

Marcella Feitosa da Silva Barboza

Manual Básico para realização de Ensaios Clínicos conduzidos por um “Investigador-Patrocinador”: Abordagem dos Procedimentos por Gestão de Processos

Rio de Janeiro

2015

Marcella Feitosa da Silva Barboza

**Manual Básico para realização de Ensaio Clínicos conduzidos por um
“Investigador-Patrocinador”: Abordagem dos Procedimentos por Gestão de
Processos**

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

Orientador: Prof. Dr. Fernando Medina

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a Sandra Aurora Chavez Perez Rodrigues

Rio de Janeiro

2015

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

B238m

Barboza, Marcella Feitosa da Silva

Manual básico para realização de ensaios clínicos conduzidos por um "Investigador-Patrocinator": abordagem dos procedimentos por gestão de processos. / Marcella Feitosa da Silva Barboza. – Rio de Janeiro, 2015.

vii, 173f. il : 30 cm.

Orientador: Fernando Medina

Co-Orientadora: Sandra Aurora Chavez Perez Rodrigues

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2015.

Bibliografia: f. 169-173

1. Ensaio Clínico. 2. Investigador-Patrocinator. 3. Gestão de processos. 4. Mapeamento de processos. 5. Título

CDD 615.1

Marcella Feitosa da Silva Barboza

**Manual básico para realização de Ensaio Clínicos conduzidos por um
“Investigador-Patrocinador”: abordagem dos procedimentos por gestão de
processos**

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

Aprovada em 24 de abril de 2015.

Banca Examinadora:

Dr. Fernando Medina
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ (Presidente da Banca)

Dr^a. Mariana Conceição de Souza
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

Dr. Marcelo Ribeiro Alves
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – FIOCRUZ (Revisor)

Dr^a. Valdiléa Gonçalves Veloso dos Santos
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2015

DEDICATÓRIA

A Deus e à minha família. Este trabalho é a concretização de um sonho.
Obrigada por sonharem junto comigo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus** por ter conduzido a realização deste mestrado desde o início. Desde a prova de seleção até a finalização pudemos ver a Sua mão e o Seu cuidado conosco. Não há palavras para agradecer tanto amor. "Portanto, meus amados irmãos, sede firmes e constantes, sempre abundantes na obra do Senhor, sabendo que o vosso trabalho não é vão no Senhor." (1ª Cor 15:58).

Ao meu querido esposo **Fabiano**, meu amor, por todo companheirismo, amor, apoio, ajuda e parceria na vida. Obrigada por sempre me fazer enxergar o que é, de fato, mais importante. São 10 anos juntos e são 10 anos muito felizes ao seu lado. Você me faz uma pessoa melhor. Obrigada!

Aos meus pais, **José Augusto e Rosângela** e à minha irmã **Paula** por sempre acreditarem em mim, por estarem sempre prontos a qualquer coisa, por serem meu conforto e aconchego sempre que preciso. Vocês são os melhores!

Aos professores **Fernando** e **Sandra** pelas contribuições e orientação para finalização deste trabalho.

Obrigada **Marcelo** pelas revisões e os comentários mais que pertinentes, por acreditar neste trabalho, às vezes, muito mais do que eu mesma. Obrigada pela disponibilidade, pelo carinho com que colocava suas sugestões e pelo incentivo.

Aos meus amigos do mestrado, pelas vitórias e dificuldades vividas e divididas juntas, especialmente à **Karina** e à **Taís** que se tornaram verdadeiras amigas e tornaram mais leve esse percurso. Obrigada por dividirem comigo as angústias e alegrias e ouvirem minhas bobagens. Foi bom poder contar com vocês!

Aos queridos amigos da Plataforma de Pesquisa Clínica do INI-Fiocruz, **Jennifer, Tiago, Luiz e Michelle** e aos colegas do Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e AIDS pela ajuda na conclusão das validações e à **Marília** pela sugestão de um tema tão rico e desafiador.

À **Ariane e Mariana** do Programa de pós-graduação de Farmanguinhos, pela disponibilidade, simpatia e gentileza. Obrigada pela ajuda!

Agora, pois, permanecem a fé, a esperança e o amor, estes três, mas o maior destes é o amor.

(1ª Coríntios 13:13)

RESUMO

BARBOZA, Marcella Feitosa da Silva. *Manual básico para realização de Ensaio Clínicos conduzidos por um "Investigador-Patrocinador": abordagem dos procedimentos por gestão de processos*. 2015. 183f Dissertação de Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015.

Os Ensaio Clínicos são o tipo de pesquisa considerado, atualmente, como padrão ouro da medicina baseada em evidências. Boa parte das pesquisas deste tipo conduzidas no Brasil é patrocinada por indústrias multinacionais. Contudo, apesar de o Brasil contar com centros de pesquisa preparados para conduzir os Ensaio Clínicos desenhados e patrocinados por estas indústrias, não se vê a mesma desenvoltura quando se trata de projetos institucionais nacionais, isto é, desenhados e operacionalizados por investigadores de institutos de pesquisa brasileiros. Esta carência de conhecimento em planejamento e gestão de um Ensaio Clínicos torna-se crítica no momento em que o investigador se dispõe a conduzir um projeto institucional, uma vez que nestes casos, de acordo com a ANVISA, o responsável pela condução e coordenação da pesquisa é chamado de "Investigador-Patrocinador", devendo cumprir com todas as exigências atribuídas ao papel de investigador e ao papel de patrocinador. Este trabalho apresenta uma proposta de manual que poderá servir como instrumento de consulta para pesquisas conduzidas por "Investigadores-Patrocinadores" de Ensaio Clínicos e de guia para mapeamentos de processos e criação de ferramentas específicas para seus projetos. O manual foi elaborado após uma exaustiva pesquisa, análise documental e compilação das principais regulamentações de pesquisa clínica publicadas no país, entrevistas com "Investigadores-Patrocinadores" brasileiros, modelagem e validação dos processos envolvidos em um Ensaio Clínicos. Este estudo apresenta descrições e ferramentas sobre as etapas e os requerimentos envolvidos na condução de um Ensaio Clínicos na condição de Investigador-Patrocinador.

Palavras-chave: Ensaio Clínicos, Investigador-Patrocinador, Gestão de Processos, Mapeamento de processos.

ABSTRACT

The Clinical Trials are, currently, the gold standard research of evidence-based medicine. Much of this type of research conducted in Brazil is sponsored by multinational industries. However, despite Brazil have research sites ready and prepared to conduct clinical trials designed and sponsored by these industries, it is not possible to see the same resourcefulness when it comes to national institutional projects, i.e., designed and operated by investigators from Brazilian research institutes. This lack of knowledge in planning and management of a clinical trial becomes critical when the investigator is willing to conduct an institutional project, since in these cases, according to ANVISA, the responsible person for conducting and coordinating the research is called "Sponsor-Investigator" and must comply with all the requirements assigned to the investigator and the sponsor. This work presents a manual proposal that could be used as a reference tool for researches conducted by "Sponsor-Investigators" of Clinical Trials and as a guide for the processes mapping and creation of specific tools for their projects. The manual was prepared after extensive research, document analysis and compilation of the main regulations of clinical research published in the country, interviews with Brazilian "Sponsors-Investigators", modeling and validation of the processes involved within a clinical research. This study presents descriptions and tools on the steps and requirements involved in the conduction of a clinical trial in a Sponsor- Investigator condition.

Keywords: Clinical Trial, Sponsor-Investigator, Process Management, Process Mapping.

Basic guide to Clinical Trials conducted by a "Sponsor-Investigator": procedures approach by process management

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	I
ÍNDICE DE FIGURAS	III
ÍNDICE DE QUADROS	IV
ÍNDICE DE GRÁFICOS	V
LISTA DE TABELAS	VI
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	VII
INTRODUÇÃO	8
1. REVISÃO DA LITERATURA.....	11
1.1. O processo de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos.....	11
1.2. Os Ensaio s Clínicos.....	14
1.3. Aspectos Éticos e Regulatórios Internacionais de Estudos Clínicos	15
1.4. Aspectos Éticos e Regulatórios de Estudos Clínicos no Brasil.....	17
1.5. Perfil das Pesquisas Clínicas Realizadas no Brasil	21
1.5.1. O Mercado Farmacêutico Brasileiro	21
1.5.2. Iniciativas Governamentais.....	25
1.5.3. Ensaio s Clínicos conduzidos por “Investigadores-Patrocinadores”	28
1.6. A Gestão de Processos como facilitador na condução de Ensaio s Clínicos	29
1.6.1. Aspectos Teóricos Relacionados à Gestão de Processos	29
1.6.2. Modelagem de Processos	32
1.6.3. Ferramentas para o mapeamento dos processos	34
1.6.4. Aplicação da Gestão de Processos em Ensaio s Clínicos conduzidos por “Investigadores-Patrocinadores”	34
1.7. Gestão de Projetos em Ensaio s Clínicos conduzidos por “Investigadores- Patrocinadores”	35
2. OBJETIVOS	40
2.1. Objetivo Geral.....	40
2.2. Objetivos Específicos	40
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	41

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
4.1. Manual básico para realização de Ensaio Clínico conduzido por um “INVESTIGADOR-PATROCINADOR”	44
ANEXO 1 – CURVA S.....	133
ANEXO 2 – FORMULÁRIO DE DELEGAÇÃO DE ATIVIDADES.....	136
ANEXO 3 – EXEMPLO DE PLANO DE GERENCIAMENTO DE DOCUMENTOS .	137
ANEXO 4 – ÍNDICE DA PASTA DO INVESTIGADOR.....	139
ANEXO 5 - RELATÓRIO DE CONTABILIDADE DO PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO (PI).....	141
ANEXO 6 – EXEMPLO DE PLANO DE MONITORIA.	142
ANEXO 7 – <i>CHECKLIST</i> DA VISITA DE INICIAÇÃO	144
ANEXO 8 – <i>CHECKLIST</i> DA VISITA DE MONITORIA.	146
ANEXO 9 – <i>CHECKLIST</i> DA VISITA DE FECHAMENTO.....	148
ANEXO 10 – <i>CHECKLIST</i> DE INFRAESTRUTURA DO CENTRO DE PESQUISA.	150
ANEXO 11 - COMITÊ INDEPENDENTE DE MONITORAMENTO DE SEGURANÇA (DSMB – <i>DATA SAFETY MONITORING BOARD</i>)	156
ANEXO 12 – LISTA DE CÓDIGOS DE PETIÇÕES SECUNDÁRIAS DA ANVISA PARA ENSAIOS CLÍNICOS.....	158
4.2. Discussão de Resultados	162
5. CONCLUSÃO	167
5.1. Sugestões para trabalhos futuros.....	167
REFERÊNCIAS.....	169
ANEXO A - FICHA DE PESQUISA (ROTEIRO DE ENTREVISTA COM “INVESTIGADORES-PATROCINADORES”).....	173

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 - O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS	12
FIGURA 2 - FLUXO DE APROVAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS NO BRASIL	20
FIGURA 3 - ETAPAS DA BANCADA AO MERCADO	28
FIGURA 4 - UM MODELO BÁSICO DE GESTÃO DE PROCESSOS.....	32
FIGURA 5 - GRUPO DE PROCESSOS DE GERENCIAMENTO DE PROJETOS ...	36
FIGURA 6 - ESTRUTURA ANALÍTICA DE PROJETO DE UM ENSAIO CLÍNICO ...	38
FIGURA 7 - REPRESENTAÇÃO ANSI	43
FIGURA 8 – MACROPROCESSOS.....	45
FIGURA 9 - ESTRUTURA ANALÍTICA DE PROJETO DE UM ENSAIO CLÍNICO ...	46
FIGURA 10 - MOMENTOS DOS PROCESSOS EM CADA CAPÍTULO	48
FIGURA 11 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE PROTOCOLO	49
FIGURA 12 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	53
FIGURA 13 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE BROCHURA DO INVESTIGADOR	59
FIGURA 14 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE FINANCIAMENTO	63
FIGURA 15 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SEGUROS	68
FIGURA 16 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE CONTRATOS.....	73
FIGURA 17 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SUBMISSÃO E APROVAÇÃO DO CEP E DA CONEP	77
FIGURA 18 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SUBMISSÃO E APROVAÇÃO DA ANVISA	85
FIGURA 19 - CONJUNTO DE DOCUMENTOS DE UM DDCM.....	87
FIGURA 20 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE INFRAESTRUTURA, QUALIFICAÇÃO E TREINAMENTO DO CENTRO DE PESQUISA	96
FIGURA 21 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE ARQUIVO DO INVESTIGADOR (DOCUMENTOS ESSENCIAIS)	100
FIGURA 22 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE	106
FIGURA 23 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE MANUSEIO E CONTABILIDADE DO PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO.....	110
FIGURA 24 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE MONITORIA.....	115
FIGURA 25 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE DOCUMENTO-FONTE	120
FIGURA 26 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE FARMACOVIGILÂNCIA	124
FIGURA 27 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE GERENCIAMENTO DE DADOS	128

ÍNDICE DE QUADROS

QUADRO 1 - QUADRO RESUMIDO DAS RESOLUÇÕES COMPLEMENTARES À RESOLUÇÃO DO CNS Nº 466/12.....	18
QUADRO 2 - MAIORES MERCADOS FARMACÊUTICOS	22
QUADRO 3 - EDITAIS PUBLICADOS POR AGÊNCIAS DE FOMENTO (2003-2013)	26
QUADRO 4 - BENEFÍCIOS DA MODELAGEM DE PROCESSOS	33
QUADRO 5 - DIVISÃO DE CAPÍTULOS DO MANUAL	47
QUADRO 6 - ITENS OBRIGATÓRIOS DE UM PROTOCOLO	50
QUADRO 7 - DECLARAÇÕES NECESSÁRIAS EM CASO DE ARMAZENAMENTO DE MATERIAL BIOLÓGICO HUMANO	80
QUADRO 8 - PARÂMETROS MÍNIMOS PARA CADA AMBIENTE DE UMA FARMÁCIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE	153

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - MERCADO FARMACÊUTICO BRASIL	23
GRÁFICO 2 - CICLO DE VIDA DO PROJETO	36
GRÁFICO 3 - DESEMBOLSO PLANEJADO ACUMULADO.....	134
GRÁFICO 4 - DESEMBOLSO ACUMULADO (PLANEJADO X REAL).....	135

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - NÚMERO DE TESTES CLÍNICOS NA AMÉRICA LATINA (2001-2011)	24
TABELA 2 - CRONOGRAMA DE DESEMBOLSO PLANEJADO.....	133
TABELA 3 - CRONOGRAMA DE DESEMBOLSO ACUMULADO	133
TABELA 4 - DESEMBOLSO REAL	134
TABELA 5 - DESEMBOLSO REAL ACUMULADO	134

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADME	Administração, Distribuição, Metabolismo e Excreção
ANSI	<i>American National Standards Institute</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BNDES	Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social
BPC	Boas Práticas Clínicas
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CE	Comunicado Especial
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNES	Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CSN	Companhia Siderúrgica Nacional
DDCM	Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento
EVTE	Estudo de Viabilidade Técnica e Econômica
FAP	Fundação de Amparo à Pesquisa
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FINEP	Fundo de Financiamento de Estudos de Projetos e Programas
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
ICT	Instituições de Ciência e Tecnologia
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
MCTI	Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação
NCE	<i>New Chemical Entities</i>
NIT	Núcleo de Inovação Tecnológica
OGM	Organismos Geneticamente Modificados
ONG	Organização Não Governamental
ORPC	Organização Representativa de Pesquisa Clínica
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PI	Produto sob Investigação
POP	Procedimento Operacional Padrão
RNPC	Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Hospitais de Ensino
SVS	Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

INTRODUÇÃO

Um Ensaio Clínico é uma pesquisa conduzida em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico de um medicamento experimental e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia (ANVISA, 2015). Atualmente, este tipo de pesquisa é reconhecidamente o padrão ouro da medicina baseada em evidências (MALAVOLTA et al., 2011).

Uma boa parte dos Ensaios Clínicos conduzidos no Brasil são projetados e gerenciados pelas indústrias farmacêuticas multinacionais. Cerca de 70% deles objetivam testar novos medicamentos e são financiados pela indústria que os desenvolvem (GOMES et al., 2012). Com isso, estes patrocinadores atuam desde etapas mais complexas, como a elaboração do protocolo clínico, até a seleção de investigadores e centros para as pesquisas, recrutamento dos participantes, monitoramento e gerenciamento dos dados da pesquisa.

O Brasil dispõe hoje de um razoável número de centros com nível de competência na execução de Ensaios Clínicos atendendo plenamente à necessidade da indústria multinacional, já que grande parte das pesquisas realizadas no país por estes patrocinadores concentram-se ainda em etapas de menor densidade e risco tecnológico, como os de fase III e IV. Essa é uma tendência histórica que se mantém relativamente constante desde 2001, o que reforça a necessidade de buscar meios para promover a inovação nas empresas farmacêuticas nacionais e, também, criar condições para atrair para o país as pesquisas de fases I e II de empresas multinacionais (GOMES et al., 2012).

No entanto, apesar de a indústria nacional inovar muito pouco, já é possível perceber alguns resultados destes esforços na promoção da inovação visto que é cada vez mais frequente a realização de Ensaios Clínicos nacionais, devido ao estímulo das agências de fomento à pesquisa clínica como componente essencial do desenvolvimento tecnológico em saúde (GOMES et al., 2012). Nesse contexto, o patrocínio pode vir de agências nacionais de fomento à pesquisa (por exemplo: CNPq, FAPs, FINEP BNDES etc), de laboratórios oficiais do ministério da saúde e de empresas de capital nacional.

Apesar de o Brasil, de acordo com Gomes et al (2012), contar com centros de pesquisa preparados para conduzir os Ensaio Clínicos desenhados e patrocinados pelas indústrias internacionais (existem hoje cerca de 550 centros de pesquisa qualificados para fazer estas pesquisas no país), não se vê a mesma desenvoltura quando se trata de projetos institucionais nacionais, isto é, desenhados e operacionalizados por investigadores de instituições de pesquisa brasileiros. Em se tratando de Ensaio Clínicos de fases I e II, é evidente que o país ainda precisa se capacitar. São poucas as pesquisas realizadas e, de maneira geral, o conhecimento para elaboração e planejamento dos protocolos, o monitoramento e o gerenciamento dos dados de pesquisa das instituições brasileiras é incipiente. As principais justificativas para a falta de capacitação baseiam-se na incipiente demanda interna da indústria brasileira, ou seja, na falta de inovação, conforme já mencionado anteriormente; na falta de infraestrutura e no lento processo regulatório local. Em conjunto, o país torna-se pouco atrativo na escolha por empresas multinacionais para a realização desse tipo de ensaio (GOMES et al., 2012). Esta carência de conhecimento em planejamento e gestão de um Ensaio Clínicos torna-se crítica no momento em que o investigador se dispõe a conduzir um projeto institucional. De acordo com a ANVISA, o responsável pela condução e coordenação da pesquisa é chamado de "Investigador-Patrocinador", acumulando todas as exigências atribuídas ao papel de investigador e ao papel de patrocinador. .

De maneira geral, os processos e competências necessários para realização de Ensaio Clínicos conduzidos por empresas (sejam elas indústrias farmacêuticas ou organizações representativas de pesquisa clínica – ORPCs, nacionais ou internacionais) já estão estabelecidos e consolidados. Contudo, quando se trata de Ensaio Clínicos conduzidos por um “Investigador-Patrocinador”, este conhecimento encontra-se totalmente fragmentado na literatura. Este trabalho propõe como produto final um manual que servirá como instrumento de consulta para pesquisas conduzidas por “Investigadores-Patrocinadores” de Ensaio Clínicos, para o mapeamento dos processos e para criação de ferramentas específicas para seus projetos.

A autora deste trabalho possui sólida vivência na área de Pesquisa Clínica e Ensaio Clínicos, tendo atuado desde 2005 na indústria farmacêutica e em uma organização representativa de pesquisa clínica nas áreas de Monitoria de

Ensaio Clínicos e Assuntos Regulatórios, envolvendo-se diretamente na implementação e melhoria de processos e metodologias, destacando-se como principais atividades a preparação, submissão e acompanhamento de documentos junto à ANVISA e assessoria nos aspectos regulatórios das pesquisas clínicas, monitoria e condução de estudos clínicos multicêntricos internacionais nas áreas de oncologia, neurologia, infectologia e cardiovascular. Possui certificação em monitoria de estudos clínicos e em Boas Práticas Clínicas pela Sociedade Brasileira de Profissionais de Pesquisa Clínica (SBPPC). Atualmente é servidora da Fundação Oswaldo Cruz e trabalha no setor de Assuntos Regulatórios do Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e AIDS no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. O processo de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos

A pesquisa e o desenvolvimento (P&D) de novos fármacos, de maneira geral, objetiva aprimorar e ampliar a oferta de tratamentos. Este processo de P&D é compreendido como as etapas desde o descobrimento, passando pelas pesquisas pré-clínicas e clínicas até o seu registro e comercialização.

A indústria farmacêutica é uma das indústrias com maior faturamento em todo mundo. De acordo com o Guia 2014 da Interfarma (INTERFARMA, 2014), estima-se que em 2015 o faturamento do mercado farmacêutico mundial atinja cerca de US\$ 1,1 trilhão. O crescimento deste faturamento está intimamente ligado ao lançamento de novos medicamentos. Os dados levantados pela *The Economics of Industrial Research & Innovation* da *European Commission's Joint Research Centre (JRC)* (JOINT RESEARCH CENTRE, 2011) descrevem que em se tratando de posição em investimento em P&D, a indústria farmacêutica ocupa a liderança, em relação aos demais segmentos econômicos, com 19,1% do faturamento investido, seguida pela indústria de tecnologia de *hardware* e equipamentos com 16,6%, e a Automotiva, com 15%. No entanto, o processo que envolve o desenvolvimento de um novo medicamento é, em geral, extremamente custoso, longo e com inúmeras exigências. Estima-se, em média, o desenvolvimento de um novo produto pode levar cerca de 10 a 15 anos e custar até US\$ 1,2 bilhão, e que de cada 5.000 a 10.000 novos compostos que são pesquisados, apenas um é registrado (PHARMA, 2014). A figura 1, a seguir, ilustra as principais etapas deste processo.

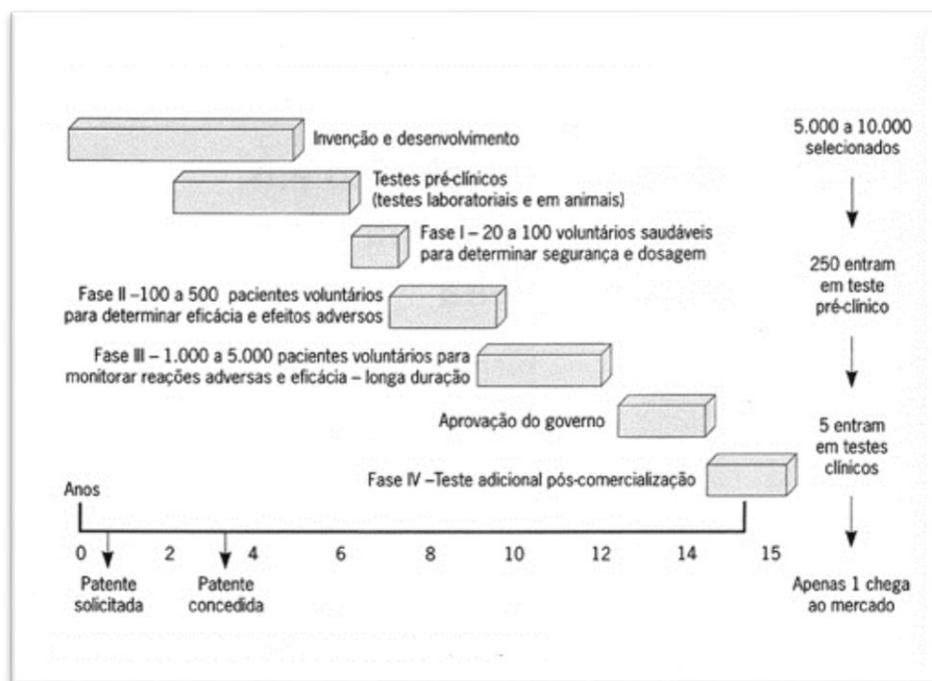


Figura 1 - O Desenvolvimento de Novos Medicamentos

Fonte: (BUSS; CARVALHEIRO; CASAS, 2008)

O processo de pesquisa e desenvolvimento de um novo fármaco pode ser dividido em duas grandes fases: (a) descoberta (quando se realizam as pesquisas básicas e as pré-clínicas) e (b) desenvolvimento (conhecida como pesquisa clínica).

Inicialmente, na fase de descoberta, as pesquisas concentram-se na melhor compreensão de vias bioquímicas, na identificação de alvos moleculares (*targets*) relacionados ao mecanismo de ação de potenciais candidatos a fármacos e na identificação e otimização de moléculas pequenas capazes de representar novas entidades químicas (*new chemical entities – NCEs*).

Uma vez identificado, procede-se a validação do alvo molecular selecionado, que é fundamental para o estabelecimento de sua relevância no processo fisiopatológico em estudo e para a caracterização do impacto de sua modulação seletiva no tratamento (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010).

As moléculas bioativas (ou ligantes, do inglês *hits*) podem ser identificadas a partir de triagens reais (por exemplo, biológicas, bioquímicas) ou virtuais (por exemplo, computacionais) de produtos naturais, compostos sintéticos, biotecnológicos ou coleções combinatórias, ou ainda mediante planejamento racional (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010).

Com o emprego de triagens biológicas automatizadas em alta escala (*high-throughput screening*) e o uso da triagem virtual (*virtual screening*) é possível identificar moléculas bioativas que interagem com os alvos moleculares identificados. A triagem biológica automatizada em alta escala (HTS) é uma metodologia que permite a avaliação biológica *in vitro* de milhares ou até mesmo milhões de compostos contra uma proteína alvo ou sistema celular definido. Esta técnica possibilita a realização de ensaios miniaturizados de forma rápida, eficiente e confiável. A triagem virtual (VS) é um método *in silico* ("computacional") empregado no estudo de grandes bases de dados de compostos, com o objetivo de identificar moléculas pequenas com elevado potencial de interagirem com proteínas alvo, para posterior avaliação bioquímica *in vitro*. (FERREIRA; GLAUCIUS; ANDRICOPULO, 2011).

Os compostos otimizados selecionados são denominados compostos líderes (do inglês *lead compounds*). Estes compostos líderes são otimizados através de métodos que estabelecem as relações entre a estrutura química e atividade biológica e são então selecionados para a etapa de ensaios pré-clínicos (INTERFARMA; BIOMINAS, 2012).

Os ensaios pré-clínicos, conforme definição da ANVISA, consistem no estudo de uma nova molécula, composto ou produto biológico em animais, após a identificação do seu potencial terapêutico em experimentações *in vitro*.

Estes ensaios fornecem informações preliminares sobre as propriedades farmacológicas e farmacocinéticas da nova molécula e as análises toxicológicas [nesta etapa devem ser realizados estudos de toxicidade de dose única (Aguda), toxicidade de doses repetidas, toxicidade reprodutiva, genotoxicidade, tolerância local e carcinogenicidade além de estudos de interesse na avaliação da segurança farmacológica e toxicocinética (Administração, Distribuição, Metabolismo e Excreção – ADME)]. Estas informações são úteis para estimar a dose inicial segura para ensaios em seres humanos e para caracterizar os efeitos tóxicos potenciais que as substâncias em estudo poderão vir a ter nas condições dos testes clínicos. A ANVISA lançou em 2010 um guia com orientações sobre o desenvolvimento de ensaios pré-clínicos (ANVISA, 2013a).

As moléculas que obtêm os resultados mais promissores nos estudos pré-clínicos são então direcionadas para as etapas de Ensaios Clínicos.

1.2. Os Ensaio Clínicos

Segundo o guia de Boas Práticas Clínicas Documento das Américas (2005), um Ensaio Clínicos é “um estudo sistemático de medicamentos e/ou especialidades medicinais em voluntários humanos que seguem estritamente as diretrizes do método científico. Seu objetivo é descobrir ou confirmar os efeitos e/ou identificar as reações adversas ao produto investigado e/ou estudar a farmacocinética dos ingredientes ativos, de forma a determinar sua eficácia e segurança”.

Os Ensaio Clínicos, de maneira geral, são classificados em ensaios de fase I, fase II, fase III e fase IV:

Ensaio de fase I é o primeiro estudo em seres humanos. Realizado em pequenos grupos de pessoas voluntárias (de 20 a 100 pessoas), em geral saudáveis, com um novo princípio ativo, ou nova formulação. Estas pesquisas se propõem estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético e, quando possível, um perfil farmacodinâmico.

Ensaio de fase II são estudos onde um número pequeno de pacientes (cerca de 100 a 200) é selecionado, e avalia-se a eficácia e a incidência de eventos adversos, além de se estabelecer esquemas de dose mais apropriados.

Se um novo medicamento não apresentar bons resultados, ou seja, uma maior eficácia e uma melhor tolerância, com relação ao seu concorrente de mercado (se for o caso), nesta fase, ele imediatamente é descartado e não passa à fase III, que é onde ocorrem os maiores investimentos financeiros.

Se um fármaco apresentar bons resultados na fase II, ele passará à fase III, onde são realizados estudos terapêuticos ampliados, com um grande número de pacientes (cerca de 1000), para determinação do risco-benefício do tratamento. Exploram-se nesta fase o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como características especiais do medicamento e/ou especialidade medicinal, como por exemplo: interações clinicamente relevantes, principais fatores que podem modificar o efeito, tais como idade, etc.

Os ensaios de fase IV são realizados após o lançamento do produto no mercado para levantamento de dados de farmacovigilância, e são também normalmente chamados de estudos de pós-marketing. Geralmente são estudos para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas

e/ou confirmação da frequência de surgimento das já conhecidas, e as estratégias de tratamento (“ANVISA”, 2013b e QUENTAL; FILHO, 2006).

1.3. Aspectos Éticos e Regulatórios Internacionais de Estudos Clínicos

A realização de Ensaio Clínicos envolve uma série de regulamentações chamadas de “Boas Práticas Clínicas” que são um conjunto de normas e padrões éticos e científicos aceitos internacionalmente para o planejamento, condução, documentação e relato dos estudos em seres humanos.

No entanto, nem sempre as pesquisas em seres humanos foram conduzidas com base nos padrões descritos acima. No decorrer da história da humanidade, há vários exemplos de pesquisas clínicas que não seguiram esses critérios. Dentre esses, os mais recentes são as que ocorreram em campos de concentração nazistas onde prisioneiros judeus, ciganos, poloneses e russos foram submetidos a experimentações com drogas, gás, venenos, procedimentos cirúrgicos, estudos para verificar o efeito do congelamento, estudos em câmaras de descompressão para avaliar os efeitos do voo a grandes alturas, entre outros (OLIVEIRA, 2006).

Com a divulgação das atrocidades envolvendo médicos e investigadores alemães, a comunidade organizou-se para julgá-los como criminosos de guerra, no Tribunal de Nuremberg em 1947. Como resultado deste julgamento, foi elaborado o primeiro documento internacional sobre ética em pesquisa - o Código de Nuremberg. Entre outras recomendações, o código de Nuremberg indicou a necessidade de se realizar testes pré-clínicos antes de se realizar os testes em seres humanos, e de se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios da pesquisa. No entanto, talvez a recomendação mais relevante desse código tenha sido registrar a importância de o consentimento ser dado de forma voluntária pelo participante da pesquisa (KIPPER, 2010).

Desde então, com o aumento do número de pesquisas na área biomédica, vislumbrou-se a necessidade de uma regulação ética mais completa que o código de Nuremberg. Em 1964, a assembleia da Associação Médica Mundial realizada em Helsinque, instituiu princípios de ética básicos que devem ser utilizados em pesquisas envolvendo seres humanos, nascendo assim a

Declaração de Helsinki, que sofre revisões periódicas a cada vez que ocorre uma assembleia da Associação Médica Mundial. Sua última atualização data de 2013.

Estes princípios estavam em vigor quando se teve notícia, em 1972, do Estudo Tuskegee, experimento financiado e conduzido pelo Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos, que durou cerca de quarenta anos (da década de 1930 até o início da década de 1970), realizado no Alabama em negros de baixa condição socioeconômica. Neste estudo, cerca de 400 negros portadores de sífilis foram deixados sem tratamento com o objetivo de estudar a evolução natural da doença. A eles foi oferecido apenas placebo, mesmo após o surgimento da cura da sífilis com o advento da penicilina em 1944. Além disso, os indivíduos nem mesmo sabiam que faziam parte de um experimento, pois lhes foi dito que estava sendo oferecido tratamento gratuito para o “sangue doente” (Oliveira, 2006).

Como resposta a esta e outras denúncias, o governo americano decidiu aprofundar os estudos sobre os aspectos éticos em pesquisa clínica e criou a Comissão Nacional para a Proteção de Sujeitos Humanos em Pesquisas Biomédicas e Comportamentais. Depois de quase quatro anos de trabalho, em 1978, a comissão divulgou o que foi chamado de Relatório de Belmont, considerado um marco para a prática da pesquisa (OLIVEIRA, 2006). O Relatório Belmont apontou os seguintes princípios como referência fundamental: 1. Respeito pelas pessoas, que na prática se concretiza pela formulação e obtenção do consentimento livre e esclarecido; 2. Beneficência, que pressupõe a garantia de segurança e bem-estar aos participantes por meio da avaliação criteriosa da relação risco-benefício; e, 3. Justiça, no sentido de equidade, com possibilidade de igual de acesso à participação nos estudos e distribuição de resultados (Kipper, 2010).

Entre 1977 e 1981, utilizando como base o relatório de Belmont, a agência regulatória de vigilância sanitária dos Estados Unidos, a Food and Drug Administration (FDA), publicou uma série de diretrizes para condução de pesquisas clínicas com o objetivo de garantir a qualidade dos dados obtidos nos estudos clínicos, além de zelar pela segurança e bem-estar dos participantes dos estudos. Em 1988, surgiram também, as normas consolidadas de Boas Práticas Clínicas (BPC). No mesmo período, observou-se a criação de

regulações de BPC em outros países, tais como Japão e Canadá, em 1985, Inglaterra em 1986 e Austrália e Comunidade Europeia, em 1991 (OLIVEIRA, 2006).

Concomitantemente à criação de normas de BPC, alguns países como Estados Unidos, Japão e União Europeia viram a necessidade de uniformizar suas regulações de maneira que o registro dos produtos farmacêuticos pudesse ser agilizado. Com este intuito, a partir de 1990 foram realizadas Conferências Internacionais de Harmonização (*International Conference on Harmonisation - ICH*). Em 1996, foi realizada a Conferência Internacional de Harmonização que estabeleceu diretrizes quanto a padrões éticos e científicos comuns para realização de Ensaios Clínicos respeitando os preceitos internacionais e as normas locais. Esses preceitos são chamados de Boas Práticas Clínicas (do inglês *Good Clinical Practice – GCP*).

Foi também a partir deste período que a pesquisa clínica começou a ganhar força no Brasil.

1.4. Aspectos Éticos e Regulatórios de Estudos Clínicos no Brasil

No Brasil, a pesquisa clínica foi ganhando impulso lentamente a partir da década de 1980, tendo como marco regulatório a Resolução nº 1 do Conselho Nacional de Saúde de 13 de junho de 1988, com grande crescimento entre os anos 1990-2000, quando se observou a necessidade de uma maior regulamentação para o setor. A pesquisa clínica passou então a ser regulada de forma efetiva a partir de 1996, com a criação da CONEP através da publicação da Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que abordou aspectos éticos da pesquisa em seres humanos, e suas resoluções complementares – como, por exemplo, a Resolução nº 251 de 1997, entre outras, que estão listadas no quadro a seguir.

Quadro 1 - Quadro resumido das Resoluções Complementares à Resolução do CNS nº 466/12

Fonte: Página eletrônica da CONEP em

http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/resolucoes.htm (2015)

Ano / Resolução	Descrição
Resolução CNS nº 251/1997 (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 1997)	Contempla a norma complementar para a área temática especial de novos fármacos, vacinas e testes diagnósticos.
Resolução CNS nº 304/2000 (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2000)	Contempla norma complementar para a área de Pesquisas em Povos Indígenas.
Resolução CNS nº 340/2004 (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2004)	Contempla norma complementar para a área de Pesquisas de Genética Humana.
Resolução CNS nº 346/2005 (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2005)	Regulamenta a tramitação de projetos de pesquisa multicêntricos no sistema CEP/CONEP.
Resolução CNS nº 441/2011 (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2011)	Diretrizes para análise ética de projetos de pesquisas que envolvam armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado em pesquisas anteriores.

Estas resoluções representaram um passo significativo para a criação de um arcabouço legal essencial para a regulamentação da pesquisa clínica no Brasil, pois através delas iniciou-se o processo de estruturação dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) nas diversas instituições de pesquisa e da constituição da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Além disso, explicitou-se a preocupação do Estado com a segurança e a garantia de que os direitos do participante de pesquisa fossem respeitados durante a condução dos Ensaios Clínicos (NISHIOKA; SÁ, 2006).

A Resolução do CNS nº 196/96 vigorou por dezesseis anos até ser revogada em 2012 com a publicação da Resolução do CNS nº 466.

Além da avaliação ética, norteadas por este último regulamento e em uma série de outros publicados entre a publicação da Resolução do CNS nº 196/96 e a Resolução do CNS nº 466/12, que é feita por Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) e, em certos casos, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), existe também a avaliação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), realizada em estudos com medicamentos e produtos para a saúde com finalidade de registro.

No Brasil, há, portanto, duas dimensões para aprovação de um projeto de pesquisa clínica: uma ética, onde a aprovação deve ser obtida no sistema CEP/CONEP, e outra regulatória, obtida na ANVISA. Este fluxo de aprovação pode ser visualizado na figura 2, a seguir.

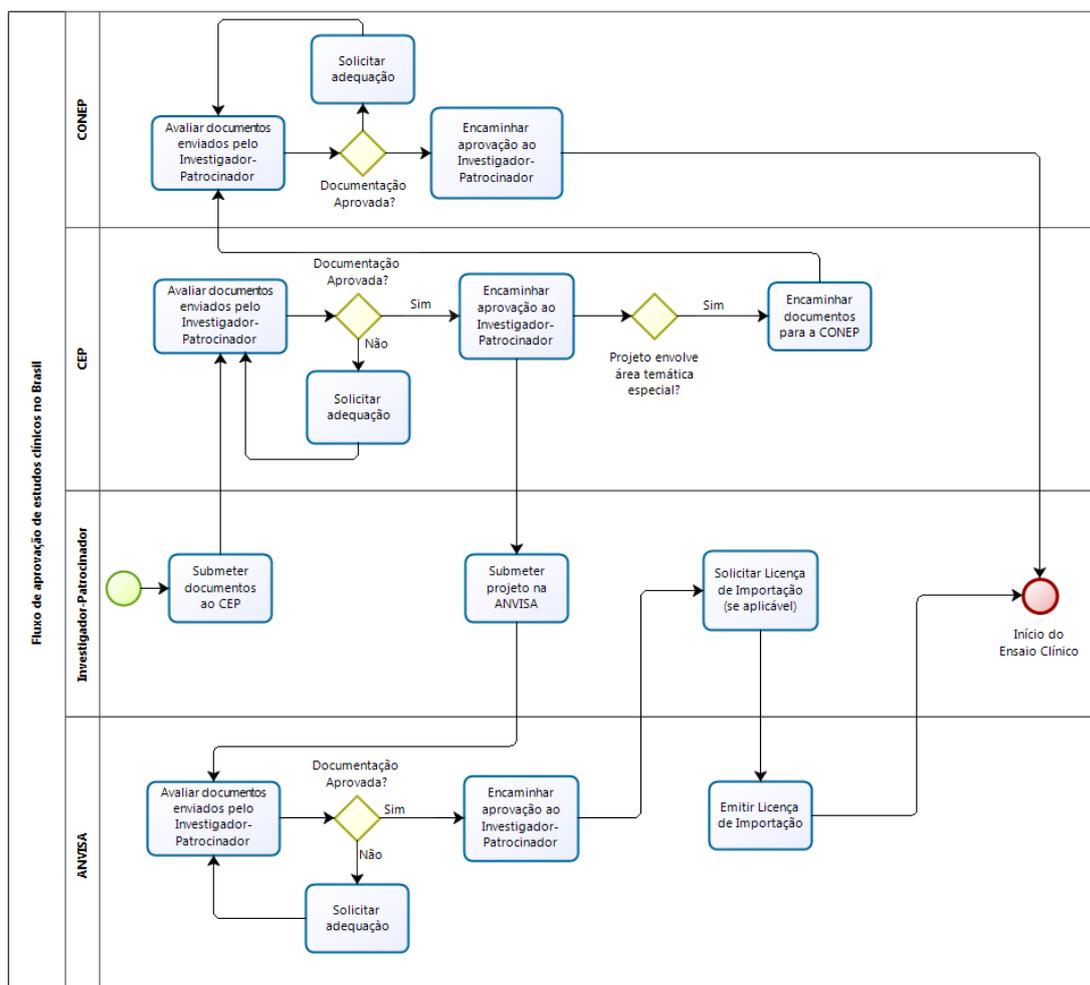


Figura 2 - Fluxo de aprovação de estudos clínicos no Brasil.

Fonte: (Adaptado de GOMES et al., 2012)

A CONEP, apesar de ser a última instância de aprovação ética, conforme o fluxograma acima, não avalia todos e quaisquer tipos de pesquisa. Segundo a Resolução do CNS nº 466/12 os projetos avaliados pela CONEP são apenas aqueles que se enquadram nas “áreas temáticas especiais”. Estes projetos são aqueles que envolvem: genética humana; reprodução humana; equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no país; novos procedimentos terapêuticos invasivos; Populações indígenas; organismos geneticamente modificados (OGM), células-tronco embrionárias e organismos que representem alto risco coletivo, 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 e projetos que, a critério do CEP e devidamente justificados, sejam julgados merecedores de análise pela CONEP (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2012).

A primeira legislação sanitária, por sua vez, surgiu também na década de 1990, a Portaria nº 911 da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SVS), publicada em 1998, antes mesmo da criação da ANVISA em 1999. Esta portaria contemplava as atividades previstas pela Lei 6360/1976 e listava os documentos e procedimentos necessários para a aprovação de protocolos de Ensaios Clínicos no Brasil (NISHIOKA; SÁ, 2006). Até 2004, este era o principal instrumento legal utilizado para a análise de um processo de pesquisa clínica submetido à ANVISA. No entanto, notou-se que a norma precisava ser atualizada e adequada à nova realidade da pesquisa clínica do país na época, de maneira que abrangesse todas as instituições envolvidas com pesquisa clínica como as Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (ORPCs), por exemplo. É neste contexto que surge então a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 219 (OLIVEIRA, 2006). No ano de 2008, diante de um novo cenário, onde o número de Ensaios Clínicos multicêntricos já havia aumentado consideravelmente no país e com o objetivo de fazer com que o fluxo de avaliação da ANVISA corresse em paralelo com o da CONEP, a RDC 219/2004 foi atualizada e gerou a RDC 39/2008, que foi revisada em 2014 e originou a RDC 09/2015, que está vigente atualmente.

1.5. Perfil das Pesquisas Clínicas Realizadas no Brasil

1.5.1. O Mercado Farmacêutico Brasileiro

De acordo com dados da Interfarma (2014), o mercado farmacêutico brasileiro vivencia uma trajetória de ascensão no *ranking* global de participação. Em 2003, ocupava a décima posição, passando oito anos depois a ocupar a sexta posição. A previsão indica que em 2016 o mercado farmacêutico brasileiro ocupará o quarto lugar, posicionando-se neste *ranking* à frente de países como

Alemanha, França, Itália, Índia, Rússia e Canadá. O Quadro 2, a seguir, mostra esta evolução:

Quadro 2 - Maiores mercados farmacêuticos.

Fonte: (INTERFARMA, 2014)

2003	2011	2016
1 Estados Unidos	1 Estados Unidos	1 Estados Unidos
2 Japão	2 Japão	2 China
3 Alemanha	3 China	3 Japão
4 França	4 Alemanha	4 BRASIL
5 Itália	5 França	5 Alemanha
6 Reino Unido	6 BRASIL	6 França
7 Espanha	7 Itália	7 Itália
8 Canadá	8 Espanha	8 Índia
9 China	9 Canadá	9 Rússia
10 BRASIL	10 Reino Unido	10 Canadá
11 México	11 Rússia	11 Reino Unido
12 Austrália	12 Austrália	12 Espanha
13 Índia	13 Índia	13 Austrália
14 Polônia	14 Coreia	14 Argentina
15 Holanda	15 México	15 Coreia
16 Bélgica	16 Turquia	16 México
17 Coreia	17 Polônia	17 Venezuela
18 Turquia	18 Venezuela	18 Turquia
19 Portugal	19 Holanda	19 Indonésia
20 Grécia	20 Bélgica	20 Polônia

O Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos de São Paulo (Sindusfarma) disponibiliza em seu sítio uma planilha que demonstra que o mercado farmacêutico brasileiro encerrou o ano de 2012 com vendas de aproximadamente R\$ 49 bilhões de reais. No período 2003-2012 o mercado apresentou uma taxa de crescimento médio anual de 14,4% para as vendas em reais e de 8,8% em unidades vendidas. A tendência de crescimento no período pode ser observada no gráfico a seguir:

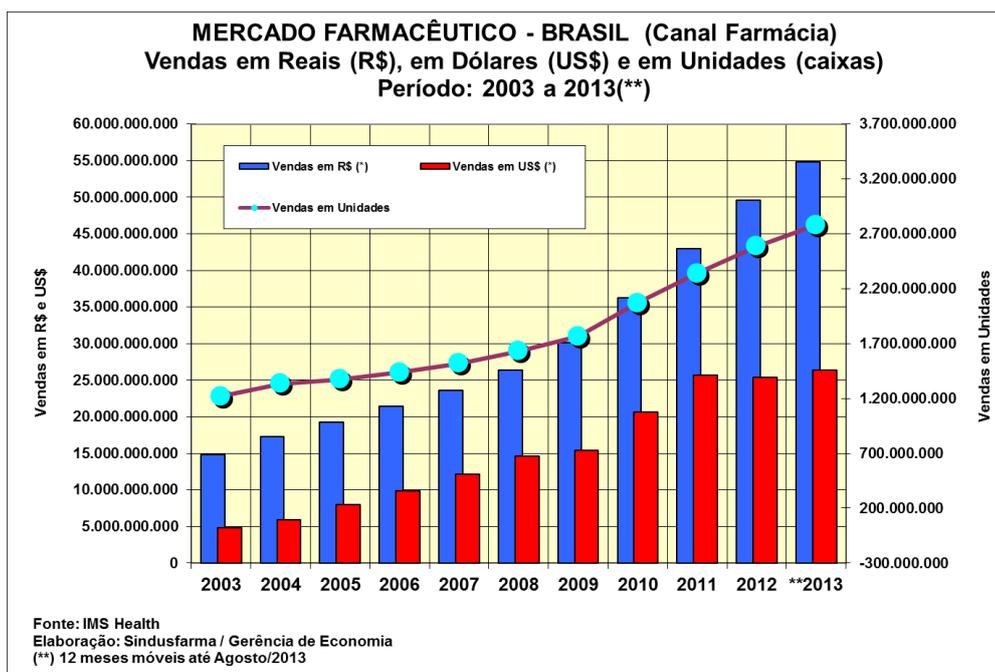


Gráfico 1 - Mercado Farmacêutico Brasil.

Fonte: (“Sindusfarma - Indicadores Econômicos”, 2013)

No entanto, conforme descrito por Gomes et al. (2012), apesar dos números demonstrarem um crescimento e participação do mercado brasileiro significativos, os investimentos em P&D do setor farmacêutico brasileiro (superiores à média da indústria) ainda estão abaixo do que se verifica no resto do mundo. Conforme a Pesquisa de Inovação Tecnológica realizada em 2008, e divulgada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2010, o setor farmoquímico e farmacêutico está entre os dez setores que se destacam com as maiores proporções de gasto em atividades inovativas, com 4,9% de investimento sobre o total de faturamento. Quando restringimos esta pesquisa para percentual de gasto em atividades internas de P&D, o total investido é de 1,44%. Entre as grandes empresas multinacionais, esse percentual é de 16,4% (PHRMA, 2014). Observa-se com esses dados uma clara desproporção entre a participação do mercado farmacêutico brasileiro no mundo e sua participação no total de investimentos em pesquisa clínica.

Historicamente, as atividades de P&D se concentravam na América do Norte, Europa Oriental e Oceania, por serem as regiões mais estabelecidas em conhecimento e tecnologia. No entanto, nos últimos anos, observou-se uma mudança nos destinos onde os estudos clínicos são realizados para regiões

chamadas de “emergentes”. As razões para este fenômeno incluem, mas não se limitam à habilidade destes países para reduzir os custos operacionais destes estudos enquanto são capazes de recrutar um grande número de pacientes em um curto espaço de tempo, o ritmo acelerado de crescimento do tamanho de seus mercados, a capacitação crescente de recursos humanos o estabelecimento recente de autoridades regulatórias, e a harmonização das diretrizes de Boas Práticas Clínicas (THIERS; SINSKEY; BERNDT, 2008).

A recente tendência à internacionalização da P&D farmacêutica altera uma estrutura consolidada na indústria, representando uma oportunidade de inserção para os países em desenvolvimento em uma cadeia de elevada densidade tecnológica e alto valor agregado (GOMES et al., 2012).

Aparentemente, o Brasil vem aproveitando esta oportunidade, pois conforme é possível observar na tabela 1 a seguir, o país está se tornando o destino preferencial para a condução de testes clínicos na América Latina. Em 2011, foi o país que apresentou o maior número de Ensaios Clínicos iniciados entre todos da região, registrando o maior crescimento médio no período entre 2001 e 2011. Em 2010, o mercado brasileiro de estudos clínicos movimentou cerca de US\$ 320 milhões (GOMES et al., 2012).

Tabela 1 - Número de testes clínicos na América Latina (2001-2011).

Fonte: (GOMES et al., 2012)

	Quantidade (nº)		Percentual (%)		Percentual (%) CAGR*
	2001	2011	2001	2011	
Argentina	25	118	27	17	17
Chile	14	71	15	10	18
México	20	168	22	25	24
Peru	8	55	9	8	21
Brasil	25	269	27	40	27
América Latina	92	681	100	100	22

*CGAR: taxa composta de crescimento anual (*compound annual growth rate*).

Com o aumento da procura pelo Brasil como local para execução de Ensaios Clínicos, espera-se que até 2015 o segmento cresça cerca de 10,5% no país, alcançando US\$ 526 milhões. Estima-se que esse processo, inicialmente alavancado pelas multinacionais, se expanda nos próximos anos com a participação crescente das empresas de capital nacional no mercado de produtos de base biotecnológica e com os incentivos governamentais para

fomentar a inovação no país (GOMES et al., 2012). A seguir estão descritas algumas destas iniciativas.

1.5.2. Iniciativas Governamentais

O Brasil é um país que possui tradição na adoção de políticas de apoio ao desenvolvimento científico e tecnológico. Desde o período do Império, após a chegada da família real, foram criadas instituições de pesquisa nas áreas de botânica, agronomia, medicina e engenharia, assim como instituições de ensino superior, com a criação de escolas de medicina, direito e engenharia (MENDONÇA, 2008).

O país manteve essa tradição no século XX, com a criação da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) nos anos 50 e do Fundo de Financiamento de Estudos de Projetos e Programas (FINEP) nos anos 70, com a implantação de universidades federais em praticamente todos os Estados, e institutos de pesquisas e desenvolvimento de empresas estatais (como Petrobrás, Eletrobrás, CSN, entre outras). No entanto, a estratégia adotada nos anos 70, que visou ampliar a oferta de conhecimento científico e tecnológico – via expansão do sistema universitário e de pesquisa pública – em detrimento da criação de incentivos às empresas, aliada à crise fiscal dos anos 80, fez com que política de financiamento (sujeita à necessidade de crescentes recursos públicos) passasse a ser alvo de cortes nos orçamentos. Assim, observa-se uma rápida deterioração da infraestrutura de pesquisa, professores e investigadores desestimulados e desatualizados e baixa interação entre as instituições de pesquisa e empresas (MENDONÇA, 2008).

Isso começou a mudar no início dos anos 2000 com uma retomada da relevância das políticas industriais com um novo foco na inovação e nos processos sistêmicos que a geram. A abertura comercial, a reforma econômica e o forte processo de privatização foram os principais instrumentos utilizados pelos governos deste período para o estímulo ao aumento da competitividade das empresas nacionais (SENNES, 2009).

Em 2004 foi promulgada a Lei de Inovação (10.973/2004) que mantém e amplia o apoio às parcerias universidade-empresa, à participação das universidades e centros de pesquisa no processo de inovação e à transferência de conhecimento da universidade para as empresas, através principalmente da obrigatoriedade de criação dos Núcleos de Inovação Tecnológica (NITs) nas universidades e da liberação para compartilhamento de laboratórios e equipamentos entre instituições de ciência e tecnologia (ICTs) e empresas (SENNES, 2009).

Desde então, outras iniciativas governamentais de incentivo à inovação puderam ser observadas, inclusive algumas para fomentar o desenvolvimento da pesquisa clínica no país. Um exemplo é o financiamento de infraestrutura e criação da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Hospitais de Ensino (RNPC). A rede foi criada em 2005 por meio de uma iniciativa do Ministério da Saúde, co-financiada pelo Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) e pela FINEP.(DECIT, 2011).

Vários outros órgãos públicos vêm divulgando editais de incentivo à pesquisa clínica, entre eles: CNPq, CAPES, Fundações Estaduais de Amparo à Pesquisa (FAPs) e o Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES). De acordo com um levantamento nosso realizado em outubro de 2013, foi possível identificar os editais publicados entre 2003 a 2013, conforme visto no Quadro 3.

Quadro 3 - Editais publicados por Agências de Fomento (2003-2013).

Órgão Público	Edital
FINEP	Edital MCT/FINEP/CT-SAUDE - 01-2003
FINEP	Chamada Pública MCT/FINEP/CT-SAÚDE - 01/2004
FINEP	CHAMADA PÚBLICA MCT/MS/FINEP – Ação Transversal - Implant. Unidades de Pesq. Clínica –04/2005
FINEP	CHAMADA PÚBLICA MCT/FINEP/MS/SCTIE/DECIT – CT-SAUDE e FNS - PESQUISA CLÍNICA - 02/2007

Órgão Público	Edital
FINEP	CHAMADA PÚBLICA MCT/FINEP/MS/SCTIE/DECIT – FNS e CT -SAÚDE – PESQUISA CLÍNICA - 02/2008
CNPq	Edital MCT/CNPq/CT-Saúde/MS/SCTIE/DECIT N°67/2010
CNPq	Chamada de Pesquisa MCT-CNPq/FIOCRUZ N°03/2012
FINEP	CHAMADA PÚBLICA MCTI/FINEP/MS/SCTIE/DECIT – CT-SAÚDE e FNS - DESENVOLVIMENTO DE INOVAÇÕES PARA PREVENÇÃO E/OU TRATAMENTO DE CÂNCER – 01/2013.
CNPq	Chamada MCTI/CNPq/MS- SCTIE- Decit N°15/2013 – Pesquisa Clínica

O acesso às diferentes fontes de financiamento é fundamental para o avanço da pesquisa clínica. Atualmente, uma das formas de realizar essa busca é através do Sistema Financiar(<http://www.financiar.org.br>), que é um sistema de busca, via web, que disponibiliza para investigadores, professores, gestores e empresários informações sobre fontes financiadoras para projetos de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (P, D & I), bem como consulta a sites de órgãos públicos e privados, nacionais e internacionais de fomento à pesquisa.

Apesar do caráter imaturo do sistema nacional de inovação, o setor brasileiro de biociências presencia um momento favorável, resultante de políticas públicas em prol do desenvolvimento. Os últimos anos foram marcados por importantes passos no arcabouço legal, como a Lei de Inovação, além do aumento no aporte de recurso pelas fontes de financiamento e maior formação de recursos humanos, o que destaca a evolução de todos os agentes deste cenário de inovação (INTERFARMA; BIOMINAS, 2012).

Estas iniciativas governamentais estimulam o aumento de pesquisas conduzidas por “Investigadores-Patrocinadores”.

1.5.3. Ensaio Clínicos conduzidos por “Investigadores-Patrocinadores”

O Investigador-Patrocinador é um dos indivíduos (*stakeholders*) que trabalha para realizar os Ensaio Clínicos com o produto sob investigação (por ex: novos medicamentos) e tornar o seu registro possível.

Normalmente, quando um novo fármaco é idealizado e começa a ser pesquisado, o objetivo final é que o produto desta pesquisa chegue até o mercado.

A geração de conhecimento científico que seja passível de tradução em novos produtos ou processos é chamada de pesquisa translacional. As etapas da pesquisa translacional podem ser observadas na figura 3:

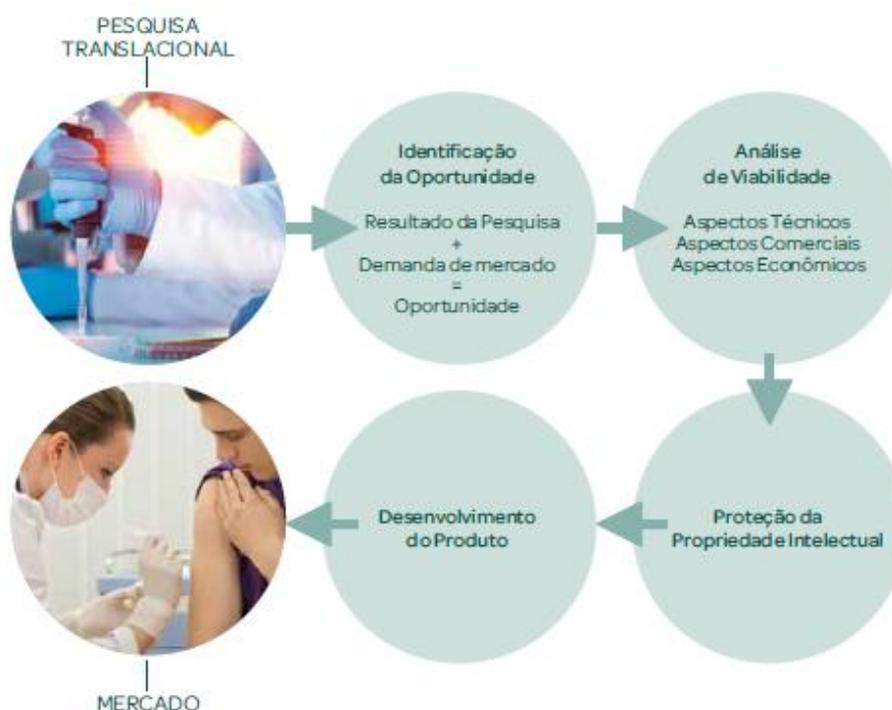


Figura 3 - Etapas da bancada ao mercado.

Fonte: (INTERFARMA; BIOMINAS, 2012)

A partir da identificação de uma oportunidade (normalmente isso se dá pela obtenção de resultados promissores em bancada de um produto que irá suprir uma demanda não atendida do mercado) deve-se realizar um estudo de viabilidade técnica, econômica (EVTE) e comercial. Este estudo irá embasar a decisão quanto ao investimento no depósito de patentes nacionais e

internacionais que irão assegurar a exclusividade de comercialização, que é importante para atração de investimentos privados. Em seguida, passa-se ao efetivo desenvolvimento do produto, englobando estudos adicionais em bancada, ensaios pré-clínicos, Ensaios Clínicos e submissão de dossiê de registro na agência reguladora (INTERFARMA; BIOMINAS, 2012).

Para conduzir os Ensaios Clínicos, o Investigador-Patrocinador, portanto, deve ser capaz de gerenciar não apenas o contexto científico da pesquisa, mas também toda a gestão administrativa e financeira do projeto de maneira que ele possa ser realizado da forma mais eficiente possível.

Uma das abordagens que auxiliam enormemente o gestor de projetos (principalmente aqueles de alta complexidade, tais como os Ensaios Clínicos) é a gestão de processos. Muitas grandes empresas que adotaram esta abordagem se tornaram mais ágeis, mais flexíveis, mais integradas, com foco no cliente, nas equipes, no tempo e na administração dos processos (COSTA; POLITANO, 2008).

1.6. A Gestão de Processos como facilitador na condução de Ensaios Clínicos

1.6.1. Aspectos Teóricos Relacionados à Gestão de Processos

Um processo pode ser definido como um conjunto de ações coordenadas e integradas para um fim produtivo específico, ao final do qual serão gerados produtos e/ou serviços e/ou informações (BARBARÁ, 2006). Pode-se complementar esta definição, com uma das diversas definições apresentadas por Paim et al. (2009): uma cooperação de atividades e recursos distintos voltados à realização de um objetivo global, orientado para o cliente final, que é comum ao processo e ao produto/serviço.

Um processo é repetido de maneira recorrente dentro da empresa. Eles podem ser classificados da seguinte maneira (PAIM et al., 2009):

- De acordo com a sua forma de coordenação: se a coordenação é centralizada, ou descentralizada, com responsável global, ou apenas com responsáveis locais e etc;

- Conforme sua complexidade: essa complexidade irá variar de acordo com a natureza das atividades predominantes em um processo;
- Tipo de propósito de acordo com a finalidade do processo: a finalidade do processo pode ser, entre outras, por exemplo, gerenciar, transformar/produzir um produto ou dar suporte a outros processos;
- Criticidade e importância: a importância do processo estará relacionada à contribuição que ele dá para a agregação de valor, à transformação ou à contribuição para a transformação do produto que resulte em percepção pelo cliente.
- Maturidade: com relação à maturidade, os processos podem ser classificados como:
 - *Ad hoc*: São aqueles disparados por demandas não frequentes
 - Repetitivos: Realizados com frequência, com a sequência de atividades bem definida ou estabilizada pela “prática do dia-a-dia”, porém não estão documentados/normatizados.
 - Normatizados: Realizados com frequência, já documentados, normatizados e consistentes.
 - Mensurados: São aqueles que além de documentados já possuem indicadores para medição do seu desempenho.
 - Geridos: São processos que foram mensurados através dos indicadores de desempenho e, a partir dos resultados mostrados, foi feito um plano de ação para corrigir o que está em desacordo com as expectativas dos gestores.
- Capacitação: está relacionada com a capacidade do processo em entregar o que foi prometido.

Essa classificação auxilia na identificação de quais elementos devem ser gerenciados de forma que os processos funcionem da melhor maneira possível. Auxilia também no levantamento dos processos que devem ser objeto de maior atenção e que deverão ser modelados e de como essa modelagem deverá ser conduzida em função de aspectos específicos de cada processo. Por exemplo, no caso de mapear um processo com atividades de natureza operacional (como

atividades de “chão de fábrica”), o entrevistador deve estar atento para o registro e detalhamento de todas as atividades realizadas.

É importante entender que a gestão por processos permite a eliminação do conceito de ilhas dentro de uma organização. A organização puramente funcional limita a atuação e dificulta que os diversos departamentos trabalhem em conjunto para atingir um objetivo global da empresa. A visão por processos não acaba com a concepção departamental das empresas, mas provê meios de estas serem geridas com uma visão mais ampla, ou seja, sistêmica (CARRARA; PESSÔA, 2009).

Os processos são transversais à organização e possuem diferentes responsáveis locais. Isto gera uma demanda por equipes multifuncionais envolvidas nas tarefas necessárias para a gestão de processos, já que é pouco provável que os responsáveis locais agreguem todas as competências necessárias para entender o processo como um todo e consigam projetá-lo (PAIM et al., 2009).

A gestão de processos pode ser definida como “um conjunto articulado de tarefas permanentes para projetar e promover o funcionamento e aprendizado sobre os processos” (SANTOS, 2007).

De acordo com Costa e Politano (2008), estas tarefas podem ser agrupadas em dois blocos:

- 1) Planejamento do Processo: Primeiramente o processo deve ser definido. Caso o processo já exista e tenha sido implementado, o responsável pelo processo deve ser consultado quanto ao seu entendimento, à sua eficiência e produtividade. Este planejamento começa com a descrição do propósito do processo e a definição de seus objetivos e resultados. Em seguida, o responsável pelo processo deve estabelecer um orçamento considerando o espaço e os recursos requeridos, as pessoas e os equipamentos necessários e planejar como o processo será estabelecido e mantido.

- 2) Gerenciamento do Processo: Assim que o processo estiver funcionando, o responsável por ele deve iniciar a coleta de dados dos resultados e comparar com os objetivos originais. Se os objetivos não estiverem de acordo com os parâmetros previamente estabelecidos, o responsável deve implementar ações para determinar as causas dos desvios e determinar ações corretivas.

Para tal deve examinar o processo detalhadamente e descobrir a origem dos desvios.

Estas tarefas podem ser visualizadas na figura 4:

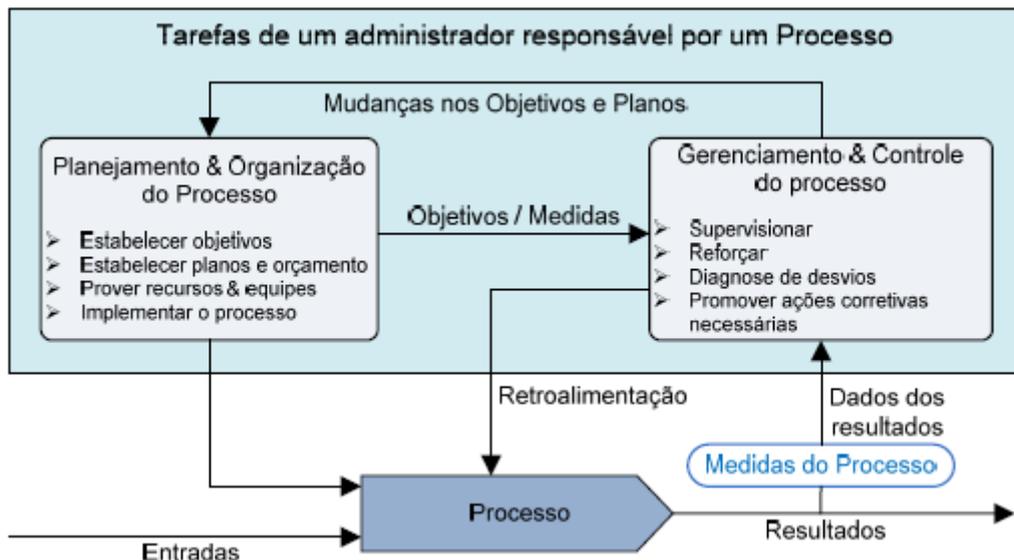


Figura 4 - Um modelo básico de Gestão de Processos.

Fonte: (COSTA; POLITANO, 2008)

A seguir, é detalhado o primeiro grupo de tarefas da gestão de processos: a modelagem de processos.

1.6.2. Modelagem de Processos

Para que os processos possam ser integrados, monitorados e controlados, é necessário torná-los formalizados tanto quanto os objetos que eles usam ou processam. Além disso, devem-se considerar informações acessadas ou geradas, recursos requeridos, responsabilidades e autoridades necessárias. Para tal, é necessário o uso de métodos e ferramentas que permitam a modelagem de processos com o propósito de identificar atividades críticas e propor melhorias(COSTA; POLITANO, 2008).

O mapeamento de atividades permite a elaboração de um modelo, ou fluxograma, que represente e explicita, de forma simplificada, a realidade da

estrutura das atividades e dos recursos que permitam a organização funcionar (PAIM et al., 2009), e pode ser dividido em seis etapas (Medina, 2013):

- 1ª) Entrevistas com representantes das áreas;
- 2ª) Definição dos processos mais críticos;
- 3ª) Modelagem dos processos através de ferramentas que possibilitem o entendimento do trabalho na área;
- 4ª) Proposição de melhorias nas atividades que compõem os processos utilizando o mesmo ferramental;
- 5ª) Análise e modelagem de processos restantes;
- 6ª) Discussão dos Resultados.

Entre os propósitos do mapeamento de atividades, pode-se listar: melhor representar ou entender como uma organização funciona; racionalizar o fluxo de informações (a informação certa para a pessoa certa); projetar ou reestruturar uma parte da organização; realizar decisões sobre as operações e a organização da empresa; monitorar alguns processos da organização.

Os benefícios do mapeamento de processos têm relação direta com os seus objetivos. O quadro, a seguir, apresenta alguns destes benefícios:

Quadro 4 - Benefícios da modelagem de processos.

Fonte: (BARBOZA, 2011)

Benefícios do mapeamento de processos	Construção de uma cultura e o compartilhamento de uma visão comum para ser comunicada através da organização via uma mesma linguagem dos modelos utilizados.
	Construção de uma memória (através da explicitação do conhecimento) que se transforma em ativo para a organização.
	Busca constante da satisfação das partes interessadas.
	Formaliza conhecimento.
	Padroniza execução.
	Unifica o entendimento.
	Especifica as trocas de valor internas e externas.
	Visualiza funcionamento e responsabilidades.
Vantagens específicas do uso do fluxograma	Elimina duplicidades.
	Facilita a organização do raciocínio.
	Facilita a organização das atividades e tarefas.
	Identificam pendências, relacionamentos, pontos de estrangulamento, atividades que não agregam valor.
	Possibilita localizar elos e elementos desconexos e perdidos.
Identifica pontos de verificação, decisão, revisão, registro, arquivamento, etc.	

1.6.3. Ferramentas para o mapeamento dos processos

O desenho de processo de uma organização pode ser realizado utilizando ferramentas de *software*, que de acordo com o objetivo, podem variar desde ferramentas mais simples, como o MS-PowerPoint, até ferramentas mais complexas com suporte de um banco de dados.

Ferramentas puramente gráficas representam bem os modelos, mas não são capazes de auxiliar na sua análise, pois são ferramentas essencialmente de desenho. Exemplos: MS-Visio, MS-PowerPoint, e até mesmo o MS-Word.

Existem algumas ferramentas com suporte de banco de dados e sem referencial metodológico. Elas possuem, além do recurso gráfico, a possibilidade dos objetos utilizados nos modelos serem armazenados de forma organizada numa base de dados. Isto possibilita algumas facilidades, tais como: geração de relatórios e identificação de redundâncias.

As ferramentas com suporte de um banco de dados e com um referencial metodológico possuem as mesmas características da ferramenta do parágrafo anterior, sendo que a modelagem é conformada com uma metodologia específica. As facilidades do banco de dados são basicamente as mesmas, sendo que a metodologia prevê a possibilidade de uma modelagem mais estruturada (BARBOZA, 2011).

1.6.4. Aplicação da Gestão de Processos em Ensaio Clínicos conduzidos por “Investigadores-Patrocinares”

Conforme mencionado anteriormente, os processos, como nunca, agora são considerados ativos intelectuais estratégicos, sendo objeto até mesmo de proteção patentária (COSTA; POLITANO, 2008).

Além disso, através da gestão de processos, é possível entender como a organização trabalha, garantir execução eficiente das rotinas atuais e suportar as atividades de melhoria organizacional (BARBOZA, 2011).

A gestão de processos em estudos clínicos torna-se uma atividade de extrema importância uma vez que se verifica a complexidade da condução de um projeto de pesquisa clínica e o grande número de processos envolvidos. É fundamental que a criticidade dos processos seja identificada e mapeada de

maneira que seja possível elaborar um plano de gerenciamento do projeto, um plano de gerenciamento dos riscos do projeto, o levantamento das restrições de cada etapa e o caminho crítico do projeto. Do contrário, pode haver uma subestimação (ou superestimação) dos recursos (humanos, financeiros, de tempo, entre outros) para conclusão do projeto.

1.7. Gestão de Projetos em Ensaios Clínicos conduzidos por “Investigadores-Patrocinadores”

Os conceitos de Gestão de Projetos podem ser integralmente aplicados em um Ensaio Clínico conduzido por um Investigador-Patrocinador. O Guia do Conhecimento em Gerenciamento de Projetos (PMBOK), 5ª edição de 2013, define projeto como “um esforço temporário empreendido para criar um produto, serviço ou resultado exclusivo”. Ou seja, um projeto é um empreendimento único, com início e fim determinados, conduzido por pessoas, utilizando recursos, visando atingir um objetivo determinado. Ainda, segundo o PMBOK (PMI, 2013), ele possui três características:

1. Temporário: Todos os projetos possuem um início e um final definidos. O final é alcançado quando os objetivos do projeto tiverem sido atingidos, quando se tornar claro que os objetivos do projeto não serão ou não poderão ser atingidos ou quando não existir mais a necessidade do projeto e ele for encerrado.

2. Gera produtos, serviços ou resultados exclusivos: O produto de um projeto é único, ou seja, ele é diferente de todos já existentes.

3. Progressivo: Ele é elaborado progressivamente, de forma a garantir todas as especificações do produto ou serviço a ser desenvolvido.

Estas três características estão presentes em qualquer Ensaio Clínico.

De acordo com Vargas (2005), o acompanhamento e o controle do projeto são separados em fases, conhecidas como ciclo de vida do projeto. As fases do projeto podem ser divididas em: Fase Inicial, Fase(s) Intermediária(s) e Fase Final, conforme esquematizado no gráfico 2:

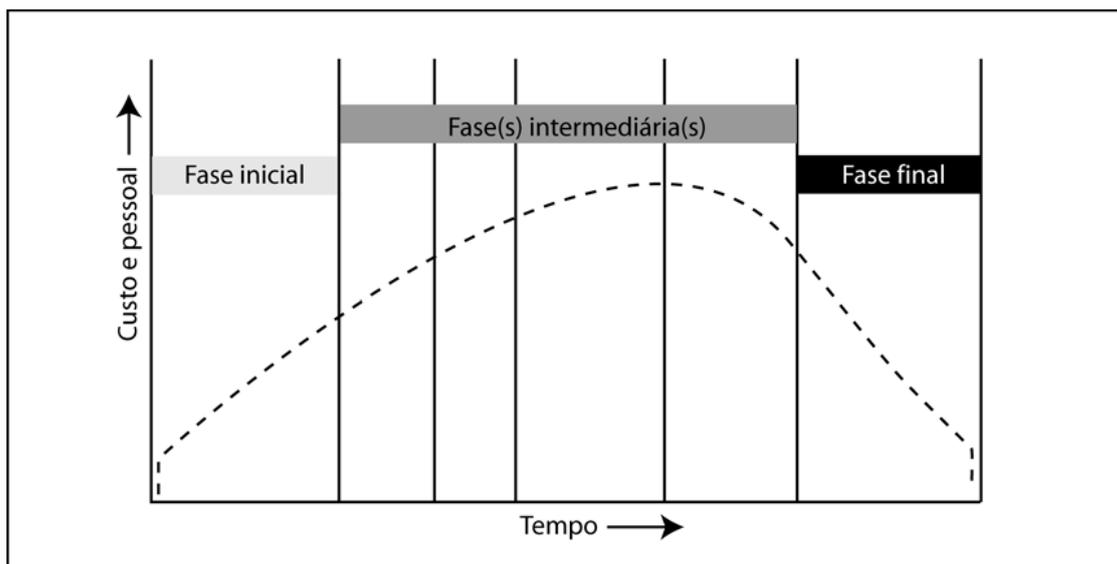


Gráfico 2 - Ciclo de vida do Projeto

Fonte:(PMI, 2004)

Como todo projeto, um Ensaio Clínico é composto por processos. Portanto, o seu gerenciamento deve ser realizado levando-se em conta os processos referentes a cada fase, conforme representado na figura 5:

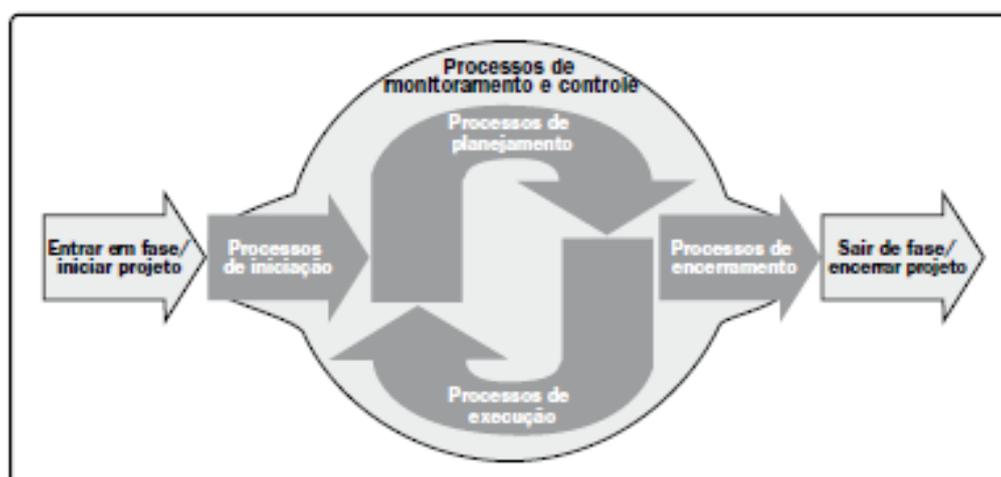


Figura 5 - Grupo de processos de gerenciamento de projetos

Fonte: (PMI, 2013)

Estes processos (Iniciação, Planejamento, Execução, Monitoramento e Controle e Encerramento) foram utilizados como base para montar a Estrutura Analítica do Projeto (EAP). A EAP é uma ferramenta de gerenciamento de projetos utilizada para auxiliar na gestão do escopo do projeto. Com ela, o Investigador-

Patrocinador é capaz de ter uma visão global das atividades que devem ser realizadas desde o início até o fim de um Ensaio Clínico. Uma representação gráfica da EAP encontra-se a seguir na figura 6:

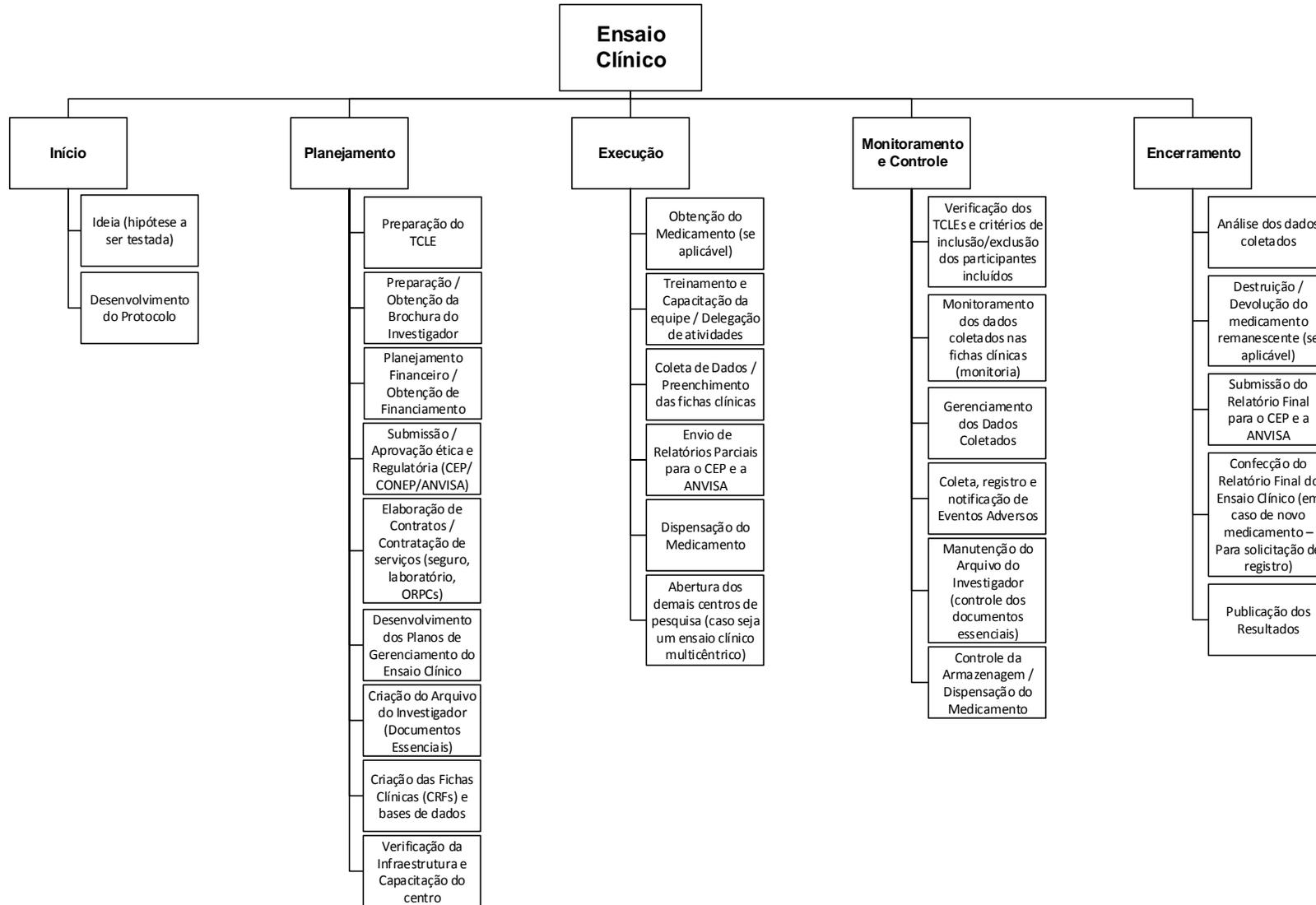


Figura 6 - Estrutura Analítica de Projeto de um Ensaio Clínico.

Com este exemplo é possível afirmar que para conduzir um Ensaio Clínico, é importante que o Investigador-Patrocinador extrapole o conhecimento técnico-científico intimamente relacionado às ciências da saúde e se familiarize com técnicas de gestão de processos e projetos que irão facilitar e auxiliar na condução e no controle de todas as etapas deste Ensaio Clínico. Este é o objetivo do manual apresentado neste trabalho.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho foi a criação de um Manual básico para realização de Ensaio Clínicos conduzidos por um “Investigador-Patrocinador”, de acordo com os requerimentos éticos e regulatórios aplicáveis.

2.2. Objetivos Específicos

Os objetivos específicos desse trabalho contemplam:

- Identificar as responsabilidades do investigador e do patrocinador na condução de Ensaio Clínicos na legislação nacional e nos guias de Boas Práticas Clínicas (Documento das Américas e Conferência Internacional de Harmonização);
- Mapear as atividades nos processos envolvidos antes do início, durante a condução e após o término do Ensaio Clínicos;
- Redigir o Manual de Procedimentos, incluindo ferramentas de gestão e controle do Ensaio Clínicos.

3. MATERIAL E MÉTODOS

A elaboração do manual foi desenvolvida em cinco etapas, conforme detalhado nos tópicos seguintes:

1) Etapa 1 – Pesquisa Documental

Esta etapa consistiu de uma revisão bibliográfica das resoluções, instruções normativas, portarias e leis vigentes que normatizam a pesquisa clínica em seres humanos no país, assim com os guias atuais de Boas Práticas Clínicas nacionais e internacionais disponíveis. Ainda, a pesquisa incluiu consultas a livros, revistas, artigos científicos (restritas ao período de 2006 a 2014) e páginas da internet que abordem o tema pesquisa clínica, Ensaios Clínicos conduzidos por “Investigador-Patrocinador” e gestão de processos.

2) Etapa 2 – Análise Documental

Nesta etapa do trabalho foi efetuada uma análise detalhada dos documentos reunidos na Etapa 1, de modo a identificar e selecionar, entre eles, os principais aspectos referentes à operacionalização de Ensaios Clínicos conduzidos por “Investigador-Patrocinador”, tais como as principais tarefas, responsabilidades envolvidas e desafios observados. As publicações encontradas foram classificadas em três categorias: legislações e/ou guias, livros, artigos científicos.

As legislações e/ou guias foram selecionadas de acordo com a sua vigência e o assunto abordado. A seleção dos livros utilizados levou em conta, além da relevância para os tópicos do manual, a data de sua publicação; livros anteriores ao ano de 2006 não foram considerados a fim de evitar a utilização de dados e informações obsoletas.

Os critérios para seleção dos artigos científicos foram: relacionarem-se a Ensaios Clínicos conduzidos por investigadores; financiados por agências de fomento; terem sido publicados entre os anos de 2006 e 2014; e terem sido publicados em português, inglês e/ou espanhol.

3) Etapa 3 – Consolidação e Organização dos Dados

Uma vez selecionadas, as publicações serviram como base conceitual para elaboração do texto do manual. O escopo do manual foi delimitado com o

auxílio de entrevistas a investigadores que conduzem Ensaios Clínicos na condição de “Investigadores-Patrocinadores” (vide etapa 4). Uma vez delimitado este escopo, cada capítulo do manual foi escrito utilizando como base teórica as publicações encontradas e selecionadas sobre o tema e os pontos mais relevantes apontados pelos investigadores nas entrevistas.

4) Etapa 4 – Informações Operacionais de Campo

Esta etapa ocorreu paralelamente à Etapa 3, e nela foi desenvolvida uma ficha de pesquisa com a finalidade de levantar informações sobre as etapas e os processos mais críticos na condução destes Ensaios Clínicos, através de entrevistas com “Investigadores-Patrocinadores”. Estas entrevistas foram realizadas individualmente com três investigadores do Instituto Nacional de Infectologia da Fundação Oswaldo Cruz, no período de setembro a dezembro de 2014, seguindo um roteiro para abordar os aspectos mais relevantes para a pesquisa (este roteiro está disponível no anexo A). É importante destacar que nestas entrevistas não foram empregados questionários estruturados, pois o objetivo não era quantificar resultados, mas sim coletar informações e contribuições para que o Manual abordasse os aspectos mais relevantes para o público-alvo ao qual ele se destina, que são os “Investigadores-Patrocinadores”.

5) Etapa 5 – Mapeamento de atividades e modelagem de processos

Nesta etapa foram realizados o levantamento e o desenho dos processos relacionados a cada capítulo descrito no Manual conforme as etapas a seguir:

- Análise: Identificação dos processos-chaves do capítulo;
- Proposição: Definição e simplificação dos processos de acordo com os objetivos e metas que devem ser alcançados ao final de cada capítulo;
- Modelagem: Padronização de processos através das ferramentas gráficas;
- Parametização: Avaliação e definição de regras que melhorem o controle de cada processo.

Entre as diversas ferramentas (*softwares*) disponíveis, a escolhida foi o programa Bizagi®, que é uma ferramenta gráfica simples, mas que permite

desenhar, documentar e publicar os processos de forma rápida e objetiva. O Bizagi pode ser utilizado para gerar diagramas de diversos tipos, como organogramas, fluxogramas, modelagem de dados, diagramas de redes, plantas baixas, cartazes, entre outros. Este programa está disponível para *download* na internet sem custo para o usuário através do endereço www.bizagi.com.

A notação escolhida foi a de “fluxograma” por ser uma notação simples e também devido à familiaridade com o método. Os símbolos e a descrição foram baseados no padrão ANSI (*American National Standards Institute*), conforme é possível visualizar na figura 7.

Símbolos	Descrição
	Limites (início ou fim)
	Operação
	Ponto de Decisão
	Espera
	Documento Impresso
	Armazenagem/ Registro
	Sentido do Fluxo

Figura 7 - Representação ANSI.

Fonte: (MEDINA, 2013)

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A proposta de manual apresentada foi dividida em 16 capítulos que descrevem os documentos e processos considerados chave para a condução de um Ensaio Clínico. Cada capítulo contém um fluxo, onde o processo-chave do capítulo está mapeado e está dividido nas três fases da vida do projeto: antes do início, durante a condução e após o término do Ensaio Clínico. Esta divisão foi estabelecida com base na orientação para coleta de documentos essenciais descrita no Anexo 5 do Documento das Américas (2005). Entende-se que esta divisão auxiliará o Investigador-Patrocinador a visualizar o que é necessário em cada fase do desenvolvimento da pesquisa.

Além dos 16 capítulos, o manual possui 12 anexos, onde se disponibilizam algumas ferramentas para auxiliar no controle e na condução do Ensaio Clínico. O conteúdo proposto para o manual foi pensado avaliando a condução de um ensaio clínico por um Investigador-Patrocinador cujo objetivo é testar um novo medicamento, que posteriormente poderá ser registrado na ANVISA. Isto foi feito, pois considerou-se que era importante tentar abordar o cenário de maior complexidade na sua execução e o que exigirá mais recursos. No entanto, muitos estudos realizados no país por Investidores-Patrocinadores não envolvem novos medicamentos, mas, por exemplo, novas estratégias de tratamento com medicamentos já registrados. Nestes casos, o manual também poderá ser utilizado, porém, alguns capítulos não serão utilizados. Ou, no caso de um Investigador-Patrocinador decidir contratar uma ORPC para conduzir alguma etapa do ensaio clínico, os processos já estarão mapeados e o manual poderá auxiliá-lo a delimitar o escopo do serviço contratado, evitando, dessa maneira, gastos desnecessários.

4.1. Manual básico para realização de Ensaio Clínicos conduzidos por um “INVESTIGADOR-PATROCINADOR

Inicialmente, este manual foi estruturado utilizando como base a Estrutura Analítica do Projeto (EAP) ilustrada na figura 8. A EAP foi construída dividindo os pacotes de trabalho necessários para se cumprir cada etapa do Ensaio Clínico. Esta ferramenta é muito útil para o direcionamento das equipes, dos

recursos e das responsabilidades no projeto. A partir desta EAP, e dos seus “pacotes de trabalho”, foi possível, portanto, definir os macroprocessos envolvidos na condução de um Ensaio Clínico por um Investigador-Patrocinador e estabelecer a sequência temporal destes macroprocessos.

Com os macroprocessos é possível ter uma visão lógica e estruturada de todos os processos envolvidos na condução de um Ensaio Clínico, desde a sua concepção até a sua conclusão. Este macroprocesso está representado na figura 9 abaixo:

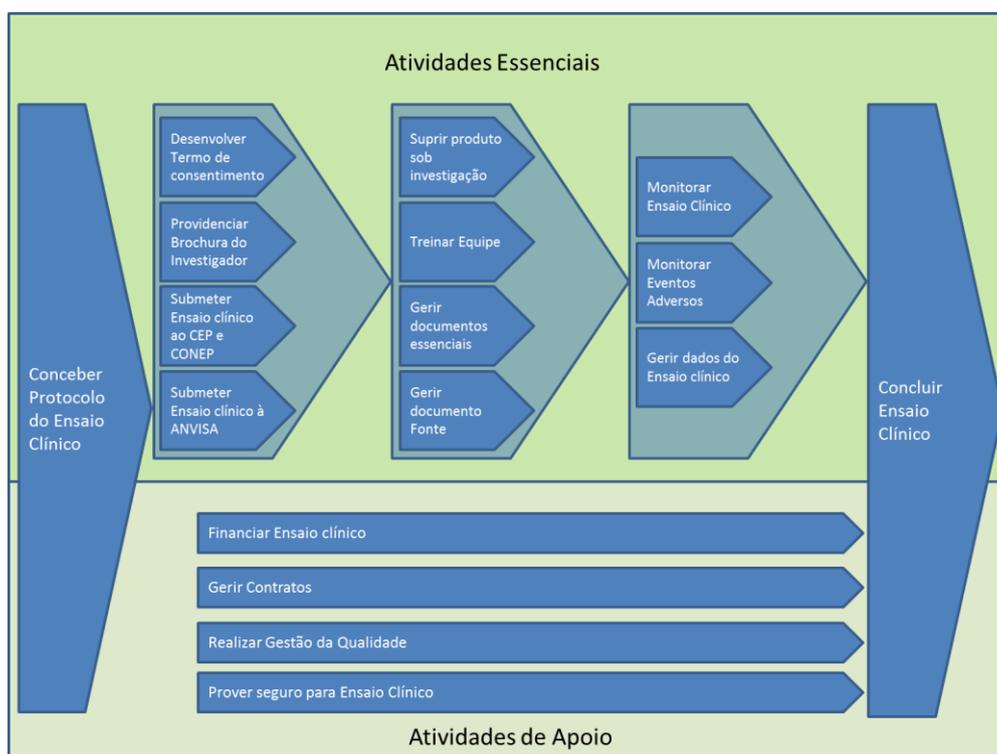


Figura 8 – Macroprocessos.

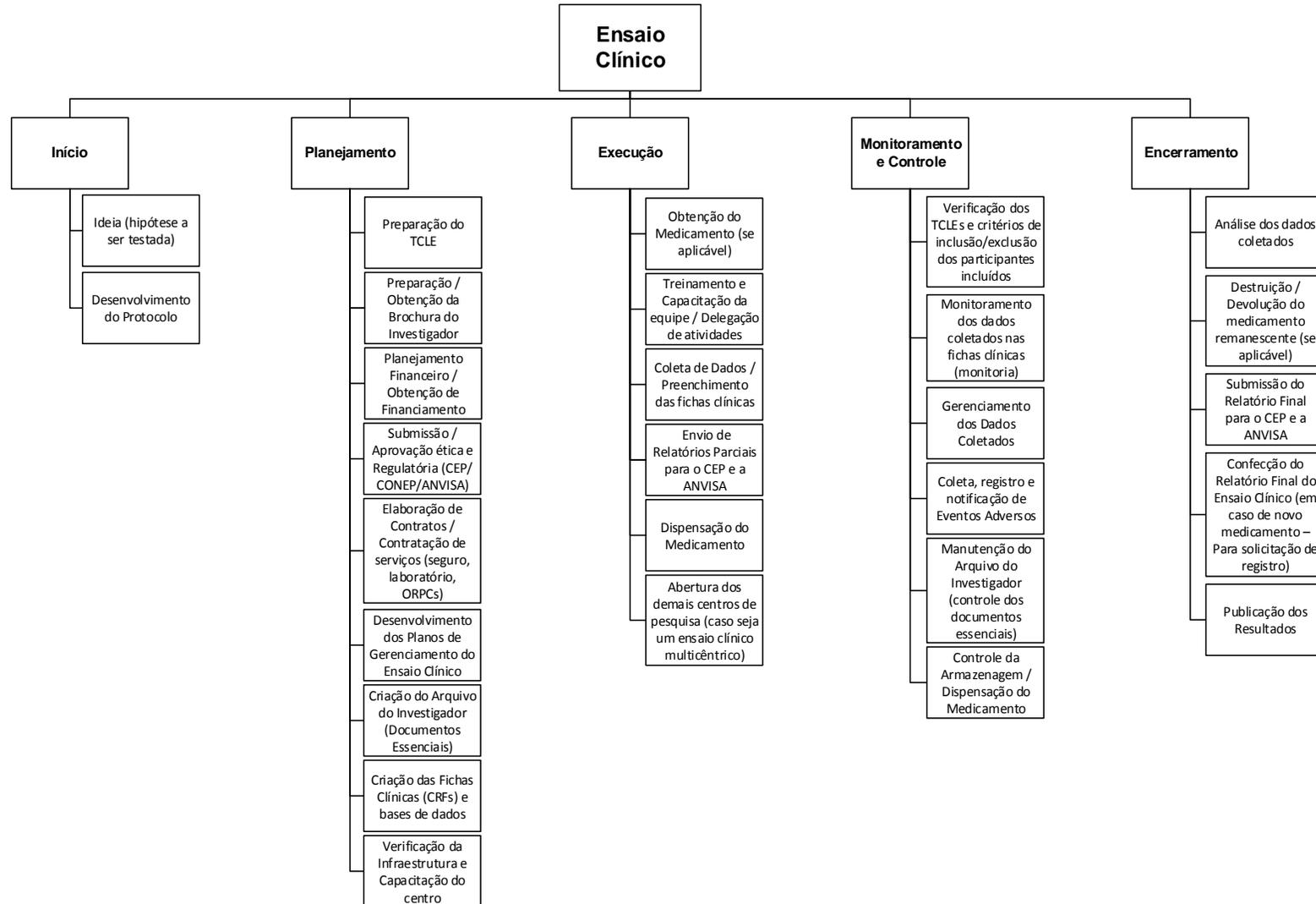


Figura 9 - Estrutura Analítica de Projeto de um Ensaio Clínico

Finalmente, tendo como base os macroprocessos descritos na figura 8, foi possível estabelecer os processos individuais de cada capítulo que está presente no manual e estabelecer sua ordem, conforme representado no quadro 5.

Quadro 5 - Divisão de Capítulos do Manual.

Capítulo	
1	Protocolo do Ensaio Clínico
2	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
3	Brochura do Investigador
4	Financiamento
5	Seguros
6	Contratos
7	Submissão e Aprovação do CEP/CONEP
8	Submissão e Aprovação da ANVISA
9	Qualificação e Treinamento da equipe / Seleção de Centros
10	Arquivo do Investigador (Documentos Essenciais)
11	Sistema de Controle de Qualidade
12	Manuseio / Contabilidade do Produto sob Investigação
13	Monitoria
14	Documento-Fonte
15	Farmacovigilância
16	Gerenciamento de Dados

Além disso, cada capítulo foi elaborado de maneira a tratar os processos e atividades relacionadas a três momentos de um Ensaio Clínico (figura 10).

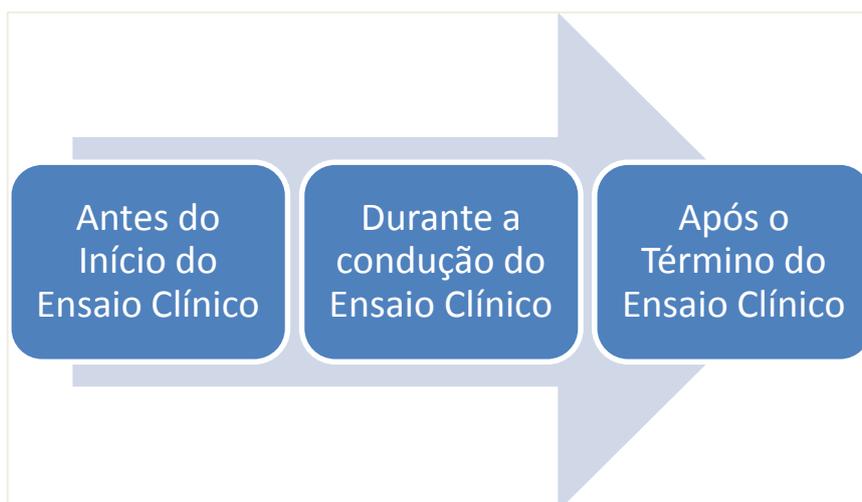


Figura 10 - Momentos dos Processos em cada capítulo.

Este modelo foi adotado para manter uma coerência com relação ao Anexo 5 do Guia de Boas Práticas Clínicas – Documento das Américas (2005) que também está estruturado desta forma.

Após o último capítulo, há uma seção de Anexos onde o Investigador-Patrocinador poderá dispor de algumas ferramentas e modelos que o auxiliarão na condução e no controle das atividades do Ensaio Clínico.

CAPÍTULO 1 – PROTOCOLO

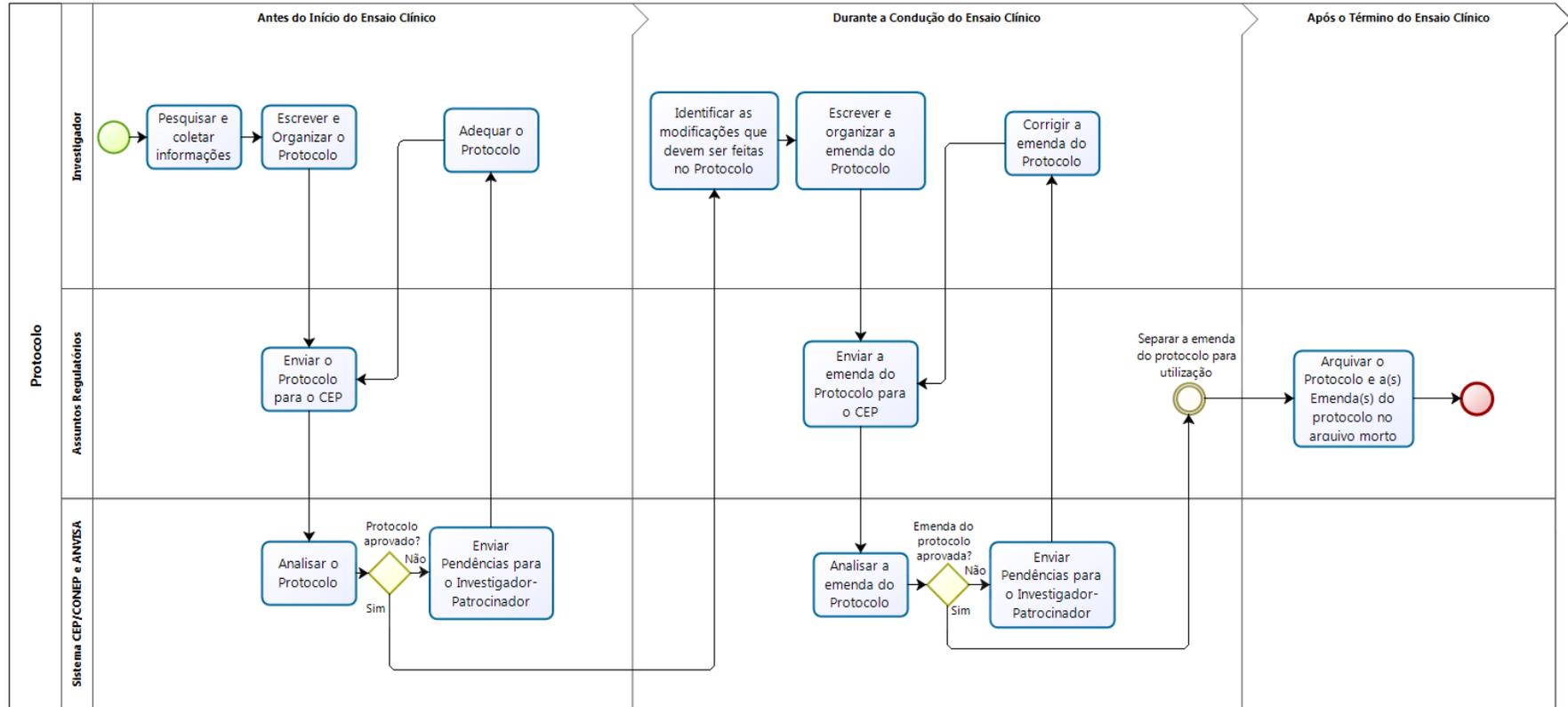


Figura 11 - Fluxograma do Processo de Protocolo.

Capítulo 1 – Protocolo do Ensaio Clínico

Antes do Início do Ensaio Clínico

O protocolo é a base de um Ensaio Clínico. É através do protocolo que se visualiza a qualidade, a viabilidade ética do estudo e se objetivos relacionados à comprovação da eficácia do produto sob investigação (PI) estão bem descritos.

As autoridades responsáveis só podem aprovar um protocolo cuja metodologia e operacionalização estejam bem descritas. Para um Ensaio Clínico, isto significa que os objetivos devem ser consistentes e que todas as etapas devem ser reproduzíveis.

Quadro 6 - Itens obrigatórios de um Protocolo.

Fonte: Documento das Américas – 2005 e a Norma Operacional Nº 01/2013 da CONEP/CNS/MS

Documento das Américas (2005)	Norma Operacional 001/2013 CONEP/CNS/MS
Informações Gerais	Tema
Histórico	Objeto da pesquisa
Objetivos do Ensaio Clínico	Relevância social
Planejamento do Ensaio Clínico	Objetivos
Seleção e Retirada de Participantes	Local de realização da pesquisa
Tratamento dos Participantes	População a ser estudada
Avaliação	Garantias éticas aos participantes da pesquisa
Estatística	Método a ser utilizado
Acesso direto aos Dados/Documents originais	Cronograma
Controle de Qualidade e Garantia de Qualidade	Orçamento
	Critérios de inclusão e exclusão dos participantes da pesquisa
	Riscos e benefícios envolvidos na execução da pesquisa
	Critérios de encerramento ou suspensão de pesquisa
	Resultados do estudo
	Divulgação dos resultados

Nota-se no Quadro 6 que apenas alguns poucos itens são comuns aos dois documentos. No entanto, observa-se uma complementaridade entre os dois, exatamente por conta de suas diferenças.

Quando o protocolo for finalizado, ele deve ser enviado para as instâncias regulatórias (sistema CEP/CONEP e ANVISA) para ser avaliado. Ele é enviado primeiramente ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição onde ele será avaliado para que seja aprovado antes do início do estudo. Se necessário, ele também deve obter a aprovação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Os detalhes dos processos de submissão e aprovação pelo sistema CEP/CONEP e pela ANVISA estão descritos nos capítulos 7 e 8 respectivamente.

Uma vez o protocolo aprovado pelo CEP (e pela CONEP e ANVISA, quando aplicável), deve-se atentar às emendas ao protocolo realizadas durante a condução do estudo, pois estas só poderão ser implantadas após uma nova aprovação pelo CEP. Por isso, é importante que o protocolo seja discutido exaustivamente antes da sua submissão ao CEP, para evitar um número excessivo de emendas no decorrer do estudo e atrasos na finalização do projeto, uma vez que cada emenda demandará um tempo para aprovação do CEP e implementação pela equipe do estudo.

Durante a Condução do Ensaio Clínico

Após obter a aprovação do CEP e da ANVISA, o Investigador-Patrocinador deve procurar conduzir o Ensaio Clínico conforme estabelecido em seu cronograma.

Caso seja identificada alguma necessidade de mudança no decorrer da condução do Ensaio Clínico, deve ser redigida uma Emenda ao Protocolo.

De acordo com a norma operacional nº 01/2013 da CONEP/CNS/MS, emenda é toda proposta de modificação ao projeto original, apresentada com a justificativa que a motivou. As emendas devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificado e suas justificativas. A emenda será analisada pelas instâncias de sua aprovação final (CEP e/ou CONEP).

Apenas após a aprovação do CEP e da CONEP (se aplicável) é que a emenda poderá ser implantada. Se o Ensaio Clínico tiver sido aprovado na

ANVISA, esta deverá ser notificada sobre a emenda ao protocolo (ver capítulo 8 deste manual).

Após o Término do Ensaio Clínico

De acordo com norma operacional nº 01/ 2013 da CONEP/CNS/MS e a RDC da ANVISA 09/2015, o Investigador é responsável por manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após a última aprovação de uma solicitação de registro no Brasil, ou por pelo menos 2 anos após a descontinuação do desenvolvimento clínico ou conclusão formal deste desenvolvimento (de acordo com a RDC da ANVISA 09/2015 e o Documento das Américas). Portanto, deve ser previsto um espaço para manutenção destes registros pelo período estipulado nessa resolução.

Além disso, o protocolo, assim como suas emendas, representa a base do Relatório Final de Estudo Clínico que deve ser redigido no momento da solicitação do registro do produto sob investigação na ANVISA (Para os casos de estudos que envolvam novos medicamentos que necessitem de registro na ANVISA).

CAPÍTULO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

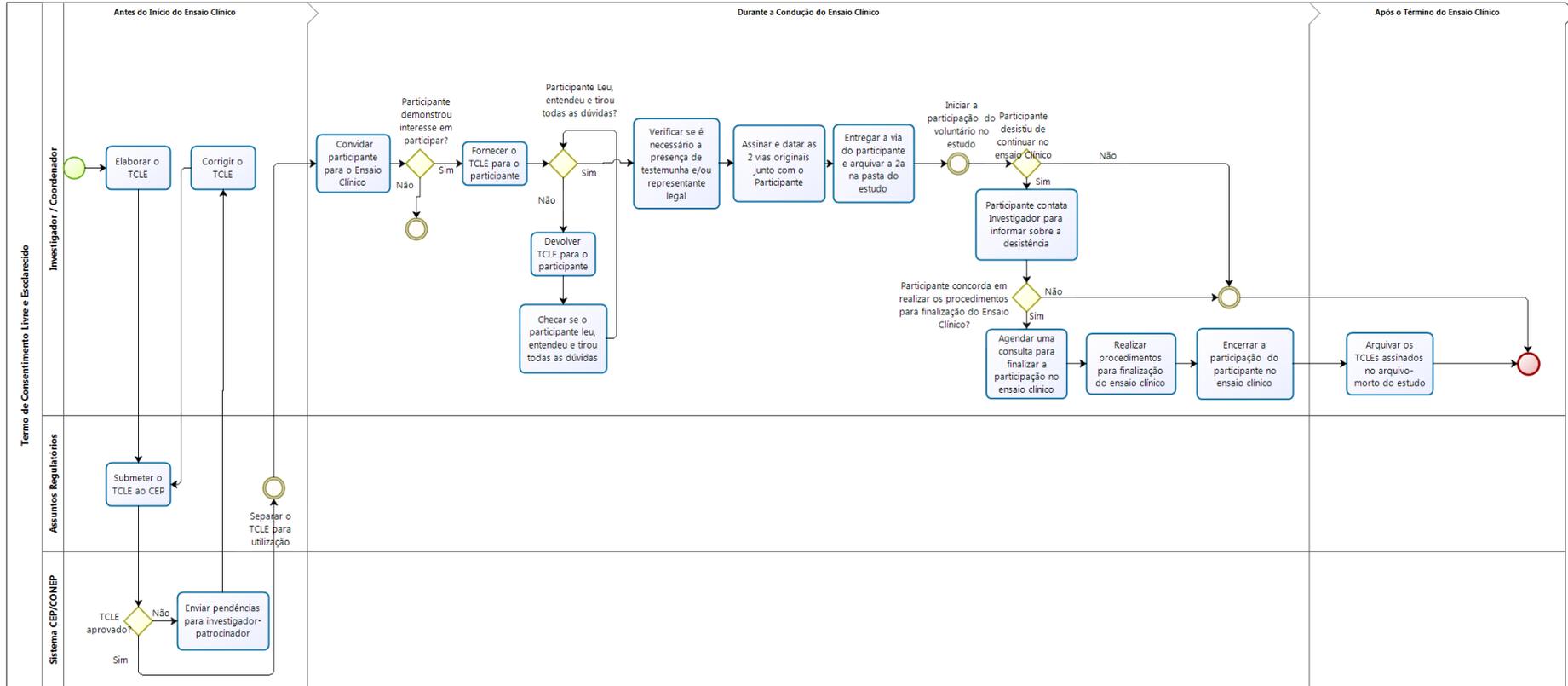


Figura 12 - Fluxograma do Processo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Capítulo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), de acordo com a definição da Resolução 466/2012 do CNS, é o documento no qual é explicitado o consentimento livre e esclarecido do participante e/ou de seu responsável legal, de forma escrita, devendo conter todas as informações necessárias, em linguagem clara e objetiva, de fácil entendimento, para o mais completo esclarecimento do participante sobre a pesquisa a qual se propõe participar.

O TCLE é o documento mais importante para a proteção de um participante de pesquisa clínica. Um participante só pode participar de um Ensaio Clínico caso ele concorde com o TCLE e o assine. Neste sentido, o TCLE também protege o Investigador-Patrocinador, pois é um documento que legalmente tem um valor contratual, logo, todos os aspectos relacionados à pesquisa e suas consequências devem estar claramente explicitadas no documento.

Em Ensaios Clínicos com populações vulneráveis, tais como crianças, adolescentes, ou indivíduos legalmente incapazes, de acordo com a Resolução do CNS 466/12, estes devem ser esclarecidos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa lhes acarretar, na medida de sua compreensão e respeitados em suas singularidades através de um Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), que nada mais é que um TCLE elaborado em linguagem acessível para os menores ou para os legalmente incapazes, por meio do qual, após os participantes da pesquisa serem devidamente esclarecidos, explicitarão sua anuência em participar da pesquisa, sem prejuízo do consentimento de seus responsáveis legais.

Antes do Início do Ensaio Clínico

Antes do início do Ensaio Clínico, o TCLE deve ser elaborado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Instituição (a aprovação da CONEP pode ser necessária também – ver capítulo 5 deste manual).

Durante a elaboração do TCLE, o Investigador-Patrocinador deve garantir que a sua redação contemple todos os itens mencionados abaixo (conforme Documentos da Américas [2005] e Resolução do CNS 466/12):

a) a justificativa, os objetivos e os procedimentos que serão utilizados na pesquisa, com o detalhamento dos métodos a serem utilizados, informando a possibilidade de inclusão em grupo controle ou experimental/placebo, quando aplicável, explicitando, claramente, o significado dessa possibilidade;

b) a explicitação dos possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa, além dos benefícios esperados dessa participação e apresentação das providências e cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir efeitos e condições adversas que possam causar dano, considerando características e contexto do participante da pesquisa;

c) explicitar, quando pertinente, os métodos terapêuticos alternativos existentes;

d) as responsabilidades do participante durante a condução da pesquisa;

e) os aspectos experimentais do Ensaio Clínico;

f) o esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa, inclusive considerando benefícios e acompanhamentos posteriores ao encerramento e/ou a interrupção da pesquisa;

g) a explicitação da garantia de ressarcimento e como serão cobertas as despesas tidas pelos participantes da pesquisa e dela decorrentes;

h) a explicitação da garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa;

i) a garantia de plena liberdade ao participante da pesquisa, de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma;

j) a garantia de manutenção do sigilo e da privacidade dos participantes da pesquisa durante todas as fases da pesquisa;

k) não exigência do participante da pesquisa, sob qualquer argumento, renúncia ao direito à indenização por dano;

l) ser elaborado em duas vias, rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo investigador responsável, ou pela (s)

pessoa (s) por ele delegada (s), devendo as páginas de assinaturas estarem na mesma folha. Em ambas as vias deverão constar o endereço e contato telefônico ou outro, dos responsáveis pela pesquisa e do CEP local e da CONEP, quando pertinente; e,

m) a garantia de que o participante da pesquisa receberá uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

É importante reforçar que apenas após as aprovações éticas (CEP e CONEP, se aplicável) o documento estará liberado para ser apresentado aos participantes do Ensaio Clínico.

Durante a Condução do Ensaio Clínico

Durante a condução do Ensaio Clínico, é importante que apenas o TCLE aprovado pelo CEP/CONEP seja utilizado, para evitar quaisquer desvios de Boas Práticas Clínicas. O Processo de consentimento deve ser realizado de acordo com as etapas descritas abaixo:

- O Investigador Principal, ou pessoa por ele delegada, deve fornecer o TCLE para o participante do Ensaio Clínico;

- O Participante deve ter tempo hábil para ler, entender, discutir com pessoas de sua confiança e esclarecer todas as suas dúvidas com a pessoa que está aplicando o TCLE;

- A pessoa que está aplicando o TCLE deve se certificar que o participante leu, entendeu e esclareceu todas as suas dúvidas antes de assinar o TCLE;

- Caso o participante aceite fazer parte do Ensaio Clínico e tenha entendido o TCLE, ele assinará duas vias do documento, assim como a pessoa que está aplicando o TCLE; e,

- Uma via original deve ser entregue ao participante e a outra via deverá permanecer arquivada no centro de pesquisa, em lugar seguro e de acesso controlado.

Além disso, o participante do estudo pode, a qualquer momento, desistir de continuar participando do Ensaio Clínico e retirar o consentimento. Neste caso, deve-se observar as seguintes etapas:

- O Participante irá contatar o Investigador para informar sobre sua desistência e retirar o consentimento;

- O Investigador irá agendar uma consulta para encerrar a participação do participante no Ensaio Clínico;

- O Investigador irá realizar todos os procedimentos previstos no protocolo para uma consulta de retirada do participante e verificar se o participante apresenta algum evento adverso; e,

- Após a realização dos procedimentos, o investigador finalizará a participação do participante no Ensaio Clínico.

Pode ocorrer também a necessidade de modificar o TCLE para inclusão de novas informações de segurança para o participante, ou modificar algum procedimento do protocolo. Neste caso, devem-se observar os seguintes pontos:

- Toda nova versão do TCLE deve ser aprovada pelo CEP e CONEP (se aplicável); e,

- Toda nova versão do TCLE deve ser apresentada ao participante conforme as etapas descritas acima.

Após o Término do Ensaio Clínico

As vias assinadas dos termos de consentimento livre e esclarecido também devem ser arquivadas conforme descrito no capítulo 1 deste manual: De acordo com norma operacional nº 01/ 2013 da CONEP/CNS/MS e a RDC da ANVISA 09/2015, o Investigador é responsável por manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após a última aprovação de uma solicitação de registro no Brasil ou por pelo menos 2 anos após a descontinuação do desenvolvimento clínico ou conclusão formal deste desenvolvimento (de acordo com a RDC da ANVISA 09/2015 e o Documento das Américas).

Importante: Caso o Ensaio Clínico esteja sendo realizado com um medicamento já registrado na ANVISA, as regras de arquivamento e publicação dos dados devem seguir o disposto na Resolução 466/2012, item XI, que diz que o Pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o

término da pesquisa e, além disso, deve encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto.

CAPÍTULO 3 - BROCHURA DO INVESTIGADOR

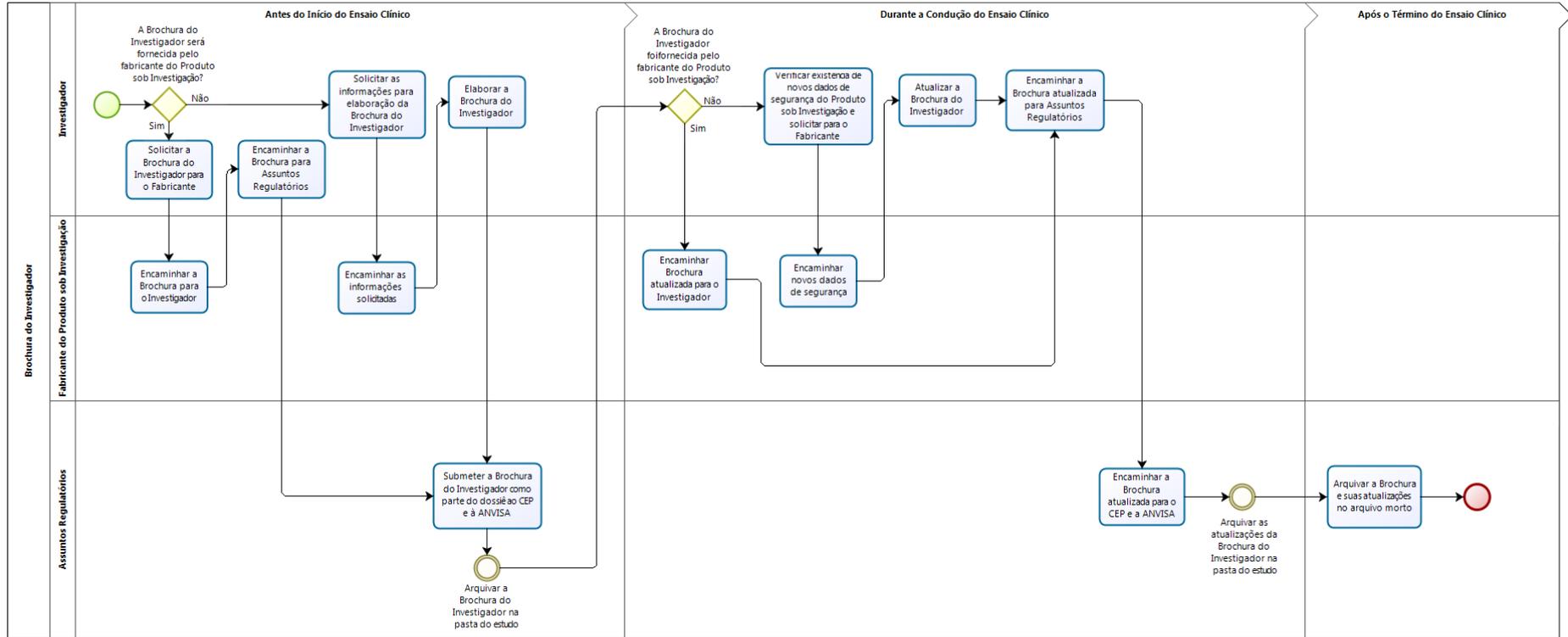


Figura 13 - Fluxograma do Processo de Brochura do Investigador.

Capítulo 3 – Brochura do Investigador

O Documento das Américas (2005) define a Brochura do Investigador como uma compilação dos dados clínicos e não clínicos do(s) produto(s) sob investigação, que são relevantes ao estudo desse(s) produto(s) em sujeitos humanos.

Neste capítulo serão listados os itens necessários para a confecção de uma Brochura do Investigador, documento indispensável em um Ensaio Clínico (caso o Ensaio Clínico envolva um medicamento já registrado, este documento será substituído pela bula do medicamento e, portanto, não será necessário).

Antes do Início do Ensaio Clínico

Antes do início de um Ensaio Clínico, o Investigador-Patrocinador deve definir se a Brochura do Investigador será integralmente fornecida pelo fabricante do produto sob investigação ou se ele mesmo terá que confeccionar o documento com informações enviadas pelo fabricante.

Caso o produto sob investigação já esteja registrado na ANVISA, este processo não será necessário, pois a bula do produto já estará disponível e esta substituirá a Brochura do Investigador como parte do dossiê na submissão dos documentos ao CEP/CONEP e à ANVISA.

Se o Investigador-Patrocinador precisar confeccionar o documento, existe um exemplo de modelo disponível no capítulo 7 do Guia de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (ICH, 1996), onde consta que a Brochura do Investigador deve conter, pelo menos, os seguintes elementos:

1. Índice;
2. Resumo;
3. Introdução;
4. Propriedades Farmacêuticas, Físicas, Químicas e Formulações;
5. Estudos Não Clínicos;
 - 5.1. Farmacologia Não Clínica;
 - 5.2. Farmacocinética e Metabolismo do Produto em Animais;

- 5.3. Toxicologia;
- 6. Efeitos em Seres Humanos;
- 6.1. Farmacocinética e Metabolismo do Produto em Seres Humanos;
- 6.2. Segurança e Eficácia;
- 6.3. Experiência de Comercialização;
- 7. Resumo de Dados e Guia para o Investigador;
- 8. Referências e
- 9. Anexos (se houver).

Após a finalização da Brochura do Investigador ou do seu recebimento por parte do fabricante do produto sob investigação, ela deve ser adicionada ao dossiê do CEP/CONEP e da ANVISA como parte da documentação necessária para obtenção da aprovação para conduzir o Ensaio Clínico no Brasil.

Durante a Condução do Ensaio Clínico

Durante a condução do Ensaio Clínico, talvez seja necessário que o Investigador-Patrocinador atualize a Brochura do Investigador e submeta esta atualização ao CEP/CONEP e à ANVISA, ou no caso do fabricante do produto sob investigação estar fornecendo o documento, uma nova versão pode ser encaminhada ao Investigador-Patrocinador para submissão às autoridades ético-regulatórias. Em geral, estas atualizações ocorrem anualmente, no entanto, é correto afirmar que sempre que uma nova informação de segurança é gerada para o produto sob investigação, a Brochura do Investigador deve ser atualizada. Quando isto ocorre, a nova versão do documento é enviada ao CEP/CONEP e ANVISA para avaliação.

Após o Término do Ensaio Clínico

Após o término do Ensaio Clínico, os documentos devem ser arquivados conforme descrito no capítulo 1 deste manual: por um período de 5 anos após a última aprovação de uma solicitação de registro no Brasil (de acordo com a norma operacional nº 01/ 2013 da CONEP/CNS/MS) ou por pelo menos 2 anos após a descontinuação do desenvolvimento clínico ou conclusão formal deste

desenvolvimento (de acordo com a RDC da ANVISA 09/2015 e o Documento das Américas).

CAPÍTULO 4 – FINANCIAMENTO

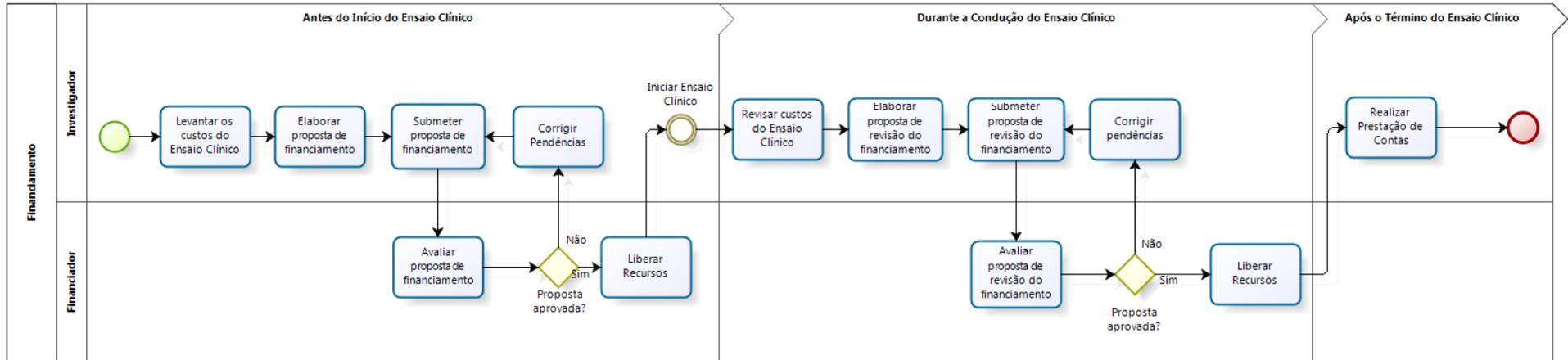


Figura 14 - Fluxograma do Processo de Financiamento.

Capítulo 4 – Financiamento

O Financiamento de um Ensaio Clínico é uma das etapas mais críticas de seu planejamento.

Se um Investigador-Patrocinador não realiza este planejamento adequadamente, é muito provável que os recursos do projeto não sejam suficientes para custear todos os materiais necessários, infraestrutura, recursos humanos, entre outros. É muito importante que o Investigador-Patrocinador saiba avaliar a viabilidade de conduzir o ensaio clínico com os recursos captados.

Neste capítulo, o agente responsável por financiar/patrocinar o projeto será chamado de “financiador”. Este financiador pode ser público (uma agência de fomento, por exemplo) ou privado (uma indústria farmacêutica, por exemplo).

Antes do Início do Ensaio Clínico

Antes do início do Ensaio Clínico, o Investigador deve realizar um levantamento de todas as atividades relacionadas ao Ensaio Clínico de maneira que seja possível planejar os custos envolvidos na realização do projeto. Durante este planejamento, é importante estar atento, pelo menos, aos seguintes itens:

- Custo das Instalações;
- Custo do Produto sob Investigação;
- Custo com Recursos Humanos;
- Custos de Terceirização de Serviços;
- Custos de Contratação de Seguro;
- Custos para manutenção dos arquivos e administração do Ensaio Clínico;
- Custos de atividades não agendadas e atrasos na condução do Ensaio Clínico; e,
- Custos de cada participante incluído no Ensaio Clínico (reembolsos, exames, etc).

Todas as despesas do Ensaio Clínico devem ser estimadas, calculadas e apresentadas anexas ao protocolo de estudo submetido à avaliação ética pelo CEP.

As estimativas devem ser feitas com uma margem de segurança e, preferencialmente, é importante manter um fundo de reserva para imprevistos durante a condução do ensaio que possam impactar sua conclusão. Se possível, durante a preparação desta estimativa, é importante consultar orçamentos de Ensaio Clínico similares para que este planejamento possa ser o mais factível possível. Uma das ferramentas utilizadas para realizar este planejamento chama-se “cronograma de dispêndio”, onde se estabelece quando cada recurso do financiamento será utilizado. Este cronograma é muito utilizado em editais de financiamentos públicos.

Com o levantamento realizado, O Investigador-Patrocinador deve submeter a proposta a um financiador, que pode ser público (através de editais) ou privado (através de indústrias do setor).

De maneira geral, os financiamentos de Ensaio Clínico conduzidos por Investigadores-Patrocinadores costumam ser públicos, através de editais de agências de fomento ou de financiamentos institucionais. Estes editais são específicos, assim como seus requerimentos. Mas, em todos eles será necessário apresentar um planejamento dos custos do Ensaio Clínico para avaliação.

A Indústria pode ser um financiador de duas maneiras:

1) Atuando como doadora do produto sob investigação. Neste caso, mesmo que o Investigador-Patrocinador tenha conseguido um financiamento público de uma agência de fomento, ainda assim ele poderá solicitar a doação da medicação em teste para a indústria fabricante; e,

2) Algumas indústrias farmacêuticas possuem programas de colaboração com investigadores, onde a indústria ou poderá analisar o projeto elaborado pelo Investigador-Patrocinador para definir se é do interesse da indústria ou não colaborar com o projeto, ou a própria indústria poderá pré-definir os critérios para atuar como colaboradora nestes projetos.

Uma vez que a proposta é submetida ao financiador (seja ele público ou privado), ela será avaliada e, caso seja aprovada, os recursos serão liberados. Se o financiador for uma agência de fomento, existe a possibilidade de que nem todo o montante solicitado na proposta seja liberado – isto é chamado de glosa – e, neste caso, o Investigador-Patrocinador deverá elaborar um plano para captar o restante dos recursos necessários antes de iniciar o Ensaio Clínico. Caso o recurso não seja aprovado, no caso de uma submissão de edital a uma agência de fomento, é possível solicitar uma revisão na avaliação (apesar de ser muito rara a mudança de parecer nestes casos), mas, caso o recurso não seja fornecido, o Investigador-Patrocinador deve submeter a proposta para um novo edital, que porventura esteja aberto, ou aguardar a abertura de um novo edital. Se o financiador for uma empresa privada e a proposta não for aceita, pode-se tentar negociar o financiamento de parte do custo total do ensaio clínico. De qualquer maneira, independente da fonte de financiamento, é responsabilidade do Investigador-Patrocinador planejar e provisionar todas as despesas envolvidas com o projeto.

Quando a proposta é aceita e o recurso for liberado, ele pode começar a ser utilizado no Ensaio Clínico (é importante verificar que a liberação será realizada conforme o cronograma de dispêndio fornecido no momento da submissão do edital, portanto, normalmente essa liberação é realizada de forma parcelada).

Durante a Condução do Ensaio Clínico

Durante a condução do Ensaio Clínico, apesar de não ser o ideal, pode ser necessário solicitar uma revisão no financiamento ou no cronograma de dispêndio. Isto pode acontecer por alguma modificação no escopo do Ensaio Clínico, isto é, durante a condução do projeto algum procedimento que não estava previsto pode se tornar necessário (por alguma modificação no desenho do estudo), ou o número da amostra pode não ter sido calculado adequadamente, e um maior número de participantes demanda mais recursos também. Esta situação deve ser fortemente evitada, pois trata-se de um erro no

desenho do projeto (e o financiador entende desta maneira) e torna-se extremamente difícil a captação de recursos nestes casos.

Independente da razão para uma revisão do orçamento do Ensaio Clínico, quando isto é necessário, essa pode ser feita através da solicitação da liberação de mais recursos para o financiador, ou da participação de um novo edital (no caso de financiamento público). No entanto, é importante que justificativa seja muito bem documentada, pois este tipo de solicitação pode ser caracterizado como ineficiência orçamentária.

Para evitar que os recursos sejam todos utilizados antes da finalização do Ensaio Clínico é importante utilizar ferramentas de monitoramento do avanço físico e financeiro do projeto. Uma dessas ferramentas é a Curva S, que está exemplificada no Anexo 1.

É importante verificar também que planejar um orçamento maior que o necessário é caracterizado como ineficiência orçamentária, pois todos os recursos utilizados serão comprovados ao final do Ensaio Clínico e não há justificativa para se solicitar uma quantidade muito maior de recursos que o realmente necessário.

Após o Término do Ensaio Clínico

Quando o recurso é fornecido por uma agência de fomento, a finalização está normalmente condicionada à submissão e aprovação do relatório técnico-financeiro onde todas as metas e despesas efetuadas são verificadas e aprovadas.

Quando o recurso é proveniente de um financiador privado, é provável que seja necessário elaborar um relatório de prestação de contas para comprovar todos os gastos realizados no decorrer do Ensaio Clínico. Por isso, independentemente do financiador ser público ou privado, é importante que durante a condução do Ensaio Clínico todas as notas fiscais, despesas e compras sejam organizadas e arquivadas em uma pasta separada. Assim, no momento da elaboração do relatório financeiro ou de prestação de contas, todas as informações estarão disponíveis e concentradas em um lugar específico.

CAPÍTULO 5 – SEGUROS

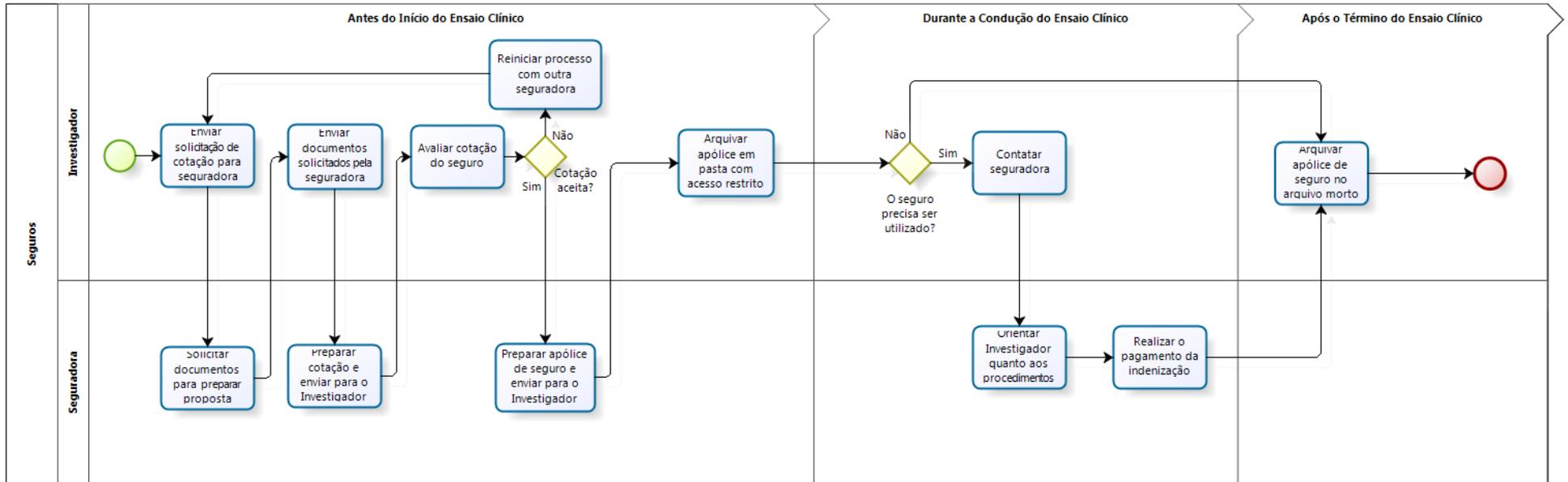


Figura 15 - Fluxograma do Processo de Seguros.

Capítulo 5 –Seguros

Este capítulo trata da confecção e assinatura de seguros no âmbito de um Ensaio Clínico.

O seguro não é um documento muito frequente em ensaios conduzidos por Investigador-Patrocinador. Um dos motivos é o alto custo de uma apólice deste tipo, que acabaria tornando inviável a realização do projeto. Mas, é importante mencionar que sua contratação, se possível, deve ser feita, pois segundo a Resolução do CNS 466/12:

IV.3 - O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá conter, obrigatoriamente: (...) h) explicitação da garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

V.6 - O investigador, o patrocinador e as instituições e/ou organizações envolvidas nas diferentes fases da pesquisa devem proporcionar assistência imediata, nos termos do item II.3, bem como responsabilizarem-se pela assistência integral aos participantes da pesquisa no que se refere às complicações e danos decorrentes da pesquisa.

Portanto, como o Investigador-Patrocinador deve cumprir com todos os requerimentos descritos para um investigador e um patrocinador, caso ele necessite indenizar algum participante do Ensaio Clínico, é importante que ele possa contar com um seguro para estes casos.

Antes do Início do Ensaio Clínico

O seguro deve ser contratado através de uma seguradora. Existem as seguintes modalidades de seguros relacionados à pesquisa clínica:

- Responsabilidade Civil (RC) Testes Clínicos: cobre os riscos (danos corporais) inerentes aos pacientes expostos à pesquisa;
- Responsabilidade Civil Transporte de Cargas Perigosas: cobre os riscos de poluição súbita advindos do transporte de produtos perigosos ou contaminantes;

- Erros e Omissões: cobre a responsabilidade civil profissional dos médicos, enfermeiros e demais profissionais contratados para atuarem na pesquisa;

- Responsabilidade Civil Operações: cobre os riscos (danos materiais e/ou corporais) de uso e conservação dos imóveis (centro de pesquisa, laboratório, hospitais), bem como demais imóveis de propriedade, alugados ou controlados pelo Segurado;

- Responsabilidade Civil Produtos: cobre os riscos (danos materiais e/ou corporais) causados ao consumidor final por defeito no produto colocado para venda (fabricante, distribuidora, comerciante);

- Responsabilidade Civil Veículos: cobre danos a terceiros causados por veículos em trânsito em vias públicas (funcionários em missão da pesquisa);

- Transportes e Armazenagem: cobre os riscos (danos às mercadorias) inerentes à armazenagem e transporte de mercadorias até o local da pesquisa, ou do local da pesquisa para seu descarte;

- Patrimonial: cobre incêndio e demais danos materiais ou lucros cessantes diretos ao patrimônio do Segurado (centro de pesquisa, laboratório, armazém);

- Garantia estendida: cobre a troca ou reparo no produto adquirido por terceiros em caso de problemas percebidos durante o prazo de garantia do mesmo;

- Acidentes Pessoais: cobre danos corporais acidentais ao profissional da pesquisa clínica (morte, invalidez permanente, invalidez temporária, seguro viagem);

- Doenças Graves: contaminação súbita ou doenças diagnosticadas.

Uma vez escolhida a modalidade, a seguradora irá proceder com a análise de risco. Para realizar esta análise, em geral, é solicitado uma cópia do Protocolo do Ensaio Clínico e do TCLE, além do questionário da seguradora preenchido. O valor contratado com a seguradora deve ser discutido junto com o corretor de seguros e se deve levar em conta despesas médicas, custas judiciais, honorários advocatícios, tipo de paciente, local da realização do teste, dentre outros. Com esses dados, a seguradora envia uma proposta de valor da apólice para o Investigador, que avaliará a cotação do seguro. Caso a proposta seja aceita, o investigador irá assinar a cotação e aguardará o envio da apólice pela

seguradora, caso a proposta não seja aceita, o processo de negociação será reiniciado com outra seguradora (SBPPC, 2013).

Durante a Condução do Ensaio Clínico

Durante a condução do Ensaio Clínico, caso haja necessidade de acionamento do seguro, a seguradora deverá ser contatada e uma correspondência escrita deverá ser enviada explicando o ocorrido (tudo deve ser formalizado para que possa ser consultado no futuro, caso necessário) e todas as orientações da seguradora deverão ser seguidas.

É importante registrar evidências do ocorrido com relatórios, boletim de ocorrência, fotos, filmagem, etc. (caso seja necessário tomar alguma ação imediata para diminuir o problema e, havendo possibilidade, evitar a descaracterização do local do acidente).

Após o Término do Ensaio Clínico

Após o término do Ensaio Clínico, todas as informações de seguro devem ser organizadas e enviadas ao arquivo morto do centro de pesquisa. Os documentos devem ser arquivados conforme descrito no capítulo 1 deste manual: por um período de 5 (cinco) anos após a última aprovação de uma solicitação de registro no Brasil (de acordo com a norma operacional nº 01/ 2013 da CONEP/CNS/MS e a RDC da ANVISA 09/2015), ou por pelo menos 2 anos após a descontinuação do desenvolvimento clínico ou conclusão formal deste desenvolvimento (de acordo com a RDC da ANVISA 09/2015 e o Documento das Américas).

Importante: Caso o Ensaio Clínico esteja sendo realizado com um medicamento já registrado na ANVISA, as regras de arquivamento e publicação dos dados devem seguir o disposto na Resolução 466/2012, item XI, que diz que o Pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa e, além disso, deve encaminhar os resultados da pesquisa

para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto.

CAPÍTULO 6 - CONTRATOS

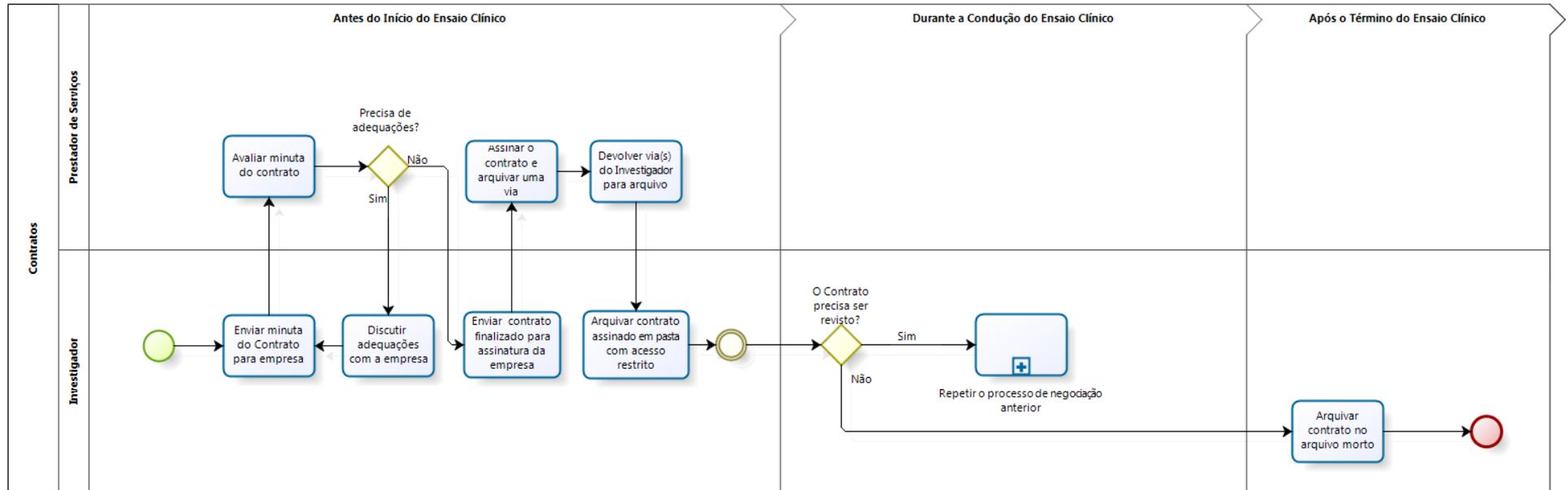


Figura 16 - Fluxograma do Processo de Contratos.

Capítulo 6 – Contratos

Este capítulo trata da confecção e assinatura de contratos no âmbito de um Ensaio Clínico.

Um Investigador-Patrocinador pode, ao longo da preparação de um Ensaio Clínico, firmar contratos com as seguintes partes:

- O Financiador (público ou privado);
- A indústria (no caso de doações de medicamentos para o Ensaio Clínico);
- Prestadores de serviços (laboratórios de análises clínicas, organizações representativas de pesquisas clínicas, empresas de gerenciamento de dados); e,
- Recursos humanos (contratação de pessoal).

Independentemente de quem seja a parte contratada, no capítulo ela será nomeada de “Prestador de serviços”. E o fluxograma foi desenhado da maneira mais genérica possível para tentar englobar todos os casos possíveis de contratação.

Antes do Início do Ensaio Clínico

Conforme está descrito no fluxograma do capítulo (Figura 6), o(s) contrato(s) devem ser firmados antes do início do Ensaio Clínico. Por isso o Investigador deve realizar um levantamento de todos os serviços/recursos que devem ser contratados e os prestadores de serviço necessários. Com isto definido, pode-se seguir à elaboração da minuta do contrato, que deve conter, pelo menos, as seguintes cláusulas (SBPPC, 2013):

- Qualificação das Partes;
- Vigência do Contrato;
- Objeto e sua Especificação;
- A Responsabilidade de cada parte;
- O Valor e sua Liquidação;
- Casos de Multa/Mora;
- Cláusula Penal; e,

- O Foro de Eleição.

Uma vez que a minuta do contrato seja finalizada, ela deve ser enviada ao prestador de serviço para que ele avalie. Caso ele esteja de acordo, o Investigador-Patrocinador enviará as vias já assinadas do contrato para que o prestador de serviço possa também assinar e devolver ao Investigador-Patrocinador. Caso ele não esteja de acordo, a minuta será discutida até que se chegue a um consenso e o contrato possa ser assinado por ambas as partes. Uma vez que o contrato seja assinado e devolvido ao Investigador-Patrocinador, ele será arquivado na pasta do estudo em uma pasta com acesso restrito.

Durante a Condução do Ensaio Clínico

Durante a condução do Ensaio Clínico, pode ser necessário solicitar uma revisão, isto é, um aditamento no contrato. Assim como acontece com o financiamento do projeto, isto pode acontecer por alguma modificação no escopo do Ensaio Clínico, devido a algum procedimento que não estava previsto que pode se tornar necessário. Novamente, este tipo de situação deve ser evitado, pois entende-se que o planejamento do ensaio clínico não foi realizado adequadamente.

Independente da razão para uma revisão do contrato do Ensaio Clínico é necessário que um aditamento ao contrato original seja confeccionado e siga o mesmo processo de revisão/aceite/assinatura descrito anteriormente para a assinatura da primeira versão do documento.

Após o Término do Ensaio Clínico

Após o término do Ensaio Clínico, todas as informações de contrato e seguro devem ser organizadas e enviadas ao arquivo morto do centro de pesquisa. Os documentos devem ser arquivados conforme descrito no capítulo 1 deste manual: por um período de 5 anos após a última aprovação de uma solicitação de registro no Brasil (de acordo com a norma operacional nº 01/ 2013 da CONEP/CNS/MS e a RDC da ANVISA 09/2015), ou por pelo menos 2 anos após a descontinuação do desenvolvimento clínico ou conclusão formal deste

desenvolvimento (de acordo com a RDC da ANVISA 09/2015 e o Documento das Américas).

Importante: Caso o Ensaio Clínico esteja sendo realizado com um medicamento já registrado na ANVISA, as regras de arquivamento e publicação dos dados devem seguir o disposto na Resolução 466/2012, item XI, que diz que o Pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa e, além disso, deve encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto.

CAPÍTULO 7 - SUBMISSÃO E APROVAÇÃO DO CEP E DA CONEP

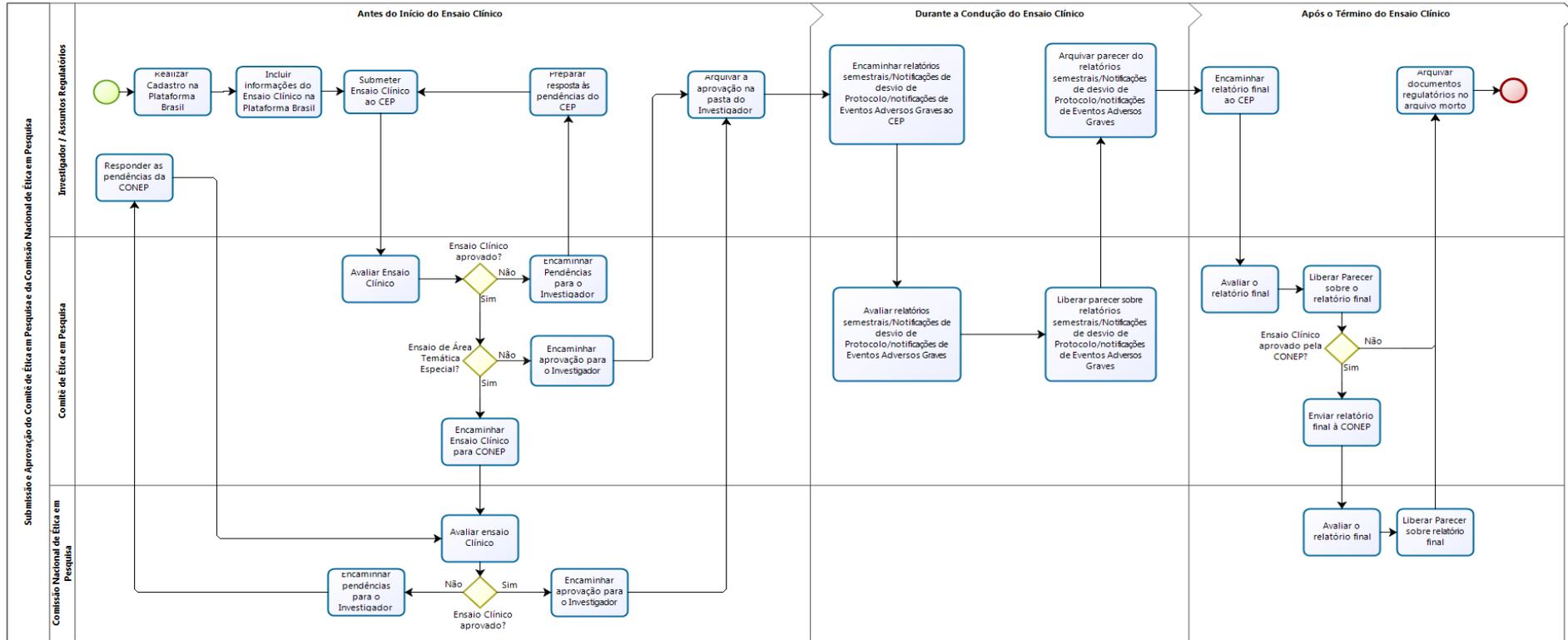


Figura 17 - Fluxograma do Processo de Submissão e Aprovação do CEP e da CONEP.

Capítulo 7 – Submissão e Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)

Neste capítulo serão abordadas as submissões que devem ser realizadas ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) para realização de um Ensaio Clínico e quando é necessário que a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) também avalie o projeto.

Antes do Início do Ensaio Clínico

Antes do início de um Ensaio Clínico, o Investigador-Patrocinador deve realizar o seu cadastro na Plataforma Brasil (PB). A Plataforma Brasil é uma base nacional unificada de registros de pesquisas envolvendo seres humanos para todo o sistema CEP/CONEP. Ela permite que as pesquisas sejam acompanhadas em seus diferentes estágios - desde sua submissão até a aprovação final pelo CEP e, quando necessário, também pela CONEP - possibilitando inclusive o acompanhamento da fase de campo, o envio de relatórios parciais e dos relatórios finais das pesquisas (quando concluídas) (informações retiradas do *site* da própria Plataforma Brasil).

Atualmente, o site da PB pode ser acessado através do seguinte endereço: <http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil/login.jsf>.

Após o cadastro ter sido efetuado, o Investigador tem acesso à Plataforma e pode inserir os dados do seu Ensaio Clínico. Atualmente, de acordo com a Resolução do CNS 466/12 e da Norma Operacional nº 01 de 2013, o investigador deve preencher os campos com as informações referentes ao Ensaio Clínico na PB e anexar os seguintes documentos:

- a) Folha de rosto: todos os campos devem ser preenchidos, datados e assinados, com identificação dos signatários;
- b) Declarações relacionadas ao armazenamento de material biológico humano em biorrepositório ou biobanco (consultar Quadro 7);
- c) Declaração de compromisso do investigador responsável de anexar os resultados da pesquisa na Plataforma Brasil, garantindo o sigilo relativo às propriedades intelectuais e patentes industriais;

d) Garantia de que os benefícios resultantes do projeto retornem aos participantes da pesquisa, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa;

e) Orçamento financeiro: detalhar os recursos, fontes e destinação; forma e valor da remuneração do investigador; apresentar em moeda nacional ou, quando em moeda estrangeira, com o valor do câmbio oficial em Real obtido no período da proposição da pesquisa; apresentar previsão de ressarcimento de despesas do participante e seus acompanhantes, quando necessário, tais como transporte e alimentação e compensação material;

f) Cronograma que descreva a duração total e as diferentes etapas da pesquisa, com compromisso explícito do investigador de que a pesquisa somente será iniciada a partir da aprovação pelo Sistema CEP-CONEP;

g) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (para o caso de grupos vulneráveis);

h) Demonstrativo da existência de infraestrutura necessária e apta ao desenvolvimento da pesquisa e para atender eventuais problemas dela resultantes, com documento que expresse a concordância da instituição e/ou organização por meio de seu responsável maior com competência;

i) Outros documentos que se fizerem necessários, de acordo com a especificidade da pesquisa; e,

j) Projeto de pesquisa original na íntegra.

Quadro 7 - Declarações necessárias em caso de armazenamento de material biológico humano.

Fonte:(CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2013)

Armazenamento de material biológico humano em Biorrepositório	Armazenamento de material biológico humano em Biorrepositório (Visando à possibilidade de utilização em investigações futuras)	Utilização de material biológico humano armazenado em biobanco
Acordo entre as instituições participantes contemplando operacionalização, compartilhamento, utilização do material biológico humano armazenado em Biorrepositório, inclusive a possibilidade de dissolução futura da parceria e a consequente partilha e destinação dos dados e materiais armazenados	Apresentar documento contendo justificativa quanto à utilização futura das amostras biológicas humanas coletadas e armazenadas durante a pesquisa	Apresentar justificativa para a utilização de amostras biológicas humanas armazenadas em Biobanco
Apresentar documento garantindo ao pesquisador e à instituição brasileiros o direito ao acesso e utilização do material biológico humano armazenado no exterior (e não apenas das amostras depositadas pelo pesquisador).	Apresentar documento, devidamente assinado pelo pesquisador, atestando o compromisso de que toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida à aprovação do CEP institucional e, quando for o caso, da CONEP	Apresentar documento comprobatório da aprovação da constituição e funcionamento do Biobanco institucional no qual as amostras estão armazenadas.
	Apresentar acordo entre as instituições participantes contemplando operacionalização, compartilhamento e utilização do material biológico humano armazenado em Biorrepositório, inclusive a possibilidade de dissolução futura da parceria e a consequente partilha e destinação dos dados e materiais armazenados.	

Armazenamento de material biológico humano em Biorrepositório	Armazenamento de material biológico humano em Biorrepositório (Visando à possibilidade de utilização em investigações futuras)	Utilização de material biológico humano armazenado em biobanco
	Apresentar documento garantindo ao pesquisador e à instituição brasileiros o direito ao acesso e utilização do material biológico humano armazenado no exterior (e não apenas das amostras depositadas pelo pesquisador).	

A PB possui uma “Central de Suporte” onde disponibiliza manuais que explicam detalhadamente sobre como realizar uma submissão de um projeto de pesquisa no site.

Após a inclusão das informações na PB, o investigador encaminha o projeto ao CEP eletronicamente. O CEP irá avaliar o projeto e terá trinta (30) dias para emitir o parecer final, aprovando ou reprovando o protocolo. Caso o Ensaio Clínico não seja aprovado, o investigador terá trinta (30) dias para responder aos questionamentos do CEP. Caso o projeto seja aprovado, ele pode ter que ser avaliado pela CONEP, caso se enquadre em alguma área temática especial, e o CEP se encarregará de encaminhá-lo. São áreas temáticas especiais, segundo a Resolução 466/12:

1. genética humana, quando o projeto envolver:

1.1. 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;

1.2. Armazenamento de material biológico ou dados genéticos humanos no exterior e no País, quando de forma conveniada com instituições estrangeiras ou em instituições comerciais;

1.3. Alterações da estrutura genética de células humanas para utilização *in vivo*;

1.4. Pesquisas na área da genética da reprodução humana (reprogenética);

1.5. Pesquisas em genética do comportamento; e,

1.6. Pesquisas nas quais esteja prevista a dissociação irreversível dos dados dos participantes de pesquisa;

2. 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. Caberá análise da CONEP quando o projeto envolver:

2.1. Reprodução assistida;

2.2. Manipulação de gametas, pré-embriões, embriões e feto; e,

2.3. Medicina fetal, quando envolver procedimentos invasivos;

3. equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País;

4. novos procedimentos terapêuticos invasivos;

5. estudos com populações indígenas;

6. projetos de pesquisa que envolvam organismos geneticamente modificados (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;

7. protocolos de constituição e funcionamento de biobancos para fins de pesquisa;

8. pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro; e,

9. projetos que, a critério do CEP e devidamente justificados, sejam julgados merecedores de análise pela CONEP.

A CONEP terá o prazo máximo de quarenta e cinco (45) dias para emitir parecer final, aprovando ou reprovando o protocolo. Em caso de pendência, o investigador terá trinta (30) dias para interpor recurso, apresentando fato novo que justifique a reanálise, cabendo à CONEP emitir o seu parecer final em quarenta e cinco (45) dias.

Apenas após a aprovação do CEP e da CONEP (quando necessário) o Ensaio Clínico poderá ser iniciado.

Durante a Condução do Ensaio Clínico

Durante a condução do Ensaio Clínico, é necessário que o Investigador encaminhe relatórios ao CEP com periodicidade semestral para demonstrar fatos relevantes e resultados parciais do desenvolvimento do Ensaio Clínico, conforme previsto na Resolução CNS 466/12. Além disso, de acordo com o Documento das Américas, é importante que o CEP seja notificado de todos os desvios de protocolo e eventos adversos graves que ocorram durante a

condução do Ensaio Clínico. Estas notificações também são realizadas através da PB, eletronicamente.

Após o Término do Ensaio Clínico

Após o término do Ensaio Clínico, o investigador deve preparar um relatório final para ser enviado ao CEP através da Plataforma Brasil. Caso o Ensaio Clínico também tiver sido aprovado pela CONEP, o relatório deve ser preenchido no formato da CONEP, disponível no site no endereço: http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/conep/relatorio_final_encerramento.pdf e submetido ao CEP neste formato. O CEP se encarregará de encaminhar o relatório à CONEP.

Além disso, todas as informações relacionadas à submissão ao CEP e à CONEP devem ser organizadas e enviadas ao arquivo morto do centro de pesquisa. Os documentos devem ser arquivados conforme descrito no capítulo 1 deste manual: por um período de 5 anos após a última aprovação de uma solicitação de registro no Brasil (de acordo com a norma operacional nº 1/2013 da CONEP/CNS/MS e a RDC da ANVISA 09/2015), ou por pelo menos 2 anos após a descontinuação do desenvolvimento clínico ou conclusão formal deste desenvolvimento (de acordo com a RDC da ANVISA 09/2015 e o Documento das Américas).

Importante: Caso o Ensaio Clínico esteja sendo realizado com um medicamento já registrado na ANVISA, as regras de arquivamento e publicação dos dados devem seguir o disposto na Resolução 466/2012, item XI, que diz que o Pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa e, além disso, deve encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto.

CAPÍTULO 8 - SUBMISSÃO E APROVAÇÃO DA ANVISA

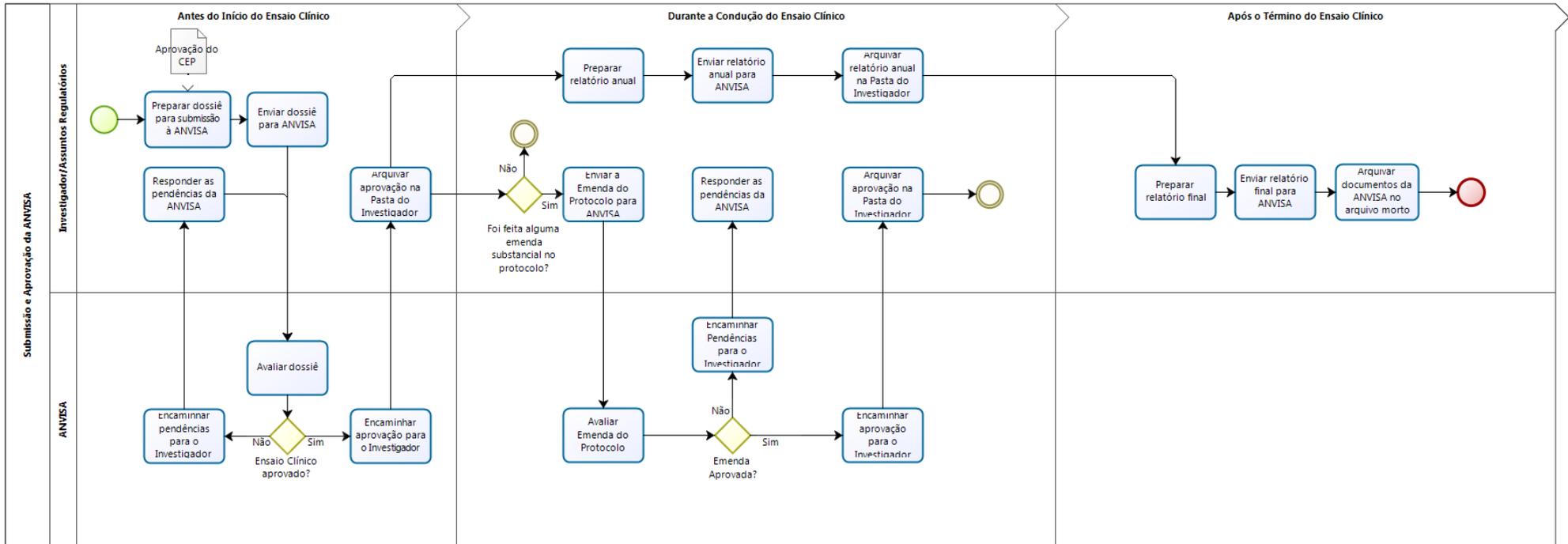


Figura 18 - Fluxograma do Processo de Submissão e Aprovação da ANVISA.

Capítulo 8 – Submissão e Aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

Neste capítulo serão abordadas as submissões que devem ser realizadas à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a realização de um Ensaio Clínico.

A ANVISA publicou a resolução RDC nº 9 em 20 de fevereiro de 2015, onde estabeleceu que, todos os ensaios clínicos com medicamentos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro/alteração de registro, quando fornecerem subsídios para: (i) nova indicação terapêutica; (ii) nova via de administração; (iii) nova concentração; (iv) nova forma farmacêutica; (v) ampliação de uso; (vi) nova posologia; (vii) novas associações ou (viii) qualquer alteração pós registro que requeira dados clínicos, incluindo renovação de registro, devem ser submetidos de acordo com os requerimentos desta norma.

Se o objetivo do Ensaio Clínico não for o embasamento científico para fins de registro ou alteração de registro, ele não se enquadra no escopo da RDC 09/2015 e não é necessária a sua submissão/aprovação pela ANVISA. Entretanto, nestes casos, quando é necessário importar o medicamento que será utilizado no Ensaio Clínico, na ausência de futuras definições desse órgão sobre o tema, a ANVISA deverá ser consultada através de seus canais de atendimento:

- Fale Conosco

(http://www.anvisa.gov.br/institucional/faleconosco/FaleConosco_2014.asp)

- Agendamento de Parlatório

(<http://www10.anvisa.gov.br/Parlatorio/login.seam?cid=184>)

Antes do Início do Ensaio Clínico

Antes do início de um Ensaio Clínico (com fins de registro), o Investigador-Patrocinador deve preparar o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) para envio à ANVISA. Este Dossiê é um compilado de documentos a ser submetido à ANVISA com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de um medicamento experimental visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pós-registro do

referido produto. Um DDCM é composto, basicamente de quatro conjuntos de documentos principais, que podem ser visualizados no esquema da figura 18:

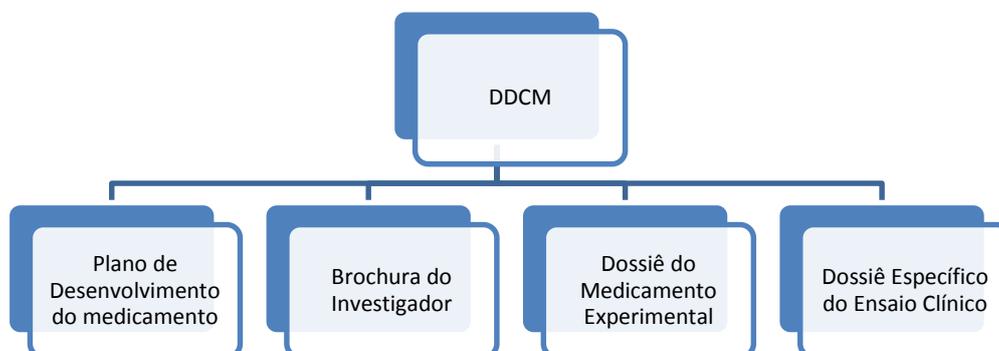


Figura 19 - Conjunto de Documentos de um DDCM.

Abaixo descreve-se a lista completa de documentos que devem constar em um DDCM. São eles:

I - Formulário de Petição devidamente preenchido, de acordo com modelo disponível no sítio eletrônico da Anvisa;

II - Comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária, mediante Guia de Recolhimento da União (GRU);

III - plano de Desenvolvimento do Medicamento contendo uma descrição dos seguintes tópicos:

- a) IFA ou substância ativa;
- b) categoria de medicamento (sintético, biológico, fitoterápico ou radio fármaco);
- c) classe terapêutica;
- d) via de administração;
- e) mecanismo de ação;
- f) indicações a serem estudadas;
- g) objetivos gerais e a duração planejada para o desenvolvimento clínico; e

h) informações sobre fase, desenho, desfechos, comparadores, objetivos, população a ser estudada, hipótese(s), número estimado de participantes e planejamento estatístico para cada ensaio clínico planejado.

IV - Brochura do Investigador contendo uma descrição dos seguintes tópicos:

- a) medicamento experimental;
- b) formulação;
- c) efeitos farmacológicos e toxicológicos do medicamento experimental em animais e em seres humanos, quando aplicável;
- d) informações de segurança e eficácia em humanos obtidos a partir de ensaios clínicos já realizados; e
- e) possíveis riscos e eventos adversos relacionados ao medicamento experimental, baseados em experiências anteriores, bem como precauções ou acompanhamentos especiais a serem seguidos durante o desenvolvimento.

V - Um resumo sobre os aspectos de segurança baseados na experiência prévia em seres humanos com o medicamento experimental (por exemplo, programas de acesso expandido e uso compassivo), bem como a experiência pós-comercialização em outros países, se aplicável;

VI- informações a respeito da interrupção do desenvolvimento ou retirada do mercado do medicamento experimental de qualquer país, por motivos de segurança ou falha na eficácia, se aplicável.

Os países onde houve a descontinuidade do acesso devem ser identificados, bem como os motivos para a interrupção/retirada do produto;

VII - dossiê do Medicamento Experimental contendo os seguintes documentos:

- a) descrição do IFA ou substância ativa, incluindo:
 - 1. características físico-químicas, organolépticas e biológicas;
 - 2. nome e endereço do fabricante;
 - 3. método geral de obtenção;
 - 4. metodologia analítica validada e limites aceitáveis para garantir identidade, qualidade e pureza; e

5. resultados de estudos de estabilidade.

b) descrição do medicamento experimental, incluindo:

1. lista de todos os componentes ativos e inativos com suas respectivas funções, inclusive aqueles que não estejam presentes no medicamento acabado;

2. composição quantitativa;

3. descrição geral do processo de fabricação e embalagem com informações sobre a capacidade dos equipamentos;

4. a metodologia analítica e os limites aceitáveis para garantir a identidade; e

5. resultados de estudos de estabilidade que assegurem a utilização do medicamento experimental nos ensaios clínicos planejados.

c) descrição do placebo, quando aplicável, incluindo:

1. composição;

2. características organolépticas;

3. processo de fabricação; e

4. controles analíticos.

d) descrição do medicamento comparador quando este for modificado para a realização do ensaio clínico, incluindo informações que assegurem a manutenção das características originais do medicamento;

e) documentação referente ao controle de transmissibilidade de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET), segundo as normas sanitárias vigentes ou justificativas da isenção deste documento;

f) modelo de rótulo(s) do(s) produto(s) sob investigação;

g) análise crítica de estudos farmacológicos e toxicológicos não clínicos que garantam segurança para realização do desenvolvimento clínico proposto e informações sobre os locais de condução destes estudos, bem como onde seus registros estão disponíveis para consulta, incluindo uma declaração de que cada estudo foi realizado em conformidade com as BPL ou justificativa de ausência. Descrição dos riscos conhecidos a respeito do medicamento experimental baseado em estudos toxicológicos em modelos animais ou testes in vitro já realizados

ou classe terapêutica estudada; avaliação de risco/benefício relacionada ao plano de desenvolvimento;

h) análise crítica de ensaios clínicos já realizados, se aplicável, incluindo o embasamento de eficácia e segurança. Descrição dos riscos já conhecidos a respeito do medicamento experimental baseado em ensaios clínicos já realizados ou classe terapêutica estudada; avaliação de risco/benefício relacionada ao plano de desenvolvimento;

i) no caso do medicamento experimental já possuir registro no Brasil, somente as informações que subsidiem as alterações pós-registro propostas devem ser submetidas no DDCM;

j) nos casos em que um investigador-patrocinador desejar realizar um ensaio clínico com um medicamento que já possui um DDCM aprovado pela ANVISA, este poderá utilizar as informações já enviadas pelo detentor do DDCM inicial, caso este o autorize, sem a necessidade de resubmissão de toda a documentação. Quando não for apresentada uma autorização do detentor inicial, o investigador patrocinador deverá submeter à Anvisa toda a informação por meio de literatura atualizada e indexada que dê suporte ao racional de desenvolvimento proposto;

VIII - dossiê específico para cada ensaio clínico a ser realizado no Brasil.

O dossiê deve ser composto dos seguintes documentos:

a) formulário de apresentação de ensaio clínico devidamente preenchido, disponível no sítio eletrônico da Anvisa;

b) comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária, mediante Guia de Recolhimento da União (GRU);

c) protocolo de ensaio clínico de acordo com as BPC;

d) comprovante de registro do ensaio clínico em base de dados de registro da *International Clinical Trials Registration Platform / World Health Organization* (ICTRP/WHO) ou outras reconhecidas pelo *International Committee of Medical Journals Editors* (ICMJE); e

e) parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) emitido para o primeiro centro de ensaio clínico a encaminhar o protocolo para análise pelo CEP.

Os formulários solicitados no DDCM estão disponíveis na página eletrônica da ANVISA no endereço abaixo:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Pesquisa+clinica/Formularios+da+nova+resolucao+da+Anvisa+que+dispoe+sobre+o+Regulamento+para+a+Realizacao+de+Ensaio+s+Clinicos+com+Medicamentos+no+Brasil>.

Os documentos que compõe este dossiê (e uma cópia em CD-ROM) devem ser encaminhados para a ANVISA em Brasília (isto pode ser feito através de um serviço de despachante).

Após o recebimento do DDCM, a ANVISA o avaliará em até 90 (noventa) dias corridos. Caso não haja manifestação da agência em até 90 (noventa) dias corridos após o recebimento do DDCM, o desenvolvimento clínico poderá ser iniciado após as aprovações éticas pertinentes (caso seja necessária a aprovação da CONEP, por exemplo).

Na RDC 09/2015, a ANVISA informa que será emitido um único Comunicado Especial (CE) por DDCM mencionando todos os ensaios clínicos a serem conduzidos, conforme solicitado no momento da submissão. Mas, caso a ANVISA não se manifeste no período de 90 (noventa) dias, será emitido um Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), a ser apresentado no local do desembaraço, para a importação ou exportação de produto(s) sob investigação, necessário(s) à condução do Ensaio Clínico. Uma vez que muitos Ensaios Clínicos ocorrem com medicamentos que precisam ser importados, caso seja necessário importar o produto sob investigação, os seguintes documentos devem ser enviados para obtenção da licença de importação:

I - cópia do Comunicado Especial (CE) ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) emitido pela área técnica competente da Anvisa em sua sede;

II - nos casos de importações realizadas por outros que não o detentor do DDCM, deve ser apresentada cópia do documento de delegação de responsabilidades de importação;

III - termo de responsabilidade para importação destinada à pesquisa clínica disposto em regulamento sanitário de bens e produtos importados;

IV - cópia do conhecimento de carga embarcada; e,

V - cópia da fatura comercial.

Em geral, as instituições possuem um departamento de Importação/Exportação que auxilia os Investigadores-patrocinadores neste processo.

A ANVISA disponibilizou em sua página na internet alguns guias para auxiliar na confecção da documentação. Estes guias estão disponíveis no endereço abaixo:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Pesquisa+clinica/Guias+e+Manuais+para+a+nova+resolu+da+Anvisa+que+dispe+sobre+o+Regulamento+para+a+Realizao+de+Ensaio+Clinicos+com+Medicamentos+no+Brasil>

Quando o Ensaio Clínico é iniciado, a ANVISA deve ser notificada. Para a ANVISA, esta data corresponde ao recrutamento do primeiro participante da pesquisa no Brasil. Esta notificação é realizada através do Formulário de Notificação de Início de Ensaio Clínico no Brasil, que está disponível no endereço abaixo:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Pesquisa+clinica/Notificacao+de+Inicio+e+Termino+de+Ensaio+Clinicos+conduzidos+no+Brasil>.

Durante a Condução do Ensaio Clínico

Durante a condução do Ensaio Clínico, caso haja alguma emenda no Protocolo, esta deve ser apresentada à ANVISA, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. As emendas substanciais devem ser enviadas e aguardar a manifestação da Anvisa antes de sua implementação. Uma emenda será considerada substancial quando pelo menos um dos critérios a seguir for atendido:

I- alteração no protocolo de ensaio clínico que interfira na segurança ou na integridade física ou mental dos participantes; ou,

II- alteração no valor científico do protocolo de ensaio clínico.

As emendas ao protocolo que não forem consideradas substanciais devem ser apresentadas à ANVISA como parte do relatório anual de acompanhamento de protocolo de ensaio clínico.

É necessário que o Investigador encaminhe relatórios à ANVISA com periodicidade anual contendo as seguintes informações, de forma tabulada, para cada protocolo de ensaio clínico:

I- título do ensaio clínico;

II- código do protocolo;

III- status de recrutamento de participantes do ensaio clínico;

IV- discriminação do número de participantes recrutados por centro (em caso de Ensaios Clínicos multicêntricos);

V- número e descrição dos desvios e das violações de protocolo por centro; e,

VI- descrição de todos os eventos adversos ocorridos por centro no período avaliado, identificando os participantes do ensaio clínico com os códigos utilizados no CRF adotado no protocolo de ensaio clínico. O relatório deve ser encaminhado eletronicamente através do endereço <http://www9.anvisa.gov.br/peticionamento/sat/global/aceso.asp> e o documento deve estar em formato pdf. Este é o endereço do sistema de petição eletrônico da ANVISA. Para acessar o sistema, é necessário que o usuário seja cadastrado e possua uma senha. Cada instituição possui um gestor que centraliza estes cadastros e a distribuição das senhas, portanto, é necessário verificar na instituição onde o Ensaio Clínico será desenvolvido quem é o gestor responsável pelo cadastramento e solicitar uma senha para que seja possível acessar o sistema.

É importante que a ANVISA seja notificada de todos os eventos adversos graves inesperados e relacionados com a medicação em teste que ocorram durante a condução do Ensaio Clínico. Estas notificações são realizadas através do formulário do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA) disponível no endereço abaixo:

http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=3961.

Os prazos das notificações de eventos adversos encontram-se descritos no Capítulo 15 – Farmacovigilância.

Outras submissões podem ser necessárias durante a condução do Ensaio Clínico. Estas submissões realizadas posteriormente ao recebimento da aprovação do Ensaio Clínico pela ANVISA são chamadas de petições secundárias. Cada petição secundária possui um código específico e todas devem ser realizadas eletronicamente no *site* da ANVISA, no endereço abaixo:

<http://www9.anvisa.gov.br/peticionamento/sat/global/acesso.asp>

A lista dos códigos de petições secundárias está disponível no Anexo 12.

Após o Término do Ensaio Clínico

Após o término do Ensaio Clínico, o investigador deve preparar um relatório final para ser enviado à ANVISA através do sistema de peticionamento eletrônico. O relatório deve ser preparado conforme disposto no Artigo nº69 da RDC 09/2015 da ANVISA contendo os seguintes itens:

- I- título do ensaio clínico;
- II- código do protocolo;
- III- discriminação do número de participantes recrutados e retirados do ensaio clínico;
- IV- descrição de pacientes incluídos em cada análise estatística e daqueles que foram excluídos da análise de eficácia;
- V- descrição demográfica de participantes recrutados no ensaio clínico;
- VI- análise estatística;
- VII- número e descrição dos desvios e violações ao protocolo;
- VIII- relação de todos os eventos adversos e anormalidades laboratoriais com avaliação de causalidade ocorridas por participantes;
- IX- os resultados obtidos na mensuração dos desfechos para cada participante do ensaio clínico; e,
- X- racional para o término prematuro do desenvolvimento no Brasil ou no mundo, quando aplicável.

Os documentos devem ser arquivados conforme descrito no capítulo 1 deste manual: por um período de 5 (cinco) anos após a última aprovação de uma solicitação de registro no Brasil (de acordo com a norma operacional nº 01/2013 da CONEP/CNS/MS e a RDC da ANVISA 09/2015), ou por pelo menos 2 anos

após a descontinuação do desenvolvimento clínico ou conclusão formal deste desenvolvimento (de acordo com a RDC da ANVISA 09/2015 e o Documento das Américas).

CAPÍTULO 9 – INFRAESTRUTURA, QUALIFICAÇÃO E TREINAMENTO DO CENTRO DE PESQUISA

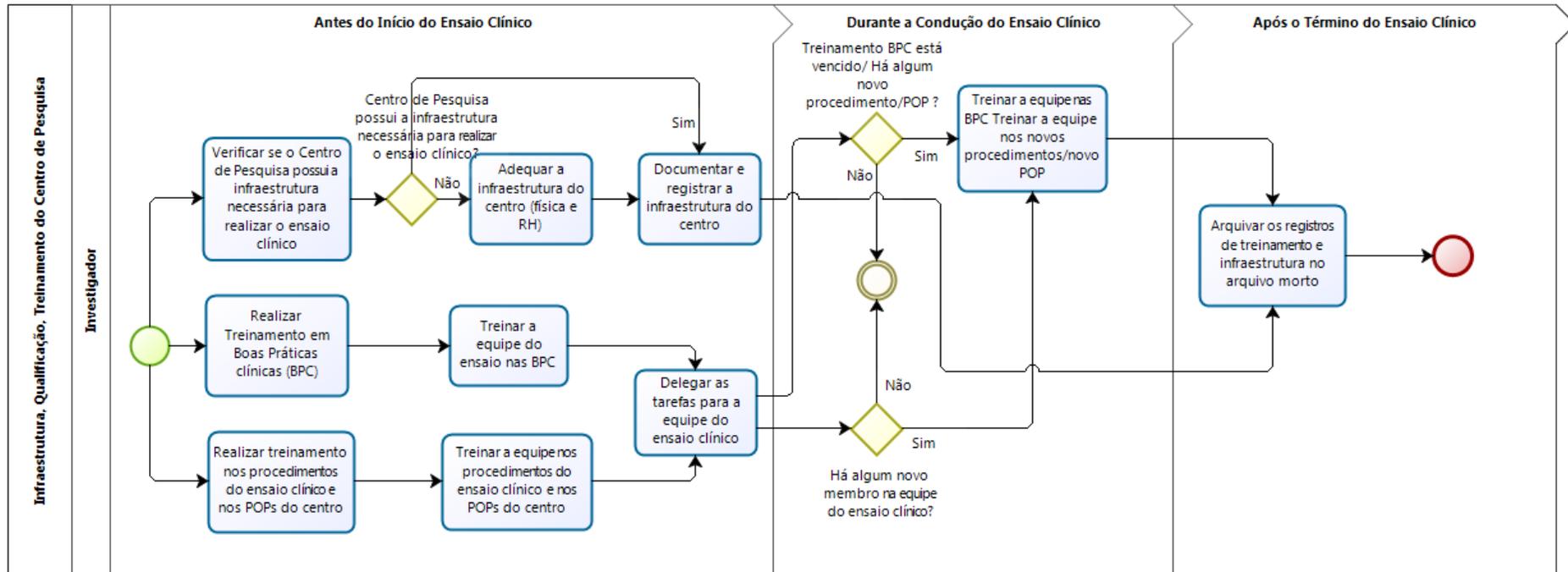


Figura 20 - Fluxograma do Processo de Infraestrutura, qualificação e treinamento do centro de pesquisa.

Capítulo 9 – Infraestrutura, Qualificação e Treinamento do Centro de Pesquisa

Neste capítulo serão abordados os treinamentos necessários para a realização de um Ensaio Clínico.

Antes do Início do Ensaio Clínico

Antes do início de um Ensaio Clínico, o Investigador-Patrocinador deve verificar se o centro de pesquisa possui a infraestrutura necessária para realizar o Ensaio Clínico. Esta infraestrutura necessária deve levar em conta o número de pessoal qualificado (equipe do centro de pesquisa) e instalações adequadas para a duração prevista do Ensaio Clínico para conduzi-lo de forma apropriada e segura. É importante que as informações detalhadas sobre os nomes das pessoas, funções e qualificações, assim como as informações sobre a infraestrutura do centro de pesquisa (como por exemplo, uma declaração detalhada da infraestrutura) estejam documentadas e arquivadas apropriadamente.

Com relação à capacitação, o Investigador-Patrocinador deve comprovar, durante a submissão do projeto ao CEP e à ANVISA que está qualificado para conduzir o estudo. Normalmente, esta comprovação é realizada através da apresentação do *curriculum vitae* do Investigador-Patrocinador.

De acordo com o Documento das Américas (2005), em seu capítulo 5, responsabilidades do investigador, no item 5.5.1, o investigador deve ser qualificado por meio de educação, treinamento e experiência para assumir a responsabilidade pela condução apropriada do estudo, deve ter todas as qualificações especificadas pelas exigências regulatórias aplicáveis e deve fornecer provas de tais qualificações com um *curriculum vitae* atualizado e/ou outra documentação relevante solicitada pelo patrocinador, pelo CEP e/ou pelas autoridades regulatórias. Além disso, no item 5.1.3, o Guia estabelece que o investigador deve estar ciente das Boas Práticas Clínicas (BPC) e das exigências regulatórias aplicáveis, e deve cumpri-las. Portanto, é indispensável que o Investigador-Patrocinador seja capacitado para desenvolver o Ensaio Clínico, possua treinamento documentado em Boas Práticas Clínicas e domine

completamente o protocolo do Ensaio Clínico e o uso do produto sob investigação/medicação em teste.

Conforme está descrito no capítulo 6 do Documento das Américas (2005), responsabilidades dos patrocinadores, item 6.6.2, verifica-se que o treinamento da equipe do centro de pesquisa é de responsabilidade do patrocinador, e, portanto, neste caso, do Investigador-Patrocinador. No item supracitado lê-se: É responsabilidade do patrocinador estabelecer a adequação do investigador, da equipe e do local antes, no início e durante a pesquisa. Todo o pessoal do local que estiver envolvido no Ensaio Clínico deve se envolver nas atividades de informação/treinamento e na reunião de início do estudo.

É igualmente importante que a equipe que participará do Ensaio Clínico também seja treinada nas diretrizes das Boas Práticas Clínicas, nos procedimentos específicos do Ensaio Clínico e nos procedimentos operacionais padrão (POP) do centro de pesquisa, e que estes treinamentos também sejam registrados e documentados; caso seja necessário apresentar estes registros em uma auditoria e/ou inspeção futura.

Apenas após garantir que a equipe do centro de pesquisa está treinada, é que o Investigador-Patrocinador poderá delegar tarefas para que outros profissionais do centro de pesquisa possam ajudá-lo na condução do Ensaio Clínico. As informações detalhadas sobre os nomes das pessoas, funções e tarefas específicas que forem delegadas devem ser documentadas antes do início do Ensaio Clínico e mantidas atualizadas durante a condução do projeto. Existe um documento muito utilizado para este registro, que se chama “formulário de delegação de atividades” e há um exemplo dele no Anexo 2.

Durante a Condução do Ensaio Clínico

Durante a condução do Ensaio Clínico, é necessário que o Investigador-Patrocinador mantenha um controle dos treinamentos de todo pessoal envolvido na condução do Ensaio Clínico. No Brasil não existe um prazo para renovação do treinamento de Boas Práticas Clínicas descrito em nenhum guia de Boas Práticas Clínicas ou legislação, mas alguns treinamentos via internet emitem um

certificado com data de validade, portanto, é importante ficar atento se o treinamento em BPC deve ser realizado periodicamente.

É importante também realizar e registrar o treinamento de quaisquer novos procedimentos que sejam adotados no centro de pesquisa ou no Ensaio Clínico especificamente. Alguns procedimentos novos podem gerar novos POPs ou novas versões de POPs já existentes. Neste caso, é imprescindível que seja realizado um treinamento no POP em questão e este seja registrado.

Existe também a possibilidade de novas contratações de pessoal durante a condução do Ensaio Clínico. Neste caso, o novo membro da equipe deve realizar o treinamento em Boas Práticas Clínicas, em todos os procedimentos do estudo e do centro que sejam pertinentes para sua atuação. Ainda seu nome, função e tarefas específicas a ele delegadas devem ser registrados no formulário de delegação de atividades do Ensaio Clínico.

Após o Término do Ensaio Clínico

Após o término do Ensaio Clínico, os documentos devem ser arquivados conforme descrito no capítulo 1 deste manual: por um período de 5 (cinco) anos após a última aprovação de uma solicitação de registro no Brasil (de acordo com a norma operacional nº 1/2013 da CONEP/CNS/MS e a RDC da ANVISA 09/2015), ou por pelo menos 2 anos após a descontinuação do desenvolvimento clínico ou conclusão formal deste desenvolvimento (de acordo com a RDC da ANVISA 09/2015 e o Documento das Américas). Importante: Caso o Ensaio Clínico esteja sendo realizado com um medicamento já registrado na ANVISA, as regras de arquivamento e publicação dos dados devem seguir o disposto na Resolução 466/2012, item XI, que diz que o Pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa e, além disso, deve encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto.

CAPÍTULO 10 - ARQUIVO DO INVESTIGADOR (DOCUMENTOS ESSENCIAIS)

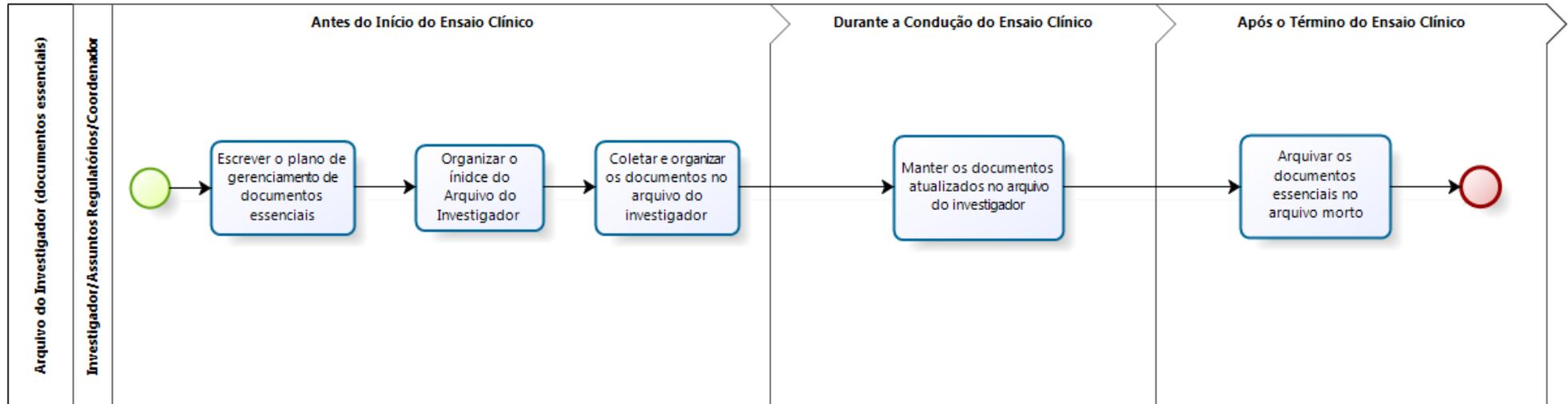


Figura 21 - Fluxograma do Processo de Arquivo do Investigador (Documentos essenciais).

Capítulo 10 – Arquivo do Investigador (Documentos Essenciais)

Em um Ensaio Clínico conduzido por um Investigador-Patrocinador, ele é o principal responsável por manter a documentação do projeto de maneira que esta possa ser verificada e rastreada a qualquer momento da condução da pesquisa, ou mesmo após (respeitando-se o tempo de arquivamento previsto nas regulamentações em vigor).

De acordo com o Documento das Américas (2005), documentos essenciais são os documentos que individual ou coletivamente permitem a avaliação da condução de um estudo e a qualidade dos dados produzidos. Esses documentos servem para demonstrar o cumprimento dos padrões de BPC e de todas as exigências regulatórias aplicáveis.

Neste capítulo, serão listados os documentos essenciais mínimos que devem estar presentes em cada fase do estudo clínico.

Antes do Início do Ensaio Clínico

O primeiro passo para organizar o Arquivo do Investigador é criar um Plano de Gerenciamento de Documentos Essenciais. Este plano servirá para listar especificamente quais documentos essenciais devem ser coletados e como será a sua manutenção durante o Ensaio Clínico. Um exemplo de Plano de Gerenciamento de Documentos Essenciais está presente no Anexo 2.

A partir da confecção do Plano de Gerenciamento de Documentos Essenciais, é possível gerar o índice da Pasta do Investigador. É importante que este índice seja confeccionado com muito cuidado, pois a pasta será organizada a partir dele. Um exemplo de índice da Pasta do Investigador está presente no Anexo 4.

Com estes dois documentos prontos, é possível iniciar a coleta de documentos essenciais do Ensaio Clínico. De acordo com o Documento das Américas (2005), os seguintes documentos devem ser coletados antes do início do Ensaio Clínico:

- Brochura do Investigador;

- Protocolo e emendas assinados;
- Informações dadas ao sujeito da pesquisa, tais como, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, quaisquer outras informações escritas, anúncios de recrutamento de participantes (se aplicável);
 - Documentação sobre os aspectos financeiros do estudo (orçamentos, contratos e seguros);
 - Carta de Aprovação do CEP/CONEP (Parecer Consubstanciado);
 - Lista de membros do CEP/CONEP;
 - Carta de Aprovação da ANVISA (Comunicado Especial);
 - *Curriculum vitae* e/ou outros documentos relevantes que evidenciem as qualificações do(s) investigador(es) e sub-investigadores;
 - Valores normais/média(s) para procedimento(s) e/ou teste(s) médicos/laboratoriais/técnicos incluídos no protocolo;
 - Certificação do laboratório nos procedimentos que serão realizados para o protocolo;
 - Instruções para o manuseio do(s) produto(s) sob investigação e materiais relativos ao Ensaio Clínico;
 - Registros de envio de produto(s) sob investigação e materiais relativos ao Ensaio Clínico;
 - Certificado(s) de análise de produto(s) sob investigação enviado(s);
 - Procedimentos de decodificação para Ensaio(s) Clínicos cegos;
 - Lista principal de randomização;
 - Relatório de monitoramento pré-estudo; e,
 - Relatório de monitoramento de início do Ensaio Clínico;

Durante a Condução do Ensaio Clínico

Durante a condução do Ensaio Clínico, o Investigador-Patrocinador deve manter os documentos atualizados no arquivo.

O investigador-patrocinador é responsável por atualizar o arquivo do Ensaio Clínico de maneira constante. No entanto, ele pode delegar esta atividade a algum membro do centro de pesquisa. Assim, é importante ter as últimas informações sobre o andamento do Ensaio Clínico sempre atualizadas. É muito

comum que um arquivo do investigador consista rapidamente de muitos volumes, mesmo quando o próprio Ensaio Clínico não seja concebido como um projeto extenso. Por isso, a questão do arquivamento não deve ser subestimada. Para que se tenha sucesso nesta questão, o processo tem de ser bem organizado e pensado. Assim, é importante reconhecer desde o início que o arquivamento de todos os documentos essenciais relacionados ao Ensaio Clínico irá requerer um espaço físico considerável para tal.

De acordo com o Documento das Américas (2005), os seguintes documentos devem ser coletados durante a condução do Ensaio Clínico:

- Atualizações da Brochura do Investigador;
- Atualizações do Protocolo;
- Atualizações de informações dadas ao participante da pesquisa, tais como, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, quaisquer outras informações escritas, anúncios de recrutamento de participantes (se aplicável);
- Aprovação do CEP/CONEP para as atualizações do protocolo e das informações dadas ao participante da pesquisa;
- *Curriculum vitae* de novos investigadores e sub-investigadores;
- Atualizações de valores normais/média(s) para procedimento(s) e/ou teste(s) médicos/laboratoriais/técnicos incluídos no protocolo;
- Atualizações de valores normais para procedimentos/testes médicos/laboratoriais/técnicos;
- Atualização da certificação do laboratório nos procedimentos que serão realizados para o protocolo;
- Documentação de envio de produto(s) sob investigação e materiais relativos ao Ensaio Clínico;
- Certificado(s) de análise para novos lotes de produto(s) sob investigação;
- Relatórios de visitas de monitoramento;
- Comunicações relevantes além das visitas ao local (cartas, notas de reuniões, notas de telefonemas);
- TCLEs assinados e datados;
- Documentos fonte;

- Fichas clínicas (CRFs) preenchidos;
- Documentações de correções nas fichas clínicas (CRFs);
- Notificações ao CEP sobre eventos adversos graves;
- Notificações ao CEP de informações de relatórios de segurança do produto sob investigação;
- Relatórios semestrais ao CEP e anuais à ANVISA;
- Registro de seleção dos participantes;
- Lista de código de identificação dos participantes (em caso de Ensaio Clínico cego);
- Registro de inclusão dos participantes;
- Registro de que o produto sob investigação está sendo utilizado conforme descrito no protocolo;
- Formulário de delegação de atividades e registro de assinaturas; e,
- Registro de armazenamento de amostras (se aplicável).

Após o Término do Ensaio Clínico

Após o término do Ensaio Clínico, o Investigador-Patrocinador ou o membro da equipe delegado manter em arquivos todos os documentos já listados anteriormente e, além deles, os seguintes itens:

- Documentação de que o(s) produto(s) sob investigação foi (foram) utilizado(s) de acordo com o protocolo. Documentação sobre a contagem final do(s) produto(s) sob investigação recebido(s) no local, dispensado(s) aos participantes, devolvido(s) pelos participantes ao centro de pesquisa;
- Documentação da destruição de produto(s) sob investigação;
- Lista completa de códigos de identificação dos participantes;
- Certificado de auditoria (se alguma tiver sido realizada);
- Relatório final de fechamento do Ensaio Clínico para submissão ao CEP/CONEP;
- Documentação de alocação de tratamento e decodificação; e,
- Relatório final do Ensaio Clínico para ANVISA.

Todo o arquivo do investigador também deve ser arquivado conforme descrito no capítulo 1 deste manual: por um período de 5 (cinco) anos após a última aprovação de uma solicitação de registro no Brasil (de acordo com a norma operacional nº 1/2013 da CONEP/CNS/MS e a RDC da ANVISA 09/2015), ou por pelo menos 2 anos após a descontinuação do desenvolvimento clínico ou conclusão formal deste desenvolvimento (de acordo com a RDC da ANVISA 09/2015 e o Documento das Américas).

Importante: Caso o Ensaio Clínico esteja sendo realizado com um medicamento já registrado na ANVISA, as regras de arquivamento e publicação dos dados devem seguir o disposto na Resolução 466/2012, item XI, que diz que o Pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa e, além disso, deve encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto.

CAPÍTULO 11 – SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

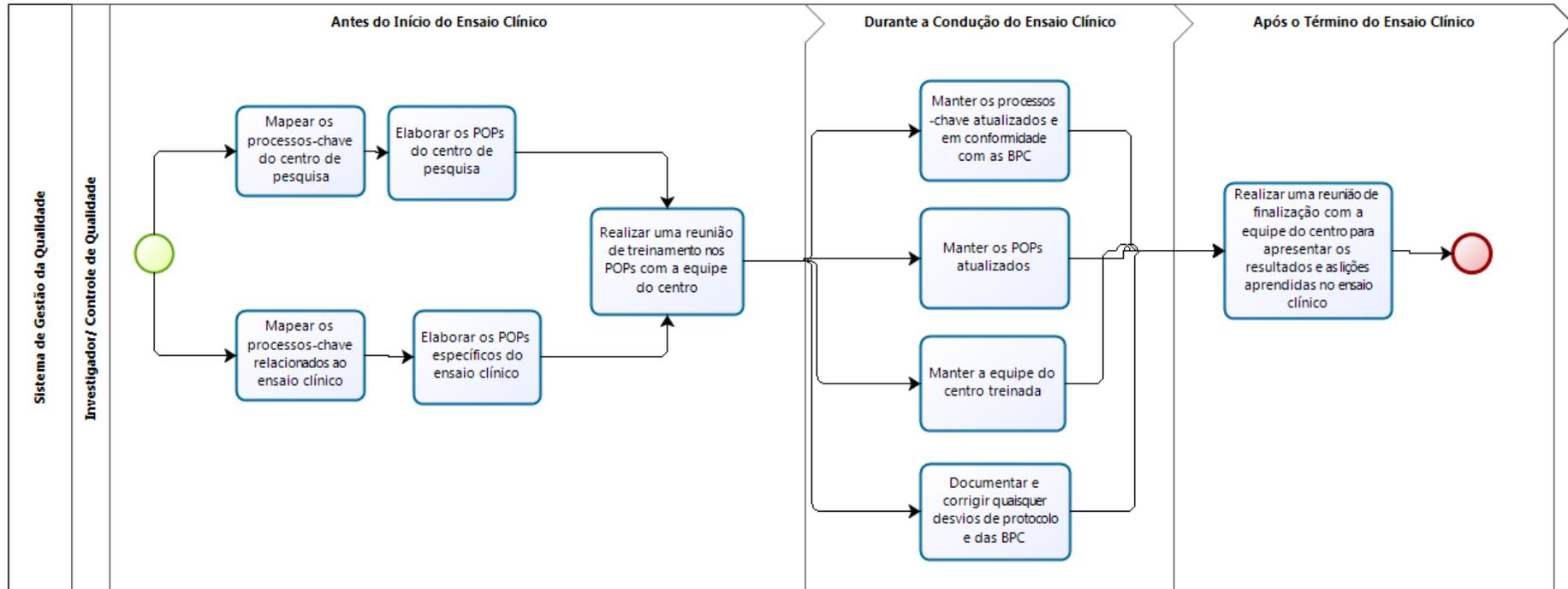


Figura 22 - Fluxograma do Processo de Sistema de Gestão da Qualidade.

Capítulo 11 – Sistema de Gestão da Qualidade

Ao decidir conduzir um Ensaio Clínico, o Investigador-Patrocinador pressupõe intrinsecamente a adoção de um alto padrão de qualidade, já que um Ensaio Clínico deve seguir as Boas Práticas Clínicas orientadas no guia “Documento das Américas” (2005), que nada mais é que um manual com diretrizes que estabelecem uma série de critérios para o planejamento, a implantação, auditoria, conclusão, análise e relato de Ensaios Clínicos, de forma a assegurar sua confiabilidade.

Torna-se repetitivo falar em requerimentos mínimos de um sistema de controle de qualidade para garantir que os dados coletados sejam fidedignos, quando o Documento das Américas (2005) e as resoluções brasileiras já incorporam grande parte dos requerimentos que garantem essa confiabilidade. Entre eles podemos citar:

- Os papéis e responsabilidades de cada um e o que deve ser feito por cada membro da equipe (ver capítulo 7);
- O treinamento da equipe (ver capítulo 7);
- O controle de qualidade dos dados (ver capítulos 12, 13 e 15); e,
- O controle de documentação, mecanismos/sistemas que garantam o sigilo dos dados íntimos e confidenciais e relatórios (ver capítulo 10).

Portanto, neste capítulo, serão abordados especificamente as políticas e procedimentos que devem ser estabelecidos e documentados em um Ensaio Clínico, e como documentar os desvios que ocorrem durante a condução do ensaio e as ações corretivas que são tomadas na correção destes desvios.

Antes do Início do Ensaio Clínico

Antes do início do Ensaio Clínico, o Investigador-Patrocinador (ou o controle de qualidade, caso tenha sido delegado) deve mapear os processos-chave do centro de pesquisa e aqueles específicos ao Ensaio Clínico.

Este mapeamento (como é feito, quem faz, atividades e documentos envolvidos), além de facilitar a organização das atividades e tarefas, auxilia na elaboração dos procedimentos operacionais padrão (POPs) necessários.

De acordo com a Instrução normativa nº 4 de 2009 da ANVISA, os seguintes POPs para procedimentos críticos devem estar presentes em um centro de pesquisa:

- Treinamento e reciclagem da equipe do estudo;
- Recrutamento e seleção de sujeitos de pesquisa;
- Aplicação de TCLE;
- Preenchimento de CRF;
- Correção de dados nos CRF;
- Verificação de documentos fonte e do CRF;
- Metodologias validadas utilizadas;
- Utilização e calibração dos equipamentos/instrumentos;
- Administração, preparação e transporte do PI;
- Recebimento, controle e contabilização do PI;
- Destruição/devolução do PI;
- Falha de eletricidade na área de armazenamento do PI;
- Coleta, transporte, preparação, identificação e análise de amostras laboratoriais;
- Descarte de materiais biológicos e não-biológicos;
- Quebra de cegamento do estudo;
- Notificação de eventos adversos e eventos adversos graves; e,
- Elaboração e manutenção dos arquivos.

Além destes POPs outros relacionados a procedimentos específicos do centro de pesquisa ou do protocolo podem ser necessários e devem ser elaborados antes do início do Ensaio Clínico.

Uma vez que os POPs tenham sido elaborados, a equipe do centro deve ser treinada e este treinamento deve ser documentado e arquivado adequadamente.

Durante a Condução do Ensaio Clínico

Durante a condução do Ensaio Clínico, o Investigador-Patrocinador (ou o controle de qualidade) devem garantir que os processos-chave, tanto do centro, como aqueles específicos ao protocolo, sejam mantidos atualizados e em

conformidade com as Boas Práticas Clínicas, assim como os POPs do centro e aqueles específicos ao protocolo. Os treinamentos da equipe do centro de pesquisa também devem ser mantidos atualizados.

Caso ocorra algum desvio do protocolo ou de Boas Práticas Clínicas durante a condução do Ensaio Clínico, este deve ser identificado, documentado e corrigido. Além disso, um plano de ação deve ser descrito para evitar que o desvio ocorra novamente. Dependendo da natureza do desvio (caso envolva a segurança de um participante, por exemplo) ele também deve ser notificado ao CEP.

Após o Término do Ensaio Clínico

Após o término do Ensaio Clínico, é importante realizar uma reunião com toda a equipe do estudo para compartilhar os resultados obtidos e as lições aprendidas¹.

¹ Lições aprendidas compreendem o conhecimento adquirido durante um projeto que mostra como os eventos do projeto foram abordados ou devem ser abordados no futuro, com o objetivo de melhorar o desempenho futuro. (Adaptado do PMBoK 5ª edição, 2013).

CAPÍTULO 12 - MANUSEIO E CONTABILIDADE DO PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO

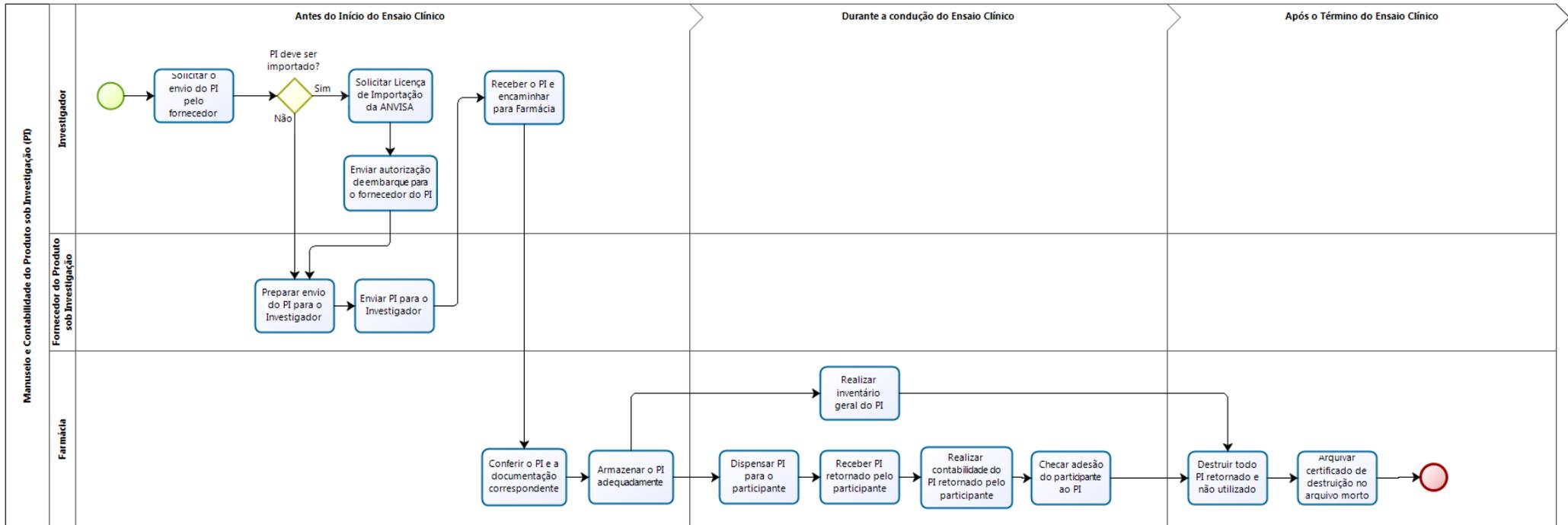


Figura 23 - Fluxograma do Processo de Manuseio e Contabilidade do Produto sob Investigação.

Capítulo 12 – Manuseio e Contabilidade do Produto sob Investigação (PI)

Os Produtos sob Investigação (PI) são formas farmacêuticas, dispositivos médicos ou odontológicos que são testados em um Ensaio Clínico para uso humano. Estas formas farmacêuticas incluem produtos farmacêuticos e dispositivos não registrados, registrados ou que são testados para outra indicação ou forma de administração, assim como placebos.

O Investigador-Patrocinador tem que garantir que o centro de pesquisa e os participantes recebam PIs suficientes durante a condução do Ensaio Clínico. Além disso, é muito importante que a fabricação e manuseio dos PIs estejam em conformidade com as regulamentações locais.

Para fins de padronização, este manual considerará que o PI utilizado pelo Investigador-Patrocinador é um medicamento.

Neste capítulo serão abordados os processos relacionados ao manuseio e à contabilidade do Produto sob Investigação (PI) durante realização de um Ensaio Clínico.

Antes do Início do Ensaio Clínico

O Investigador-Patrocinador é responsável pela obtenção do Produto sob Investigação (PI) que será utilizado durante toda a condução do Ensaio Clínico. De maneira geral, o Investigador-Patrocinador não é diretamente responsável pela fabricação do PI, mas sim, alguma indústria farmacêutica.

Durante a fase de planejamento do Ensaio Clínico, o Investigador-Patrocinador já deverá ter verificado qual é a indústria farmacêutica responsável pela fabricação do PI, a quantidade necessária durante o Ensaio Clínico, ter estabelecido um contrato para o fornecimento do PI com esta indústria, além de verificar também se o PI possui registro na ANVISA. Este fornecimento pode ocorrer através de doação por parte da indústria farmacêutica ou o Investigador-Patrocinador pode comprá-lo.

Caso o PI não possua registro na ANVISA e precise ser importado, o Investigador-Patrocinador deverá solicitar uma licença de importação emitida pela ANVISA antes de iniciar o processo de importação (se uma medicação sem

registro na ANVISA é enviada ao Brasil sem a emissão de uma licença de importação, o Investigador-Patrocinador pode ser multado pela ANVISA).

Independente de o PI ser fabricado no Brasil ou não, ele deve ser obtido antes do início do Ensaio Clínico. O fornecimento do PI é responsabilidade do Investigador-Patrocinador e é importante que seja feito um bom planejamento para que não haja interrupções neste fornecimento durante a condução do ensaio/pesquisa. Uma vez recebido o PI, o Investigador-Patrocinador deve encaminhá-lo à farmácia, que deverá:

- Manter os registros de entrega do PI;
- Verificar se o PI encontra-se dentro do prazo de validade;
- Verificar se as condições de armazenamento do PI foram mantidas durante o transporte;
- Verificar se o PI encontra-se rotulado de acordo com os requerimentos regulatórios aplicáveis (informando a data de validade, número do lote, condições de armazenamento e que o produto será utilizado apenas para pesquisa clínica);
- Verificar se o cegamento do PI (se aplicável) foi mantido durante o transporte;
- Verificar se os certificados de análise do PI (estabilidade, número de lote, data de validade) estão disponíveis;
- Armazenar o PI em local apropriado, com controle de temperatura e humidade, conforme as especificações do fabricante e as exigências regulatórias aplicáveis;
- Manter os registros de controle de temperatura do local de armazenamento do PI;
- Manter os registros de calibração do termômetro e do higrômetro; e,
- Estabelecer um inventário para o PI, com o registro do número de unidades solicitadas e o número de unidades recebidas.

Apenas após a verificação destes itens que o PI poderá ser dispensado ao participante do Ensaio Clínico.

Durante a Condução do Ensaio Clínico

Durante a condução do Ensaio Clínico, o PI será dispensado ao participante do estudo pelo Investigador-Patrocinador ou pelo farmacêutico do centro de pesquisa delegado pelo Investigador-Patrocinador. No momento da dispensação, deve-se explicar o uso correto do PI ao participante e verificar se o PI dispensado anteriormente foi utilizado da maneira e nas quantidades adequadas, e se o PI não utilizado foi devolvido pelo participante.

O Investigador-Patrocinador ou o farmacêutico delegado deve realizar a contabilidade do PI utilizado e devolvido pelo participante e manter os registros da dispensação e da devolução do PI durante toda a condução do Ensaio Clínico.

Um exemplo de relatório de contabilidade do PI pode ser visto no Anexo 5.

Após o Término do Ensaio Clínico

Após o término do Ensaio Clínico, o Investigador-Patrocinador ou o farmacêutico delegado deve preparar a destruição de PI devolvido e não utilizado durante o Ensaio Clínico e registrar esta destruição em um relatório. Existem empresas que realizam este serviço e emitem um certificado de destruição, com a descrição dos lotes e quantidades do PI que foram destruídas. Todos os registros da farmácia (inventários, certificados de análise, relatórios de contabilidade, etc.) também devem ser arquivados conforme descrito no capítulo 1 deste manual: por um período de 5 (cinco) anos após a última aprovação de uma solicitação de registro no Brasil (de acordo com a norma operacional nº 1/2013 da CONEP/CNS/MS e a RDC da ANVISA 09/2015), ou por pelo menos 2 anos após a descontinuação do desenvolvimento clínico ou conclusão formal deste desenvolvimento (de acordo com a RDC da ANVISA 09/2015 e o Documento das Américas).

Importante: Caso o Ensaio Clínico esteja sendo realizado com um medicamento já registrado na ANVISA, as regras de arquivamento e publicação dos dados devem seguir o disposto na Resolução 466/2012, item XI, que diz que

o Pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa e, além disso, deve encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto.

CAPÍTULO 13 – MONITORIA

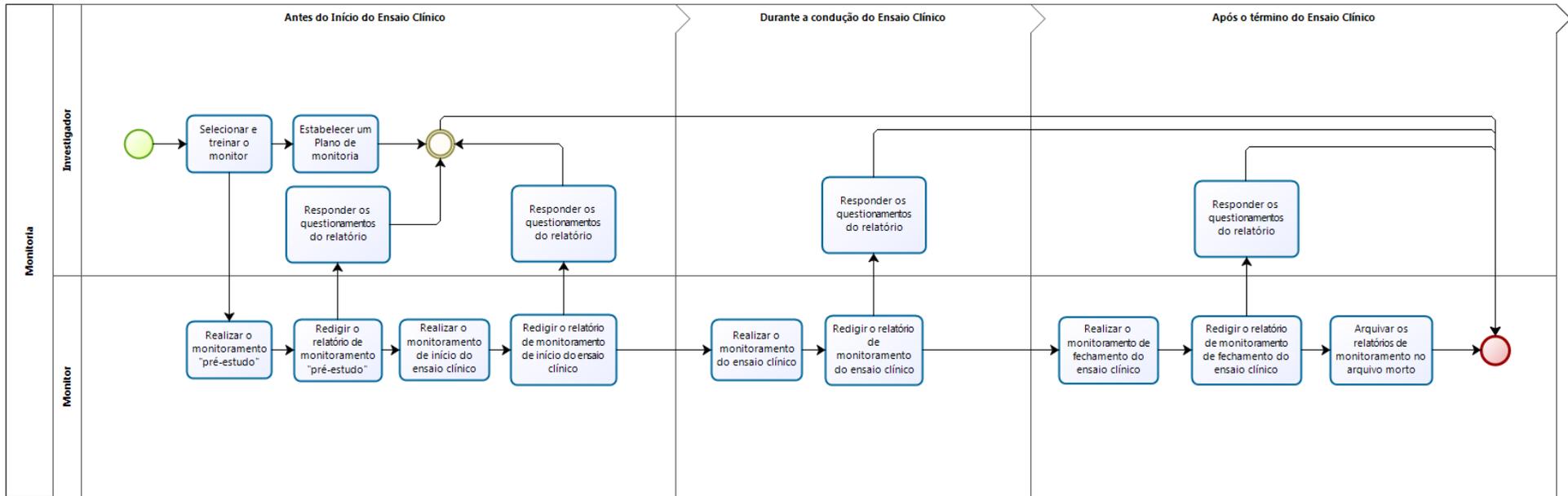


Figura 24 - Fluxograma do Processo de Monitoria.

Capítulo 13 – Monitoria

A monitoria (ou monitoramento) do Ensaio Clínico é um importante componente das Boas Práticas Clínicas (BPC) para garantir a segurança do participante e que a coleta dos dados seja realizada da forma mais completa, precisa e verificável possível. Ensaios Clínicos conduzidos por investigadores-patrocinadores também devem prever a verificação dos dados por um monitor independente, uma vez que este é um requerimento do Documento das Américas e da Instrução Normativa nº 4 de 2009 da ANVISA.

De acordo com o Documento das Américas (2005), a monitoria do Ensaio Clínico é o ato de rever continuamente o processo de um Ensaio Clínico e certificar-se de que este é conduzido, registrado e relatado de acordo com o protocolo, os procedimentos operacionais padrão (POP), as Boas Práticas Clínicas (BPC) e as exigências regulatórias aplicáveis.

Neste capítulo, serão abordados os procedimentos relacionados à monitoria em cada fase do Ensaio Clínico.

Antes do Início do Ensaio Clínico

Antes do início do ensaio do Ensaio Clínico, o Investigador-Patrocinador deve selecionar adequadamente o(s) monitor(es) que realizará(ão) a verificação dos documentos do estudo. Isto pode ser feito através da contratação direta de um ou mais monitores, ou pela contratação indireta de monitores através de uma empresa terceirizada (uma ORPC – organização representativa de pesquisa clínica, sigla em português para CRO – *clinical research organization*) que já possui monitores em seu quadro de funcionários.

Conforme preconizado pelo Documento das Américas (2005), o monitor deve possuir conhecimento técnico-científico e/ou clínico suficiente para monitorar o Ensaio Clínico adequadamente. Essas qualificações devem ser documentadas. Além disso, antes de qualquer procedimento no estudo, o monitor deve se familiarizar com o protocolo, as especificidades do produto sob investigação, o TCLE, os POPs e as exigências regulatórias aplicáveis.

É importante também que antes do início do Ensaio Clínico se estabeleça um plano de monitoria para que se determine previamente o número de visitas de monitoria que serão realizadas ao longo do Ensaio Clínico, o tempo de duração dessas visitas, quais documentos serão revisados, como serão feitas as verificações dos documentos, a contabilidade do produto sob investigação, entre outros aspectos. Um exemplo de um plano de monitoria pode ser visualizado no Anexo 6.

Após a seleção do monitor, do seu treinamento e do estabelecimento do plano de monitoria, a primeira visita que o monitor realiza no centro de pesquisa e chamada de “visita de pré-estudo”. Esta visita é agendada pelo monitor com um representante do centro e, após a confirmação da data, é enviada ao centro uma “carta de confirmação”. Esta visita é realizada para avaliar a infraestrutura do centro, os recursos humanos disponíveis, sua disponibilidade e experiência em Boas Práticas Clínicas para conduzir o Ensaio Clínico, a capacidade de recrutamento do centro de pesquisa, os POPs do centro de pesquisa, a documentação regulatória necessária e o acesso aos sistemas para submissão dos dossiês para o CEP e a ANVISA e os contratos estabelecidos pelo Investigador-Patrocinador (fornecimento de medicação, arquivamento dos documentos, seguro, etc).

De acordo com o Documento das Américas (2005), ao final de cada visita, o monitor deve elaborar um relatório, que deve incluir a data, local, nome do monitor, nome do investigador ou outro indivíduo contatado. O relatório deverá conter um resumo do que foi revisado pelo monitor, observações a respeito de quaisquer fatos, desvios e deficiências significativas, assim como conclusões, ações corretivas e/ou recomendadas para assegurar o cumprimento das Boas Práticas Clínicas. Normalmente, o monitor envia uma carta de acompanhamento, que é basicamente um resumo da visita, que eventualmente poderá contar com alguns questionamentos que devem ser respondidos pelo Investigador-Patrocinador ao monitor antes da “visita de iniciação”.

A “visita de iniciação”, de maneira geral, é realizada uma vez que todas as aprovações regulatórias e éticas para realização do Ensaio Clínico tenham sido recebidas, assim como o produto sob investigação. Novamente esta visita é agendada pelo monitor com um representante do centro e, após a confirmação da data, é enviada ao centro uma “carta de confirmação”. Nesta visita, o monitor

irá revisar todas as informações fornecidas na visita de pré-estudo, assim como todas as responsabilidades na condução de um Ensaio Clínico e os detalhes do protocolo com o Investigador-Patrocinador e a equipe do centro. Um *checklist* dos itens a serem verificados na visita de iniciação pode ser visualizado no Anexo 8. Ao final desta visita, o monitor também elaborará um relatório e enviará uma carta de acompanhamento da visita. Os questionamentos que eventualmente sejam enviados pelo monitor devem ser respondidos pelo Investigador-Patrocinador ao monitor antes da próxima “visita de monitoria”.

Após a visita de iniciação, o centro de pesquisa é considerado “aberto” e capaz de começar a recrutar os participantes do Ensaio Clínico. É importante reforçar que o centro de pesquisa só poderá começar a recrutar participantes para o Ensaio Clínico após ter recebido todas as aprovações éticas e regulatórias.

Durante a Condução do Ensaio Clínico

Durante a condução do Ensaio Clínico, ocorrem as “visitas de monitoria” ou “visitas intermediárias”. Estas visitas são iniciadas quando há inclusão dos primeiros participantes da pesquisa e sua periodicidade dependerá da necessidade e do plano de monitoria específico para o Ensaio Clínico; é nessa visita que serão avaliadas a qualidade, a exatidão e a integridade dos dados relatados no estudo, assegurando que são precisos, completos e disponíveis para verificação no documento-fonte.

Estas visitas também são agendadas pelo monitor com um representante do centro e, após a confirmação da data, é enviada ao centro uma “carta de confirmação”. Ao final de cada visita, o monitor também elaborará um relatório e enviará uma carta de acompanhamento da visita. Os questionamentos que eventualmente sejam enviados pelo monitor devem ser respondidos pelo Investigador-Patrocinador ao monitor antes da próxima “visita de monitoria”. Um exemplo de *checklist* dos itens a serem verificados nas visitas de monitoria pode ser visualizado no Anexo 8.

Após o Término do Ensaio Clínico

Após o término do Ensaio Clínico, deve-se realizar a “visita final” ou “visita de fechamento” do Ensaio Clínico. Essa visita deve ser realizada quando todos os participantes tenham completado o estudo. Nesta visita, o monitor irá conferir se todos os dados foram realmente coletados e verificados e realizar a avaliação final do estudo. Os procedimentos de agendamento, elaboração do relatório e envio de pendências ao Investigador-Patrocinador são os mesmos já descritos anteriormente. Um exemplo de *checklist* dos itens a serem verificados nas visitas de fechamento pode ser visualizado no Anexo 9.

Uma vez que todos os questionamentos e pendências tenham sido respondidos e solucionados, todos os relatórios e cartas de confirmação e acompanhamento devem ser arquivados conforme descrito no capítulo 1 deste manual: por um período de 5 (cinco) anos após a última aprovação de uma solicitação de registro no Brasil (de acordo com a norma operacional nº 1/2013 da CONEP/CNS/MS e a RDC da ANVISA 09/2015), ou por pelo menos 2 anos após a descontinuação do desenvolvimento clínico ou conclusão formal deste desenvolvimento (de acordo com a RDC da ANVISA 09/2015 e o Documento das Américas)

O centro só poderá ser fechado após todas as pendências terem sido resolvidas.

Importante: Caso o Ensaio Clínico esteja sendo realizado com um medicamento já registrado na ANVISA, as regras de arquivamento e publicação dos dados devem seguir o disposto na Resolução 466/2012, item XI, que diz que o Pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa e, além disso, deve encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto.

CAPÍTULO 14 - DOCUMENTO-FONTE

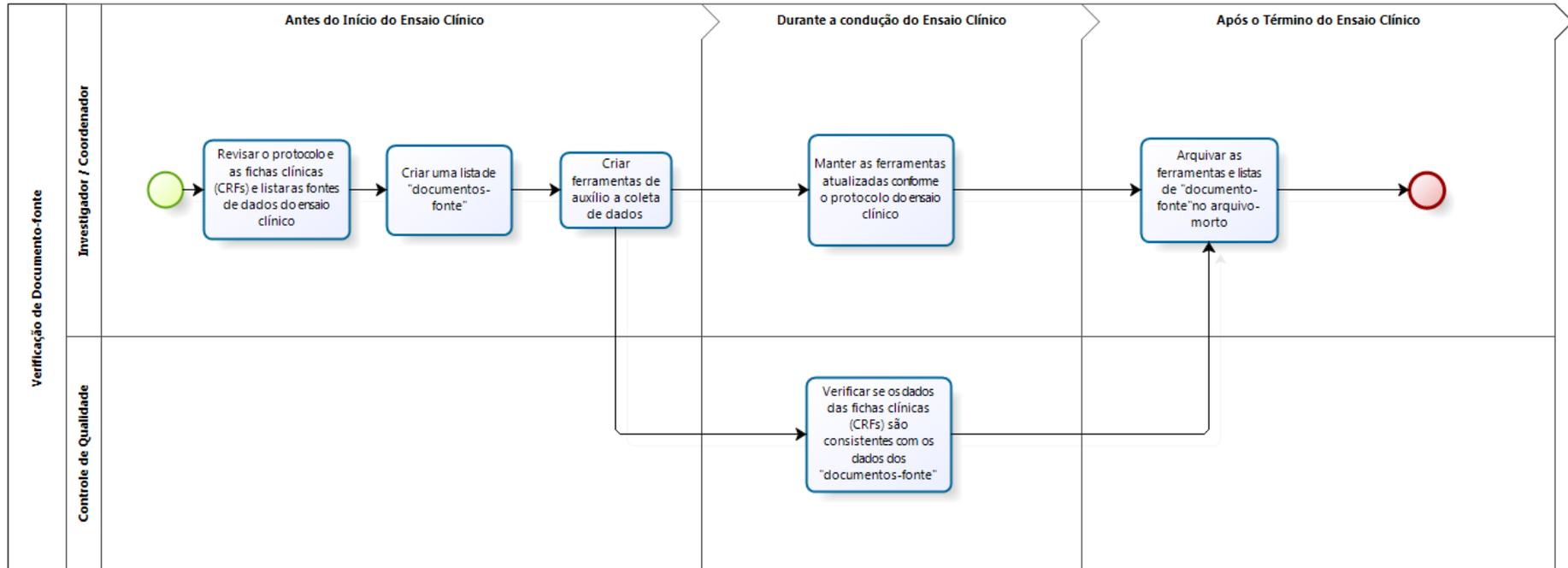


Figura 25 - Fluxograma do Processo de Documento-Fonte.

Capítulo 14 – Documento-Fonte

De acordo com o Documento das Américas (2005), documentos-fonte são documentos, dados e registros originais, como, por exemplo: registros hospitalares, fichas clínicas, notas de laboratório, memorandos, diários dos sujeitos de pesquisa ou *checklists* de avaliação, registros de entrega da medicação na farmácia, dados registrados de instrumentos automatizados (por ex.: eletrocardiogramas), cópias ou transcrições certificadas (depois de verificar que são cópias exatas), microfichas, negativos fotográficos, meios magnéticos ou microfilmes, raios X, arquivos dos sujeitos e registros mantidos na farmácia, nos laboratórios e nos departamentos médico-técnicos envolvidos no Ensaio Clínico. Ou seja, toda documentação original que gere dado para o Ensaio Clínico é considerada um documento-fonte.

Antes do Início do Ensaio Clínico

Antes do início do Ensaio Clínico, o Investigador-Patrocinador deve revisar o protocolo (preferencialmente com a toda a equipe que participará do projeto) para listar todos os possíveis documentos-fonte que serão utilizados durante o Ensaio Clínico. Esta lista auxiliará na criação de ferramentas para coleta de dados durante o Ensaio Clínico (por exemplo, a criação de *checklist*). Isto porque durante a condução do Ensaio Clínico é importante garantir que todos os dados necessários para provar a hipótese do estudo estão sendo coletados no momento e da maneira correta.

Durante a Condução do Ensaio Clínico

Durante a condução do Ensaio Clínico, é importante que as listas de documentos-fonte utilizados sejam mantidas atualizadas, pois pode ser necessário atualizar o *checklist*, ou criar alguma nova ferramenta para auxiliar a coleta de dados; por exemplo pela inclusão de um novo exame de imagem após a constatação no estudo (ou em outros de natureza similar) de algum evento

adverso mais frequente que merece acompanhamento mais íntimo pela equipe de condução do estudo.

Nesta etapa do Ensaio Clínico, o monitor (ver capítulo 13) irá também verificar se as informações presentes nas fichas clínicas (ver capítulo 15) estão de acordo com os documentos-fonte. O nome desta atividade é “verificação de documento-fonte” e é um importante controle de qualidade dos dados do Ensaio Clínico realizado pelo monitor.

Durante a verificação dos documentos-fonte, o monitor checa a consistência dos dados transcritos para as fichas-clínicas com a fonte original desses dados. Em geral, essa verificação é realizada em todas as visitas de monitoria. Na primeira visita usualmente são verificados o TCLE, as datas das visitas, os critérios de elegibilidade (se os participantes incluídos são, de fato, elegíveis para participar do Ensaio Clínico), a história médica e o histórico de medicamentos utilizados pelo participante. Nas visitas de monitoria subsequentes, quando os participantes já estão em uma etapa mais avançada do Ensaio Clínico, são usualmente verificados os registros dos eventos adversos (sérios e não sérios), as medicações concomitantes, a dispensação do produto sob investigação, assim como dados relativos à eficácia do estudo que estejam registrados nas fichas clínicas.

Este controle de qualidade é primordial para que ao final do Ensaio Clínico os dados coletados possam ser tratados estatisticamente e um resultado possa ser obtido com algum grau de confiança.

Após o Término do Ensaio Clínico

Após o término do Ensaio Clínico, todas as ferramentas, listas de documentos-fonte e *checklists* devem ser arquivadas conforme descrito no capítulo 1 deste manual: por um período de 5 (cinco) anos após a última aprovação de uma solicitação de registro no Brasil (de acordo com a norma operacional nº 1/2013 da CONEP/CNS/MS e a RDC da ANVISA 09/2015), ou por pelo menos 2 anos após a descontinuação do desenvolvimento clínico ou conclusão formal deste desenvolvimento (de acordo com a RDC da ANVISA 09/2015 e o Documento das Américas).

Importante: Caso o Ensaio Clínico esteja sendo realizado com um medicamento já registrado na ANVISA, as regras de arquivamento e publicação dos dados devem seguir o disposto na Resolução 466/2012, item XI, que diz que o Pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa e, além disso, deve encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto.

CAPÍTULO 15 - FARMACOVIGILÂNCIA

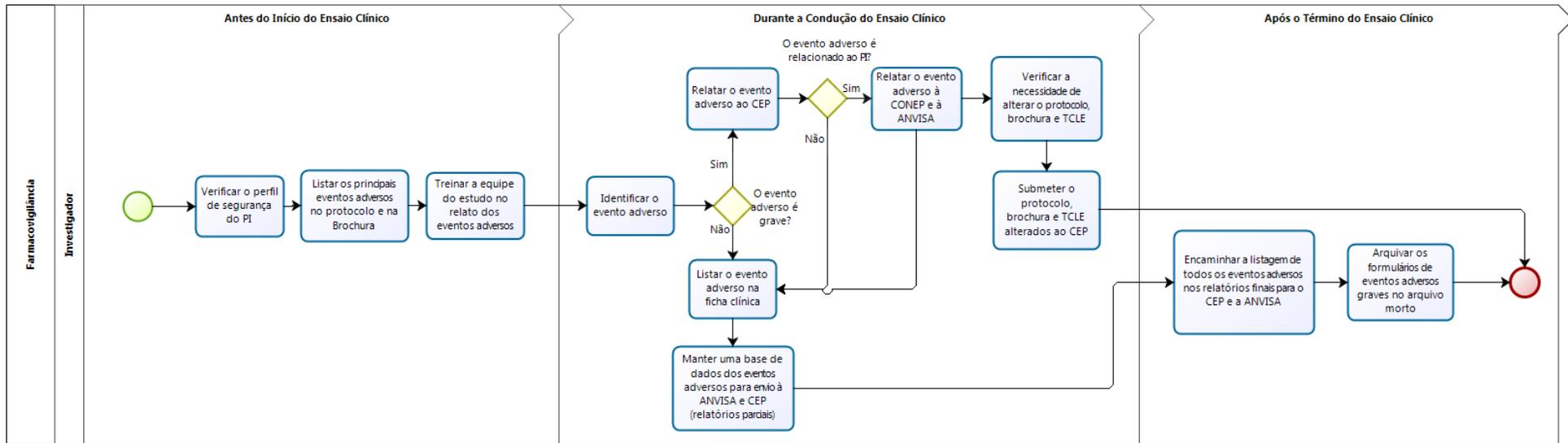


Figura 26 - Fluxograma do Processo de Farmacovigilância.

Capítulo 15 – Farmacovigilância

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 4 da ANVISA de 10 de fevereiro de 2009, farmacovigilância pode ser definida como as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos.

Conforme previsto pelo Documento das Américas (2005), o Investigador-Patrocinador é responsável tanto pelo relato dos eventos adversos graves ocorridos durante a condução do Ensaio Clínico, como pelo monitoramento destes eventos de forma que a segurança do produto sob investigação seja avaliada continuamente.

Antes do Início do Ensaio Clínico

Antes do início do ensaio do Ensaio Clínico, o Investigador-Patrocinador deve verificar o perfil de segurança do produto sob investigação (PI), de maneira que seja possível prever os principais eventos adversos esperados, isto é, os mais comuns. Isto é feito através de um levantamento das informações presentes no protocolo do Ensaio Clínico, na brochura do investigador, e em publicações de Ensaio Clínicos conduzidos com a medicação em teste. Uma vez que este perfil de segurança tenha sido verificado, é importante treinar a equipe do centro que estará em contato direto com o participante do Ensaio Clínico para que eles possam identificar estes eventos adversos e também informar o participante a respeito deles.

É necessário também (conforme preconizado pela instrução normativa nº 4 de 2009 da ANVISA) elaborar um POP para notificação de eventos adversos e eventos adversos graves, conforme já mencionado no capítulo 11.

Durante a Condução do Ensaio Clínico

Durante a condução do Ensaio Clínico, quando ocorre um evento adverso, é importante identificá-lo e imediatamente classificá-lo como grave ou não grave.

Um evento adverso grave, conforme definido pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 09 da ANVISA de 20 de fevereiro de 2015, são aqueles que resultem em qualquer experiência adversa com drogas ou produtos biológicos ou dispositivos, ocorrendo em qualquer dose, e que resulte em qualquer um dos seguintes desfechos: a) óbito; b) ameaça a vida; c) incapacidade/invalidez persistente ou significativa; d) exige internação hospitalar do paciente ou prolongamento da internação; e) anomalia congênita ou defeito de nascimento; f) qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento, ou; g) evento clinicamente significativo.

Caso o evento seja considerado grave, ele deve ser informado ao CEP assim que possível (não existe um prazo estabelecido para esta notificação ao CEP, mas é importante que seja feita rapidamente). A ANVISA deve ser notificada de todos os eventos adversos graves inesperados ocorridos no território nacional. Deve-se realizar uma avaliação de causalidade entre o evento adverso grave e o produto sob investigação. Caso o Investigador conclua que o evento adverso grave é possível, provável ou definitivamente relacionado à medicação, a ANVISA deve ser notificada através do formulário NOTIVISA presente neste endereço: http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=3961. De acordo com a RDC 09/2015, o Investigador-Patrocinador deverá garantir que todos os eventos adversos graves que sejam fatais ou que ameacem a vida sejam documentados e notificados à ANVISA, por meio de formulário eletrônico, em no máximo 7 (sete) dias corridos a contar da data de conhecimento do caso. Todos os outros eventos adversos que sejam graves inesperados, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação aos produtos sob investigação devem ser notificados à ANVISA em até 15 dias corridos a partir do conhecimento do evento.

O Investigador-Patrocinador deverá verificar também se é necessário elaborar algum relatório de segurança para informar outros investigadores que estejam utilizando o produto sob investigação em suas pesquisas e, se o protocolo, a brochura e o TCLE devem ser alterados para inclusão de alguma informação de segurança.

Assim como os eventos adversos não graves, os eventos adversos graves também devem ser listados nas fichas clínicas do Ensaio Clínico, para que se

possa, ao final do estudo, realizar uma análise estatística das frequências de ocorrência desses eventos adversos.

A listagem destes eventos é enviada para o CEP e a ANVISA através dos relatórios parciais, semestrais, elaborados durante a condução do Ensaio Clínico (ver capítulos 7 e 8).

Após o Término do Ensaio Clínico

Após o término do Ensaio Clínico, deve-se finalizar a listagem dos eventos adversos ocorridos no estudo e incluí-los nos relatórios finais que são enviados à ANVISA e ao CEP. Todos os formulários de eventos adversos graves, assim como as fichas clínicas devem ser arquivadas conforme descrito no capítulo 1 deste manual: por um período de 5 (cinco) anos após a última aprovação de uma solicitação de registro no Brasil (de acordo com a norma operacional nº 1/2013 da CONEP/CNS/MS e a RDC da ANVISA 09/2015), ou por pelo menos 2 anos após a descontinuação do desenvolvimento clínico ou conclusão formal deste desenvolvimento (de acordo com a RDC da ANVISA 09/2015 e o Documento das Américas).

Importante: Caso o Ensaio Clínico esteja sendo realizado com um medicamento já registrado na ANVISA, as regras de arquivamento e publicação dos dados devem seguir o disposto na Resolução 466/2012, item XI, que diz que o Pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa e, além disso, deve encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto.

CAPÍTULO 16 - GERENCIAMENTO DE DADOS

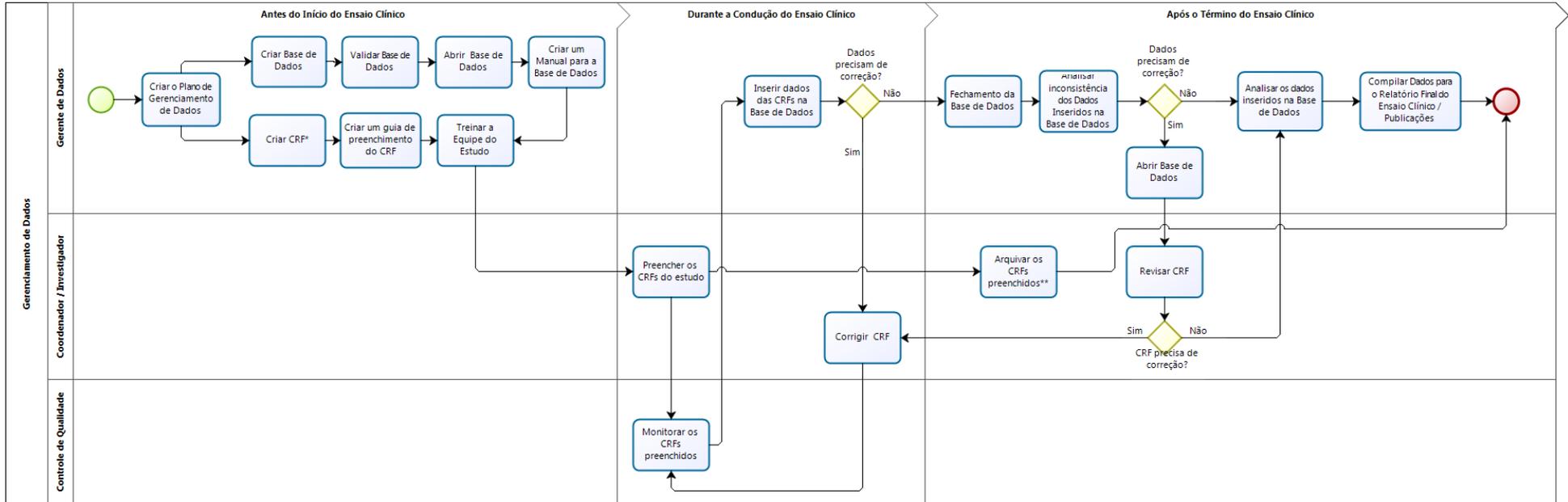


Figura 27 - Fluxograma do Processo de Gerenciamento de Dados.

Capítulo 16 – Gerenciamento de Dados

Uma etapa essencial na condução de um Ensaio Clínico é o gerenciamento dos dados coletados. Geralmente, dada a *expertise* necessária na área, o Investigador-Patrocinador delega esta tarefa a pessoas ou departamentos (até mesmo contrata empresas) com experiência na criação e manutenção de banco de dados e análise estatística dos dados.

O tratamento dos dados coletados é importantíssimo, pois é uma etapa que cuida diretamente do produto do Ensaio Clínico e dos resultados obtidos no estudo.

Antes do Início do Ensaio Clínico

Antes do início do Ensaio Clínico, o Investigador-Patrocinador deve solicitar ao gerente de dados que estabeleça um “Plano de Gerenciamento de Dados”. Este plano servirá de guia durante toda a condução do Ensaio Clínico sobre todos os aspectos do Gerenciamento de Dados. No plano deverá(ão) constar, pelo menos, qual(ais) o(s) sistema(s) que será(ão) usado(s) para coleta, transferência e processamento dos dados no Ensaio Clínico, quem serão as pessoas autorizadas a trabalhar neste(s) sistema(s), como será o treinamento das pessoas envolvidas nestas atividades, como as fichas clínicas serão desenvolvidas, assim como a base de dados, como elas são validadas e abertas para utilização pela equipe do estudo, como se procederá em caso de necessidade de modificação das fichas clínicas e da base de dados se o protocolo da pesquisa for alterado, por exemplo. Como as inconsistências devem ser resolvidas, quem pode resolvê-las e em quanto tempo. Quando e em que condições a base de dados será fechada, como os dados serão codificados para garantia da privacidade do voluntário da pesquisa e compilados para elaboração do relatório final.

Após estabelecer o plano de gerenciamento de dados, o gerente de dados deve providenciar a criação das fichas clínicas (CRFs) e da base de dados. É importante esclarecer que em alguns casos, a própria ficha clínica já incorpora a função de base de dados, uma vez que à medida que a equipe do centro de

pesquisa vai inserindo os dados, estes já vão sendo processados no sistema. Porém, em alguns casos, por exemplo, se utilizam ainda as fichas clínicas de papel, que obviamente não possuem esta funcionalidade, sendo necessário, portanto, a criação de um banco de dados separadamente.

Este banco de dados deve ser validado antes de ser disponibilizado para utilização. Esta disponibilização é chamada de “abertura da base de dados”. Esta validação normalmente é realizada através do preenchimento pelo coordenador do estudo ou outra pessoa designada pelo Investigador-Patrocinador de diversos campos da base de dados com informações exógenas ao estudo, até mesmo inventadas, para verificar se tudo está funcionando adequadamente. Essa validação deve ser documentada e arquivada na pasta de documentos do Ensaio Clínico.

Uma vez que as fichas clínicas (CRFs) e a base de dados estão criadas e validadas, é importante que sejam elaborados manuais/guias de utilização para estas ferramentas de maneira que possam ser consultados no futuro pela equipe do centro de pesquisa. Além disso, a equipe deve ser treinada na utilização dos sistemas e este treinamento deve ser documentado.

Durante a Condução do Ensaio Clínico

Durante a condução do Ensaio Clínico, as fichas clínicas (CRFs) devem ser preenchidas pelo coordenador do estudo ou outra pessoa designada pelo Investigador-Patrocinador. Os CRFs preenchidos serão então monitorados pelo controle de qualidade através da figura do monitor. Apenas após a verificação dos dados das fichas clínicas pelo controle de qualidade, é que o gerente de dados poderá inserir as informações obtidas na base de dados. Caso a base de dados apresente inconsistências ou o gerente de dados identifique a necessidade de revisão de algum dado, essa deverá ser revisada, e quando necessário, corrigida pelo coordenador do estudo ou outra pessoa designada pelo Investigador-Patrocinador e este dado deve ser verificado novamente pelo controle de qualidade antes que seja incluído na base de dados.

Nesta etapa do Ensaio Clínico o plano de gerenciamento de dados pode sofrer alterações. Caso isto ocorra, a modificação deve ser documentada assim como os treinamentos e validações aplicáveis.

A base de dados só será fechada quando todos os participantes do Ensaio Clínico já tenham finalizado suas visitas do estudo e após todos os dados corretos terem sido inseridos e verificados.

Após o Término do Ensaio Clínico

Após o término do Ensaio Clínico, a base de dados é fechada e é realizada a análise dos dados do Ensaio Clínico. Caso, ainda assim, algum dado necessite ser corrigido, a base de dados será reaberta e a correção e verificação dos dados é realizada conforme já descrito anteriormente. Os dados compilados são utilizados para elaboração do relatório final do Ensaio Clínico. A ANVISA disponibiliza em seu site um Guia para Elaboração de Relatórios de Estudos Clínicos para fins de Registro e/ou Alterações Pós-registro de Produtos Biológicos:

(http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/13542f0048bd2498a79daf9a6e94f0d0/produtos_biologicos.pdf?MOD=AJPERES), onde se dispõe de uma orientação quanto às informações mínimas necessárias e o formato adequado para organização e apresentação de um relatório clínico em uma petição de registro ou pós-registro de produtos biológicos e produtos biológicos novos. Apesar de o guia ser específico para elaboração de relatórios de estudos clínicos para fins de registro de produtos biológicos, pode-se utilizá-lo como base para elaboração de relatórios de outros tipos de produto.

Além da elaboração do relatório, deve-se arquivar todas as fichas clínicas preenchidas conforme descrito no capítulo 1 deste manual: por um período de 5 (cinco) anos após a última aprovação de uma solicitação de registro no Brasil (de acordo com a norma operacional nº 1/2013 da CONEP/CNS/MS e a RDC da ANVISA 09/2015), ou por pelo menos 2 anos após a descontinuação do desenvolvimento clínico ou conclusão formal deste desenvolvimento (de acordo com a RDC da ANVISA 09/2015 e o Documento das Américas).

Importante: Caso o Ensaio Clínico esteja sendo realizado com um medicamento já registrado na ANVISA, as regras de arquivamento e publicação dos dados devem seguir o disposto na Resolução 466/2012, item XI, que diz que o Pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa e, além disso, deve encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto.

Anexo 1 – Curva S

De acordo com o PMBOK 4ª edição (PMI, 2008), a Curva S é uma representação gráfica dos custos cumulativos, horas de mão-de-obra, percentual de trabalho ou outras quantidades, indicando sua evolução no tempo. Ela é um instrumento muito utilizado em gerenciamento de projetos para o acompanhamento periódico da evolução de uma variável, sejam elas: faturamento, custos, quantidade de produção, etc. Ela tem este nome porque comumente a curva de acumulação lembra a forma de um “S” e sua aplicação em projetos permite facilmente comparar o acumulado dos desembolsos realizados com os orçados.

Para elaborar uma curva S, deve-se primeiramente elaborar um cronograma de desembolsos planejados, por exemplo:

- Um ensaio clínico com um financiamento de R\$ 500.000,00 a serem disponibilizados em um período de cinco anos, pode ter o seguinte cronograma de desembolso planejado:

Tabela 2 - Cronograma de desembolso planejado.

	jun-15 (x1.000)	dez-15 (x1.000)	jun-16 (x1.000)	dez-16 (x1.000)	jun-17 (x1.000)	dez-17 (x1.000)	jun-18 (x1.000)	dez-18 (x1.000)	jun-19 (x1.000)	dez-19 (x1.000)
Desembolso Planejado (R\$)	10,00	15,00	30,00	35,00	55,00	85,00	100,00	90,00	60,00	20,00

Com este cronograma de desembolso planejado, é possível calcular o desembolso planejado acumulado, que pode ser representado da seguinte maneira na tabela 3 e no gráfico 3:

Tabela 3 - Cronograma de desembolso acumulado.

	jun-15 (x1.000)	dez-15 (x1.000)	jun-16 (x1.000)	dez-16 (x1.000)	jun-17 (x1.000)	dez-17 (x1.000)	jun-18 (x1.000)	dez-18 (x1.000)	jun-19 (x1.000)	dez-19 (x1.000)
Desembolso Planejado (R\$)	10,00	15,00	30,00	35,00	55,00	85,00	100,00	90,00	60,00	20,00
Desembolso Planejado Acumulado (R\$)	10,00	25,00	55,00	90,00	145,00	230,00	330,00	420,00	480,00	500,00

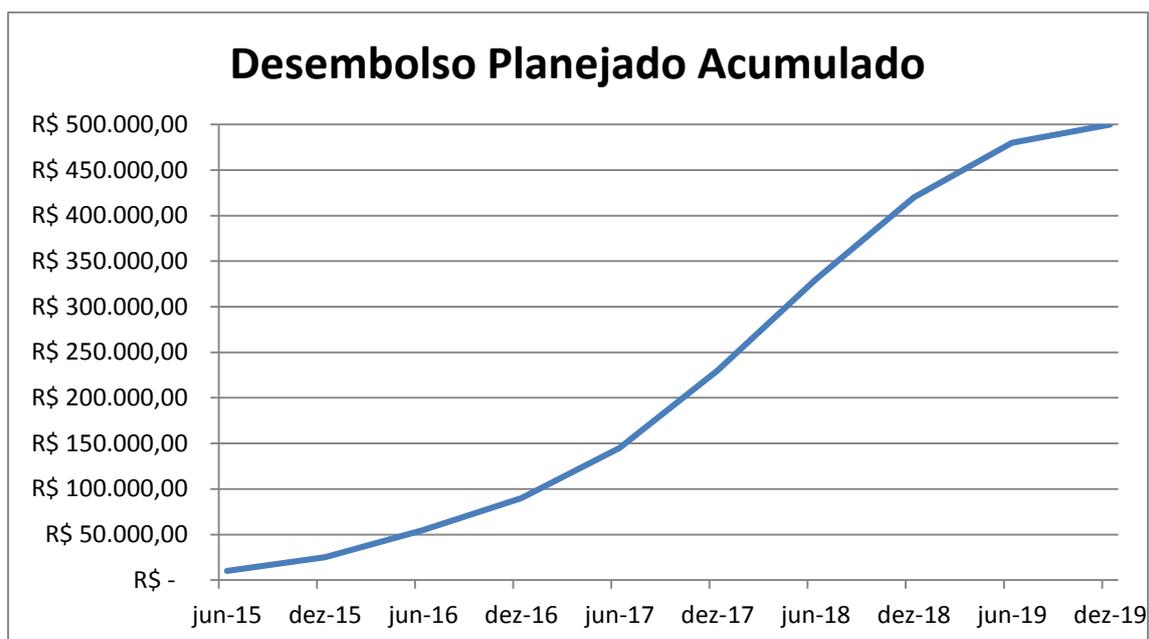


Gráfico 3 - Desembolso Planejado Acumulado.

Durante o ensaio clínico, a planilha de desembolso foi sendo alimentada, logo, teremos o que chamamos de desembolso real (em preto) no gráfico 4.

Tabela 4 - Desembolso real

	jun-15 (x1.000)	dez-15 (x1.000)	jun-16 (x1.000)	dez-16 (x1.000)	jun-17 (x1.000)	dez-17 (x1.000)	jun-18 (x1.000)	dez-18 (x1.000)	jun-19 (x1.000)	dez-19 (x1.000)
Desembolso Planejado (R\$)	10,00	15,00	30,00	35,00	55,00	85,00	100,00	90,00	60,00	20,00
Desembolso Real (R\$)	3,60	19,25	15,62	25,47	36,75	70,49	79,94	85,44	47,95	26,13

Com este cronograma de desembolso real, é possível calcular o desembolso planejado acumulado, que pode ser representado da seguinte maneira na tabela 5 e no gráfico 4:

Tabela 5 - Desembolso real acumulado.

	jun-15 (x1.000)	dez-15 (x1.000)	jun-16 (x1.000)	dez-16 (x1.000)	jun-17 (x1.000)	dez-17 (x1.000)	jun-18 (x1.000)	dez-18 (x1.000)	jun-19 (x1.000)	dez-19 (x1.000)
Desembolso Planejado (R\$)	R\$10,00	15,00	30,00	35,00	55,00	85,00	100,00	90,00	60,00	20,00
Desembolso Real (R\$)	3,60	19,25	15,62	25,47	36,75	70,49	79,94	85,44	47,95	26,13
Desembolso Planejado Acumulado (R\$)	10,00	25,00	55,00	90,00	145,00	230,00	330,00	420,00	480,00	500,00
Desembolso Real Acumulado (R\$)	3,60	22,85	38,47	63,94	100,69	171,18	251,12	336,56	384,51	410,64

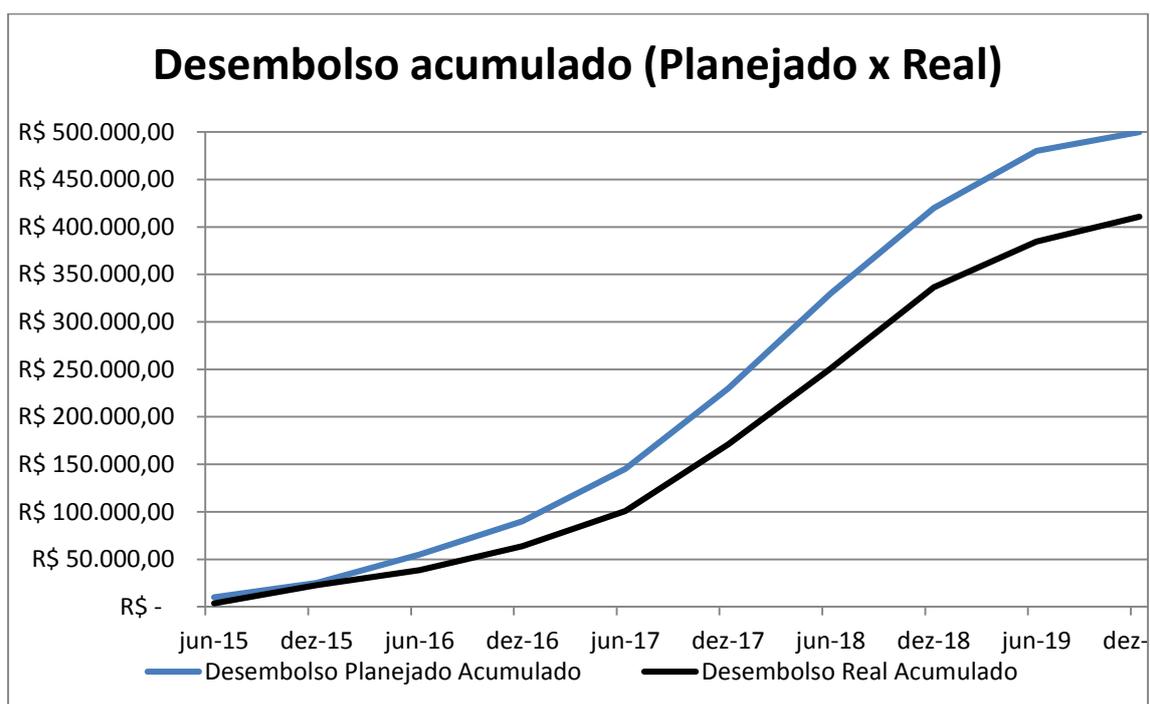


Gráfico 4 - Desembolso Acumulado (Planejado x Real).

Com esta ferramenta é possível monitorar a utilização dos recursos financeiros do projeto e controlar sua utilização de maneira que sejam utilizados com eficiência durante toda a condução do projeto.

Anexo 2 – Formulário de Delegação de Atividades.

FORMULÁRIO DE DELEGAÇÃO DE ATIVIDADES							
Nº do Protocolo: _____		Nome do Investigador: _____					
Data de Início	Nome Completo	Assinatura	Rubrica	Função no Ensaio Clínico (Ex:Enfermeira, sub-Investigador)	Tarefas delegadas*	Autorização do Investigador (Rubrica e data)	Data de Término

* Tarefas Delegadas:		
A - Discussão do TCLE	E - Dispensação do PI	I - Outros:
B - Assinatura do TCLE	F - Contabilidade do PI	
C - Preenchimento e Correção do CRF	G - Manuseio dos documentos essenciais	
D - Avaliação do Participante	H - Procedimentos específicos do projeto	

Anexo 3 – Exemplo de Plano de Gerenciamento de Documentos

O Plano de Gerenciamento de Documentos é um documento que auxilia na listagem de quais documentos essenciais devem ser coletados e como deve ser a sua manutenção durante o ensaio clínico (manutenção de cópias e/ou originais). Abaixo, exemplifica-se um Plano com os documentos mais comumente gerados em Ensaios Clínicos e como especificar os itens mandatórios que devem constar nestes documentos. Outros documentos podem ser listados, assim como os requerimentos de cada um podem ser modificados, a critérios do Investigador-patrocinador.

Plano de Gerenciamento de Documentos Essenciais do Ensaio Clínico	
Versão:	
Nome do Investigador:	
Nº do Protocolo:	
Documentos	Especificações dos documentos
Currículos	Ex.: Devem ter sido assinados nos últimos 12 meses. Devem apresentar as qualificações e treinamentos em pesquisa clínica, etc. (manter originais assinados)
Licenças Profissionais	Ex.: Devem estar atualizadas e válidas. (manter cópias)
Protocolo Aprovado pelo CEP/CONEP e ANVISA	Ex: Especificar a versão aprovada pelo CEP
Página de assinatura do Protocolo	Ex.: Documento original assinado e datado, completamente preenchido. (manter originais assinados)
Brochura do Investigador submetida ao CEP/CONEP	Ex.: Especificar a versão submetida ao CEP
Recibo da Brochura do Investigador	Ex.: Documento original assinado e datado, completamente preenchido. (manter originais assinados)
Aprovação da ANVISA	Ex.: Comunicado Especial da ANVISA listando corretamente o código e título do protocolo e centros participantes (em caso de ensaios clínicos multicêntricos).
Aprovação do CEP / CONEP (Parecer consubstanciado)	Ex.: Parecer consubstanciado do CEP e CONEP (se aplicável) com o código e título do protocolo corretos, listando todos os documentos analisados e aprovados, a versão do protocolo e do TCLE aprovados, assinado pelo coordenador do CEP/CONEP. Se algum membro da equipe do centro de pesquisa fizer parte do CEP deve constar uma declaração do CEP esclarecendo que a pessoa não participou da análise do protocolo.
TCLE aprovado pelo CEP	Ex: O TCLE arquivado deve ser a mesma versão aprovada pelo CEP e listada no parecer consubstanciado, deve conter o nome correto do protocolo, deve conter as informações de contato do centro de pesquisa e do CEP, etc. (manter documento original aprovado)

TCLE assinado pelo participante	Ex.: O TCLE assinado pelo participante deve ser arquivado (pode ser arquivado separadamente), e a garantia de sigilo da sua participação deve ser mantida, portanto, este arquivo deve ser feito com muito cuidado.
Lista de documentos-fonte	Ex.: Listar todos os documentos que serão considerados documentos-fonte durante o ensaio clínico
Fichas-clínicas	Ex.: Se as fichas-clínicas forem de papel e não eletrônicas, manter uma cópia dos formulários.
Lista de identificação dos sujeitos de pesquisa	Ex.: Uma lista confidencial com os nomes de todos os participantes e seus respectivos números de participação no Ensaio Clínico. Novamente o sigilo deve ser garantido neste documento, portanto, seu acesso deve ser restrito.
Formulário de Delegação de responsabilidades	Ex.: Manter uma lista de assinaturas e rubricas das pessoas com tarefas delegadas no Ensaio Clínico.
Lista de membros do CEP	Ex.: A lista de membros do CEP deve ser a mais recente e deve estar arquivada juntamente com a aprovação do CEP pela CONEP.
Comunicações com o CEP	Ex.: Submissões de relatórios semestrais, relatório final desvios de protocolo, eventos adversos, emendas de protocolo e TCLE, etc.
Comunicações com a ANVISA	Ex.: Submissões de relatórios anuais, relatório final, licenças de importação, etc.
Certificação do Laboratório local	Ex.: Certificados de acreditação do laboratório (mais atuais), indicando o nome do diretor do laboratório, etc.
Currículo do diretor do Laboratório local	Ex.: Currículo deve mostrar o vínculo do diretor com o laboratório.
Valores de referência do Laboratório	Ex.: Devem listar os testes que são realizados no protocolo, devem ser de no máximo 12 meses, devem possuir uma data de início
Licenças de Importação/Exportação	Ex.: Deve constar toda a documentação de importação do PI (se aplicável)
Documentação do Produto sob investigação (PI):	Ex.: Instruções para o manuseio do PI (para garantir os armazenamento, embalagem, dispensação e disposição apropriados), registros de envio do PI (datas de envio/recebimento, condições de envio/recebimento, lotes recebidos/enviados, métodos de envio, etc.).
Certificado de análise do PI	Ex.: Documentação de que o PI foi fabricado de acordo com as Boas Práticas de Fabricação.
Relatórios de monitoria	Ex.: Arquivar todos os relatórios de monitoria e cartas de acompanhamento recebidas.
Certificado de Seguro	Ex.: Deve constar uma cópia da apólice de seguro do Ensaio Clínico.
Contratos	Ex.: Devem constar todos os contratos assinados com prestadores de serviço do Ensaio Clínico (se aplicável).

Anexo 4 – Índice da Pasta do Investigador

Abaixo um modelo de índice da pasta do investigador. O modelo procurou listar o maior número possível de itens que possam conter em um índice deste tipo. Obviamente, itens podem ser adicionados ou removidos conforme a especificidade de cada ensaio clínico.

Índice da Pasta do Investigador

- 1. Lista de contatos do Ensaio Clínico (Investigador, coordenadoras, enfermeiras, farmacêuticos, etc)**
- 2. Currículos, Licenças Profissionais e treinamentos**
- 3. Manual de procedimentos do ensaio clínico (se aplicável)**
- 4. Planos de Gerenciamento do ensaio clínico**
 - 4.1. Plano de gerenciamento de documentos essenciais
 - 4.2. Plano de monitoria
 - 4.3. Plano de gerenciamento de dados
 - 4.4. Plano de gerenciamento de eventos adversos
- 5. Protocolo do Ensaio Clínico (incluindo emendas)**
 - 5.1. Página de assinatura do Protocolo/Emendas
- 6. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (aprovado pelo CEP/CONEP)**
- 7. Brochura do Investigador**
 - 7.1. Recibo da Brochura do Investigador (se aplicável)
- 8. Comunicação com o CEP/CONEP**
 - 8.1. Submissão inicial do projeto ao CEP/CONEP
 - 8.2. Aprovação inicial do projeto no CEP/CONEP
 - 8.3. Submissões subsequentes do projeto ao CEP/CONEP
 - 8.4. Aprovações subsequentes do projeto no CEP/CONEP
 - 8.5. Lista de membros do CEP
 - 8.6. Aprovação do CEP na CONEP
- 9. Comunicação com a ANVISA**
 - 9.1. Submissão inicial do projeto na ANVISA
 - 9.2. Aprovação inicial do projeto na ANVISA
 - 9.3. Submissões subsequentes do projeto na ANVISA
 - 9.4. Aprovações subsequentes do projeto na ANVISA
- 10. Documentação de importação do PI (se aplicável)**
 - 10.1. Certificados de análise
 - 10.2. Notas fiscais
 - 10.3. Formulários da ANVISA
- 11. Documentação da Farmácia**
 - 11.1. Inventário da medicação
 - 11.2. Formulários de dispensação do PI
 - 11.3. Formulários de adesão ao PI
 - 11.4. Documentação de devolução do PI
 - 11.5. Documentação de destruição do PI
- 12. Laboratório**
 - 12.1. Certificados de acreditação do laboratório

12.2. Valores de referência dos exames laboratoriais

12.3. Currículo do diretor do laboratório

13. Farmacovigilância

13.1. Formulários de eventos adversos graves

13.2. Formulários de submissão ao NOTIVISA

14. Formulários do Ensaio Clínico

14.1. Formulário de delegação do Ensaio Clínico

14.2. Formulário de lista de participantes triados e incluídos no Ensaio Clínico

14.3. Lista de documentos-fonte do Ensaio Clínico

15. Monitoria

15.1. Formulário com as datas das visitas de monitoria realizadas (assinado pelo monitor e uma pessoa do centro de pesquisa)

15.2. Relatório da visita de pré-estudo do centro de pesquisa e carta de acompanhamento

15.3. Relatório da visita de iniciação do centro de pesquisa e carta de acompanhamento

15.4. Relatório da(s) visita(s) de monitoria do centro de pesquisa e carta de acompanhamento

15.5. Relatório da visita de fechamento do centro de pesquisa e carta de acompanhamento

16. Gerenciamento de Dados

16.1. Guia de preenchimento das fichas clínicas (CRFs)

16.2. Exemplos de formulários das fichas clínicas

16.3. Formulário de correção de Dados

17. Seguros e Contratos

17.1. Apólice de seguro do Ensaio Clínico

17.2. Contrato(s) com prestador(es) de serviço do centro de pesquisa

18. Correspondências

Anexo 6 – Exemplo de Plano de Monitoria.

O Plano de Monitoria é um documento que auxilia na documentação do número de visitas de monitoria que serão realizadas ao longo do Ensaio Clínico, o tempo de duração dessas visitas, quais documentos serão revisados, como serão feitas as verificações dos documentos, a contabilidade do produto sob investigação, entre outros aspectos. Abaixo, exemplifica-se um Plano com as atividades mais comumente realizadas por um monitor em um Ensaio Clínico. Outras atividades podem ser listadas, a critérios do Investigador-patrocinador.

Plano de Monitoria do Ensaio Clínico [inserir título]	
Versão:	
Nome do Investigador:	
Nº do Protocolo:	
Atividades	Especificações das atividades
Treinamento	Ex.: Listar todos os treinamentos que devem ser realizados pelo monitor (incluindo POPs que devem ser lidos e registrados) e todos os que o monitor deve realizar como centro de pesquisa.
Comunicação	Ex.: Ilustrar como será a cadeia de comunicação do centro de pesquisa com o monitor, por exemplo, o ponto focal de contato com o monitor será sempre o coordenador do centro de pesquisa.
Visita de pré-estudo	Ex.: Estabelecer como será realizado o contato para o agendamento desta visita, quantas horas de duração (ou dias) ela terá, quais documentos devem ser revistos, quais instalações do centro devem ser visitadas, os documentos que comprovem a experiência prévia do centro de pesquisa, capacidade de recrutamento do centro de pesquisa.
Visitas de Iniciação	Ex.: Estabelecer como e quando deve ser agendada a visita de iniciação, quantas horas de duração (ou dias) ela terá, quais documentos devem ser revistos e coletados, quais treinamentos serão realizados, checar se a medicação do Ensaio Clínico foi recebida está sendo armazenada adequadamente, auxiliar no preenchimento do formulário de delegações de atividades.
Visitas de Monitoria	Ex.: Estabelecer como e quando devem ser agendadas as visitas de monitoria, quantas horas de duração (ou dias) ela terá, quais documentos devem ser revistos e coletados, como deve ser feita a contabilidade da medicação, a verificação do armazenamento e dos formulários de contabilidade, como será realizada a verificação dos documentos fonte e fichas clínicas (CRFs), quais documentos-fonte serão verificados e qual o percentual de verificação para cada documento.

Visita de Fechamento	Ex.: Estabelecer quando será realizado o contato para o agendamento desta visita, quantas horas de duração (ou dias) ela terá, quais documentos devem ser revistos e coletados, quais documentos devem ser arquivados, como devem ser arquivados e por quanto tempo, como a medicação restante no centro de pesquisa será devolvida ou destruída, como estes processos devem ser realizados.
Cartas de acompanhamento	Ex.: Como a carta de acompanhamento das visitas de monitoria deve ser redigida, que seções deve conter, que tipo de informação deve listar e como e quando deve ser enviada.
Relatório de monitoria	Ex.: Como e onde (no caso de sistemas eletrônicos) o relatório de monitoria deve ser escrito, que informações deve conter, e o prazo para confecção do relatório.

Anexo 7 – Checklist da visita de iniciação

O *Checklist* da visita de iniciação é uma ferramenta útil para garantir que o monitor irá realizar todas as atividades previstas para esta visita de acordo com o plano de monitoria. Os itens de uma visita de iniciação variam de acordo com o desenho e a complexidade de um protocolo.

Antes da visita de iniciação:

- Contatar o centro de pesquisa e agendar uma data para a visita, informando que todos os funcionários envolvidos com a condução do estudo deverão estar presentes;
- Preparar uma agenda da visita com todos os itens e documentos que serão revisados;
- Confirmar o agendamento da visita com uma carta de confirmação (normalmente enviada por *email*), incluindo a agenda preparada previamente.

Durante a visita de iniciação:

- Realizar uma revisão dos objetivos do protocolo, cronograma do estudo, critérios de inclusão/exclusão, estratégias de recrutamento, boas práticas clínicas, procedimentos para relato de eventos adversos graves, revisar procedimentos específicos do projeto, formulários específicos do projeto;
- Visitar os locais do centro onde o participante será atendido, tais como a farmácia, para verificar a medicação do Ensaio Clínico, o inventário geral da medicação; o laboratório de análises clínicas, para verificar a certificação, os *kits* de coleta de amostras biológicas e seu armazenamento, os controles de temperatura; e os consultórios;
- Revisar os métodos de dispensação da medicação, o sistema de aleatorização (se aplicável) e o preenchimento das fichas clínicas;
- Auxiliar o centro de pesquisa a completar o formulário de delegação de atividades;
- Assinar o formulário de visita de monitoria;

Após a visita de iniciação:

- ❑ Enviar uma carta de acompanhamento com um resumo de todos os itens que foram revisados e quais pendências devem ser resolvidas pelo centro de pesquisa;
- ❑ Preparar o relatório da visita de iniciação.

Anexo 8 – Checklist da visita de monitoria.

O *Checklist* da visita de monitoria é uma ferramenta útil para garantir que o monitor irá realizar todas as atividades previstas para esta visita de acordo com o plano de monitoria. Os itens de uma visita de monitoria variam de acordo com o desenho e a complexidade de um protocolo.

Antes da visita de monitoria:

- Contatar o centro de pesquisa e agendar uma data para a visita, informando quais os funcionários envolvidos com a condução do estudo que deverão estar presentes (em geral, nesta etapa do Ensaio Clínico, o contato do monitor com o centro se dá com mais frequência através da coordenadora do estudo e do investigador);
- Preparar uma agenda da visita com todos os itens e documentos que serão revisados;
- Confirmar o agendamento da visita com uma carta de confirmação (normalmente enviada por email), incluindo a agenda preparada previamente.

Durante a visita de iniciação:

- Realizar uma revisão de todos os TCLEs assinados até o momento;
- Realizar uma revisão completa das fichas clínicas (CRFs), da história médica e dos critérios de inclusão e exclusão dos participantes incluídos no Ensaio Clínico;
- Realizar a contabilidade da medicação utilizada pelos participantes do Ensaio Clínico;
- Verificar se os medicamentos estão sendo dispensados corretamente, se a adesão dos participantes ao tratamento está adequada, se os formulários estão sendo preenchidos corretamente;
- Verificar se o suprimento de kits de laboratório e medicamentos é suficiente para atender aos participantes incluídos;

- ❑ Verificar se os resultados dos exames de laboratório estão arquivados no prontuário do participante e se estão sendo enviado em tempo razoável;
- ❑ Verificar se houve algum evento adverso grave (EAG) e, se houve, verificar se foram realizadas as notificações necessárias (CEP/CONEP/ANVISA);
- ❑ Verificar se houve algum desvio de protocolo e, em caso afirmativo, se o CEP foi notificado;
- ❑ Verificar a pasta do investigador e se os documentos essenciais estão sendo arquivados adequadamente.

Após a visita de iniciação:

- ❑ Enviar uma carta de acompanhamento com um resumo de todos os itens que foram revisados e quais pendências devem ser resolvidas pelo centro de pesquisa;
- ❑ Preparar o relatório da visita de monitoria.

Anexo 9 – Checklist da visita de fechamento.

O *Checklist* da visita de fechamento é uma ferramenta útil para garantir que o monitor irá realizar todas as atividades previstas para esta visita de acordo com o plano de monitoria. Os itens de uma visita de fechamento variam de acordo com o desenho e a complexidade de um protocolo.

Antes da visita de monitoria:

- Contatar o centro de pesquisa e agendar uma data para a visita, informando quais os funcionários envolvidos com a condução do estudo que deverão estar presentes;
- Preparar uma agenda da visita com todos os itens e documentos que serão revisados;
- Confirmar o agendamento da visita com uma carta de confirmação (normalmente enviada por correio eletrônico), incluindo a agenda preparada previamente.

Durante a visita de iniciação:

- Verificar a pasta do investigador e se os documentos essenciais estão completos, corretos e se foram arquivados adequadamente;
- Realizar a contabilidade final dos medicamentos do Ensaio Clínico;
- Preparar a destruição da medicação remanescente ou o seu retorno para a indústria que doou (se aplicável);
- Verificar se todos os TCLEs assinados estão presentes;
- Verificar se a listagem dos participantes está presente;
- Realizar uma revisão final completa das fichas clínicas (CRFs) e dos prontuários e verificar se alguma correção é necessária. No caso de correções, fazer o possível para realizá-las durante a visita;
- Verificar se todos os eventos adversos graves (EAG) ocorridos durante a condução do Ensaio Clínico foram notificados apropriadamente (CEP/CONEP/ANVISA);

- ❑ Verificar se todas as pendências de visitas de monitoria anteriores foram resolvidas;
- ❑ Se possível, solicitar ao centro de pesquisa que envie a carta de notificação de encerramento da pesquisa para o CEP.

Após a visita de iniciação:

- ❑ Enviar uma carta de acompanhamento com um resumo de todos os itens que foram revisados e quais pendências devem ser resolvidas pelo centro de pesquisa;
- ❑ Preparar o relatório da visita de fechamento.

Anexo 10 – Checklist de Infraestrutura do Centro de Pesquisa.

Um aspecto que não foi abordado com profundidade neste manual, diz respeito às instalações de um centro de pesquisa. A despeito disto, este ponto é muito relevante para a ANVISA, fazendo parte de um tópico no Guia de Inspeção em Boas Práticas Clínicas (INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 4, DE 11/05/09). Neste tópico, a ANVISA listou todos os itens que serão revisados durante a condução de uma Inspeção e que, portanto, ela considera como essenciais para o funcionamento de um centro de Pesquisa.

Recepção

- A limpeza e conforto da área estão adequados para atendimento dos sujeitos de pesquisa?
- O acesso à recepção é adequado para o tipo de população do estudo (bebês, cadeirantes)?
- Existe um(a) recepcionista treinado(a) para ter o primeiro contato com os potenciais sujeitos de pesquisa?
- É o(a) recepcionista que alimenta o banco de dados com as informações básicas do sujeito de pesquisa?
- Em caso afirmativo, existe comprovação de que o (a) recepcionista recebeu treinamento para esta atividade?

Consultórios

- Existem consultórios que resguardem a confidencialidade e privacidade para avaliação dos sujeitos de pesquisa?
- O tamanho dos consultórios onde o IP avalia os sujeitos de pesquisa durante as visitas é adequado?
- A iluminação, ventilação e limpeza dos consultórios são apropriados para a realização do estudo?
- Existem armários com tranca para os documentos confidenciais (acesso controlado)?
- Existem equipamentos específicos para o estudo disponíveis nos consultórios?

- Se não, o tamanho e o acesso à área onde os procedimentos são realizados é adequado?
- ❑ O Investigador Principal recruta, gerencia e conduz as visitas?
 - Em caso negativo, existe um membro da equipe delegado e treinado para desempenhar as atividades supracitadas?
- ❑ O Investigador Principal ou membro da equipe delegado planeja e organiza as visitas de acordo com a programação do protocolo?
- ❑ Ala de internação e sala de procedimento (coleta de amostra e administração do PI) quando aplicável.
- ❑ A área é exclusiva aos sujeitos de pesquisa durante os períodos de internação?
- ❑ A iluminação, ventilação e limpeza da ala de internação são apropriados?
- ❑ Existe um enfermeiro ou um membro da equipe designado e treinado para administrar a medicação do estudo?
- ❑ Dispõem de médico de plantão no local de estudo durante todo o período de internação?
- ❑ A unidade clínica dispõe de UTI?
- ❑ O sistema de UTI faz parte da unidade clínica? Em caso negativo, existe uma UTI móvel e contrato com hospital que possua UTI disponível no local de internação no período de maior risco de ocorrência de eventos adversos graves?
- ❑ Os equipamentos/instrumentos utilizados estão em boas condições e são calibrados/certificados/qualificados de acordo com manual e POPs?
- ❑ Existe *nobreak* e gerador de energia elétrica para equipamentos para emergência?
- ❑ Existem POP's de como utilizar os equipamentos disponíveis?
- ❑ A área de coleta de amostra de fluidos corporais é mantida de acordo com os procedimentos de controle de infecção?
- ❑ Existe tratamento de resíduos de acordo com os requerimentos regulatórios vigentes?
- ❑ O carrinho de emergência está disponível na sala de procedimento?

- O carrinho de emergência está lacrado?
- O carrinho de emergência é frequentemente checado e a documentação comprobatória de tal atividade está disponível?
- O prazo de validade das medicações é devidamente checado e controlado?
- Existe oxigênio e acessórios disponíveis, checado e documentação comprobatória de tal atividade está disponível?
- O Investigador Principal e sub-investigadores são treinados para procedimentos de emergência?
- A equipe clínica é treinada para ressuscitação cardiopulmonar?

Farmácia

- O acesso à farmácia é controlado?
- Os medicamentos do estudo são armazenados em local apropriado e com controle de temperatura, em conformidade com o protocolo?
- Existe um farmacêutico ou um membro da equipe designado e treinado para receber, armazenar e dispensar a medicação do estudo?
- O preparo do PI é feito de acordo com o protocolo?
- Existe planilha de controle de temperatura para área de armazenamento (ambiente, geladeira M e/ou freezer, se aplicável) do PI?
- O PI e as demais medicações e/ou produtos para saúde encontram-se dentro do prazo de validade?
- Existe um POP disponível na farmácia sobre como lidar com a falha de eletricidade/temperatura na área de armazenamento do PI?
- Existe *nobreak* na área de armazenamento do PI?
- Existem PIs de outros estudos armazenados na farmácia?
- Em caso afirmativo, tais PIs encontram-se em armários trancados e devidamente identificados?
- Os equipamentos usados na farmácia são calibrados e todos os procedimentos são validados de acordo com manuais e POPs?
- Existe registro da calibração periódica dos equipamentos?

Uma Farmácia de serviços de saúde deve ser localizada em área que facilite a provisão de serviços a pacientes e às unidades hospitalares. Ela deve contar com recursos de comunicação e transporte eficientes.

No quadro 8 abaixo se pode verificar os parâmetros mínimos para cada ambiente de uma Farmácia de serviços de saúde:

Quadro 8 - Parâmetros mínimos para cada ambiente de uma Farmácia de serviços de saúde.

Fonte:(SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA HOSPITALAR, 2007)

Área	Parâmetro mínimo para ambiente
Recepção e inspeção	10% da área de armazenagem
Centro de Abastecimento Farmacêutico (CAF)	0,6 m ² /leito ¹ Imunobiológicos: 2 m ² /freezer ou geladeira ¹ . Termolábeis: 2 m ² /geladeira
Área de distribuição	10% da área de armazenagem
Sala de chefia	5,5 m ² /pessoa
Área administrativa	5,5 m ² /pessoa
Sala de reunião	2 m ² /pessoa
Farmácia Satélite	20 m ²
Manipulação de NPT	Devem possuir no mínimo os ambientes:
Manipulação de Citotóxicos	Sala de manipulação, sala de limpeza e higienização dos produtos e antecâmara (vestiário de barreira). A sala de manipulação deverá ter no mínimo 5
Manipulação de outras misturas intravenosas	m ² /capela de fluxo laminar, desde que assegurada a limpeza, a manutenção e as operações segundo as boas práticas
Sala de diluição de germicidas	9 m ²
Manipulação Magistral e Oficinal (farmacotécnica)	Lavagem de utensílios e materiais: 4,5 m ² . Manipulação sólidos: 9 m ² Manipulação semissólidos e líquidos: 9 m ² Controle de qualidade: 6 m ²
Sanitários e vestiários	01 para cada sexo, 01 bacia sanitária e 01 lavatório para cada 10 funcionários.
Depósito de Material de Limpeza - DML	01
Copa	01
Farmácia Ambulatorial (gerenciamento, dispensação e controle de estoque)	60 m ²
Orientação farmacêutica (paciente ambulatorial)	5,5 m ² /consultório de atendimento. Nenhuma parede deverá ter menos de 2,5 m
Fracionamento	6 m ²

Área	Parâmetro mínimo para ambiente
Farmácia em Centro cirúrgico	20 m ²
Farmacovigilância	6 m ²
Informação sobre medicamentos	6 m ² Acervo: 200 livros/m ² .
Farmacocinética	20 m ²
Pesquisa Clínica (Consultório de atendimento e dispensação de medicamentos em Ensaios Clínicos)	5,5 m ² /consultório de atendimento
Sala de aula	1,2 m ² /aluno

Para o funcionamento de uma unidade de Farmácia Hospitalar devem existir, no mínimo, os seguintes ambientes: Área para administração; Área para armazenamento; e, Área de dispensação e orientação farmacêutica. Havendo outros tipos de atividades (manipulação magistral e officinal, manipulação de desinfetantes, fracionamento, produção de *kits*, manipulação de antineoplásicos, nutrição parenteral e de outras misturas intravenosas; manipulação de rádio fármacos, controle de qualidade, serviço de informação e outras) deverão existir ambientes específicos para cada uma destas atividades, atendendo a legislação pertinente. Recomenda-se que a chefia da farmácia conte com ambiente privativo, suporte administrativo e haja recursos para a atividade de informação sobre medicamentos e produtos para a saúde (SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA HOSPITALAR, 2007).

A unidade de Farmácia Hospitalar deve contar com farmacêuticos e auxiliares em número adequado às atividades realizadas, de forma a proporcionar o desenvolvimento de processos seguros e sem sobrecarga ocupacional, respeitando limite de carga-horária semanal legalmente estabelecida. O número de farmacêuticos e de auxiliares dependerá das atividades desenvolvidas, da complexidade do cuidado, do grau de informatização e mecanização da unidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA HOSPITALAR, 2007).

Laboratório Clínico

- O laboratório clínico está localizado no centro de pesquisa? Em caso negativo, os procedimentos de manuseio e transporte das

amostras são adequados (de acordo com POP e protocolo) e devidamente documentados? (se o laboratório clínico estiver perto providenciar uma inspeção)

- As amostras coletadas são processadas no seu local de origem?
- Existe planilha de controle de temperatura do ambiente, geladeira, freezer e/ou banho-maria, quando aplicável?
- Os equipamentos usados no laboratório são calibrados e todos os procedimentos são validados de acordo com manuais e POPs?
- Existe registro da calibração periódica dos equipamentos?
- O laboratório participa de algum teste de proficiência externa?

Gerenciamento de Resíduos

- Os Resíduos foram gerenciados adequadamente (segregação, acondicionamento, identificação, tratamento, transporte e disposição final)?
- Existem contêineres separados e identificados para os diferentes tipos de resíduos?
- Existe um coletor/incinerador apropriado(s) para agulhas disponível no local do procedimento clínico?
- Existe um contrato com a empresa que coleta e gerencia os resíduos?

Arquivo

- A documentação é arquivada apropriadamente?
- O acesso ao arquivo é controlado?
- Existe uma pessoa designada para controlar o manuseio dos documentos e relatórios arquivados?
- Existe um acordo entre o patrocinador/ORPC e o centro para arquivamento da documentação?
- A área de estoque/armazenamento do arquivo é a prova de incêndio, enchente e pragas?

Anexo 11 - Comitê Independente de Monitoramento de Segurança (DSMB – Data Safety Monitoring Board)

A RDC 09/2015 da ANVISA apresenta a definição de um Comitê Independente de Monitoramento de Segurança (DSMB): comitê independente, constituído para o monitoramento de dados específicos de segurança coletados de um ou mais ensaios clínicos em intervalos definidos. Recomenda ao patrocinador se um estudo deve ser continuado, modificado ou interrompido. Em Ensaios Clínicos de fase III, a resolução estabelece como mandatório o acompanhamento de um DSMB e instrui, ainda, que suas recomendações devem ser reportadas à ANVISA em caso de Eventos Adversos Graves.

Este Comitê, de acordo com a Resolução supracitada, deve coletar e avaliar sistematicamente dados agregados de eventos adversos ocorridos no Ensaio Clínico, submetendo os resultados desta avaliação à ANVISA no relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental. Portanto, é responsabilidade do Investigador-Patrocinador constituir um comitê que seja independente e responsável pelo manejo dos dados durante o desenvolvimento do projeto, de modo a contribuir para sua integridade científica e ética (MINISTÉRIO DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2008)

De acordo com Ellenberg et al. (2002), existem quatro princípios para a organização de um DSMB:

1º princípio: As responsabilidades primárias de um DSMB são: (i) resguardar os interesses dos participantes do Ensaio Clínico; (ii) preservar a integridade e a credibilidade do Ensaio Clínico; (iii) garantir que os resultados sejam confiáveis e estejam disponíveis no tempo adequado para a comunidade médica.

2º princípio: O DSMB deve possuir uma representatividade multidisciplinar, incluindo médicos de diferentes especialidades e bioestatísticos. Em muitos casos, consultores independentes, tais como epidemiologistas, cientistas de pesquisa básica podem ser incluídos também. A composição dos membros deve ser determinada de acordo com a natureza do estudo.

3º princípio: O DSMB deve ter a composição limitada a indivíduos livres de conflitos significativos de interesse, sejam eles financeiros, intelectuais ou profissionais.

4º princípio: Os membros do DSMB devem ser os únicos indivíduos a receberem os dados de segurança e eficácia durante a condução do Ensaio Clínico para evitar vieses.

O Investigador-Patrocinador é o responsável pela constituição do DSMB e pelo estabelecimento do seu regimento. O regimento deve indicar a autoridade sob a qual o DSMB é constituído, bem como sua responsabilidade, procedimentos operacionais, meios de comunicação e procedimentos de tomada de decisão.

No regimento ainda deverão constar como as reuniões serão planejadas incluindo a expectativa de frequência e o local para sua realização, como os documentos serão organizados e como será feita a gestão dos dados e da segurança. De acordo com as Diretrizes Operacionais para o Estabelecimento e o Funcionamento de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança do Ministério da Saúde e a Organização Mundial de Saúde (2008), o regimento deve estabelecer o *quorum* quantitativo e qualitativo das reuniões, isto é, o número mínimo de membros para que a reunião seja realizada e que profissionais devem estar presentes em cada reunião. De maneira geral, é realizada primeiramente uma reunião de organização, para composição do DSMB e revisão dos documentos do Ensaio Clínico (protocolo, TCLE, brochura, etc), durante o Ensaio Clínico, são realizadas reuniões periódicas de revisão e, no fim do projeto, uma reunião de Encerramento. Todas as reuniões devem ser registradas em ata, onde as recomendações devem ser registradas.

Anexo 12 – Lista de códigos de petições secundárias da ANVISA para Ensaio Clínicos.

Código	Descrição	Fator Gerador
1363	ENSAIOS CLÍNICOS - Aditamento	4499
10051	ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em Programa de Acesso Expandido	0000
10468	ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em Programa de Fornecimento de Medicamento Pós-estudo	0000
10050	ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em Uso Compassivo	0000
10754	ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) - Produtos Biológicos	4685
10748	ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) - Radiofármacos	4685
10750	ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) - Sintético	4685
10752	ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) Fitoterápicos	4685
10753	ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) de ORCPs - Fitoterápicos	4685
10755	ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) de ORCPs - Produtos Biológicos	4685
10751	ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) de ORCPs - Sintético	4685
10749	ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) de ORCPs – Radiofármacos	4685
1369	ENSAIOS CLÍNICOS - Desarquivamento de Processo	4510
1370	ENSAIOS CLÍNICOS - Desarquivamento de petição.	4510
10040	ENSAIOS CLÍNICOS - ENSAIOS CLÍNICOS - Notificação em Pesquisa Clínica - Fase IV/Observacional não vinculável ao DDCM	4499
1021	ENSAIOS CLÍNICOS - Inclusão de Centro para Pesquisa Clínica - Medicamentos (após 6 meses).	4685
1693	ENSAIOS CLÍNICOS - Inclusão de Centro para Pesquisa Clínica - Medicamentos (até 6 meses)	4499
1680	ENSAIOS CLÍNICOS - Inclusão de Centro para Pesquisa Clínica - Produtos para Saúde (após 6 meses).	4685
1695	ENSAIOS CLÍNICOS - Inclusão de Centro para Pesquisa Clínica - Produtos para Saúde (até 6 meses).	4499

Código	Descrição	Fator Gerador
1696	ENSAIOS CLÍNICOS - Inclusão de Centro para Pesquisa Clínica de ORPC´s - Medicamentos (após 6 meses).	4685
1651	ENSAIOS CLÍNICOS - Inclusão de Centro para Pesquisa Clínica de ORPC´s - Medicamentos (até 6 meses).	4499
1704	ENSAIOS CLÍNICOS - Inclusão de Centro para Pesquisa Clínica de ORPC´s - Produtos Para Saúde(após 6 meses).	4685
1682	ENSAIOS CLÍNICOS - Inclusão de Centro para Pesquisa Clínica de ORPC´s - Produtos para Saúde (até 6 meses)	4499
10469	ENSAIOS CLÍNICOS - Inclusão de Pacientes em Programas de Acesso Expandido	0000
10062	ENSAIOS CLÍNICOS - Inclusão de centro de pesquisa clínica - Medicamentos - RDC 39/2008	4685
10043	ENSAIOS CLÍNICOS - Inclusão de centro de pesquisa clínica - Produtos para Saúde - RDC 39/2008	4685
10058	ENSAIOS CLÍNICOS - Inclusão de centro de pesquisa clínica segundo o art.3º, § 1º da RDC 39/2008	4499
10044	ENSAIOS CLÍNICOS - Notificação de Centro de pesquisa clínica - RDC 39/2008	4499
10055	ENSAIOS CLÍNICOS - Notificação de alteração de lote de produtos a serem importados para pesquisa	4499
10057	ENSAIOS CLÍNICOS - Notificação de alteração do prazo de validade dos produtos utilizados na pesquisa clínica	4499
10052	ENSAIOS CLÍNICOS - Notificação de alteração/troca de centro de pesquisa no estudo (até 6 meses)	4499
10045	ENSAIOS CLÍNICOS - Notificação de centro de pesquisa clínica segundo o art. 3º, § 1º da RDC 39/2008	4499
10046	ENSAIOS CLÍNICOS - Notificação de destruição dos produtos em investigação	4499
10047	ENSAIOS CLÍNICOS - Notificação de devolução dos produtos em investigação à origem	4499
10049	ENSAIOS CLÍNICOS - Notificação de extensão de estudo (Petição Secundária)	4499
10056	ENSAIOS CLÍNICOS - Notificação de fabricação de lotes especiais destinados exclusivamente para pesquisa clínica	4499
10054	ENSAIOS CLÍNICOS - Notificação de fusão, incorporação e/ou cisão de empresas patrocinadoras de pesquisas clínicas	0000
550	ENSAIOS CLÍNICOS - Notificação em Pesquisa Clínica - Fase IV/Observacional vinculável ao DDCM	4499
551	ENSAIOS CLÍNICOS - Notificação em Pesquisa Clínica – Classe 2 (Pesquisas clínicas envolvendo Produtos para Saúde - dispositivos médicos que se enquadram nas classes I e II da RDC 185/2001) - RDC 39/2008	4499
1371	ENSAIOS CLÍNICOS - Reconstituição de documentação	4499
1379	ENSAIOS CLÍNICOS - Recurso Administrativo	4499

Código	Descrição	Fator Gerador
1355	ENSAIOS CLÍNICOS - Segunda Via de Documento expedido pela ANVISA. (Este assunto não deve ser utilizado para a obtenção de cópia reprográfica).	4162
1362	ENSAIOS CLÍNICOS - Solicitação de Correção de Dados na Base	0000
10823	ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração de Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico	0000
10822	ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração do Formulário de Petição de DDCM	0000
10477	ENSAIOS CLÍNICOS – Anuência em Processo de Pesquisa Clínica de ORPC's – Fitoterápicos	4685
10483	ENSAIOS CLÍNICOS – Anuência em Processo de Pesquisa Clínica de ORPC's – Medicamentos Sintéticos	4685
10478	ENSAIOS CLÍNICOS – Anuência em Processo de Pesquisa Clínica de ORPC's – Produtos Biológicos	4685
10774	ENSAIOS CLÍNICOS – Anuência em Processo de Pesquisa Clínica de ORPC's – Radiofármacos	4685
10476	ENSAIOS CLÍNICOS – Anuência em Processo de Pesquisa Clínica – Fitoterápicos	4685
10482	ENSAIOS CLÍNICOS – Anuência em Processo de Pesquisa Clínica – Medicamentos Sintéticos	4685
10479	ENSAIOS CLÍNICOS – Anuência em Processo de Pesquisa Clínica – Produtos Biológicos	4685
10773	ENSAIOS CLÍNICOS – Anuência em Processo de Pesquisa Clínica – Radiofármacos	4685
10821	ENSAIOS CLÍNICOS – Atualização de Brochura do Investigador	0000
10826	ENSAIOS CLÍNICOS – Cancelamento de DDCM a pedido	0000
10827	ENSAIOS CLÍNICOS – Cancelamento de DDCM devido a transferência global de responsabilidade pelo Patrocinador Responsável	0000
1393	ENSAIOS CLÍNICOS – Cancelamento de Estudo a pedido	0000
10767	ENSAIOS CLÍNICOS – Cancelamento de Protocolo de Ensaio Clínico a pedido	0000
10053	ENSAIOS CLÍNICOS – Cancelamento de Protocolo de Ensaio Clínico devido a transferência global de responsabilidade	0000
10824	ENSAIOS CLÍNICOS – Emenda Substancial a Protocolo Clínico	4685
1386	ENSAIOS CLÍNICOS – Licenciamento de Importação	5410
10820	ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DDCM – Alteração que potencialmente gera impacto na qualidade ou segurança do produto sob investigação	4685
10819	ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DDCM – Exclusão de Protocolo de Ensaio Clínico	0000
10818	ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DDCM – Inclusão de protocolo de Ensaio Clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento	4685

Código	Descrição	Fator Gerador
10480	ENSAIOS CLÍNICOS – Notificação de Início de Ensaio Clínico no Brasil	0000
10481	ENSAIOS CLÍNICOS – Notificação de Término de Ensaio Clínico no Brasil	0000
1390	ENSAIOS CLÍNICOS – Notificação de alteração do Investigador principal do estudo	4499
1388	ENSAIOS CLÍNICOS – Notificação de alteração no número de sujeitos no estudo	4499
1387	ENSAIOS CLÍNICOS – Notificação de alteração no quantitativo previsto de medicamentos e produtos a importar	4499
1395	ENSAIOS CLÍNICOS – Notificação de emenda ao Protocolo Clínico de Pesquisa	4499
1394	ENSAIOS CLÍNICOS – Notificação de exclusão de Centro de pesquisa	4499
1389	ENSAIOS CLÍNICOS – Notificação de novo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	4499
1396	ENSAIOS CLÍNICOS – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	4499
1397	ENSAIOS CLÍNICOS – Parecer da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)	4499
10829	ENSAIOS CLÍNICOS – Reativação de DDCM suspenso	4510
10831	ENSAIOS CLÍNICOS – Reativação de Protocolo de Ensaio Clínico suspenso	4510
1391	ENSAIOS CLÍNICOS – Relatório Anual de Acompanhamento de Protocolo de Ensaio Clínico	0000
10825	ENSAIOS CLÍNICOS – Relatório de Atualização de Segurança do Desenvolvimento do Medicamento Experimental	0000
10828	ENSAIOS CLÍNICOS – Suspensão temporária de DDCM	0000
10830	ENSAIOS CLÍNICOS – Suspensão temporária de Protocolo de Ensaio Clínico	0000
1392	ENSAIOS CLÍNICOS – Relatório Final de Acompanhamento de Protocolo de Ensaio Clínico	0000

4.2. **Discussão de Resultados**

A elaboração de um manual com este tema é, do ponto de vista acadêmico, desafiadora, uma vez que a literatura nacional disponível sobre o tema é bastante fragmentada. Grande parte das referências bibliográficas do assunto em estudo – Ensaio Clínico – incluem diferentes Resoluções do Conselho Nacional de Saúde (CNS) ou da ANVISA, o Documento das Américas e outras legislações relacionadas. Estas legislações constituem o arcabouço legal para realização de um Ensaio Clínico no Brasil e, muitas vezes, o Investigador-Patrocinador não sabe da existência de todas elas e, quando sabe, não é simples localizá-las e identificar, efetivamente, quais estão vigentes ou não. Além disso, algumas Resoluções podem conter artigos que não esclarecem completamente como um procedimento deve ser realizado, gerando um ambiente de insegurança para o Investigador-Patrocinador. Em geral, quando ocorre este tipo de situação, é importante a troca de experiências com outros grupos de pesquisa, o comparecimento em eventos e congressos que falem sobre o tema, até mesmo para esclarecer as dúvidas diretamente com o CNS e/ou a ANVISA.

Pode-se exemplificar uma situação deste tipo com a nova RDC 09/15 da ANVISA, que substituiu a RDC 39/08. A nova legislação trata de procedimentos e requisitos para realização de Ensaio Clínico com medicamentos a serem aprovados pela ANVISA. No entanto, fica claro que o escopo da nova RDC é para ensaios clínicos com medicamentos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro. Ocorre que alguns Ensaio Clínico desenvolvidos por Investigadores-Patrocinadores no Brasil não objetivam o registro de uma nova medicação, nem mesmo a alteração do registro de uma medicação já comercializada no país. Nestes casos, segundo a ANVISA, para ser realizado no país o Ensaio Clínico não precisaria de uma anuência da agência, apenas a aprovação do Sistema CEP/CONEP já seria suficiente. Se a medicação que será utilizada no Ensaio Clínico for comprada no Brasil não haverá nenhum problema, mas, e se o medicamento precisar ser importado? Como importar uma medicação sem registro e sem licença de importação por parte da ANVISA? Estas perguntas ainda estão sem resposta, deixando estes

Investigadores-Patrocinadores sem qualquer orientação sobre como submeter seus projetos.

Além das buscas bibliográficas relacionadas às legislações em vigor, foi realizado também um levantamento na literatura para verificar as experiências e lições aprendidas por investigadores que se dispõem a atuar como “Investigadores-Patrocinadores”, porém, só foram encontradas referências e artigos relatando as experiências internacionais. Na literatura encontrada, foram relatadas áreas onde estes “Investigadores-Patrocinadores” encontraram os maiores desafios na condução dos Ensaio Clínicos foram: Planejamento Financeiro adequado; Infraestrutura para conduzir o Ensaio Clínic e uma equipe capacitada que seja capaz de superar os desafios logísticos, clínicos, regulatórios, legais e éticos para que seja possível a condução de um Ensaio Clínic (CHI, 2013). Destacou-se, ainda, a importância de se realizar este tipo de Ensaio Clínic independente da indústria farmacêutica, pois se torna possível driblar certos conflitos de interesse e garantir uma abordagem estritamente científica, já que, em geral nestes casos, o conhecimento se sobrepõe aos interesses comerciais. E defendeu-se que os ensaios conduzidos por “Investigadores-Patrocinadores”, quando realizados segundo as Boas Práticas Clínicas, devem ser considerados “padrão-ouro” para o estabelecimento de achados científicos na prática clínica (SCHNITZBAUER et al., 2011).

Como não foi localizado nenhum relato na literatura sobre a experiência de “Investigadores-Patrocinadores” brasileiros na condução deste tipo de pesquisa, entrevistas foram realizadas com uma pequena amostragem de “Investigadores-Patrocinadores” (apenas três participantes) com experiência na condução de Ensaio Clínicos deste tipo no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz, no período de setembro de 2014 a março de 2015. O roteiro destas entrevistas está disponível no Anexo A do trabalho. É importante destacar que as entrevistas foram escolhidas como metodologia de coleta destes dados, uma vez que desta forma seria possível coletar as impressões de cada pesquisador de maneira mais livre e espontânea possível. Nestas entrevistas não foram empregados questionários estruturados, pois o objetivo não era quantificar resultados, mas sim coletar informações e contribuições para que o Manual abordasse os aspectos mais relevantes para o público-alvo ao qual ele se destina, que são os “investigadores-patrocinadores”.

Através destas entrevistas, foi possível coletar as informações, experiências e lições aprendidas dos “Investigadores-Patrocinadores” brasileiros, e suas impressões sobre os gargalos administrativos que podem atrasar ou até mesmo inviabilizar a condução de um Ensaio Clínico, tais como: tempo e valor do financiamento, capacitação de recursos humanos, tempo para obter as aprovações éticas e regulatórias.

Ao se propor em realizar um Ensaio Clínico, principalmente se o projeto for financiado por algum edital de agência de fomento, o Investigador-Patrocinador deve fazer um planejamento criterioso de todas as etapas que serão necessárias antes de iniciar o recrutamento dos participantes propriamente dito. Uma das principais críticas dos Investigadores-Patrocinadores entrevistados foi que a maioria dos editais das agências de fomento não são devidamente desenhados em termos de custo (valor baixo de financiamento) e prazo (pouco tempo de financiamento) para a realização dos Ensaio Clínicos. Diferentemente de projetos de pesquisa básica, Ensaio Clínicos, em geral, são projetos mais longos, complexos e que deveriam ter editais mais customizados para suas particularidades. Segundo os Investigadores-Patrocinadores entrevistados, é muito comum que o financiamento do estudo seja liberado e a aprovação do sistema CEP/CONEP demore a ser emitida, havendo casos, ainda, em que o tempo de financiamento do projeto termina e a aprovação ética e regulatória do Ensaio Clínico ainda não foi obtida. Esta é uma questão fundamental e por isso, é lamentável que estes aspectos sejam, muitas vezes, esquecidos nas discussões em torno do que é necessário para realizar este tipo de pesquisa (LANG et al., 2011). Por isso, a importância do manual como instrumento de consulta para que estes aspectos sejam lembrados, discutidos e levados em consideração no momento do planejamento do projeto.

A escolha dos capítulos do manual foi realizada com base nos principais processos envolvidos no ciclo de vida de um projeto: Início; Planejamento; Execução; Monitoramento e Controle e Encerramento. Foi feito este paralelo com a nomenclatura utilizada em gerenciamento de projetos para tentar familiarizar o Investigador-Patrocinador com esta metodologia tão utilizada na condução de projetos, principalmente os de alta complexidade, como é o caso dos Ensaio Clínicos. Traçando-se uma linha do tempo entre o início e o fim do

projeto, torna-se mais fácil listar os processos e as atividades envolvidas em cada etapa. Com isso, acredita-se que os principais aspectos para condução de um Ensaio Clínico tenham sido abordados.

Cada capítulo do manual apresenta um fluxo de atividades que foi elaborado com base na descrição de como o processo deve ser realizado de acordo com a literatura e em quem momento do Ensaio Clínico. Por isso, todos os fluxos e todos os capítulos foram divididos em três partes: Antes do Ensaio Clínico, Durante a Condução do Ensaio Clínico e Após o Término do Ensaio Clínico. Os fluxos foram elaborados com base na literatura e na observação das atividades do dia-a-dia de um centro de pesquisa que conduz diversos Ensaios Clínicos com este perfil. Inicialmente, a ferramenta escolhida para modelagem dos processos havia sido o MS Visio, um *software* da empresa *Microsoft* muito intuitivo na elaboração dos modelos. Porém, não havia licenças suficientes disponíveis para que o programa pudesse ser utilizado, com isso, durante o desenvolvimento do trabalho optou-se por utilizar outra ferramenta, o programa Bizagi, que se mostrou uma excelente escolha, pois além de ser um programa de uso livre, esta já é utilizada como padrão de modelagem por diversas instituições públicas federais, tais como, Tribunais de Justiça, universidades e até mesmo o Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos.

Uma vez que o fluxo foi construído, passou-se a um processo contínuo de verificação e validação. A verificação foi realizada para garantir que nenhum erro de representação foi cometido (legendas, ícones, etc.). A validação foi realizada para avaliar que os fluxos construídos representam fielmente a realidade de cada processo. A validação foi realizada por integrantes da Plataforma de Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz, composta por especialistas em diferentes áreas do conhecimento referentes à condução de Ensaios Clínicos, tais como coordenadores de pesquisas clínicas com expertise em bioética e assuntos regulatórios e um especialista em gerenciamento financeiro e de contratos, e por integrantes do Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e AIDS do mesmo Instituto com experiência na condução e gerenciamento de Ensaios Clínicos (como Pesquisadores), assuntos regulatórios, gerenciamento de dados, monitoria de Ensaios Clínicos e gerenciamento de Farmácia de Ensaios Clínicos. A validação do processo foi realizada através da apresentação do(s) fluxo(s)

para o especialista da área relacionada ao capítulo em discussão e verificação se cada atividade relacionada ao processo do capítulo estava sendo representada adequadamente. Esta discussão, em geral, resultava em um melhoramento do fluxo para que este pudesse ser mais bem entendido pelo público-alvo e representar exatamente como o processo era realizado na prática. Esta foi a etapa mais difícil do mapeamento, pois em geral existem três versões do processo: o que se pensa que ocorre, o que realmente ocorre, e o processo que deveria ocorrer. No entanto, em um mapeamento de atividades é importante se concentrar no que realmente ocorre no processo, para só depois sugerir melhorias, o que exige acompanhamento de todos os fluxos, pelo menos em intervalos de 1 ano.

A finalidade do manual é servir como fonte de consulta para que “Investigadores-Patrocinadores” possam utilizá-lo no dia-a-dia e sejam capazes de realizar suas atividades de acordo com as Boas Práticas Clínicas. Adicionalmente, além dos fluxos, cada capítulo possui uma descrição de como o processo deve ser realizado, quais documentos devem ser providenciados, qual o referencial regulatório utilizado e, além disso, em alguns capítulos há ainda a disponibilização de ferramentas que podem servir como modelo para serem adaptadas a cada tipo de Ensaio Clínico.

O manual deve ser um documento vivo, dinâmico, e, a partir do momento que ele começar a ser utilizado, novas necessidades poderão ser identificadas. Com isso, novos capítulos podem ser necessários e alguns capítulos podem ser tornar obsoletos. Isto pode ocorrer também em caso de mudanças na legislação, que podem ser alteradas a qualquer momento. Caberá a autora coletar os *feedbacks* recebidos pela utilização do manual e monitorar a publicação de quaisquer legislações que possam impactar no conteúdo do documento. Em caso de mudanças, a menos que seja uma drástica alteração na legislação, estas deverão ser realizadas anualmente, se necessárias, assim como as revalidações dos processos.

5. CONCLUSÃO

Durante a realização deste trabalho, os seguintes objetivos específicos foram alcançados para que o objetivo geral fosse atingido:

- Foi possível identificar as responsabilidades, através desta pesquisa e análise documental e pôde-se, efetivamente, listar todas as responsabilidades relacionadas a um Investigador e a um Patrocinador na condução de um Ensaio Clínico, auxiliando na elaboração de capítulos que muito provavelmente não estariam presentes, caso esta etapa não tivesse sido feita;
- Quanto ao mapeamento das atividades nos processos envolvidos antes do início, durante a condução e após o término do Ensaio Clínico foi realizado utilizando inicialmente os principais dados da pesquisa e análise documental e das necessidades identificadas através de entrevistas com três “Investigadores-patrocinadores”. Em seguida, foram realizadas as validações de cada processo mapeado e, então a elaboração dos capítulos do manual, alcançando assim, o objetivo principal do trabalho.

A principal contribuição deste trabalho foi fornecer um manual básico para que qualquer “Investigador-Patrocinador” pudesse ser capaz de cumprir com os requisitos mínimos exigidos pelos guias de boas práticas clínicas para a condução de um Ensaio Clínico. O manual se propõe a ser prático, visual e de fácil compreensão, com as referências totalmente disponíveis e acessíveis. Além disso, o manual também contribui para a discussão da gestão de processos no ambiente dos Ensaio Clínicos, onde esta abordagem é pouco utilizada. A divulgação do manual e sua posterior utilização pode levar à criação de uma massa crítica que contribuiria enormemente para uma discussão da gestão de processos e suas ferramentas no âmbito das ciências da saúde.

5.1. Sugestões para trabalhos futuros

O próximo passo na condução deste trabalho é disponibilizar o manual em diferentes mídias, impresso e/ou em um sítio da internet, incluindo as ferramentas presentes nos anexos, para que ele possa ser acessado e utilizado no dia-a-dia por “Investigadores-Patrocinadores”. O *feedback* de

“Investigadores-Patrocinadores” que venham a usá-lo será de extrema importância para que o manual seja continuamente aprimorado. Pretende-se ainda, de forma também continuada, aumentar e diversificar a amostragem de “Investigadores-Patrocinadores” entrevistados, incluindo pesquisadores de instituições diferentes, para também nos valermos desses relatos para o aprimoramento do manual.

REFERÊNCIAS

ANVISA. GUIA PARA A CONDUÇÃO DE ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE TOXICOLOGIA E SEGURANÇA FARMACOLÓGICA NECESSÁRIOS AO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS, 2013a.

ANVISA. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Pesquisa+clinica>>. Acesso em: 9 out. 2013b.

ANVISA. 9. RESOLUÇÃO -RDC N° 9, DE 20 DE FEVEREIRO DE 2015. . 20 fev. 2015.

BARBARÁ, S. Gestão por Processos: Fundamentos, Técnicas e Modelos de Implementação. Rio de Janeiro: Qualitymark, 2006.

BARBOZA, F. PROPOSTA DE SISTEMA DE MEDIÇÃO ORGANIZACIONAL PARA UMA COORDENAÇÃO DE MODELAGEM DE PROCESSOS. Niterói: Universidade Federal Fluminense, 2011.

BUSS, P. M.; CARVALHEIRO, J. DA R.; CASAS, C. P. R. Medicamentos no Brasil - Inovação e Sucesso. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2008.

CARRARA, A. R.; PESSÔA, M. S. DE P. APLICAÇÃO DE TÉCNICAS DE GESTÃO POR PROCESSOS (BPM) EM UMA PRAÇA DE ATENDIMENTO AO CIDADÃO Engenharia de Produção e o Desenvolvimento Sustentável: Integrando Tecnologia e Gestão. Anais... In: XXIX ENCONTRO NACIONAL DE ENGENHARIA DE PRODUÇÃO. Salvador, BA, Brasil: 6 out. 2009

CHI, K. R. Clinical research: Conducting a trial. Nature, v. 493, n. 7433, p. 565–567, 24 jan. 2013.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. 251. RESOLUÇÃO N° 251, DE 07 DE AGOSTO DE 1997. . 7 ago. 1997.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. 304. RESOLUÇÃO N° 304 DE 09 DE AGOSTO DE 2000. . 9 ago. 2000.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. RESOLUÇÃO No 340, DE 8 DE JULHO DE 2004. . 8 jul. 2004.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. RESOLUÇÃO No , 346, DE 13 DE JANEIRO DE 2005. . 13 jan. 2005.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. RESOLUÇÃO CNS N° 441, DE 12 DE MAIO DE 2011. . 12 maio 2011.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. 466. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. . 12 dez. 2012.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Norma Operacional N°001/2013. . 12 set. 2013.

COSTA, E. P.; POLITANO, P. R. MODELAGEM E MAPEAMENTO: TÉCNICAS IMPRESCINDÍVEIS NA GESTÃO DE PROCESSOS DE NEGÓCIOSA integração de cadeias produtivas com a abordagem da manufatura sustentável. Anais... In: XXVIII ENCONTRO NACIONAL DE ENGENHARIA DE PRODUÇÃO. Rio de Janeiro: 16 out. 2008. Acesso em: 26 set. 2013

DECIT. Fortalecendo a pesquisa clínica no Brasil: a importância de registrar os ensaios clínicos. Revista de Saúde Pública, v. 45, n. 2, p. 436–439, abr. 2011.

GOMES, R. et al. Ensaio clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios - BNDES. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Institucional/Publicacoes/Consulta_Expressa/Tipo/BNDES_Setorial/201209_02.html>. Acesso em: 6 ago. 2013.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. Estudos Avançados, v. 24, n. 70, p. 81–98, 2010.

INTERFARMA. Guia 2014 Interfarma. São Paulo, SP - Brasil: Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa - Interfarma, 2014. Disponível em: <<http://www.interfarma.org.br/uploads/biblioteca/33-guia-interfarma-site.pdf>>.

INTERFARMA; BIOMINAS. Guia prático para inovação farmacêutica. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.interfarma.org.br/biblioteca.php?publicacao=&categoria=G>>.

JOINT RESEARCH CENTRE - DIRECTORATE GENERAL FOR RESEARCH AND INNOVATION. Monitoring Industrial Research: The 2011 EU Industrial R&D Investment Scoreboard. Sevilha, Espanha: European Commission Joint Research Centre, 2011.

KIPPER, D. J. Breve história da ética em pesquisa. Revista da AMRIGS, v. 54, n. 2, p. 224–228, abr. 2010.

LANG, T. et al. The challenges and opportunities of conducting a clinical trial in a low resource setting: The case of the Cameroon mobile phone SMS (CAMPS) trial, an investigator initiated trial. Trials, v. 12, p. 145, 9 jun. 2011.

MALAVOLTA, E. A. et al. Randomized controlled clinical trials in orthopedics: difficulties and limitations. Revista Brasileira de Ortopedia, v. 46, n. 4, p. 452–459, 2011.

MEDINA, F. A Importância da Análise de Processos para uma Organização. Rio de Janeiro, 2013. 37 slides, color.

MENDONÇA, M. A política de inovação no Brasil e seus impactos sobre as estratégias de desenvolvimento tecnológico empresarial. Revista T&C Amazônia, ano VI, n. 13, p. 29, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Diretrizes Operacionais para o Estabelecimento e o Funcionamento de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança, 2008.

NISHIOKA, S. DE A.; SÁ, P. F. G. DE. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 52, n. 1, p. 60–62, fev. 2006.

OLIVEIRA, G. G. DE. *Ensaio Clínicos: Princípios e Prática*. 1a. ed. Brasília: Anvisa, 2006.

PAIM, R. et al. *Gestão de Processos: Pensar, Agir e Aprender*. Porto Alegre: Rafael Paim, 2009.

PHRMA. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2014 Biopharmaceutical Research Industry Profile. Washington, DC, EUA: [s.n.]. Disponível em:
<<http://phrma.org/sites/default/files/pdf/PhRMA%20Profile%202013.pdf>>.

PMI. Um guia do conjunto de conhecimentos em gerenciamento de projetos (Guia PMBOK). 3. ed. Pensilvânia, EUA: [s.n.].

PMI. Um guia do conjunto de conhecimentos em gerenciamento de projetos (Guia PMBOK). 4. ed. Pensilvânia, EUA: [s.n.].

PMI. Um guia do conjunto de conhecimentos em gerenciamento de projetos (Guia PMBOK). 5. ed. Pensilvânia, EUA: [s.n.].

QUENTAL, C.; FILHO, S. S. Ensaio clínico: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. *Rev Bras Epidemiol*, v. 9(4), p. 408–424, 2006.

SANTOS, R. P. C. *As Tarefas para Gestão de Processos*. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, 2007.

SBPPC. Seguros e Contratos em Pesquisa Clínica. In: *SEGUROS E CONTRATOS EM PESQUISA CLÍNICA*. São Paulo, SP - Brasil: 4 out. 2013

SCHNITZBAUER, A. A. et al. Challenges in the organization of investigator initiated trials: in transplantation medicine. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, v. 82, n. 3, p. 249–254, mar. 2011.

SENNES, R. *INOVAÇÃO NO BRASIL*. jun. 2009.

Sindusfarma - Indicadores Econômicos. Disponível em:
<<http://sindusfarmacomunica.org.br/indicadores-economicos/>>. Acesso em: 25 set. 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA HOSPITALAR. *Padrões Mínimos para Farmácia Hospitalar*, 2007.

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, jan. 2008.

VARGAS, R. V. *Gerenciamento de Projetos: estabelecendo diferenciais competitivos*. 6. ed. Rio de Janeiro: Brasport, 2005.

Anexo A - Ficha de pesquisa (Roteiro de Entrevista com “Investigadores-Patrocinadores”)

- Você já conduziu algum Ensaio Clínico financiado por agências de fomento?

- Quantos ensaios clínicos?

- Quais foram os maiores desafios e dificuldades encontradas na condução destes ensaios clínicos?

- Como foram manejados os seguintes aspectos:

- Gestão dos medicamentos (produto sob investigação)

- Gestão do material biológico

- Monitoria

- Disponibilização do produto sob investigação e do placebo (se aplicável)