



PESQUISA CLÍNICA E UTILIZAÇÃO DE DROGAS EXPERIMENTAIS NA ASSISTÊNCIA

Projeto Educação continuada dos Comitês de Ética em Pesquisa - EDUCA CEPs

Módulo:

PESQUISA CLÍNICA E UTILIZAÇÃO DE DROGAS EXPERIMENTAIS NA ASSISTÊNCIA

Carga Horária:

2 horas

Público Alvo:

Coordenadores, membros, funcionários administrativos dos CEPs e demais usuários do Sistema CEP/Conep.

A524p Amorin, Bruna
Pesquisa clínica e utilização de drogas experimentais na assistência / Bruna Amorin ; Coordenação de produção: Elisângela Valente dos Reis ; Coordenação geral: Lisiane Silveira Zavalhia et al. – Porto Alegre: Associação Hospitalar Moinhos de Vento, 2024.
58 p. ; il. (Projeto Educação continuada dos Comitês de Ética em Pesquisa - EDUCA CEPs).

ISBN: 978-65-85454-52-0 (ebook)

1. Bioética. 2. Ética. 3. Projetos. 4. Pesquisa. I. Título.

CDU 174

Elaboração: Biblioteca da Faculdade de Ciências da Saúde Moinhos de Vento
Bibliotecária Responsável: Giana Lagranha de Souza - CRB10/2213

APRESENTAÇÃO DO MÓDULO

Olá!

Seja bem-vindo(a) ao módulo “**Pesquisa clínica e utilização de drogas experimentais na assistência**” do Projeto “**Educação continuada dos Comitês de Ética em Pesquisa**”. Neste módulo, você vai conhecer as etapas que envolvem a condução de projetos de pesquisa clínica e utilização de drogas experimentais na assistência, desde a concepção do projeto com a descrição das fases dos estudos, aspectos éticos, metodológicos e regulatórios, entre outros assuntos relevantes à área.

Assista ao vídeo de apresentação do módulo.

Receba as nossas boas-vindas!

Clique na imagem abaixo para assistir ao vídeo.



Ou acesse pelo link:

<https://youtu.be/8QLif1GqQQ>

PLANO DE ENSINO

<p>Módulo: Pesquisa clínica e utilização de drogas experimentais na assistência</p> <p>Projeto: Educação Continuada dos Comitês de Ética em Pesquisa</p>	<p>Modalidade/tipo: EAD autoinstrucional</p> <p>Carga Horária: 2 horas</p>
<p>Ementa</p>	
<p>Este módulo apresenta a definição e a importância da pesquisa clínica, as etapas e as fases de desenvolvimento, os métodos epidemiológicos, o monitoramento do participante de pesquisa e as questões relacionadas à garantia e ao financiamento da pesquisa, bem como os aspectos éticos envolvidos nos estudos que utilizam drogas experimentais na assistência.</p>	
<p>Objetivo geral</p>	
<p>Compreender a importância da pesquisa clínica e os aspectos éticos, metodológicos e regulatórios.</p>	
<p>Objetivos específicos</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Entender as etapas de desenvolvimento e diferentes fases da pesquisa clínica; • Identificar os métodos epidemiológicos e desenhos de estudos; • Monitoramento dos participantes; • Conhecer as questões de garantia e financiamento de pesquisas; • Compreender os aspectos éticos, regulatórios e metodológicos no uso de drogas experimentais em situações assistenciais. 	

PLANO DE ENSINO

Procedimentos didáticos

O módulo é autoinstrucional e foi estruturado para que você percorra as unidades e construa seu conhecimento de forma autônoma.

Os conteúdos estão organizados em unidades, de forma estratégica, e cada uma delas representa uma etapa de estudo. Assim, espera-se que esta apresentação auxilie o seu aprendizado e facilite a sua organização.

Entre os recursos disponíveis, destacamos:

- **Vídeos:** o módulo possui vídeos produzidos com o intuito de exemplificar os tópicos do conteúdo;
- **Fluxogramas e infográficos:** os fluxogramas foram utilizados para simplificação de processo e exemplificação de prazos, e os infográficos sintetizam etapas e demonstram o seu encadeamento lógico;
- **Material educativo (conteúdo complementar):** disponibilizamos materiais educativos para *download*, como artigos e resoluções.

Tópicos abordados

Unidade 1 - Pesquisa Clínica

- Conceitos básicos e considerações gerais
- Aspectos metodológicos
- Aspectos operacionais

Unidade 2 - Drogas experimentais na assistência

- Aspectos éticos e regulatórios

Unidade 3 - Aspectos éticos e regulatórios

- Importância e normativas específicas
- Sistema regulatório

SUMÁRIO

Este é um arquivo PDF navegável. Sempre que desejar retornar para o índice, clique no botão situado no rodapé a esquerda da tela. No sumário, clique no capítulo desejado para ser direcionado diretamente ao destino.

UNIDADE 1 - PESQUISA CLÍNICA.....	7
1.1 Conceitos básicos e considerações gerais.....	7
1.2 Aspectos metodológicos.....	23
1.3 Aspectos operacionais.....	28
UNIDADE 2 - DROGAS EXPERIMENTAIS NA ASSISTÊNCIA.....	33
2.1 Aspectos éticos e regulatórios.....	33
UNIDADE 3 - ASPECTOS ÉTICOS E REGULATÓRIOS.....	41
3.1 Importância e normativas específicas.....	41
3.2 Sistema regulatório.....	46
BIBLIOGRAFIA.....	50
CRÉDITOS.....	55
ANEXOS.....	56

UNIDADE 1 - PESQUISA CLÍNICA

1.1 Conceitos básicos e considerações gerais

Nesta unidade iremos apresentar os conceitos básicos, as considerações gerais, as etapas de desenvolvimento e diferentes fases da pesquisa clínica.

1.1.1 Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos

Todo estudo que envolve o ser humano, de forma direta ou indireta, individual ou coletivamente, incluindo o manejo de informações ou materiais, precisa de diretrizes bioéticas para que o participante da pesquisa clínica seja protegido. A Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos aborda as questões éticas relacionadas à medicina, às ciências da vida e às tecnologias associadas quando aplicadas aos seres humanos, considerando suas dimensões sociais, legais e ambientais.

Em abril e em junho de 2005, foram realizadas em Paris, França, na sede da Organização das Nações Unidas para a Educação, Ciência e Cultura - UNESCO, a primeira e a segunda Reunião dos Peritos Governamentais de diferentes países para definir o texto final da futura **Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos (DUBDH)**.

Noventa países compuseram as reuniões, que expuseram posições distintas, de modo que as nações desenvolvidas que participaram se mostraram a favor de um documento que restringisse a bioética aos tópicos **biomédico** e **biotecnológico**. O **Brasil** teve papel decisivo e importante na ampliação do texto para os **campos sanitário, social e ambiental**. Após o apoio das demais delegações latino-americanas presentes, secundadas pelos países africanos e pela Índia, o conteúdo final da Declaração pode ser considerado um grande avanço para as nações em desenvolvimento.

Assista no vídeo abaixo, às informações necessárias sobre a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos:

Clique na imagem abaixo para assistir ao vídeo.



Ou acesse pelo link:

<https://youtu.be/kRbl-qakZX0>

Abaixo descrevemos alguns termos e seus respectivos conceitos relacionados ao tópico de estudo:

Benefício e Dano

BENEFÍCIO: proveito direto ou indireto, imediato ou posterior, auferido pelo participante e/ou sua comunidade em decorrência de sua participação na pesquisa (Resolução CNS nº 466/2012).

DANO associado ou decorrente da pesquisa: agravo imediato ou posterior, direto ou indireto, ao indivíduo ou à coletividade, decorrente da pesquisa (Resolução CNS nº 466/2012).

- De acordo com a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos: “Os BENEFÍCIOS diretos e indiretos a pacientes, participantes da pesquisa e outros indivíduos afetados devem ser MAXIMIZADOS e qualquer DANO possível a tais indivíduos deve ser MINIMIZADO, quando se trate da aplicação e do avanço do conhecimento científico, das práticas médicas e tecnologias associadas.”

- Assistência integral deve ser prestada para atender complicações e danos decorrentes, direta ou indiretamente, da pesquisa, e cobertura material para reparação a dano causado pela pesquisa ao participante da pesquisa também deve ser realizada.

- No TCLE, deve haver tópico explicitando possíveis desconfortos ou danos ao participar de determinado estudo e os benefícios diretos e indiretos ao indivíduo.

Uso de placebo

Uma substância sem matérias-primas ativas, feito para ter gosto e aparência idêntica à da droga real a ser estudada.

De acordo com a RDC/ANVISA nº 09/2015, placebo é definido como: formulação sem efeito farmacológico, administrada ao participante do ensaio clínico com a finalidade de mascaramento ou de ser comparador.

- No TCLE e ao aplicá-lo, deve-se esclarecer, quando pertinente, sobre a possibilidade de inclusão do participante em grupo controle ou placebo, explicitando, claramente, o significado dessa possibilidade.

- A Resolução CNS nº 466/2012 tem como diretriz que os estudos devem obedecer a uma metodologia adequada e, caso o uso do placebo seja requerido, esse pedido deve ser justificado no estudo, especialmente em relação a não maleficência aos participantes de pesquisa e quanto a sua necessidade metodológica.

Uso de *Washout*

Período de intervalo entre tratamento, em que o participante de pesquisa não recebe nenhuma intervenção.

Nos estudos com uso de *washout*, o pesquisador deverá apresentar a justificativa para sua utilização em termos de não maleficência e de necessidade metodológica.

Duplo-padrão

Tratamento desigual para pessoas de diferentes países, restringindo as normas em países ricos e liberando a prática em países menos favorecidos, onde os indivíduos participantes da pesquisa são testados.

Populações vulneráveis

A vulnerabilidade pode ser amplamente definida como a incapacidade de proteger os próprios interesses. Existem populações que são consideradas vulneráveis. Essa vulnerabilidade pode ser momentânea, como mulheres grávidas, ou permanente, como deficientes intelectuais, entre outros, como: refugiados, prisioneiros, incapazes, indivíduos de baixa renda, bebês e crianças.

- Possíveis soluções em caso de populações vulneráveis em pesquisa:

- Consentimento livre e esclarecido com maior atenção e explicação aos riscos
- Capacitação (recursos e educação)
- Confidencialidade
- Atenção aos riscos não físicos

1.1.2 Conceito e importância de pesquisa clínica

A humanidade tem se beneficiado de importantes inovações tecnológicas na área da medicina. Esses avanços contribuíram para aprimorar os tratamentos de uma diversidade de doenças que, em épocas remotas, resultavam na morte de grande parte da população ou até mesmo na diminuição da qualidade de vida dos indivíduos. Um exemplo dessas inovações tecnológicas foi o desenvolvimento das vacinas, que promoveram a redução ou até mesmo a erradicação de muitas enfermidades que atingiam a população.

A pesquisa pré-clínica ou experimental envolve testes *in vitro* (em células) ou experimentos *in vivo* (em animais) e ocorre antes de testes em seres humanos começarem. Ela tem como intuito avaliar a segurança e eficácia de um novo composto ou molécula.

Já a pesquisa clínica designa os estudos clínicos realizados através de pesquisas científicas que envolvem seres humanos e têm como objetivo avaliar a segurança e a eficácia de um procedimento ou de um medicamento que está em teste através da coleta de dados, tais como: exames, procedimentos, coleta de sangue e de outros materiais biológicos, entrevistas, entre outras ações.

A pesquisa clínica é o estágio final e o mais duradouro nos estudos relacionados ao desenvolvimento de novos fármacos ou procedimentos, pois, entre os resultados satisfatórios, são verificadas a eficácia e segurança deles nos seres humanos. Portanto, é possível obter informações robustas e seguras sobre um tratamento inovador utilizando exclusivamente os resultados dos estudos clínicos, obtendo, assim, a aprovação junto aos órgãos reguladores.

O crescente número de novos produtos investigacionais e, por conseguinte, o aumento do número de estudos clínicos proporcionam o desenvolvimento das indústrias farmacêuticas nacionais e multinacionais, assim como o desenvolvimento de todos os outros setores necessários para a realização da pesquisa, tais como agências regulatórias, centros/unidades de pesquisa, entre outros.

A execução de estudos multicêntricos permitiu a unificação de regulamentos que foram expressos em diretrizes com padrão internacional de qualidade ética e científica para condução de estudos clínicos, para que a credibilidade e a precisão dos dados e dos resultados obtidos, bem como a proteção do **direito, integridade e confidencialidade dos participantes do estudo**, fossem assegurados. Essas diretrizes são conhecidas como **Boas Práticas Clínicas (BPC ou GCP – do inglês, Good Clinical Practices)**.

As BPC representam um padrão internacional a ser usado pelas agências regulatórias, pesquisadores, empresas e universidades. Os princípios básicos das BPC são:



Em 2016, essas diretrizes foram alteradas, havendo a inclusão de um adendo para incentivar a implementação de abordagens mais eficientes no desenho, condução, supervisão, registro e relatórios de ensaios clínicos, **assegurando a proteção do participante da pesquisa e a confiabilidade** dos resultados dos ensaios.

As pesquisas envolvendo seres humanos podem ser conduzidas com as diretrizes supracitadas, mas devem ser submetidas obrigatoriamente à apreciação de um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

É essencial ressaltar que na Carta Circular nº 285/2018-CONEP/SECNS/MS consta que “o sistema responsável pela análise ética de projetos em pesquisa é regulado por um conjunto de resoluções e normas operacionais, do qual o GCP não faz parte. Assim, entende-se que o Sistema CEP/Conep não é relacionado e nem se submete ao GCP”.

Atenção

O GCP não compõe um arcabouço normativo e não serve como documento de referência para análise ética do Sistema CEP/Conep. É importante destacar também que o GCP incorpora a Declaração de Helsinque, a qual conflita com o marco de regulação de análises éticas do Sistema CEP/Conep adotado no Brasil.

Além disso, é importante salientar que toda a participação em pesquisa é voluntária. Mesmo após a assinatura do TCLE, o participante tem o direito de interromper a sua participação no estudo a qualquer momento e sem qualquer tipo de dano.

A pesquisa clínica conduzida de acordo com as diretrizes de BPC possui grande importância, pois, inicialmente na história, ocorreram diversos eventos em que não havia uma preocupação com o respeito à vida e aos seres humanos, tampouco normas que assegurassem a integridade dos participantes de pesquisa. Dentre esses eventos, podemos citar:

Segunda Guerra Mundial

a exposição dos experimentos nazistas realizados de forma antiética e com consequências graves culminaram na elaboração de diretrizes e normas de conduta para pesquisa com seres humanos e, em 1947, foi criado o **primeiro código relacionado à pesquisa com seres humanos: o Código de Nuremberg**.

Tragédia da talidomida

ocorrida entre as décadas de 50 e 60, que resultou no nascimento de crianças com malformações congênitas. Esse evento foi decorrente do uso de talidomida no período gestacional, pois não se conhecia os efeitos teratogênicos dessa classe de fármaco, uma vez que os estudos de toxicidade em roedores demonstraram que a talidomida era um medicamento de baixo risco de intoxicação e poucos efeitos colaterais e não se realizou nenhum teste de teratogenicidade. Porém, após surgir a “geração talidomida” com malformações congênitas, os testes foram refeitos em coelhos e primatas e, então, foram constatados os reais efeitos do fármaco. Esse fato gerou a elaboração da Emenda Kefauver-Harris (1962), que passou a exigir a comprovação quanto à segurança e à eficácia em seres humanos para qualquer novo medicamento a ser registrado. A partir desse momento, as exigências para desenvolvimento e aplicação de novos fármacos em seres humanos necessitam de ensaios clínicos bem delineados, tais como os estudos controlados randomizados, comprovando eficácia e segurança dos novos medicamentos antes da autorização para uso comercial.

***Sugestão de filme para assistir** que irá auxiliá-lo a compreender mais o conteúdo: **Cobaías**.

Com a criação da **Food and Drug Administration** (FDA) no início do século XX, nos Estados Unidos, e a posterior criação da **European Medicines Agency** (EMA), em 1995, o emprego de normas técnicas e controles sanitários começou a ser utilizado para o registro e comercialização de medicamentos no mundo. Entretanto, nessa época, ainda não havia a obrigatoriedade de demonstrar resultados de eficácia e segurança clínica desses novos fármacos.

O **Conselho Internacional de Harmonização** (ICH – do inglês, *International Council for Harmonisation*) se formou em 1990. Esse conselho foi criado com o objetivo de harmonizar as técnicas dos estudos clínicos para que os resultados obtidos fossem plausíveis aos países que o compunham na ocasião: Estados Unidos, Japão e países da Europa. O ICH possui **quatro** principais **diretrizes direcionadas à condução da pesquisa clínica**:

- ✓ Qualidade;
- ✓ Segurança;
- ✓ Eficácia;
- ✓ Multidisciplinaridade.

Relembrando que, de acordo com a Carta Circular nº 285/2018, o GCP incorpora a Declaração de Helsinque, a qual conflita com o marco de regulação de análises éticas do Sistema CEP/Conep adotado no Brasil.

Saiba mais

Posteriormente, outros países passaram a integrar o ICH e, desde dezembro de 2015, a **Agência Nacional de Vigilância Sanitária** (ANVISA) foi aceita como observadora do ICH, sendo que, em novembro de 2016, passou a ser membro regular. Porém, para se manter nessa condição, a instituição precisa implementar ações exigidas pelo ICH até novembro de 2021. Dentre essas ações, estão incluídas: ações de Farmacovigilância, Pesquisa Clínica, implementação do *Common Technical Document* (CTD) e do vocabulário do dicionário de terminologia médica, MedDRA.

http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/com-o-inicio-da-reforma-do-ich-a/219201

A Conep tem como principal atribuição a análise dos aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos. Como missão, elabora e atualiza diretrizes e normas para a proteção dos participantes de pesquisa e coordena os CEPs das instituições. As propostas de pesquisa, como também a sua efetivação e divulgação de pareceres dos CEPs e da Conep, devem ser realizadas por meio da Plataforma Brasil (<https://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf>).

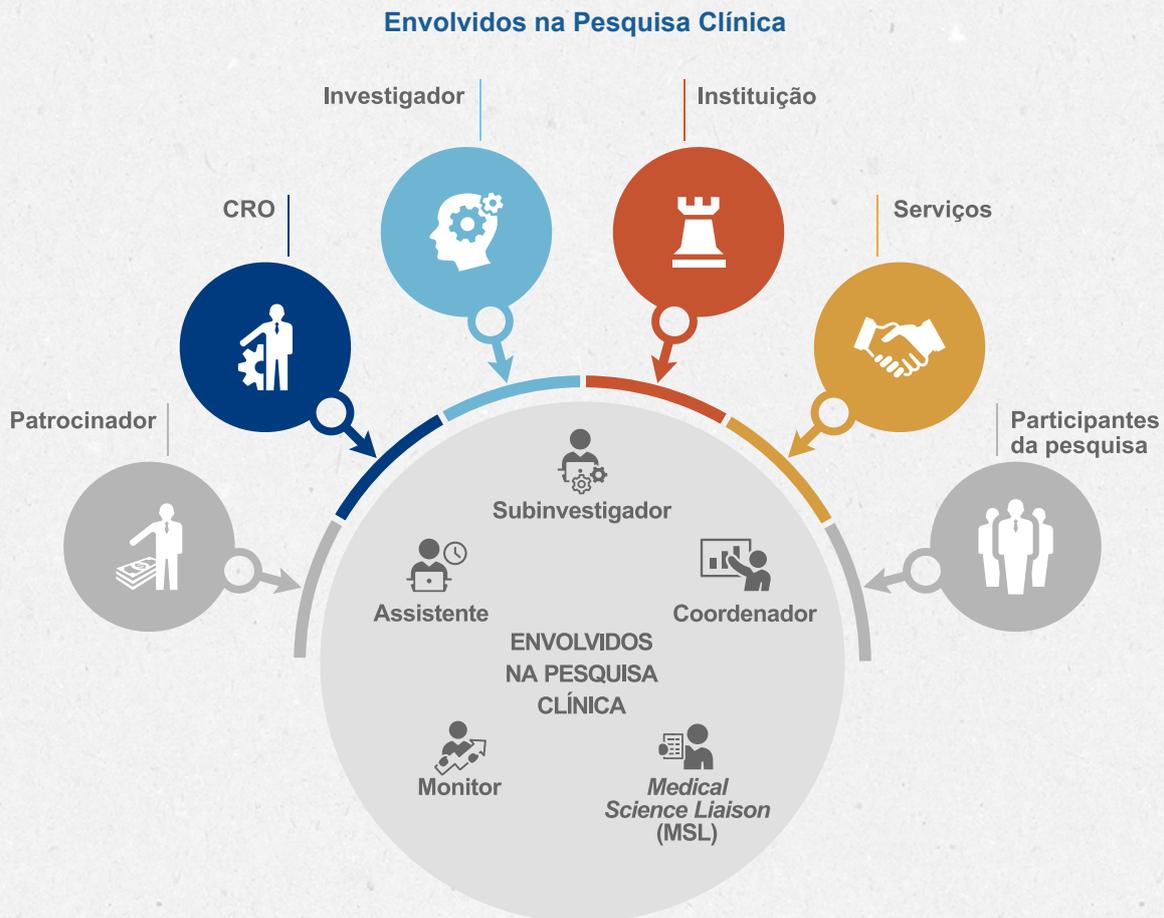
A necessidade de realização de monitoria e auditoria para a condução de um estudo clínico surgiu com a Resolução CNS nº 196/1996 e do Manual Tripartite Harmonizado da ICH, com o intuito de verificar se as normas e diretrizes de BPC (GCP) eram praticadas em pesquisa clínica.

A América Latina constitui um mercado em ampla ascensão na pesquisa clínica e as BPC referidas anteriormente são ideais para conduzir as pesquisas dentro de preceitos éticos e científicos. Contudo, a realidade dos países latino-americanos é diferente da realidade dos países desenvolvidos. Sendo assim, foi elaborado o **Documento das Américas**, acrescentando **quatro itens** nesse documento:

1. Guias operacionais para os CEPs que revisam a pesquisa biomédica;
2. Guias de inspeções de investigador clínico;
3. Questionário de autoavaliação e *checklist* de Comitês de Ética Independentes (CEIs) – (não aplicado no Brasil);
4. Diretrizes operacionais para o consentimento informado.

Os benefícios da pesquisa clínica não se limitam aos resultados clínicos que as inovações trazem à população. **A condução da pesquisa clínica é um processo complexo que envolve diversos agentes, incluindo pesquisadores, reguladores, CEPs, participantes e patrocinadores.** Dentro desse cenário, criam-se inúmeras oportunidades de ganhos em termos de infraestrutura do sistema de saúde, processos de tratamento, recursos humanos, capital intelectual e atividade econômica para o país que contribui com a pesquisa, conforme os itens seguir:

- ✓ Atrai investimentos e movimentação a economia;
- ✓ Atua como alavanca da produção científica e inovação;
- ✓ Aumenta o acesso à saúde;
- ✓ Fortalece o sistema de saúde do país.



PATROCINADOR

Indivíduo, empresa, instituição ou organização responsável pela implementação, gerenciamento e/ou financiamento de um estudo clínico.

CRO

Organização Representativa para Pesquisa Clínica - ORPC (do inglês *Contract Research Organization* – CRO): Organização de pesquisa contratada pelo patrocinador para agir em seu nome, tornando-se responsável por algumas funções do patrocinador atinentes aos estudos clínicos.

INVESTIGADOR

Profissional responsável pela condução do estudo.

INSTITUIÇÃO

Qualquer entidade, agência ou instalação médica, pública ou privada, na qual está inserido o centro de pesquisa onde os estudos clínicos serão conduzidos.

SERVIÇOS

Serviços de apoio ao estudo. Ex: laboratórios, hospitais, estatísticos, *couriers*, IWRS (*Interactive Web Response*) ou IVRS (*Interactive Voice Response Systems*), tradução, *packaging companies*, entre outros.

PARTICIPANTES DA PESQUISA

Indivíduos que, de forma esclarecida e voluntária, ou sob o esclarecimento e autorização de seu(s) responsável(is) legal(is), aceitam ser pesquisados. A participação deve se dar de forma gratuita, ressalvadas as pesquisas clínicas de Fase I ou de bioequivalência

SUBINVESTIGADOR

Profissional, delegado pelo investigador principal, para realizar atividades específicas da pesquisa.

COORDENADOR

Profissional que atua na gestão de todas as etapas do estudo.

MONITOR

Profissional nomeado pelo patrocinador ou pelo CRO, encarregado de verificar se a pesquisa está sendo conduzida de maneira adequada conforme o protocolo do estudo.

MEDICAL SCIENCE LIASION (MSL)

Profissional que se concentra em uma área terapêutica ou estado de doença específico. Estabelece e mantém relações com os principais médicos, pesquisadores e clínicos, denominados líderes de opinião em instituições acadêmicas, hospitais, empresas farmacêuticas, entre outros. Sua função está relacionada às informações técnicas e científicas.

ASSISTENTE

Profissional que atua na condução do estudo.

1.1.3 Panorama de pesquisa clínica no Brasil

A partir de 1995, o Conselho Nacional de Saúde, que é uma instância colegiada, deliberativa e permanente do Sistema Único de Saúde (SUS), identificou a necessidade de construir um sistema capaz de acompanhar as pesquisas em seres humanos no país. Esse sistema é composto por Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), conhecido como sistema CEP/Conep. Criou-se, então, a Conep, como um sistema para acompanhamento das pesquisas no Brasil, especialmente através da criação de Comitês de Ética Institucionais. Ambas são instâncias com múnus público, de caráter multi e interprofissional, com representação de participantes de pesquisa, funcionando como instâncias independentes do pesquisador ou instituição, na defesa dos interesses e direitos dos participantes de pesquisa.

A pesquisa clínica no país é supervisionada pelo órgão referência em regulação sanitária: a ANVISA. A indústria farmacêutica não é a única patrocinadora do desenvolvimento de medicamentos no país. O próprio governo, assim como as Universidades e as Agências de Fomento à Pesquisa, possui uma reserva financeira para custear projetos de pesquisa em áreas de interesse de saúde pública.

Sendo assim, a capacidade de desenvolvimento de medicamentos no Brasil depende de financiamentos público e/ou privado. Desafios relacionados a esse processo concentram-se na fragmentação do conhecimento gerado e na dificuldade de transferência desse conhecimento para uma área clínica.

Analisando o recurso abaixo, é possível traçar um paralelo entre os pontos positivos e vulneráveis da pesquisa clínica no Brasil.



PONTOS POSITIVOS

- ✓ Alta relevância demográfica com um país com mais de 200 milhões de habitantes.
- ✓ Composição étnica diversificada, o que torna possível a realização de estudos complementares, em que essas variações se fazem necessárias.
- ✓ Relevância econômica ocupando o posto de maior Produto Interno Bruto (PIB) no cenário da América Latina e, globalmente, ocupa o nono posto.
- ✓ Tamanho do mercado farmacêutico, que facilita a condução de estudos localmente.
- ✓ Custo competitivo quando comparado a outros países (salários, honorários).
- ✓ Presença de um órgão referência em regulação sanitária (ANVISA), classificada com nota máxima pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e considerada desde 2010 uma referência regional.
- ✓ Existência do Sistema CEP Conep, consolidado e reconhecido internacionalmente.



PONTOS VULNERÁVEIS

- ✓ A extensão e a complexidade do Brasil têm formas de atendimento diferenciadas e, portanto, nem sempre é possível recrutar a quantidade de participantes necessários para a condução de um ensaio clínico, visto que a elegibilidade de estudos é muito restrita.
- ✓ Muitos estudos requerem a realização de exames de alta complexidade, que, muitas vezes, não estão disponíveis em determinada região, mesmo sendo pagos pelo patrocinador.
- ✓ O Brasil é um país de dimensões continentais, com regiões muito distantes entre si e com grandes limitações de transporte, o que cria um fator complicador para a execução de estudos clínicos multicêntricos.
- ✓ Falta de uso das ferramentas de gerenciamento de projeto para planejar e conduzir um estudo clínico nas empresas e patrocinadores locais resulta em falta de sincronia de recursos.
- ✓ A comunicação e a interação entre todas as partes envolvidas no processo para o desenvolvimento de novos medicamentos e tecnologias, incluindo a formação de parcerias entre a indústria, universidade e governo, precisa funcionar em sintonia.

Prazos estabelecidos por regulamentação para os trâmites regulatórios para aprovação de projetos de pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil:

AÇÕES	PRAZO	DETERMINADO POR
Revisão documental do protocolo pelo CEP	10 dias	Norma Operacional nº 001/ 2013
Emissão do parecer pelo CEP	30 dias	
Submissão de resposta ao parecer de pendência do CEP	30 dias	
Revisão documental do protocolo pela Conep	15 dias	
Emissão do parecer pela Conep	60 dias	
Submissão de resposta ao parecer de pendência da Conep	30 dias	
Emissão do Comunicado Especial pela ANVISA*	Desenvolvimento nacional e de produtos biológicos, de Fase I e II, em até 180 dias; demais estudos em até 90 dias. Se a ANVISA não se manifestar dentro desse período, o desenvolvimento clínico pode ser iniciado	RDC/ANVISA nº 09/2015
Relatórios à ANVISA	Relatórios anuais de acompanhamento. Relatório final em até 12 meses do término do ensaio clínico	
Relatórios ao CEP	A cada 6 meses	Resolução CNS nº 466/2012

FONTE: Gouy et al. (2018) - <http://www.scielo.br/pdf/bioet/v26n3/1983-8042-bioet-26-03-0350.pdf> e Zucchetti & Morrone (2012) - <https://www.seer.ufrgs.br/hcpa/article/viewFile/25263/22046>

*O **Comunicado Especial (CE)** é um documento de caráter autorizador, emitido pela ANVISA, após análise e aprovação do DDCM, podendo ser utilizado nas solicitações de importação ou exportação para um ensaio clínico.

Material complementar

Para maiores informações sobre esse assunto, acesse os *links* abaixo e tenha acesso ao material complementar:

- Avaliação de ensaios clínicos no Brasil: histórico e atualidades
<http://www.scielo.br/pdf/bioet/v26n3/1983-8042-bioet-26-03-0350.pdf>
- Características epidemiológicas da população brasileira e implicações à condução de pesquisas clínicas
<http://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/523>

Cabe salientar que, de acordo com a RDC nº 09/2015, qualquer patrocinador que tenha interesse em fazer ensaios clínicos no território nacional com medicamentos para fins de registro deve encaminhar à ANVISA o **Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Medicamento (DDCM)**. O DDCM é o conjunto de documentos com informações sobre as etapas de desenvolvimento da medicação sendo pesquisada, incluindo o plano de desenvolvimento e a brochura do investigador para casos de desenvolvimento nacional, de produtos biológicos e de estudos Fase I ou II.

A pesquisa clínica no Brasil tem crescido e buscado atingir padrões internacionais de qualidade e desempenho para atender às necessidades, inclusive de agilidade na aprovação dos estudos. Para isso, foram criadas, ao longo dos anos, diversas Resoluções do Conselho Nacional de Saúde para o Sistema CEP/Conep e Resoluções da Diretoria Colegiada da ANVISA. A seguir, há uma contextualização em forma de linha do tempo sobre pesquisa clínica em âmbito nacional com as principais resoluções:

1996

Resolução CNS nº 196/1996 (revogada), para regulamentação e normatização ética da condução de pesquisa envolvendo seres humanos no país. Nela, há o estabelecimento da existência dos Comitês de Ética em Pesquisa/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Sistema CEP/Conep) e obrigatoriedade do TCLE.

2003

RDC nº 136/2003 (revogada), que normatizou o modo de registro de novos medicamentos, em que novos fármacos só poderiam ser registrados após passar por estudos controlados e terem a comprovação de sua eficácia e segurança.

2007

ANVISA expande o controle e o rigor para registro dos novos fármacos e passam, então, a ser exigidos estudos controlados para renovação e registro de medicamentos similares (RDC nº 17/2007) e genéricos (RDC nº 16/2007). Ambas as resoluções estão vigentes, porém com alterações.

2012

Resolução CNS nº 466/2012 (revogou a Resolução CNS nº 196/1996), em que atualiza e aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

2013

RDC nº 38/2013, que aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo.

2015

RDC nº 9 e RDC nº 10/2015 dispõem sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos e com dispositivos médicos no Brasil, respectivamente.

2017

RDC nº 205/2017, para estudos clínicos de doenças raras, que torna a avaliação da ANVISA independente da aprovação ética. RDC nº 200/2017, que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares.

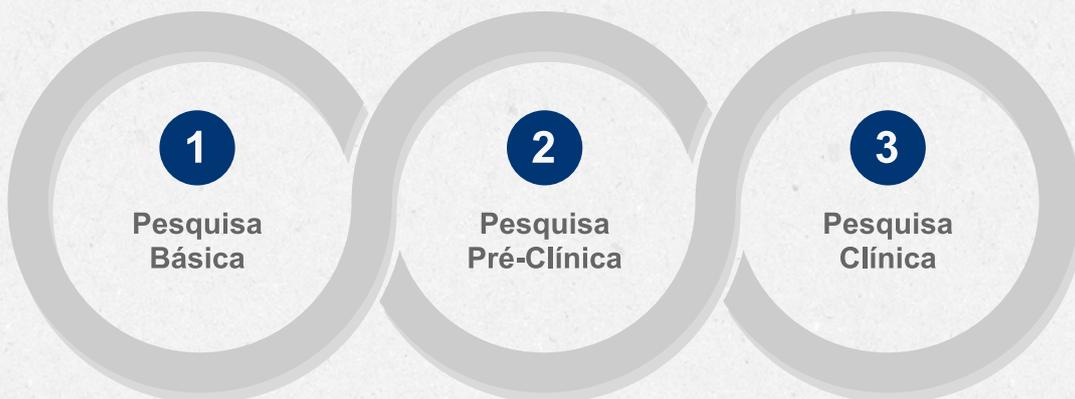
A Resolução CNS nº 563/2017 também aborda sobre casos de medicamentos para doenças ultrarraras e fornecimento de medicamentos pós-estudo.

1.1.4 Fases da pesquisa clínica

As pesquisas iniciadas em laboratório possuem segmento nos estudos com experimentação animal e, somente após esses resultados, em seres humanos. A pesquisa com seres humanos é composta por uma série de fases para, posteriormente, a terapia ser disponibilizada, produzida e comercializada.

As agências regulamentadoras em âmbito mundial desenvolvem processos específicos para os estudos clínicos, com o objetivo de garantir a segurança dos novos tratamentos utilizados para os seres humanos – desde o desenvolvimento até a comercialização. Além disso, há normas para as etapas posteriores à implementação do tratamento na rede de saúde que abrangem o monitoramento do pós-lançamento do medicamento.

O desenvolvimento de um novo tratamento é dividido em três grandes estágios de pesquisa, que são: pesquisa básica, pré-clínica e clínica, conforme descrito abaixo:



A **pesquisa básica** identifica a molécula e os compostos para um possível tratamento de uma determinada doença. Nesse momento, diversos compostos são estudados nas universidades, fundações e instituições de pesquisa. Nessa etapa, a pesquisa tem como objetivo a geração de novos conhecimentos, porém sem previsão de aplicação prática.

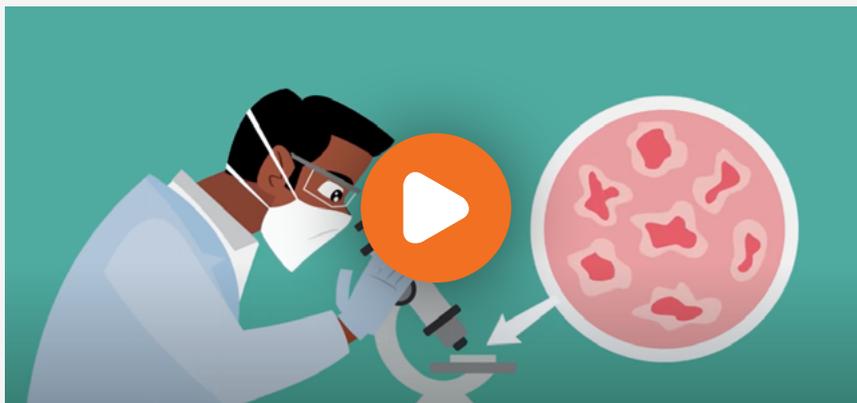
A **pesquisa pré-clínica** abrange testes *in vitro* e *in vivo* (animais) de acordo com as normas e diretrizes éticas em pesquisa, com o intuito de avaliar os parâmetros de segurança e a eficácia de uma nova molécula ou de um novo composto. Avalia-se, neste momento, se um novo medicamento tem o potencial de tratamento para uma determinada patologia.

A **pesquisa clínica** é o estágio final e o mais demorado, exigindo mais investimentos. Os compostos que apresentaram resultados positivos nas pesquisas básica e pré-clínica são testados quanto à sua eficácia e segurança em seres humanos. Somente com os resultados dos estudos clínicos é possível obter as informações completas sobre o possível tratamento inovador e, dessa forma, obter a aprovação junto aos órgãos reguladores para a comercialização. A pesquisa clínica é composta por quatro fases sucessivas e necessárias para a aprovação da nova medicação pelas diversas agências regulatórias: por exemplo, a ANVISA, no Brasil, e a FDA (*Federal Food and Drug Administration*) para posterior liberação e disponibilização para uso geral.

1.1.5 Fase pré-clínica, estudos clínicos/pesquisa clínica (Fase I, Fase II, Fase III e Fase IV)

O desenvolvimento de um novo fármaco passa, obrigatoriamente, pelas etapas apresentadas no vídeo abaixo:

Clique na imagem abaixo para assistir ao vídeo.



Ou acesse pelo link:

<https://youtu.be/Rt2n-S51nu0>

De acordo com o relatório de atividade da COPEC (Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos) de 2017 (publicado em 2018), no Brasil, os ensaios clínicos de Fase III (estudos que visam avaliar eficácia comparativa e confirmar segurança) ainda são preponderantes em relação aos demais estágios de desenvolvimento. Os estudos iniciais geralmente são concentrados nos países que possuem as matrizes das grandes empresas farmacêuticas.

1.2 Aspectos metodológicos

Nesta unidade iremos Identificar os métodos epidemiológicos, desenhos de estudos e identificar os aspectos relacionados ao monitoramento dos participantes.

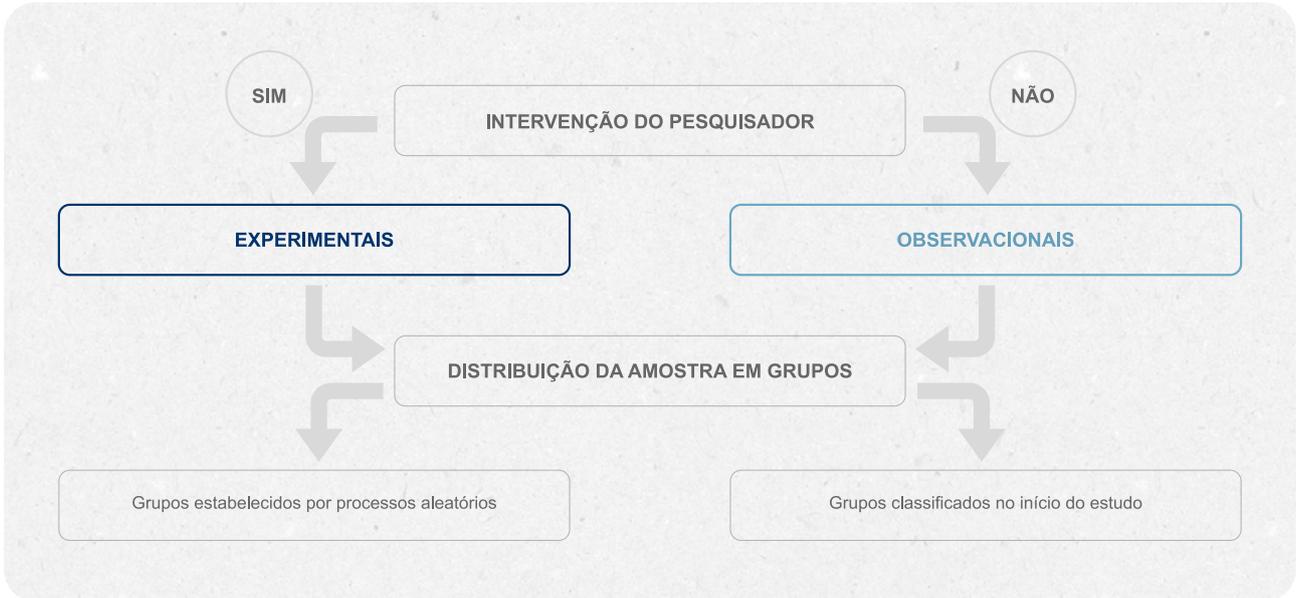
1.2.1 Desenhos de estudos e métodos epidemiológicos

Uma vez formulada a pergunta científica que deve ser explícita, operacional e clara, pois irá orientar os tipos de dados que serão coletados e o tipo de estudo que será seguido, é preciso estabelecer o delineamento do estudo, visando responder à pergunta. A epidemiologia contribui no desenvolvimento de diferentes metodologias de pesquisa, com a finalidade de responder a perguntas clínicas.

As pesquisas científicas podem ser classificadas de diversas formas. Portanto, um estudo pode se enquadrar em mais de uma classificação:



Os estudos epidemiológicos podem ser classificados, de acordo com a forma como serão realizados, em **observacionais** ou **experimentais** (estudos de intervenção). Esses dois tipos de estudo analisam as associações entre um determinado fator através de comparações entre os grupos; contudo, possuem algumas diferenças, como ilustra o infográfico a seguir:



Os **estudos experimentais** (ou de intervenção) caracterizam-se pela tentativa de mudar os determinantes de uma doença por meio da manipulação e da intervenção do pesquisador, podendo ser randomizados e não randomizados. Os efeitos de uma intervenção são medidos através da comparação dos desfechos entre os grupos de pacientes (experimental e controle).

Os **estudos observacionais**, por sua vez, caracterizam-se pela observação e análise dos dados coletados, podendo ser descritivos ou analíticos.



TIPO DE ESTUDO		DEFINIÇÃO/APLICABILIDADE
EXPERIMENTAIS	ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO (ECR)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Padrão-ouro para análise de intervenções terapêuticas; ✓ Tecnicamente, a randomização envolve determinar a alocação por meio de números obtidos por sorteio, ao invés de características da amostra ou preferência dos participantes; ✓ Consegue controlar viés de seleção e fatores de confusão; ✓ Grupos em estudo diferem somente pelo fator de intervenção, em que há inferência direta na causalidade.
	ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Utilizado para demonstrar eficácia de um novo tratamento (estudos de Fase IV); ✓ Realizado quando um ECR seria ideal, mas não é factível.
OBSERVACIONAIS DESCRITIVOS	RELATO DE CASO/ SÉRIE DE CASOS	<ul style="list-style-type: none"> ✓ As características de uma população em estudo são relatadas, tornando-os úteis em caracterizar cenários como nos casos de doenças raras, nos quais o diagnóstico ou a terapêutica não estão claramente estabelecidos na literatura.
OBSERVACIONAIS ANALÍTICOS	ESTUDO TRANSVERSAL	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Medem a prevalência de determinado desfecho, servindo para analisar as frequências e desfechos em estudo.
	CASO-CONTROLE	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Úteis na investigação de causas de doenças, principalmente quando a doença é rara, ou com um longo tempo de latência, uma vez que parte do desfecho para a análise retrógrada dos fatores de risco.
	COORTE	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Úteis quando os fatores de risco possuem alta prevalência; ✓ Fornecem a melhor informação sobre a etiologia, incidência e história natural das doenças, por partirem de fatores de risco para a análise de desfechos posteriores, no caso de estudos prospectivos, e desfechos anteriores para estudos retrospectivos.
	ESTUDO ECOLÓGICO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Identifica associação entre exposição e desfecho com unidade de análise representada por grupos populacionais; ✓ Avalia a efetividade de intervenções/ações coletivas; ✓ Fonte de informação: dados secundários.

1.2.2 Monitoramento dos participantes

A proteção dos participantes nas pesquisas que envolvem seres humanos é uma das atribuições dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs), estando regulamentada em esfera nacional e internacional.

O processo de avaliação de um determinado risco a um participante de pesquisa tem como propósito prevenir os danos à saúde devido à exposição a um agente externo, por exemplo, a um fármaco. Um risco alto está diretamente relacionado com uma probabilidade maior de ocorrência de Eventos Adversos (EA).

O monitoramento de EA deve ser realizado pelos CEPs no processo de acompanhamento dos protocolos de pesquisa clínica e pela ANVISA. O processo de monitoramento de um EA deve ser feito de maneira global e não pode se resumir apenas à análise individual de cada relato.

Com a publicação da regulamentação sobre Ensaios Clínicos com medicamentos no Brasil, a RDC no 09/2015 traz a notificação de eventos adversos como uma das formas de monitoramento de segurança que o patrocinador deve realizar durante o desenvolvimento do medicamento experimental.



EVENTO ADVERSO (EA):

Qualquer ocorrência médica desfavorável ao paciente ou participante da investigação clínica e que não tem necessariamente relação causal com o tratamento, podendo ser qualquer sinal ou sintoma, desfavorável e não intencional, ou doença associada ao tratamento, incluindo achados laboratoriais alterados.

EVENTO ADVERSO INESPERADO (EAI):

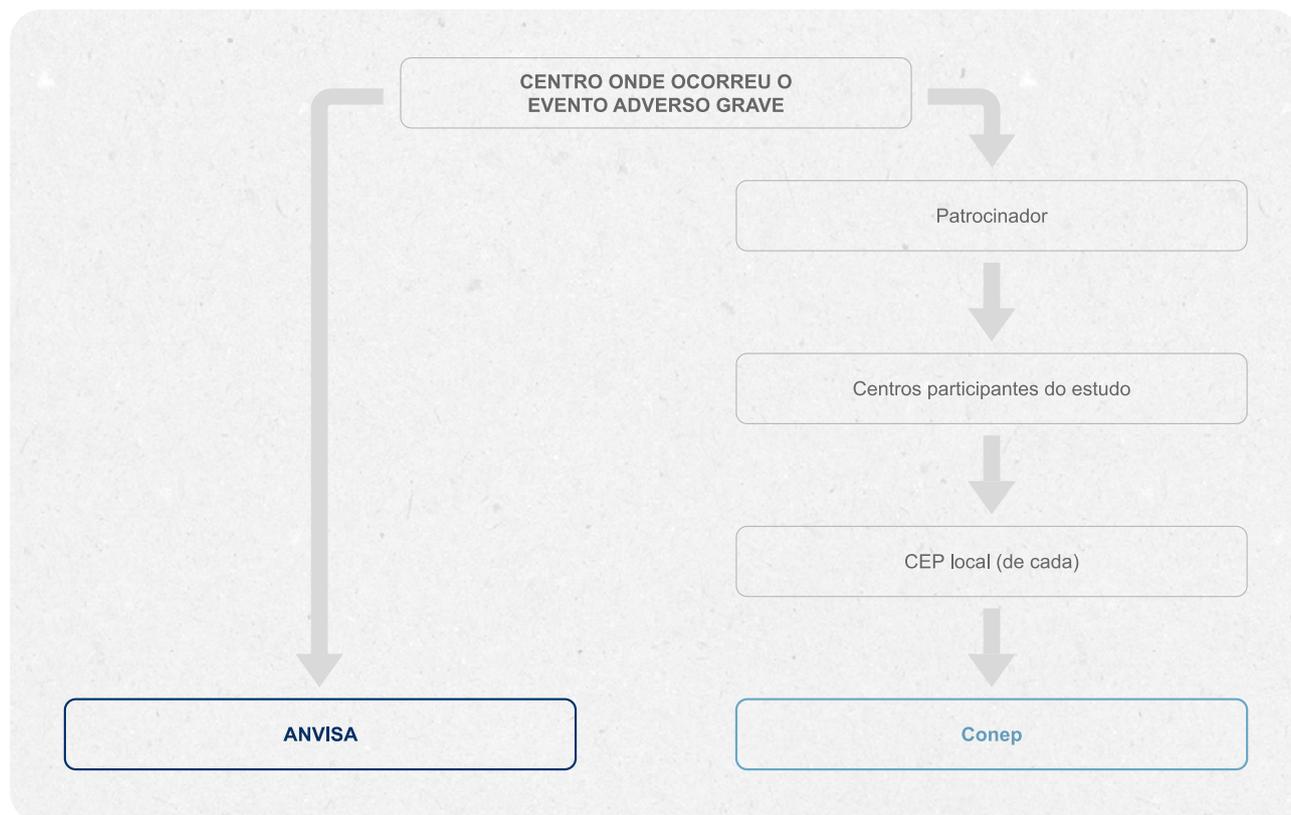
Um evento adverso cuja natureza ou severidade não é consistente com as informações aplicáveis ou conhecidas do produto e não está descrito na bula, monografia, brochura do pesquisador ou protocolo do estudo.

EVENTO ADVERSO GRAVE (EAG)

Qualquer ocorrência médica desfavorável que resulta em: morte; ameaça ou risco de vida; hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização preexistente, incapacidade persistente ou significativa; anomalia congênita ou defeito de nascimento e ocorrência médica significativa.

Na ocorrência de qualquer tipo de EAG, o patrocinador deve ser notificado pela equipe de pesquisa em até 24 horas do conhecimento do evento. Após essa comunicação, o patrocinador deve encaminhar a ocorrência do EAG aos centros participantes do estudo e à farmacovigilância. Cada centro envolvido tem a responsabilidade de notificar seu CEP local e cabe ao CEP do centro coordenador notificar a Conep.

Nos casos de EAG que ocorrem no Brasil, a tramitação de notificação ocorre da seguinte maneira:



Nos casos de eventos adversos graves inesperados ocorridos no território nacional, cuja relação com o produto sob investigação seja possível, provável ou definida, o patrocinador deve notificar à ANVISA por meio do Formulário de Notificação de Eventos Adversos Graves (EAG) em Ensaio Clínico.

A submissão de EAG à Conep deve seguir a Carta Circular nº 13/2020, disponível em: https://drive.google.com/file/d/12zhLX2RB3o7gkCzjD_l8FYG1AB05F_db/view

1.3 Aspectos operacionais

Nesta unidade iremos apresentar as questões de garantia e financiamento de pesquisas.

1.3.1 Questões de garantia

No contexto da pesquisa com seres humanos, o conceito “justiça” deve fundamentar-se na premissa de que as pessoas têm direito a um mínimo decente e digno de cuidados em saúde. Isso inclui garantias de igualdade de direitos, liberdade de escolha ao participante de pesquisa, equidade na distribuição de bens e recursos, conhecimento dos riscos e benefícios ao participar de uma pesquisa, respeito às diferenças individuais e busca de alternativas para atendê-las, além de que o participante de pesquisa deverá possuir uma via do TCLE, no qual conste a explicitação da garantia e ressarcimento e indenização diante eventuais danos provocados por uma pesquisa.

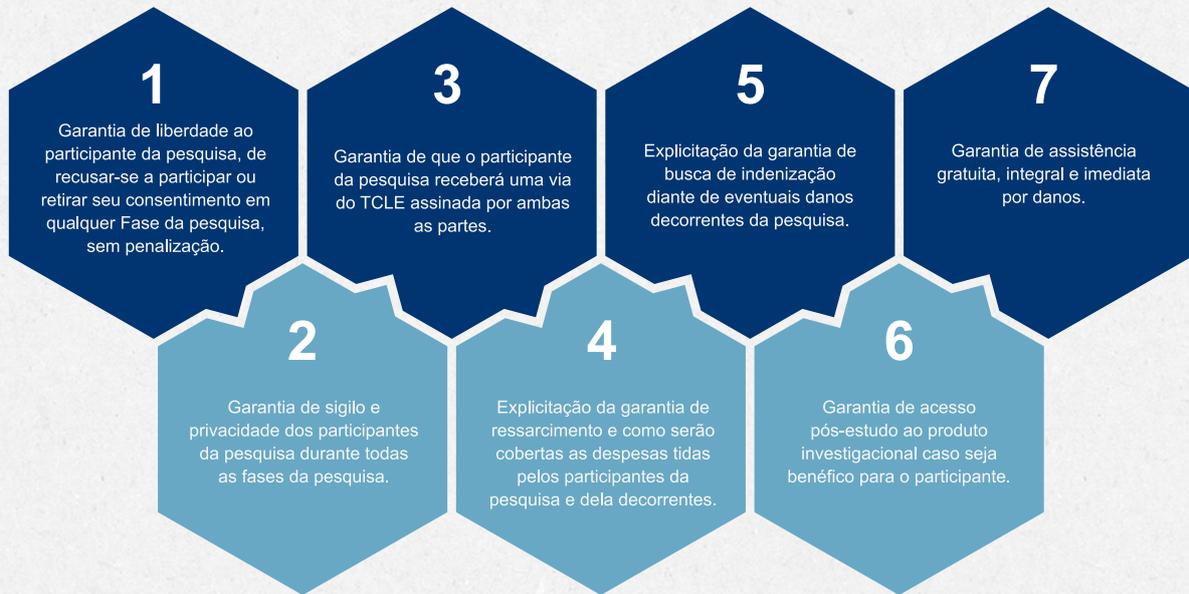
Com os acontecimentos históricos que ocasionaram riscos aos participantes de pesquisa, foi necessária a elaboração de normativas que tinham em comum o intuito de proteger os participantes das pesquisas, e o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) é o documento que garante essa proteção e os direitos dos participantes de pesquisa**. Cabe lembrar que o **Termo de Assentimento Livre e Esclarecido** é o documento que é desenvolvido para quando a pesquisa envolva a participação de menores de idade ou legalmente incapazes. A assinatura do TCLE corresponde à concordância do participante ao convite do pesquisador, podendo desistir de participar da pesquisa a qualquer momento.

O TCLE é o documento que leva ao participante as informações sobre a pesquisa para a qual está sendo convidado a participar. Esse documento deve ser apresentado na forma de “convite” e redigido com linguagem clara e acessível ao participante. Ele é fundamental para a análise ética do projeto. A legislação brasileira identifica esse documento como um exercício do **direito à autonomia**.

Quanto à representatividade do TCLE, podemos citar:

- ✓ Proteção dos participantes;
- ✓ Expressão do direito de autonomia;
- ✓ Respeito à decisão de participar ou não da pesquisa;
- ✓ Expectativa de tratamento ou de cura;
- ✓ Respeito pelas vulnerabilidades dos participantes;
- ✓ Cuidadosa apresentação de riscos e benefícios envolvidos.

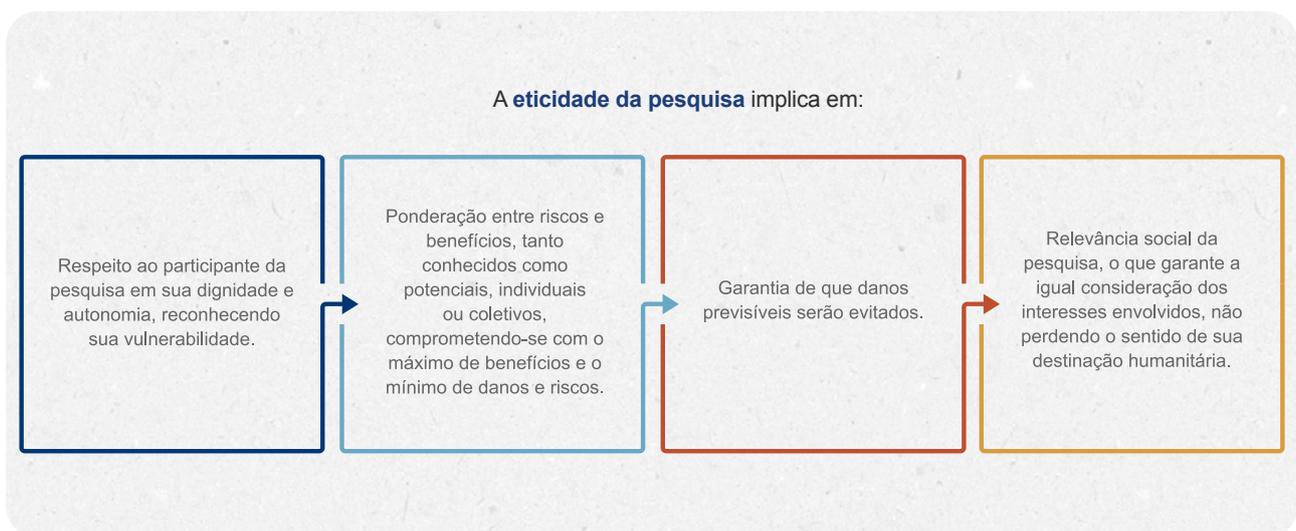
Em relação a **QUESTÕES DE GARANTIA DOS DIREITOS DOS PARTICIPANTES DE PESQUISA**, de acordo com a Resolução CNS nº 466/2012, o TCLE deve **CONTEMPLAR**:



Além disso, durante a aplicação do TCLE, outros esclarecimentos se fazem necessários, pois também garantirão a proteção e os direitos dos participantes de pesquisa. Dentre esses esclarecimentos, podemos citar:

- ✓ Garantir assistência integral e imediata; o pesquisador e patrocinador se responsabilizam pelo atendimento às complicações e danos decorrentes direta ou indiretamente do estudo. A assistência deve ser oferecida sem ônus ao participante, SUS e planos de saúde;
- ✓ A aceitação em participar deve ser desprovida de vínculo pessoal ou desejo de agradar ao médico;
- ✓ A ansiedade e o medo do desconhecido por parte do participante devem ser considerados e minimizados de alguma forma;
- ✓ O TCLE pode, inclusive, ser levado para casa, para que a decisão possa ser compartilhada com os familiares, pois o tempo deve ser suficiente para que o participante possa tomar sua decisão;
- ✓ A falta de informações, informações muito técnicas ou até mesmo incompletas devem ser sanadas;
- ✓ A recusa em participar não significa perda do tratamento padrão a iniciar ou já em andamento;

- ✓ Os participantes podem escolher livremente o método de contracepção, que deve ser fornecido pelo patrocinador;
- ✓ Mulheres grávidas ou lactantes devem ser informadas de que a pesquisa, quando for o caso, poderá apresentar riscos para o feto ou para o bebê, respectivamente;
- ✓ Ao final da pesquisa, os resultados serão disponibilizados ao participante e comunidade, sendo que o melhor tratamento poderá ser oferecido gratuitamente e por tempo indeterminado.



Você sabia?

De acordo com a Resolução CNS nº 466/2012, o termo “sujeito de pesquisa” foi modificado para “participante da pesquisa”, pois o termo “sujeito de pesquisa” evoca o conceito de objeto de estudo, que não traduz um indivíduo que escolhe conscientemente e voluntariamente participar de uma pesquisa.

1.3.2 Financiamento de pesquisas

A indústria farmacêutica é uma grande financiadora de projetos de pesquisa relacionados ao desenvolvimento de novos medicamentos. Entretanto, são escolhidas áreas de interesse com potencial retorno financeiro, o que acaba excluindo muitas vezes pesquisas de doenças negligenciadas (como: malária, as doenças diarreicas e a tuberculose, dengue, Chikungunya, doença de Chagas, leishmaniose, entre outras).

Todavia, a indústria não é a única patrocinadora para o desenvolvimento de novos medicamentos. O financiamento da pesquisa no Brasil se dá também por meio de diferentes sistemas e instituições de fomento, ligados direta ou indiretamente aos ministérios brasileiros. Por exemplo, o Decit, Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde, financia muitos projetos. Além disso, instituições como universidades e hospitais também podem ser financiadoras, ou ainda o próprio pesquisador pode financiar seu estudo.

Confira abaixo as principais instituições e programas de fomento à pesquisa e inovação no país:

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

O CNPq é a mais antiga agência de fomento à ciência do país. É um instrumento de financiamento de pesquisa do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI) e tem como principais atribuições fomentar a pesquisa científica e tecnológica e incentivar a formação de pesquisadores brasileiros. A associação concede, ainda, bolsas para a formação de recursos humanos no campo da pesquisa científica e tecnológica, em universidades, institutos de pesquisa, centros tecnológicos e de formação profissional, tanto no Brasil como no exterior.

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

Seu principal objetivo é expandir e consolidar a pós-graduação *stricto sensu* (mestrado e doutorado) em todos os estados do país. As atividades da fundação incluem bolsas de estudo e pesquisa em instituições brasileiras e estrangeiras; avaliação de programas de pós-graduação; acesso e divulgação da produção científica e promoção da cooperação científica internacional.

Fundações de Amparo à Pesquisa (FAPs)

Os programas das fundações induzem e fomentam a pesquisa e a inovação científica e tecnológica para o desenvolvimento de cada estado, bem como o intercâmbio e a divulgação da ciência e da tecnologia. As FAPs são associadas ao Conselho Nacional das Fundações Estaduais de Amparo à Pesquisa (CONFAP), que tem por objetivo articular melhor os interesses das agências estaduais de fomento à pesquisa.

Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP)

Promove o desenvolvimento do país por meio do fomento público à ciência, tecnologia e inovação em empresas, universidades, institutos tecnológicos e outras instituições públicas ou privadas. Trata-se de uma empresa pública vinculada ao Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTIC).

Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES)

O BNDES é o principal instrumento do país de financiamento em longo prazo para a realização de investimentos em todos os segmentos da economia. O banco tem na inovação, no desenvolvimento local e regional e no desenvolvimento socioambiental os aspectos mais importantes do fomento econômico. O BNDES tem atuado no apoio à consolidação da pesquisa clínica no Brasil por meio, principalmente, de financiamento às atividades de inovação das empresas farmacêuticas brasileiras.

O BNDES atua com o intuito de consolidar a pesquisa clínica no nosso país através de financiamento de atividades de inovação nas empresas farmacêuticas. Há dois instrumentos principais: o Programa de Apoio ao Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (BNDES Profarma) e o Fundo Tecnológico (BNDES Funtec).

UNIDADE 2 - DROGAS EXPERIMENTAIS NA ASSISTÊNCIA

2.1 Aspectos éticos e regulatórios

Nesta unidade iremos apresentar os aspectos éticos, regulatórios e metodológicos no uso de drogas experimentais em situações assistenciais.

2.1.1 Conceitos e considerações gerais de extensão de pesquisa

Para registro e comercialização de novos medicamentos, uma série complexa de etapas de procedimentos regulatórios deve ser cumprida, podendo levar em torno de 6 a 18 meses. Dessa forma, é garantido que, quando for utilizado pelo paciente, o medicamento será seguro, eficaz, de qualidade e claramente indicado para o tratamento em questão.

O acesso rápido, alternativo ao acesso convencional, pode ser definido como qualquer política que torne mais flexível a disponibilidade de medicamentos a um paciente ou a um grupo deles, diminuindo o período de espera e autorizando legalmente o uso.

Em países desenvolvidos, os sistemas sanitários e a indústria farmacêutica têm trabalhado para acelerar o acesso a novos medicamentos indicados para situações em que, por exemplo, não há outra alternativa terapêutica disponível até aquele momento.

No Brasil, a ANVISA normatizou o direito de acesso aos medicamentos que ainda não estão disponíveis no mercado. A medida abrange pacientes portadores de doenças debilitantes e graves para as quais não há medicação ou para as quais o tratamento disponível é insuficiente.

Foram regulamentados **três programas que podem beneficiar pacientes nessa condição: uso compassivo, acesso expandido e fornecimento de medicamento pós-estudos.**



USO COMPASSIVO

Autorização emitida pela ANVISA para que a indústria execute determinado programa assistencial no país, fornecendo medicamento novo, promissor e ainda sem registro.



ACESSO EXPANDIDO

Ocorre quando se disponibiliza um medicamento novo, promissor, ainda sem registro na ANVISA ou não disponível comercialmente no país, que esteja em estudo clínico em Fase III, em desenvolvimento ou concluído.



FORNECIMENTO PÓS-ESTUDO

Trata-se da disponibilização gratuita de medicamento aos participantes de uma pesquisa clínica, nos casos de encerramento do estudo ou quando finalizada a participação do paciente.

Resoluções que tratam da extensão de pesquisa:

RDC/ANVISA nº 38/2013 estabelece que o “fornecimento gratuito de medicamentos após o término do ensaio clínico será disponibilizado aos participantes de pesquisa, enquanto houver benefício, a critério médico”. Também deve haver o “fornecimento gratuito de medicamento por finalização precoce do estudo”.

→ Essa resolução ainda determina os programas de acesso expandido e uso compassivo, dos quais se exige a análise da ANVISA e subsequente emissão do comunicado especial específico para acesso expandido (CEE-AE) ou comunicado especial específico para uso compassivo (CEE-UC).

A RDC/ANVISA nº 204/2017 determina critérios para enquadramento na categoria prioritária dos pedidos de registro, de pós-registro e de anuência prévia em pesquisa clínica de medicamento.

É importante esclarecer que, conforme o Ofício Circular nº 1/2021/CONEP/SECNS/MS, “os programas de acesso expandido e de uso compassivo não são, à luz da Resolução CNS nº 466 de 2012, objeto de análise ética pelo Sistema CEP/Conep, cabendo esta atribuição aos Comitês de Ética Médica ou de Bioética Clínica das instituições”.

O monitoramento dos programas de acesso expandido, o uso compassivo e o fornecimento de medicamento pós-estudo devem ser realizados obedecendo alguns aspectos, tais como:

- ✓ O patrocinador deverá encaminhar à ANVISA relatórios sobre os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo, com periodicidade anual a contar da anuência do processo e um relatório final, o qual deve ser apresentado em até 90 dias após o encerramento do programa.
- ✓ No caso do acesso expandido e do fornecimento de medicamento pós-estudo, o relatório deverá ser referente ao programa em questão e não individualizado por paciente.
- ✓ Caso o tratamento seja descontinuado antes do período previsto e aprovado pela ANVISA, o patrocinador deverá notificar a Agência sobre as razões para descontinuação em até 60 dias após a suspensão do tratamento.

2.1.2 Acesso expandido

O **programa de acesso expandido** permite aos pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados, o acesso aos medicamentos que ainda estão em desenvolvimento - ou seja, sem registro. Essa condição é aplicada aos estudos que estão em últimas etapas de testes, ou seja, estudo de Fase III, e deve beneficiar um grupo de pacientes, com a ciência e autorização da ANVISA. Portanto, trata-se de um pedido de acesso a um produto farmacêutico em desenvolvimento, sem que o paciente faça parte do grupo de indivíduos pesquisados.

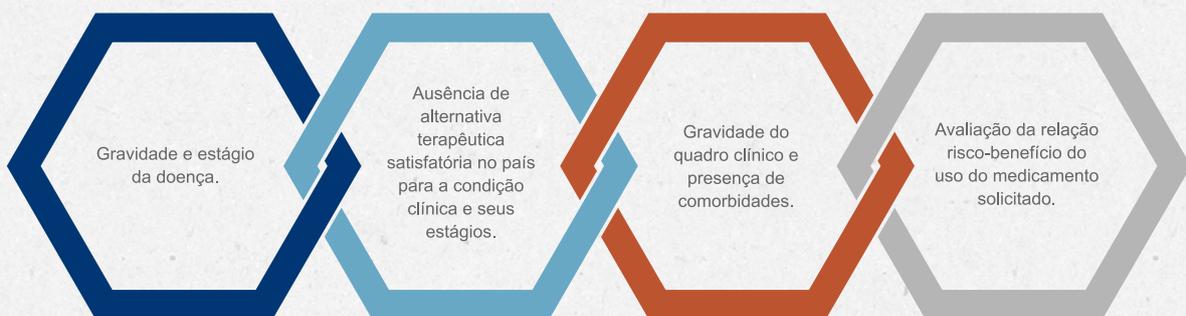
Observe abaixo o que a **RDC nº 38/2013** aborda sobre o programa de acesso expandido:

Art. 11. Para o programa de acesso expandido, a anuência da ANVISA é destinada a um grupo de pacientes.

- ✓ Os pacientes incluídos no programa são aqueles que não entraram no ensaio clínico por falta de acesso ou por não atenderem aos critérios de inclusão e/ou exclusão e para os quais o médico assistente julgue necessário o acesso ao tratamento.
- ✓ Após a anuência do programa de acesso expandido, é possível incluir outros participantes no respectivo programa.

Art. 12. O medicamento a ser disponibilizado deverá ter pelo menos um estudo de Fase III em desenvolvimento ou concluído para a mesma indicação solicitada para os pacientes.

As solicitações de anuência dos programas de acesso expandido serão analisadas de acordo com os seguintes critérios:



Saiba mais

Quem pode solicitar anuência para o programa de acesso expandido?

É o Patrocinador ou a Organização Representativa do Patrocinador.

Como a ANVISA avalia?

As solicitações de anuência são analisadas de acordo com: gravidade e estágio da doença; ausência de alternativa terapêutica satisfatória no país para a condição clínica em questão; gravidade do quadro clínico e presença de comorbidades; além de avaliação da relação risco-benefício do uso do medicamento solicitado.

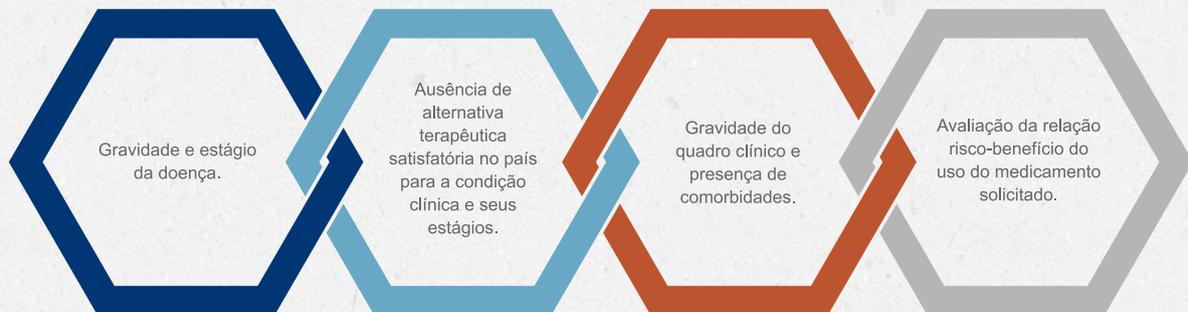
A seguir, a compilação das principais **características dos programas de acesso expandido no Brasil:**



2.1.3 Uso compassivo

O programa de uso compassivo de medicamentos, de acordo com a **RDC nº 38/2013**, é a **disponibilização de um medicamento novo promissor, para uso pessoal de pacientes e não participantes de programa de acesso expandido ou de pesquisa clínica, ainda sem registro na ANVISA, que esteja em processo de desenvolvimento clínico, destinado a pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país.**

As solicitações de anuência dos programas de uso compassivo de medicamentos serão analisadas de acordo com os seguintes critérios:



Quando se trata de programas de uso compassivo de medicamentos, a anuência da ANVISA é pessoal e intransferível.

Importante

- O uso compassivo não admite formação de grupos ou inclusão de pacientes na mesma solicitação;
- Os dados de segurança obtidos no programa de uso compassivo não substituirão os ensaios clínicos para fins de registro de medicamento;
- Sempre que plausível, os pacientes candidatos aos programas de uso compassivo devem ter prioridade na inclusão em ensaios clínicos.

Observe abaixo o que a **RDC nº 38/2013** aborda sobre programa de **uso compassivo**:

Art. 14. O medicamento disponibilizado deverá apresentar evidência científica para a indicação solicitada ou estar em qualquer fase de desenvolvimento clínico, desde que os dados iniciais observados sejam promissores e que se comprove a gravidade da doença e a ausência de tratamentos disponíveis.

As principais **características dos programas de uso compassivo** no Brasil são:



Definição

Programa para uso individual de paciente sem alternativa terapêutica satisfatória de acordo com a normativa vigente – RDC nº 38/2013.



Fase clínica em que medicamento fica disponível

Medicamento em qualquer fase de pesquisa clínica.



Obrigações de médicos e patrocinadores

Médico presta assistência médica; patrocinador fornece o tratamento.

2.1.4 Fornecimento de medicamentos pós-estudo

O programa de fornecimento de medicamentos pós-estudo refere-se à disponibilização gratuita aos participantes de pesquisa, aplicável nos casos de encerramento do estudo, quando finalizada sua participação e quando o produto investigacional for benéfico para o participante de pesquisa. Esse programa inicia-se com a solicitação do patrocinador ou da organização representativa do patrocinador do processo de anuência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

RDC nº 38/2013

Observe abaixo o que a **RDC nº 38/2013** aborda sobre programa fornecimento de medicamento pós-estudo:

Art. 15 - O fornecimento gratuito de medicamentos após o término do ensaio clínico será disponibilizado aos participantes da pesquisa, enquanto houver benefício, a critério do médico.

- A avaliação do benefício ao paciente em relação ao uso do medicamento em investigação é de responsabilidade do médico responsável e deverá ser baseada nos riscos previstos.
- O disposto nessa RDC abrange também o fornecimento gratuito de medicamento por finalização precoce do estudo.

Resolução CNS nº 563/2017

Já a **Resolução CNS nº 563/2017** regulamenta o direito do participante de pesquisa ao acesso pós-estudo em protocolos de pesquisa clínica destinados aos pacientes diagnosticados com doenças **ultrarraras**.*

- * Considera-se ultrarrara a doença crônica, debilitante ou que ameace a vida, com incidência menor ou igual a 1 (um) caso para cada 50.000 (cinquenta mil) habitantes.

Ao se tratar de pesquisas de doenças ultrarraras, o patrocinador deve se responsabilizar e assegurar a todos os participantes de pesquisa ao final do estudo o acesso gratuito aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes pelo **prazo de 5 anos** após obtenção do registro na ANVISA. No caso da garantia dos medicamentos para as doenças ultrarraras, o **prazo de 5 anos** será contado a partir da definição do preço em reais na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

UNIDADE 3 - ASPECTOS ÉTICOS E REGULATÓRIOS

3.1 Importância e normativas específicas

Como mencionado anteriormente, os ensaios clínicos são avaliados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição e, em alguns casos, pela Conep. Veja abaixo as **áreas temáticas específicas** em que se faz necessária a avaliação da Conep, de acordo com o abordado na Carta Circular nº 172/2017, disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/CARTAS/CartaCircular172.pdf>



1. Reprodução assistida.



2. Manipulação de gametas, pré-embriões, embriões e feto.



3. Medicina fetal, quando envolver procedimentos invasivos.



4. Equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não, registrados no país.



5. Novos procedimentos terapêuticos invasivos.



6. Estudos com populações indígenas.



7. 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.



8. Protocolos de constituição e funcionamento de biobancos para fins de pesquisa.



9. Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do governo brasileiro.



10. Projetos que, a critério do CEP e devidamente justificados, sejam julgados merecedores de análise pela Conep.

Existem algumas situações em que o uso de drogas experimentais na assistência (medicamentos ainda não registrados) é autorizado, são elas:



Nessas três situações, a empresa patrocinadora atua disponibilizando o medicamento, promovendo acesso especial aos pacientes ou aos grupos de pacientes que de outra forma não teriam alternativa inovadora de tratamento no país.

Os Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo, isto é, o uso de medicamentos experimentais na assistência, justificam-se pela necessidade de oferecer ao participante a continuidade do uso de drogas após o término dos estudos e também para possibilitar o uso assistencial de drogas que ainda estejam sendo investigadas por pacientes que não participam deles.

As principais características que diferenciam a pesquisa clínica e os Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo estão descritas no recurso abaixo:

Principais características e diferenciação entre pesquisa clínica e os Programas de Acesso Expandido, Uso Compassivo e Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo

PESQUISA CLÍNICA

- ✓ Grupo de participantes selecionados - critérios de elegibilidade.
- ✓ Fases I, IIa, IIb, III ou IV
- ✓ Médico provê assistência médica; patrocinador provê tratamento e assistência ao evento.

PÓS-ESTUDO

- ✓ Programa para paciente após sua participação em pesquisa clínica.
- ✓ Medicamento com benefício comprovado após término do estudo ou participação no estudo.
- ✓ Médico provê assistência médica; patrocinador provê tratamento e assistência ao evento.

ACESSO EXPANDIDO

- ✓ Programa para grupo de pacientes sem alternativa terapêutica satisfatória.
- ✓ Medicamento no mínimo em Fase III.
- ✓ Médico provê assistência médica; patrocinador provê tratamento e assistência ao evento.

USO COMPASSIVO

- ✓ Programa para uso individual de paciente sem alternativa terapêutica satisfatória.
- ✓ Medicamento em qualquer Fase.
- ✓ Médico provê assistência médica; patrocinador provê o tratamento.

A regulação dos Programas assistenciais que ocorrem em paralelo à pesquisa clínica é realizada pela **RDC/ANVISA nº 38/2013**. Portanto, é importante salientar que os Programas de Acesso Expandido e Uso Compassivo não requerem a aprovação ética dos CEPs, mas apenas a autorização da ANVISA para a sua realização, conforme disposto no Ofício Circular nº 1/2021/CONEP/SECNS/MS.

Além da RDC/ANVISA nº 38/2013, a **Resolução nº 466/2012** também prevê que todos os participantes de pesquisa clínica devem ter assegurados ao final do estudo, por parte do patrocinador, o acesso gratuito e por tempo indeterminado aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes aos participantes.

Nesse sentido, a **Resolução CNS nº 251/1997**, item IV.1, letra m, também prevê o dever do patrocinador ou, na sua inexistência, da instituição responsável, pesquisador ou promotor, acesso ao medicamento em teste, caso se comprove sua superioridade em relação ao tratamento convencional.

3.2 Sistema regulatório

3.2.1 Sistema regulatório brasileiro: ANVISA, farmacovigilância e farmacoeconomia

O QUE É FARMACOVIGILÂNCIA?

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a farmacovigilância é definida como “a ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos”.

QUAIS OS OBJETIVOS DA FARMACOVIGILÂNCIA?

Identificar, avaliar e monitorar o acontecimento dos eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos comercializados no Brasil, com o objetivo de garantir que os benefícios relacionados ao uso desses produtos sejam maiores que os riscos por eles causados.

ALÉM DAS REAÇÕES ADVERSAS, SÃO ASSUNTOS IMPORTANTES PARA A FARMACOVIGILÂNCIA:

- ✓ inefetividade terapêutica;
- ✓ erros de medicação;
- ✓ uso de medicamentos para indicações não aprovadas no registro;
- ✓ eventos adversos causados por desvios da qualidade de medicamentos;
- ✓ uso abusivo;
- ✓ intoxicações;
- ✓ interações medicamentosas.

Em 2009, a ANVISA publicou a **primeira norma específica de farmacovigilância - Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 04, de 10 de fevereiro de 2009**. No mesmo ano, foram publicados – por meio da **Instrução Normativa (IN) nº 14, de 27 de outubro 2009** – os Guias de *Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos* relacionados à RDC nº 04. Portanto, se tornou uma exigência o envio de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (RPF) e de Planos de Farmacovigilância à **ANVISA** de forma periódica. Nos casos de problemas específicos relacionados à segurança dos medicamentos, a ANVISA pode exigir, ainda, a elaboração de Planos de Minimização de Risco.

Como consequência do fortalecimento das bases legais da farmacovigilância no Brasil, a ANVISA tem incluído cada vez mais ações de vigilância pós-comercialização de medicamentos.

Outras normativas que dão suporte às atividades de farmacovigilância no Brasil estão presentes no recurso a seguir:

Portaria nº 802, de 08 de outubro de 1998

Determina que, em caso de reclamações, observações e reações adversas, os distribuidores devem imediatamente separar o lote e comunicar ao detentor do registro e à autoridade sanitária.

Portaria nº 06, de 29 de janeiro de 1999

Aprova a Instrução Normativa da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, que instituiu o Regulamento Técnico das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.

Portaria do Ministério da Saúde nº 696, de 7 de maio de 2001

Institui o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Unidade de Farmacovigilância da ANVISA.

Decreto nº 3.961, de 10 de outubro de 2001

Altera o Decreto nº 79.094/77, que regulamenta a Lei nº 6.360/76, incluindo a farmacovigilância nas ações de vigilância sanitária como forma de investigar os efeitos que comprometem a segurança, a eficácia ou a relação risco-benefício de um produto.

Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 233, de 17 de agosto de 2005

Aprova o regulamento técnico de produção e controle de qualidade para registro, alteração pós-registro e revalidação dos extratos alergênicos e dos produtos alergênicos. Determina que se disponha de um sistema de registro e estatística para estudo de farmacovigilância e que, quando houver experiência clínica, os dados farmacotológicos sejam substituídos por estudos de farmacovigilância ou ensaios clínicos.

Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007

Define como atribuição do farmacêutico na farmácia de manipulação participar de estudos de farmacovigilância e informar às autoridades sanitárias a ocorrência de reações adversas e/ou interações medicamentosas.

Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009

Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde (SUS).

Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009

Estabelece que os farmacêuticos das farmácias e drogarias devem contribuir para a farmacovigilância, notificando a ocorrência ou suspeita de evento adverso às autoridades sanitárias.

Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009

Determina que a ANVISA pode exigir alterações nos textos de bulas, sempre que julgar necessário, com base em informações provenientes da farmacovigilância.

Resolução - RDC nº 60, de 26 de novembro de 2009

Estabelece que os procedimentos adotados para as notificações de eventos adversos a medicamentos devem ser os mesmos para as amostras grátis.

Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009

Inclui, na documentação para o registro de radiofármacos, a apresentação do Relatório de Farmacovigilância atualizado, de acordo com a legislação em vigor, com dados obtidos de estudos clínicos e da comercialização do produto em outros países, quando aplicável. Para a renovação do registro, devem ser apresentados dados de farmacovigilância.

Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011

Exige, na ocasião de renovação do registro de medicamentos biológicos, a apresentação do Relatório Periódico de Farmacovigilância, do Plano de Farmacovigilância e do Plano de Minimização de Risco em situações específicas relacionadas à segurança do medicamento.

Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 26, de 13 de maio de 2014

Inclui, na documentação para o registro de fitoterápicos, o Documento de Descrição do Sistema de Farmacovigilância da empresa.

Portaria nº 650, de 29 de maio de 2014

Aprova e promulga o Regimento Interno da ANVISA e dá outras providências.

Você sabia?

Em 2018, foi lançado o **VigiMed** (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed>), que é o novo sistema da ANVISA para relatar eventos adversos a medicamentos e vacinas, contribuindo para a avaliação de segurança dos medicamentos. As vantagens desse sistema são:

- ✓ não há necessidade de cadastro prévio;
- ✓ melhoria do processo de envio de notificações;
- ✓ modernização das notificações pela farmacovigilância;
- ✓ facilitar informações para tomada de decisão e meio de divulgação ao público.

O QUE É FARMACOECONOMIA?

É a aplicação da economia ao estudo dos medicamentos, otimizando os gastos financeiros sem prejuízo ao tratamento do paciente. Diferentes estudos farmacoeconômicos podem ser empregados, sendo que os principais são:

- ✓ minimização de custo;
- ✓ análise custo-utilidade;
- ✓ custo-benefício;
- ✓ custo-efetividade.

A farmacoeconomia é uma ferramenta que fornece informações para ajudar os gestores a comparar alternativas e decidir sobre a melhor opção para as necessidades do serviço de saúde, associando racionalização de despesas e eficiência clínica. Além da mensuração dos custos, a farmacoeconomia também analisa os benefícios, que podem ser econômicos ou não econômicos, tais como:

- ✓ efeitos na saúde;
- ✓ aumento na expectativa de vida;
- ✓ aumento na qualidade de vida.

BIBLIOGRAFIA

1. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Instrução Normativa nº 20**, de 2 de outubro de 2017. Dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos [Internet]. Diário Oficial da União. 2017 out 3. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2961851/IN_20_2017_.pdf/cb4d5d42-aef9-465e-b2f9-a4a91a255dbc. Acesso em: 06 jun. 2020.
2. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Notificação de eventos adversos graves em ensaios clínicos. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2957921&_101_type=content&_101_groupId=33836&_101_urlTitle=notificacao-de-eventos-adversos-graves-em-ensaios-clinicos&inheritRedirect=true. Acesso em: 06 jun. 2020.
3. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). O que é farmacovigilância? Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=584443&_101_type=content&_101_groupId=33868&_101_urlTitle=conceitos-e-definicoes-de-farmacovigilancia&inheritRedirect=true. Acesso em: 06 jun. 2020.
4. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Relatório de atividades da COPEC - 2017. (2018) Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2492458/Relat%C3%B3rio+de+atividades+da+COPEC+-+2017/e526bb47-33ec-483d-b774-da9eda09bb0a>. Acesso em: 06 jun. 2020.
5. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução de Diretoria Colegiada nº 136**, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamento novo. [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília, 02 jun. 2003 1996. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%282%29RDC_136_2003_COMP.pdf/99dcf806-f98b-4568-930d-1a8cf62c666b. Acesso em: 06 jun. 2020.
6. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução de Diretoria Colegiada nº 17**, de 2 de março de 2007. Aprova regulamento técnico para registro de medicamento similar. [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília, 5 mar. 2007. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%282%29RDC_17_2007_COMP.pdf/d73c30a4-f3ca-40c8-b7c0-e226fafc3f87. Acesso em: 06 jun. 2020.

7. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução de Diretoria Colegiada nº 16**, de 2 de março de 2007. Aprova regulamento técnico para medicamentos genéricos. [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília, 5 mar. 2007. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%282%29RDC_16_2007_COMP.pdf/2eeb80ff-b51b-4405-a080-94b59fe8fcd8. Acesso em: 06 jun. 2020.

8. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução de Diretoria Colegiada nº 10**, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil. [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília, 3 mar. 2015. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/%281%29RDC_10_2015_.pdf/0437d155-8bf8-4a8d-8e94-10ec1203a8b1. Acesso em: 06 jun. 2020.

9. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução de Diretoria Colegiada nº 9**, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília, 3 mar. 2015 1996. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6. Acesso em: 06 jun. 2020.

10. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução de Diretoria Colegiada nº 205**, de 28 de dezembro de 2017. Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília, 29 dez. 2017. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_205_2017_.pdf/996fc46e-216b-44ab-b8c8-2778151b786e. Acesso em: 06 jun. 2020.

11. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução de Diretoria Colegiada nº 38**, de 12 de agosto de 2013. Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília, 13 ago. 2013 1996. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3795687/RDC_38_2013_.pdf/a7a89a0f-e60f-4088-9516-e514bfc0fcff. Acesso em: 06 jun. 2020.

12. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução de Diretoria Colegiada nº 563**, de 10 de novembro de 2017. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2017/Reso563.pdf>. Acesso em: 06 jun. 2020.

13. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução de Diretoria Colegiada nº 204**, de 27 de dezembro de 2017. Dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_204_2017_.pdf/b2d4ae64-2d91-44e9-ad67-b883c752c094. Acesso em: 06 jun. 2020.

14. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução de Diretoria Colegiada nº 9**, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília, 3 mar. 2015 1996. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6. Acesso em: 06 jun. 2020.
15. ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA (Interfarma). [Internet]. A importância da pesquisa clínica para o Brasil. Jul. 2009 1996. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/pesquisa-clinica-2019.pdf>. Acesso em: 06 jun. 2020.
16. ASSOCIAÇÃO MÉDICAMUNDIAL (World Medical Association). **Declaração de Helsinque**. Princípios éticos para a pesquisa médica envolvendo seres humanos. Tradução: Miguel Roberto Jorge. [Internet] Disponível em: https://arquivos.amb.org.br/_downloads/491535001395167888_DoHBrazilianPortugueseVersionRev.pdf. Acesso em: 06 jun. 2020.
17. BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 196**, de 10 de outubro de 1996. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília, 16 out. 1996. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_96.htm. Acesso em: 06 jun. 2020.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466**, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília, 13 jun. 2013. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: 06 jun. 2020.
19. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (CNS). Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Carta Circular nº 001**, de 30 de setembro de 2013. Dispõe sobre organização e funcionamento do Sistema CEP/CONEP. [Internet] 1996. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/NORMAS-RESOLUCOES/Norma_Operacional_n_001013_Procedimento_Submisso_de_Projeto.pdf. Acesso em: 06 jun. 2020.
20. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (CNS). **Resolução nº 251**, de 07 de agosto de 1997. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html. Acesso em: 06 jun. 2020.
21. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA CONEP. **Carta circular nº 008/2011** da Conep. Formulário para submissão de Eventos Adversos Sérios (EAS) à Conep. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/CARTAS/Carta_Circular_008.pdf. Acesso em: 06 jun. 2020.

22. DINIZ, Debora; GUILHEM, Dirce; SCHUKLENK, Udo. Ética na pesquisa: experiência de treinamento em países sul-africanos. *In: Ética na Pesquisa: experiência de treinamento em países sul-africanos*. 2005. p. 192-192.
23. FINANCIAMENTO DE PESQUISA E INOVAÇÃO. Disponível em: <https://www.dwih-saopaulo.org/pt/pesquisa-e-inovacao/cenario-de-pesquisa-e-inovacao-no-brasil/financiamento-de-pesquisa-e-inovacao/>. Acesso em: 06 jun. 2020.
24. FINTEL, Bara; SAMARAS, Athena T.; CARIAS, Edson. The thalidomide tragedy: lessons for drug safety and regulation. **Helix Magazine**, 2009.
25. GOLDIM, José Roberto. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 23, p. 198-206, 2008.
26. GOLDIM, JR. Caso Tuskegee. Portal de Bioética, Núcleo Interinstitucional de Bioética. 2001. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/bioetica/tueke2.htm>. Acesso em: 06 jun. 2020.
27. GOMES, Elaine Christine de Souza. Conceitos e ferramentas da epidemiologia. Recife: **Ed. Universitária da UFPE**, 2015.
28. GOUY, Cíntia M. Lanzarini; PORTO, Tiago F.; PENIDO, Carmen. Avaliação de ensaios clínicos no Brasil: histórico e atualidades. **Revista Bioética**, v. 26, n. 3, p. 350-359, 2018.
29. INTERFARMA. A importância da pesquisa clínica para o Brasil. 2019. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/a-importancia-da-pesquisa-clinica-para-o-brasil-interfarma.pdf>. Acesso em: 06 jun. 2020.
30. INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONIZATION (ICH). Efficacy Guidelines. [Internet]. Disponível em: <https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>. Acesso em: 06 jun. 2020.
31. JORDÃO, Cristina Esteves et al. Uso de placebo em experimentos clínicos envolvendo seres humanos no Brasil. **Revista de Direito Sanitário**, v. 9, n. 2, p. 31-46, 2008.
32. JORNAL DA USP. Apesar dos avanços, ainda falta pesquisa sobre chamadas doenças negligenciadas. [Internet]. 12 fev. 2019. Disponível em: <https://jornal.usp.br/ciencias/ciencias-da-saude/apesar-de-avancos-ainda-falta-pesquisa-sobre-chamadas-doencas-negligenciadas/>. Acesso em: 06 jun. 2020.

33. MERCADO COMUM DO SUL (Mercosul). **Resolução nº 129**, de 1996. Regulamento técnico sobre verificação de Boas Prática Clínica [Internet]. 2012. Disponível em: https://normas.mercosur.int/simfiles/normativas/44561_RES_129-1996_FERR_PT_RT%20Verifica%20BPPesquisaClinica.pdf. Acesso em: 06 jun. 2020.
34. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA-EXECUTIVA DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA. **Carta Circular nº 13/2020** de 02 de junho de 2020. Dispõe sobre a tramitação de Eventos Adversos no Sistema CEP/Conep. Disponível em: https://drive.google.com/file/d/12zhLX2RB3o7gkCzjD_I8FYG1AB05F_db/view
35. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual Operacional do CEP**. Disponível em: https://conselho.saude.gov.br/biblioteca/livros/Manual_Operacional_miolo.pdf. Acesso em: 06 jun. 2020.
36. MOSEGUI, Gabriela Bittencourt Gonzalez; ANTOÑANZAS, Fernando. Normatização de programas de acesso expandido e uso compassivo de medicamentos na América do Sul. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 43, 2019.
37. NEDEL, Wagner Luis; SILVEIRA, Fernando da. Os diferentes delineamentos de pesquisa e suas particularidades na terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 28, n. 3, p. 256-260, 2016.
38. OLIVEIRA, Aline Albuquerque S. de. Para uma ética em pesquisa fundada nos direitos humanos. 2013.
39. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas [homepage na internet]. IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica, República Dominicana, 2-4 mar. 2005. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2492465/Documento+das+Am%C3%A9ricas+-+Boas+Pr%C3%A1ticas+Cl%C3%ADnicas/4b42857a-49f4-4a63-80a1-70ebc439e234>. Acesso em: 06 jun. 2020.
40. PACKEISER, Priscila Becker. **Farmacoeconomia: uma ferramenta para a gestão dos gastos com medicamentos em hospitais públicos**. 2014.
41. UNESCO. **Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos**. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/declaracao_univ_bioetica_dir_hum.pdf. Acesso em: 06 jun. 2020.
42. ZUCCHETTI, Chaiane; MORRONE, Fernanda Bueno. Perfil da pesquisa clínica no Brasil. **Clinical & Biomedical Research**, v. 32, n. 3, 2012.

CRÉDITOS

Consultor de conteúdo

Bruna Amorin

Consultores de conteúdo

Amanda Luzia Dias dos Santos Augusto

Ludmila Mâcedo Naud

Ludmila Marengo Garcia de Carvalho

Simone Gonçalves Senna

Conceito visual

YEPÁ Estúdio Design & Estratégia

Diagramação

303 Design Squadron

Coordenação de produção –

Hospital Moinhos de Vento

Elisângela Valente dos Reis

Produção de vídeos

Motion Animação

Equipe de produção –

Hospital Moinhos de Vento

André Lumertz Martins

Diego Madia

Eduardo Petry Caletti

Eduardo Sulbach de Araújo

Elisângela Valente dos Reis

José Fialho de Oliveira Júnior

Juliana Rössler Ramires

Leonardo Slaviero Martins

Luciane de Almeida Collar

Luciano Trois de Mello

Natássia Scortegagna da Cunha

Renan Martins Alves

Coordenação geral –

Hospital Moinhos de Vento

Lisiane Silveira Zavalhia

Lucas Barbieri

Marcela Pasetto

Renata Kochhann

Sérgio Luís Amantea

Coordenação geral –

Ministério da Saúde

Ana Maria Caetano de Faria

Hernanda Cortes da Rocha

Luciana Hentzy Moraes

Patricia de Campos Couto

Patrícia Souza Boaventura

Samantha Lemos Turte-Cavadinha

Coordenação geral –

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

Carlos Guedes Lanna Santos

Daniel Ribeiro Paes de Castro

Gláucia Guerra

Giannina Wildhagen

Jennifer Salgueiro

João Paulo Alves Oliveira

Laís Bonilha

Maria Cristina Paganini

Nilo Reis

Paulo Henrique Condeixa de França

Raphael Boiati

Roseli Nomura

Sheila Fenelon

ANEXOS

Nas páginas seguintes você irá encontrar os anexos deste módulo. Os anexos estão em formatos de páginas variados, portanto é recomendado verificação antes de realizar impressão dos mesmos.

Desenvolvimento de um novo fármaco



O desenvolvimento de um novo fármaco passa obrigatoriamente pelas seguintes etapas:

1. Pesquisa experimental ou fase pré-clínica

Antes de iniciar os testes em seres humanos, realizam-se pesquisas com testes em células (*in vitro*) e em animais (*in vivo*).

FASE 0

Chamados de “estudos exploratório investigacionais”, surgiram como um complemento para estudos de eficiência e de eficácia no processo de desenvolvimento de novos fármacos. Conceitualmente, um estudo fase 0 trata-se de uma fase transitória entre a pesquisa pré-clínica e os estudos clínicos fase I, onde um número pequeno de participantes sadios (10-15) recebem pequenas doses do fármaco em estudo. O objetivo é estudar farmacocinética (microdosagens) e procurar resultados sobre critérios farmacológicos importantes no processo de tomada de decisão sobre novos fármacos em potencial.

2. Pesquisa clínica

Nesta fase o objetivo é testar a segurança e a eficácia do novo medicamento em seres humanos.

A SEGUIR A CLASSIFICAÇÃO DOS ESTUDOS CLÍNICOS EM QUATRO FASES, AS QUAIS APRESENTAM FORMATOS E OBJETIVOS DIFERENTES:

	FASE I	FASE II	FASE III	FASE IV
PARTICIPANTES	<p>Refere-se ao uso do medicamento pela primeira vez em um ser humano.</p> <p>Busca entender aspectos relacionados à segurança e farmacocinética do medicamento.</p> <p>Nesta fase serão avaliadas diferentes vias de administração e diferentes doses, realizando-se testes iniciais de segurança e de interação com outras drogas ou álcool.</p>	<p>Busca avaliar a eficácia terapêutica do novo medicamento em participantes doentes. Busca estabelecer os eventos consequentes à interação do medicamento com o local de ação e a dose recomendada do novo tratamento, ou seja, a que alcance os melhores benefícios terapêuticos com o menor conjunto de reações adversas.</p>	<p>Busca avaliar o risco-benefício do tratamento, geralmente de maneira comparativa versus placebo ou utilizando outro tratamento de referência.</p>	<p>É denominada também de pesquisa pós-comercialização. Os efeitos e as reações adversas do medicamento são monitorados nesta fase.</p>

OBJETIVO PRINCIPAL	Avaliar segurança e farmacocinética	Estabelecer dose e avaliar eficácia e farmacodinâmica	Avaliar eficácia comparativa e confirmar segurança	Marketing, segurança e farmacovigilância
DURAÇÃO	Alguns meses	Alguns meses a 2 anos	1 a 4 anos	Vários anos
PARTICIPANTES	Participantes saudáveis	Pacientes	Pacientes	Pacientes
NÚMERO DE PARTICIPANTES MÉDIO	20 a 100	300 a 1.000	1.000 a 3.000	Milhares





PROJETO EDUCA CEPs

