **General information.** 2013-04-02 2013b. Disponível em: < <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Licensingofmedicines/Clinicaltrials/Applyingforaclinicaltrialauthorisation/Generalinformation/index.htm#I5> >. Acesso em: 22 mai. 2014.

MHRA. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. **Who we are.** 2014-02-06 2014. Disponível em: < <http://www.mhra.gov.uk/Aboutus/Whoweare/index.htm> >. Acesso em: 21 mai. 2014.

MILLER, F.G.; ROSENSTEIN, D.L. **The Therapeutic Orientation to Clinical Trials.** N Engl J Med, v. 348, p. 1383-138, 2003.

MIOSSEC, M. *et al.* **New regulatory rules for clinical trials in the United States and the European Union: Key points and comparisons.** Arthritis & Rheumatism, v. 54, n. 12, p. 3735-3740, 2014. ISSN 1529-0131.

MINSA. Ministerio de Salud. Peru, 2014. Disponível em: < <http://www.minsa.gob.pe/> >. Acesso em: 22 de junho de 2014.

MS. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Rede Nacional de Pesquisa Clínica do Brasil: respostas e redução de dependência estrangeira.** Brasília/ DF: Rev Saúde Pública. 44: 575-578 p. 2010.

MS. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Strengthening clinical research in Brazil: the importance of registering clinical trials.** Rev. Saúde Pública, v. 45, n. 2, p. 436-439, 04/2011 2011. ISSN 0034-8910.

NESBITTI, L. A. **Clinical Research: What it is and how it works.** 2004.

NG, S. M.; WEINDLING, A. M. **The impact of networks on clinical trials in the United Kingdom.** *Trials*, v. 10, p. 100, 2009. ISSN 1745-6215.

NIHR. National Institute for Health Research. **Clinical Trials Toolkit | CTA Submission.** 2014a. Disponível em: < <http://www.ct-toolkit.ac.uk/routemap/cta-submission> >. Acesso em: 22 mai. 2014.

NIHR. National Institute for Health Research. **Clinical Trials Toolkit | IRAS.** 2014b. Disponível em: < <http://www.ct-toolkit.ac.uk/routemap/iras> >. Acesso em: 05 mai. 2014.

NIHR. National Institute for Health Research. **Clinical Trials Toolkit | R&D Submission.** 2014c. Disponível em: < <http://www.ct-toolkit.ac.uk/routemap/r-and-d-submission> >. Acesso em: 21 mai. 2014.

NIH. National Institute of Health. **FDAAA 801 Requirements.** 2013. Disponível em: < <https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa#WhichTrialsMustBeRegistered> >. Acesso em: 20 mai. 2014

NIH. National Institute of Health. **Frequently Asked Questions - About NIH - National Institutes of Health (NIH).** 2014. Disponível em: < [Frequently Asked Questions - About NIH - National Institutes of Health \(NIH\)](#) >. Acesso em: 10 jun. 2014.

NISHIOKA, S. D. A. **Regulação da Pesquisa Clínica no Brasil: Passado, Presente e Futuro** Prática Hospitalar 2006.

NISHIOKA, S. E. A.; SÁ, P. F. [The National Health Surveillance Agency, ANVISA, and clinical research in Brazil]. **Rev Assoc Med Bras**, v. 52, n. 1, p. 60-2, 2006 Jan-Feb 2006. ISSN 0104-4230.

NOGUEIRA, V. M. R.; DA SILVA, V. R. **Ética em Pesquisa, Plataforma Brasil e a produção de conhecimento em ciências humanas e sociais.** *Brasília: SER Social*. 14: 190-209 p. 2012.

NUBLAT, J. **Anvisa apresenta proposta para acelerar início de pesquisas com remédios**. Folha de São Paulo, Brasília, 29 mai. 2014. Disponível em: < <http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2014/05/1461802-anvisa-apresenta-proposta-para-acelerar-inicio-de-pesquisas-com-remedios.shtml> >. Acesso em: 03 jun. 2014.

OHRP. **Guidance on Engagement of Institutions in Human Subjects Research**: U.S. Department of Health and Human Services 2008.

OHRP. Office for Human Research Protections. **About OHRP**. 2009. Disponível em: < <http://www.hhs.gov/ohrp/about/index.html> >. Acesso em: 04 jun. 2014.

OHRP. Office for Human Research Protections. International Compilation of Human Research Standards. 2012. Disponível em: < <http://www.hhs.gov/ohrp/international/intlcompilation/intlcompilation.html> >. Acesso em: 17 mai. 2014

OMS. Organização Mundial da Saúde. **WHO | About Registries**. WHO, 2013-09-30 17:44:20 2013. Disponível em: < <http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/> >. Acesso em: 19 mai. 2014

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Clinical trial classifications in Japan**. 2014. Disponível em: < <http://www.who.int/ictrp/network/JPRN-framework.pdf?ua=1> >. Acesso em: 19 mai. 2014

OPAS. Organização Panamericana de Saúde. **Documento das Américas em Boas Práticas Clínicas**: 1-101 p. 2005.

PERELIS, L.; PALMERO, A.; ROITMAN, A. **Proceso de reglamentación de la investigación clínica en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires**. Revista Red bioética: 61-73 p. 2014.

PERLMAN, D. **Ethics in Clinical Research A History of Human Subject Protections and practical Implementation of Ethical Standarts**: SoCRA SOURCE: 37-41 p. 2004.

PERU. Gobierno Peruano. **Portal del Estado Peruano**. 2014. Disponível em: < http://www.peru.gob.pe/directorio/pep_directorio_gobierno.asp >. Acesso em: 09 jul. 2014

PIERONE, J. P.; CAPANEMA, L; REIS, C.; SOUZA, J.; DA SILVA, L.. **Terceirização da P&D de medicamentos: Panorama do setor de testes pré-clínicos no Brasil**. BNDES: 2009.

PLATAFORMA BRASIL. **Plataforma Brasil**. 2014a. Disponível em: < <http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil/login.jsf> >. Acesso em: 05 mai 2014.

PLATAFORMA BRASIL. **Plataforma Brasil - Perguntas Frequentes**. 2014b. Disponível em: < <http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil/visao/centralSuporte/centralSuporte.jsf> >. Acesso em: 04 de jun. 2014.

PLATAFORMA BRASIL . **Manual de Cadastro de Usuário**. 2014c. versão 4.0. 2014.

PMDA. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. **Profile of Services**. 2013-2014.

PORTO, T. F. **Gestão dos processos regulatórios como ferramenta para redução do tempo de aprovação de projetos em pesquisa**. 2009. 50 (Strictu sensus). Universidade Cândido Mendes

QUENTAL, C. **Ensaio clínico: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas** FILHO, S. S. 4: 408-24 p. 2006.

REBEC. Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos. **ReBEC: plataforma on-line divulga pesquisas e ensaios clínicos feitos no Brasil**. 2012. Disponível em: < <http://portal.fiocruz.br/pt-br/content/rebec-plataforma-line-divulga-pesquisas-e-ensaios-cl%C3%ADnicos-feitos-no-brasil> >. Acesso em: 06 mai. 14.

REBEC. Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos. **Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos**. 2014. Disponível em: < <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/assistance/faq/#13> >. Acesso em: 06 mai. 2014

RICHARDS, D. **Drug development and regulation**: Elsevier. 36:7 2008.

RIZZO, L. V. *et al.* **Clinical research in Brazil**. Einstein (São Paulo), v. 11, n. 1, 03/2013 2013. ISSN 1679-4508.

ROBUCK, P. R.; WURZELMANN, J. I. **Understanding the drug development process.** *Inflamm Bowel Dis*, v. 11 Suppl 1, p. S13-6, Nov 2005. ISSN 1078-0998.

RODRIGUES, D. G.; KESSELRING, G. **Clinical Trials in Brazil: Facing the Challenges.** *Monitor*: 75-78 p. 2008.

SAAVEDRA, M. A. S. **Regulación de la investigación biomédica en Chile.** *Acta bioeth.*, v. 14, n. 1, p. 79-89, 00/2008 2008. ISSN 1726-569X.

SALUDYFÁRMACOS. Ensayos Clínicos. **La normativa sobre ensayos clínicos en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Avances importantes.** 2013. Disponível em: < <http://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/may2011/ensayos-clinicos-normativa/> >. Acesso em: 04 Jan. 2014.

SANDRI, M. M. S., DE SETA, M. H., LUIZA, V. L. **Autoridades reguladoras de medicamentos sul-americanas: uma análise a partir de regras organizacionais.** *Rev Panam Salud Publica*. 2013;34(3):169–75.

SBEM. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Aliança Pesquisa Clínica. 2014. Disponível em: < <http://www.endocrino.org.br/alianca-pesquisa-clinica-brasil/> >. Acesso em: 03 jun. 2014.

SISA. Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino. **Registro Nacional de Investigaciones en Salud (ReNIS).** Disponível em < <https://sisa.ms.gov.ar/sisa/> >. Acesso em: 05 mai. 2014.

SLINGSBY, B. T.; NAGAO, N.; AKABAYASHI, A. **Administrative Legislation in Japan: Guidelines on Scientific and Ethical Standards.** v. 13, p. 245-253, 2004.

SNOOKS, H. *et al.* **Bureaucracy stifles medical research in Britain: a tale of three trials.** *BMC Medical Research Methodology*, v. 12, n. 1, p. 122, 2012-08-16 2012. ISSN 1471-2288.

SOUSA, M. S. A.; FRANCO, M. A. G.; FILHO, J. M. **The new declaration of Helsinki and the use of placebo in brazilian clinical trials: controversy remains.** 91, 2012.

SWINNEY, D. C.; ANTHONY, J. **How were new medicines discovered?** *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 10, n. 7, p. 507-519, 2011-06-24 2011. ISSN 1474-1776.

THIERS, F. A.; SINSKEY, A. J.; BERNDT, E. R. **Trends in the globalization of clinical trials.** Nature Reviews Drug Discovery, v. 7, n. 1, p. 13-14, 2008-01-01 2008. ISSN 1474-1776..

THOMPSON, A. G.; FRANCE, E. F. **One stop or full stop? The continuing challenges for researchers despite the new streamlined NHS research governance process.** BMC Health Serv Res, v. 10, p. 124, 2010. ISSN 1472-6963.

TOIA, A. M. D. C. **Regulación de la Investigación Clínica y Comités De Ética En Perú: Crónica De Cambios.** Acta bioeth., v. 14, n. 2, p. 193-199, 00/2008 2008. ISSN 1726-569X.

TUTUMI, M. **Pesquisa Clínica em câncer: falta competitividade.** Onco& - Oncologia para todas as especialidades. 15: 12-19 p. 2013.

U.S. Federal Government. 2014. Disponível em: < <http://www.usa.gov> >. Acesso em: 06 mai. 2014.

VIEIRA, V. M. D. M.; OHAYON, P. **Inovação em fármacos e medicamentos: estado-da-arte no Brasil e políticas de P&D.** 6, 2008-09-22 2008.

WHITE, L. *et al.* **Clinical trial regulation in Argentina: overview and analysis of regulatory framework, use of existing tools, and researchers' perspectives to identify potential barriers.** Rev Panam Salud Publica, v. 30, n. 5, p. 445-452, 11/2011 2011. ISSN 1020-4989.

ZOBOLI, E.; OSELKA, G. **Conflito de interesses na pesquisa.** Revista Bioética. 15 (1): 65-76 p. 2007.

APÊNDICE A - Quadro comparativo das principais características das agências regulatórias

País	Agência Regulatória	Características
Brasil	Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA	<ul style="list-style-type: none"> • Vinculada ao Ministério da Saúde; • Autarquia especial, independência administrativa, estabilidade dos dirigentes, autonomia administrativa e financeira; • Responsável pela aprovação de ensaios clínicos;
Peru	Instituto Nacional de Salud - INS	<ul style="list-style-type: none"> • Dotado de personalidade jurídica e patrimônio próprio; • Serviço público submetido à vigilância do Presidente da República, através do Ministério da Saúde; • Responsável pela aprovação de ensaios clínicos;
Chile	<i>Instituto de Salud Publica (ISP)/ Departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile - ANAMED</i>	<ul style="list-style-type: none"> • O ANAMED está subordinado ao ISP e é o responsável pela aprovação de ensaios clínicos;
Argentina	<i>Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - ANMAT</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Agência dependente técnica e cientificamente das normas e diretrizes da Secretaria de Saúde • Autarquia econômica e financeira com jurisdição em todo o território nacional; • Responsável pela aprovação de ensaios clínicos;
Estados Unidos	<i>Food and Drug Administration - FDA</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Parte integrante do Departamento de Saúde dos Estados Unidos; • Responsável pela aprovação de ensaios clínicos;
Reino Unido	<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - MHRA</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Vinculada ao Departamento de Saúde do Reino Unido; • Responsável pela aprovação de ensaios clínicos;
	<i>European Medicin Agency - EMA</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Não aprova ensaios clínicos, mas sim a comercialização de medicamentos na UE; • Atua na regulamentação dos ensaios no âmbito da UE;
Japão	<i>Pharmaceutical and Medical Devices Agency - PMDA</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Responsável pela aprovação de ensaios clínicos comerciais;
	<i>Ministry of Health, Labour and Welfare - MHLW</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Não aprova ensaios clínicos, mas sim a comercialização de medicamentos no Japão; • Atua na regulamentação dos ensaios comerciais.

Quadro comparativo das principais características das autoridades regulatórias de cada país do escopo deste trabalho. (Fonte: elaboração própria a partir de Sandri *et al.*, 2013, Ishida e Kurusu, 2009, www.fda.gov, acessado em 10 de junho de 2014 e <http://www.mhra.gov.uk>, acessado em 21 de maio de 2014)

APÊNDICE B – Quadros comparativos das autoridades éticas

País	Autoridade Ética	Vínculo	Subordinação
Brasil	CEP	Institucional	CONEP
	Não aplicável	Não aplicável	CNS
Peru	CIEI	Institucional	INS
Chile	CEC	Institucional	ISP
Argentina	CEI	Institucionais (podem ser centrais, sem vínculo com instituição)	Subordinados à autoridade da província onde estão localizados
Estados Unidos	IRB	Institucionais ou Independentes	OHRP
Reino Unido	NHS REC	NHS	NRES

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CONEP: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CIEI: *Comité Institucional de Ética en Investigación*

CEC: *Comités Ético-Científicos*

CEI: *Comité de Ética en Investigación*

IRB: *Institutional Review Board*

NHS REC: *National Health System Research Ethics Committee*

Quadro 1 - Autoridades éticas de cada país do escopo deste trabalho. (Fonte: elaboração própria a partir de Resolução Nº 466/2012, Reglamento de Ensayos Clínicos en El Perú. Integra DS N.º 017-2006-SA, N.º 006-2007-SA y N.º 011-2007-SA del Instituto Nacional de Salud, Decreto Nº 114/10, Disposición Nº 6677 de 01 de novembro de 2010 e Resolução Nº 1480 de 13 de setembro de 2011, Code of Federal Regulations, The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations, <http://www.hra.nhs.uk>, acessado em 23 de junho de 2014).

APÊNDICE B – Quadros comparativos das autoridades éticas (continuação)

Fator Comparativo	Características
Composição	Em todos os casos a composição exigida é de no mínimo 5 membros. Entretanto no Brasil, a exigência é de que o CEP seja composto por pelo menos 7 membros e no reino Unido, os comitês de ética do sistema NHS devem ter no máximo 18 membros.
Duração do mandato	A duração do mandato dos membros das autoridades éticas varia entre 3 a 5 anos. Entretanto na Argentina e nos Estados Unidos não há uma duração estabelecida pela regulamentação nacional e no Peru esse prazo deve ser estabelecido pelo regulamento e manual interno de cada comitê.
Arquivo de documentos do estudo	O tempo exigido para arquivo da documentação do estudo apresenta uma variação entre 3 a 10 anos após o final do estudo. No peru, esse prazo de ser estabelecido pelo regulamento e manual interno de cada comitê.
Validade do registro do Comitê de Ética	No brasil nos Estados Unidos e no Reino Unido a validade do registro de um comitê de ética é de 3 anos e no peru de 2 anos. Na Argentina, a determinação do prazo é uma responsabilidade de cada província e da Cidade Autônoma de Buenos Aires no âmbito local. No Chile, o processo de acreitação dos Comitês de Ética encontra-se em andamento.
Pagamento	No peru e no Chile são permitidas cobranças de taxas para custos operacionais, entretanto as taxas não podem ter o objetivo de lucro. No Brasil A regulamentação determina que os membros não podem ser remunerados pelo desempenho de suas tarefas. Podem receber ressarcimento em relação aos gastos oriundos da função, tais como transporte e alimentação. No Reino Unido, no caso dos comitês de ética do sistema NHS o montante necessário para o funcionamento é disponibilizado pelo governo. Nos Estados Unidos a regulamentação americana não impede que os membros de um comitê de ética sejam remunerados pelo desempenho de suas tarefas.

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

NHS: National Health System

Quadro 2 - Fatores comparativos das autoridades éticas de cada país do escopo deste trabalho. (Fonte: elaboração própria a partir de Resolução Nº 466/2012, Reglamento de Ensayos Clínicos en El Perú. Integra DS N.º 017-2006-SA, N.º 006-2007-SA y N.º 011-2007-SA del Instituto Nacional de Salud, Decreto Nº 114/10, Disposición Nº 6677 de 01 de novembro de 2010 e Resolução Nº 1480 de 13 de setembro de 2011, Code of Federal Regulations, The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations, <http://www.hra.nhs.uk>, acessado em 23 de junho de 2014)

APÊNDICE C - Quadro comparativo das bases de registros de ensaios clínicos

Base de Registro de Ensaios Clínicos	País(es) que utiliza(m)	Características
Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - ReBEC	Brasil	<ul style="list-style-type: none"> • Registro nacional desenvolvido pelo Ministério da Saúde, Fiocruz, Organização Pan-Americana de Saúde e Centro Latino-americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde; • Gerenciado pela Fiocruz; • Considerado registro primário da ICTRP/ WHO; • Atende aos requerimentos do ICMJE;
<i>Registro Peruano de Ensayos Clínicos - RePEC</i>	Peru	<ul style="list-style-type: none"> • Registro nacional desenvolvido e gerenciado pelo INS; • Tem sofrido mudanças para ser aceito como registro primário de ensaios clínicos da WHO;
<i>Registro Nacional de Investigaciones em Salud - RENIS</i>	Argentina	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizado para registro dos estudos clínicos, mas não é uma base pública, ou seja, não permite a visualização das informações pela população sobre os estudos; • Não é uma base de dados aceita pelo ICPR/OMS e nem pelo ICMJE;
<i>ClinicalTrials.gov</i>	Estados Unidos e União Europeia	<ul style="list-style-type: none"> • Registro internacional mantido pelo NIH e pela NLM; • Desenvolvido pelo NIH e pelo FDA; • Atende aos requerimentos do ICMJE;
<i>ISRCTN Register</i>	União Europeia	<ul style="list-style-type: none"> • Base de dados internacional; • Gerenciado pelo ISRCTN, uma organização não-governamental; • Registro primário da OMS; • Atende aos requerimentos do ICMJE;
<i>EU Clinical Trials Register – EU-CTR</i>	União Europeia	<ul style="list-style-type: none"> • Registro de ensaios clínicos da EU que faz parte da EudraPharm; • Extrai informações da base de dados de estudos clínicos da EU, o <i>EudraCT register</i>, tornado-as públicas; • Registro primário da OMS; • Atende aos requerimentos do ICMJE;

(continua)

APÊNDICE C - Quadro comparativo das bases de registros de ensaios clínicos

(conclusão)

Base de Registro de Ensaios Clínicos	País(es) que utiliza(m)	Características
UMIN	Japão	<ul style="list-style-type: none"> • Membro do JPRN; • Utilizado geralmente para registro de ensaios clínicos não-comerciais; • Registro primário da OMS; • Atende aos requerimentos do ICMJE;
JMARI	Japão	<ul style="list-style-type: none"> • Membro do JPRN; • Utilizado geralmente para registro de ensaios clínicos comerciais patrocinados por indústrias; • Registro primário; • Atende aos requerimentos do ICMJE;
JAPIC	Japão	<ul style="list-style-type: none"> • Membro do JPRN; • Utilizado geralmente para registro de ensaios clínicos comerciais patrocinados por pesquisadores; • Registro primário da OMS; • Atende aos requerimentos do ICMJE;

ICTRP/ WHO: *International Clinical Trials Registry Platform/ World Health Organization*ICMJE: *International Committee of Medical Journal Editors*INS: *Instituto Nacional de Salud*NIH: *National Institute of Health*NLM: *National Library of Medicine*UMIN: *University Hospital Medical Information Network*JMARI: *Japan Medical Association - Center for Clinical Trials*JAPIC: *Japan Pharmaceutical Information Center - Clinical Trials Information*ISRCTN: *International Standard Randomised Controlled Trials Number*JPRN: *Japan Primary Registries Network*

Quadro 18 - Quadro comparativo das principais características das bases de registros de ensaios clínicos de cada. (Fonte: elaboração própria a partir de REBEC, 2012; OMS, 2013; INS, 2012; ARGENTINA, 2011; SISA, 2014; ESTADOS UNIDOS, 2014a; HRA, 2014d)

APÊNDICE D - Quadro comparativo dos tempos médios para aprovação

O intervalo de tempo decorrido para se obter a aprovação de um estudo clínico varia entre os países. Além disso, dentro de um mesmo país ocorre variação entre o tempo para aprovação de diferentes tipos de ensaios clínicos, uma vez que alguns projetos de pesquisas são isentos de determinadas aprovações. O quadro abaixo apresenta o tempo médio para a aprovação de ensaios clínicos de um novo medicamento ou nova indicação em cada país do escopo deste trabalho.

País	Tempo médio para aprovação (meses)
Brasil	8 - 12
Argentina	6 - 8
Peru	4
Chile	3 - 4
Estados Unidos	3
Inglaterra	9
Japão	4

Tempo médio para a aprovação de ensaios clínico de novos medicamentos no Brasil, no Peru, no Chile, na Argentina, nos Estados Unidos, no Reino Unido e no Japão. (Fonte: elaboração própria a partir de Gomes *et al.*, 2012; Valderrama e Motti, 2011 e <http://agenciabrasil.ebc.com.br/>, acessado em 15 de junho de 2014).