

INTERFARMA

Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa

A IMPORTÂNCIA DA PESQUISA CLÍNICA PARA O BRASIL

Julho 2019



EXPEDIENTE

A IMPORTÂNCIA DA PESQUISA CLÍNICA PARA O BRASIL

ELABORAÇÃO IQVIA

David Peig | Gerente de Projetos

Willian Fujioka | Consultor Sênior

Fernanda Cardoso | Analista

Fernanda Rebelo | Estagiária

APOIO INTERFARMA

Octávio Nunes | Diretor de Comunicação

Selma Hirai | Coordenadora de Comunicação

Giselle Marques | Analista de Comunicação

Bruno Folli | Assessor de Imprensa

DIRETORIA DE ASSUNTOS REGULATÓRIOS

Rachel Keller | Coordenadora

Priscila Carriel | Analista

Carla Rodrigues | Assistente

PROJETO GRÁFICO E DIAGRAMAÇÃO

Nebraska Composição Gráfica

IMPRESSÃO

Facility Print · 500 exemplares

SOBRE A INTERFARMA

A INTERFARMA é a Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa, uma entidade setorial, sem fins lucrativos, que representa empresas e pesquisadores que buscam promover e incentivar a pesquisa, o desenvolvimento e a inovação voltada para a produção de insumos farmacêuticos, matérias-primas, medicamentos e produtos para a saúde humana. São condições para fazer parte da entidade, realizar pesquisa, desenvolvimento e inovação e aderir ao Código de Conduta da associação.

SOBRE A IQVIA

A IQVIA™, formada a partir da fusão da IMS Health e Quintiles, presente em mais de 100 países e com aproximadamente 55.000 colaboradores, é líder global de informação, tecnologia, consultoria e soluções em pesquisa clínica para a área de saúde, dedicada ao uso de dados e ciência para ajudar os stakeholders do setor a encontrarem melhores resultados para os pacientes.

AVISO DE CONFORMIDADE

De acordo com o Código de Conduta da INTERFARMA (Revisão 2016), esta publicação se caracteriza por:

- Ter conteúdo histórico e educacional sobre Saúde Pública;
- Estar disponível na internet sem restrição;
- Não ter valor comercial;
- Ser distribuída gratuitamente.

ÍNDICE

- 3** Apresentação
- 5** Importância e benefícios da pesquisa clínica
- 11** Conceitos básicos da pesquisa clínica
- 17** Credenciais do Brasil para pesquisa clínica
- 22** Posição de coadjuvante
- 30** Barreiras para o avanço da pesquisa clínica
- 37** Marco regulatório para a pesquisa clínica no Brasil
- 42** Impactos positivos do crescimento da pesquisa clínica no Brasil
- 48** Outras considerações

Acesse a biblioteca da Interfarma



interfarma.org.br/biblioteca

Apresentação

Como mensurar a importância da pesquisa clínica para a sociedade? Parte da resposta está em seu objetivo principal, o de encontrar novos tratamentos, capazes de controlar sintomas, curar e prevenir doenças. A pesquisa clínica é, portanto, uma iniciativa voltada à qualidade de vida, essencial para o bem-estar das pessoas e para que elas possam estar inseridas de forma produtiva na sociedade.

Dentro do processo de transição epidemiológica e das características demográficas do Brasil atual, as pesquisas clínicas têm papel importante como parte de uma mudança no perfil da nossa sociedade. Na década de 1950, os desafios da saúde pública estavam voltados às doenças infecciosas e isso fazia da expectativa de vida um índice preocupante, com a média de 48 anos. Hoje, as descobertas da ciência, combinadas com políticas públicas e hábitos saudáveis, garantiram o acesso da população a vacinas e tratamentos que elevaram a expectativa de vida a mais de 72 anos.

Viver mais e melhor, com mais qualidade de vida, permite que as pessoas definam planos e metas de longo prazo, nos âmbitos pessoal e profissional. Assim, a pesquisa clínica está conectada, direta ou indiretamente, a grande parte das transformações e melhorias mais relevantes na vida do cidadão e da sociedade.

Na prática, a pesquisa clínica pode indicar caminhos que levam a inúmeros benefícios. Um deles parece mais simples, com o aprimoramento de terapias já existentes. Embora tênues, esses avanços significam muito para a vida dos pacientes quando, por exemplo, reduzem reações adversas ou facilitam a adesão ao tratamento.

Já o outro viés é mais disruptivo, com o surgimento de terapias totalmente inovadoras. Esses saltos expressivos do conhecimento científico e tecnológico podem significar a cura ou o controle de doenças que, antes disso, traziam estigmas aos pacientes, além de sofrimento e limitações. Exemplos disso são AIDS, Hepatite C e alguns tipos de câncer, que em suas histórias passaram de doenças devastadoras a enfermidades crônicas e/ou com possibilidade de cura. Agora, estamos seguindo a trilha de algo tanto inovador quanto desafiador: a era da biotecnologia e a personalização e sofisticação dos tratamentos.

Ao caminhar na direção de seu objetivo principal, o de garantir ou devolver a qualidade de vida às pessoas, a pesquisa clínica impacta de maneira positiva outros aspectos da sociedade. Ela gera empregos altamente qualificados, conhecimento, investimentos em infraestrutura, ambientes favoráveis à ciência e à formação de cientistas, podendo com isso aumentar o protagonismo do País no mercado global.

Felizmente, o Brasil reúne qualidades para ser um dos líderes mundiais em pesquisa clínica. Não somente pelo tamanho e diversidade da população, mas também por ter recursos humanos capacitados, além de um sistema regulatório que deve ser apri-

morado para se adequar aos imensos desafios do Brasil. Hoje, o País já representa a 9ª economia do mundo e o 6º maior mercado farmacêutico.

Para ir adiante e explorar o potencial já existente em pesquisa clínica, o Brasil precisa estar atento a algumas melhorias. A aprovação de um pedido de pesquisa clínica precisa ter mais celeridade, equiparando-se aos padrões dos países desenvolvidos. O cenário pós-estudo, a partir do qual são reunidos dados que podem aperfeiçoar tratamentos e servir como base para novos estudos, também precisa de melhores regras e de um ambiente mais favorável.

Hoje, o País figura na 24ª colocação no ranking mundial de pesquisa clínica, com apenas 2,1% dos estudos. Isso representa uma queda de sete posições em dez anos. Com o melhor aproveitamento de seu potencial, o Brasil poderia saltar para a 10ª colocação, atraindo um investimento estimado de R\$ 2 bilhões, com efeitos na economia ainda maiores, em torno de R\$ 5 bilhões.

Essa diferença teria resultado imediato para milhares de pacientes, voluntários em pesquisa clínica em potencial, além de favorecer outros milhares de profissionais atuantes na área. Além disso, ao sediar mais inovações do setor farmacêutico, o País passaria a ter mais tecnologias a serem oferecidas ao mundo, favorecendo a hoje deficitária balança comercial.

Neste estudo, a INTERFARMA reúne informações sobre o cenário de pesquisa clínica no País, para que estas possam ser usadas como suporte ao entendimento das questões mais relevantes do setor farmacêutico, da ciência e das áreas na Saúde que carecem de atenção. Acreditamos que esses temas sejam fundamentais para decisões estratégicas e para o aperfeiçoamento de políticas públicas, sempre com o foco na qualidade de vida do paciente.

Boa leitura!



Juan Carlos Gaona H.
Presidente do Conselho
Diretor da INTERFARMA



Elizabeth de Carvalhaes
Presidente-executiva
da INTERFARMA



Nilton Paletta
Presidente América Latina e
Gerente-Geral Brasil da IQVIA



Sydney Clark
SVP Consulting & Technology
Latam da IQVIA



Fábio Franke
Presidente da Aliança Pesquisa
Clínica Brasil



Rodrigo Guimarães
Diretor Presidente da ABRACRO

Importância e benefícios da pesquisa clínica

Para a população

Nos últimos dois séculos a humanidade tem se beneficiado de importantes inovações na medicina e nos medicamentos (Figura 1). Tais avanços contribuíram para a melhoria do tratamento e do controle de doenças que, 100 anos atrás, resultavam em óbito ou significativa diminuição na qualidade de vida. As vacinas, por exemplo, possibilitaram a erradicação ou importante redução de enfermidades que matavam milhões de pessoas.

Figura 1: Exemplos de importantes inovações na medicina ao longo dos anos.

ANO	INOVAÇÃO
1796	Desenvolvimento da vacina contra varíola, efetivamente erradicando uma doença que dizimou populações.
1842	Éter começa a ser utilizado como anestésico em cirurgias, permitindo que pacientes sejam operados sem sentir dor.
1899	Descoberta da Aspirina (ácido acetilsalicílico).
1922	Descobrimto da insulina, fundamental no tratamento do diabetes.
1928	Penicilina é descoberta como o primeiro antibiótico, salvando milhões de vidas.
1951	Descoberta a clorpromazina, primeiro antipsicótico, revolucionando o tratamento psiquiátrico.
1954	É patenteado o primeiro medicamento para leucemia.
1955	Introdução da vacina contra Pólio, uma das principais causas de debilitação à época.
1983	Identificação do vírus do HIV, causador da epidemia da AIDS.

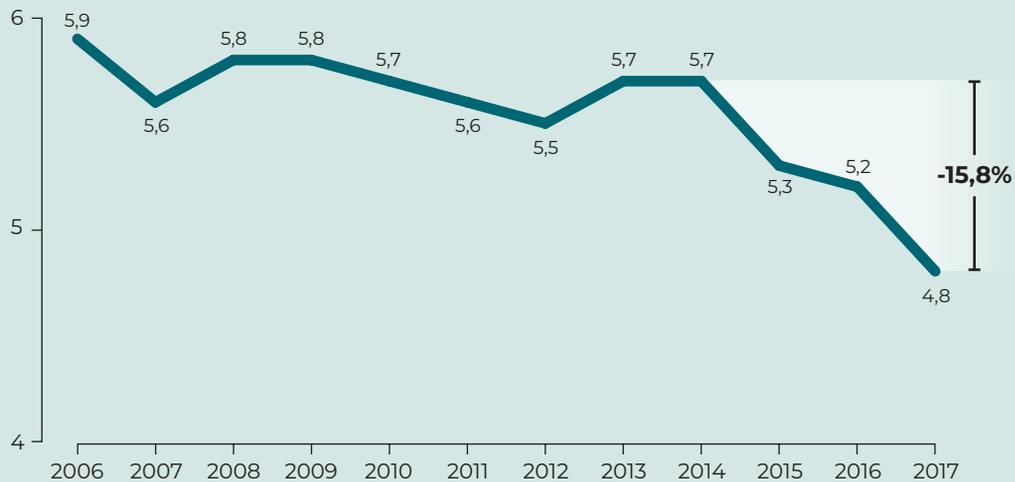
Fontes: British Medical Journal¹, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)², Heart Views³, Organização Mundial da Saúde (OMS)⁴, World Journal of Virology⁵

Cada uma destas inovações trilhou caminhos para novos campos de pesquisa, muitos dos quais seguem férteis ainda nos dias de hoje.

Novas vacinas para doenças como Zika, Dengue e Chikungunya, entre outras, estão em fase de pesquisa. Médicos alertam para o aparecimento de superbactérias para as quais ainda precisamos encontrar soluções via estudos e pesquisas em andamento. O tratamento da AIDS evoluiu significativamente desde a década de 90 e em muitos casos é possível controlar a doença, como no Brasil, onde medicamentos de última geração são disponibilizados gratuitamente para a população pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e contribuem para a redução no coeficiente de óbitos no País (Figura 2).

No caso da quimioterapia, por exemplo, cientistas estão descobrindo tratamentos mais direcionados e efetivos, com menos efeitos colaterais, curando ou prolongando a vida de milhares de pacientes com câncer.

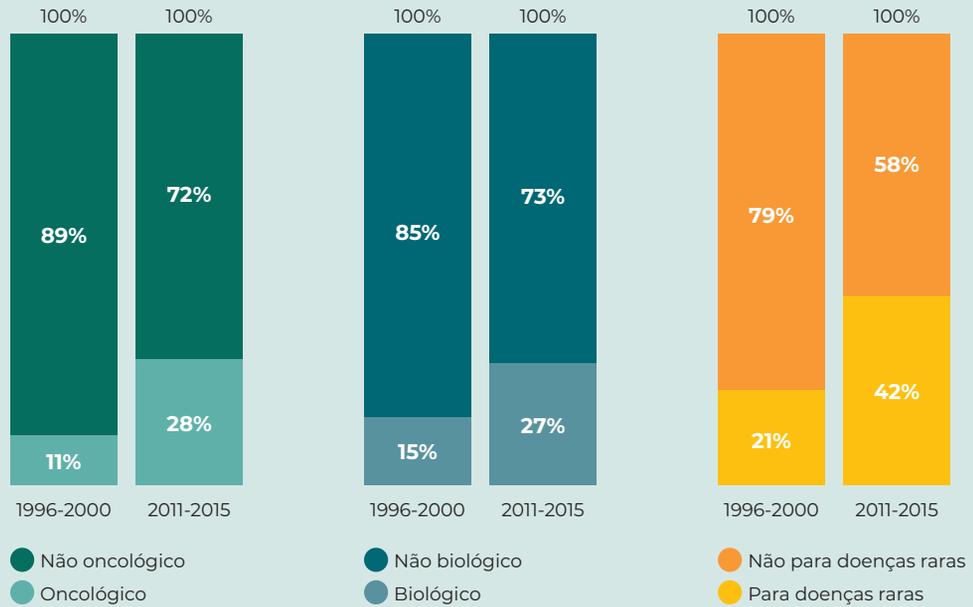
Figura 2: Mortalidade por AIDS ao longo dos anos no Brasil (mortes por 100.000 habitantes).



Fonte: Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2018 da SVS/Ministério da Saúde.

A ciência evoluiu e hoje se tornou mais personalizada, buscando soluções que abrangem grupos populacionais menores com mecanismos de ação mais direcionados (ver Figura 3). É o caso dos medicamentos biológicos e da imuno-oncologia, ambos promissores no controle ou cura do câncer. As terapias genéticas ganharam espaço e endereçam não somente doenças monogênicas (aquelas caracterizadas pela ausência ou deficiência de um gene, como a fibrose cística e a hemofilia), como também doenças adquiridas (ex. AIDS e o próprio câncer). No caso das doenças raras, o percentual de novos medicamentos aumentou de 21% do total entre 1996-2000 para 42% no período entre 2011-2015.

Figura 3: Evolução do perfil de novos medicamentos* (% do total de medicamentos lançados no período).



Fonte: IQVIA Institute for Human Data Science, 2016 Nota: (*) Novos princípios ativos

Apesar dos avanços, há inúmeras doenças para as quais o tratamento ainda não é ideal. Podemos citar Alzheimer, Parkinson, Esclerose Múltipla e alguns tipos de cânceres, entre muitas outras. Além disso, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), pelo menos 30 novas doenças surgiram nos últimos 20 anos e, juntas, ameaçam a saúde de centenas de milhares de pessoas. Para muitas destas doenças não existe tratamento, cura ou vacina⁸.

A descoberta de novos medicamentos, equipamentos e procedimentos médicos para o tratamento e a prevenção de doenças é crucial para aumentar a qualidade e salvar a vida dos pacientes. A pesquisa clínica é fundamental para o desenvolvimento de tratamentos inovadores e cada vez mais personalizados, de acordo com as necessidades individuais de cada paciente.

Para o desenvolvimento dos países e seus sistemas de saúde

Os benefícios da pesquisa clínica não se limitam, porém, 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, comitês de ética, participantes e patrocinadores. Neste ecossistema 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 ilustrado na Figura 4:

Figura 4: Benefícios da pesquisa clínica para o país e seu sistema de saúde.

Atrai investimentos e movimentam a economia

- Investimentos diretos em estudos clínicos
- Aumento da atividade econômica no país (impactos indiretos)

Atua como alavanca da produção científica e inovação

- Aumento da produção científica no país
- Redução da perda de recursos humanos para outros países/ aumento da atração de recursos humanos de outros países

Aumenta o acesso à saúde

- Aumento no padrão de tratamento de pacientes participantes dos estudos clínicos
- Inovações que chegam ao mercado após condução exitosa de estudos, impactam positivamente a qualidade de vida da população

Fortalece o sistema de saúde do país

- Incremento da infraestrutura física de atendimento e cuidado ao paciente utilizada em centros de pesquisa
- Acesso e conhecimento mais ágil de novas tecnologias (ex. medicamentos, técnicas cirúrgicas) por equipes de tratamento
- Conhecimento mais íntimo de novas tecnologias contribuem para melhor avaliação de registro e incorporação no país
- Estabelecimento de times multifuncionais em centros de excelência para teste e entrega de inovações
- Aumento da frequência de atualização e treinamento profissional
- Maior aderência à protocolos clínicos e cultura de medicina baseada em evidências
- Redução de custos para o sistema de saúde para pacientes participantes de estudos

Diversos fatores são levados em consideração na definição dos países onde um estudo será conduzido, entre eles:

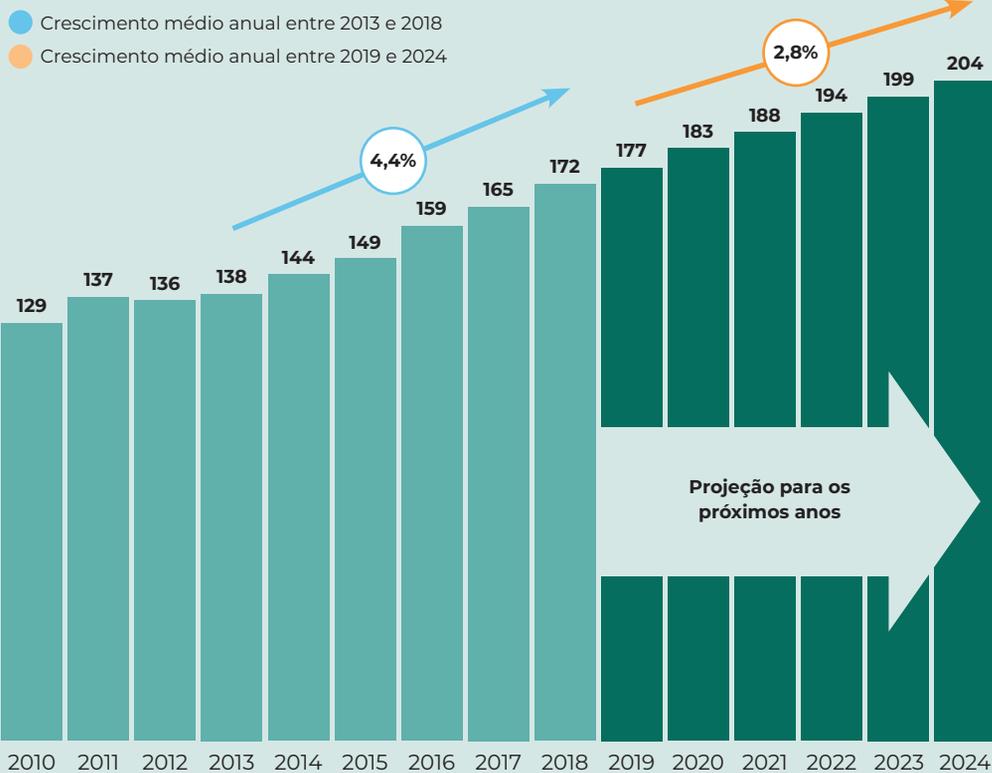
- a robustez do ambiente regulatório e ético
- a complexidade logística de execução do estudo no país, durante e após o estudo
- o nível de preparo e profissionalização dos centros de pesquisa
- os tempos estimados de aprovação e execução do estudo
- a epidemiologia no país da enfermidade a ser pesquisada
- a conduta terapêutica prevalente no país
- o custo de execução

Neste contexto, alguns países podem apresentar um ambiente mais favorável para o desenvolvimento de estudos clínicos, capturando uma parcela maior dos benefícios apresentados.

Uma precisa quantificação monetária de todos os benefícios advindos das pesquisas clínicas em um dado país não é tarefa simples e requer estudos que não foram contemplados no escopo deste trabalho. É possível, porém, estimar ganhos de:

- Investimento financeiro direto no país
- Incremento na atividade econômica
- Incremento da produção científica
- Quantidade de pacientes beneficiados diretamente

Abordaremos em maior detalhe a quantificação destes benefícios posteriormente. Deixamos aqui, porém, uma ordem de grandeza do investimento global em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), que foi estimado em US\$ 172 bilhões em 2018 (Figura 5). A projeção é que esse investimento supere os US\$ 200 bilhões nos próximos cinco anos.

Figura 5: Investimento global em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D).

Fonte: EvaluatePharma® World Preview 2018, Outlook to 2024*

Conceitos básicos da pesquisa clínica

O desenvolvimento de novos medicamentos percorre uma extensa investigação científica, que começa nas pesquisas em laboratório, segue para estudos em animais e por fim, em seres humanos, realizados em três fases, para que depois a terapia seja produzida e comercializada.

Agências reguladoras ao redor do mundo desenvolveram regulamentação e processos específicos para estudos clínicos visando garantir a segurança do novo tratamento para os seres humanos desde seu desenvolvimento até sua comercialização, incluindo etapas posteriores de monitoramento pós-lançamento do medicamento, para manter a vigilância sobre seus efeitos.

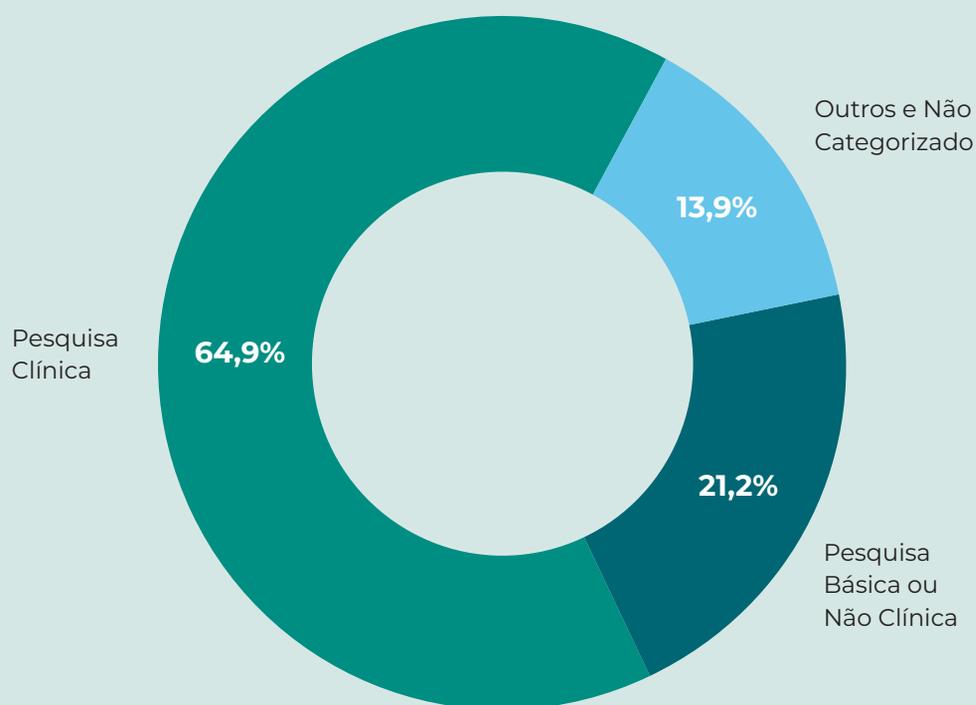
Estágios e fases do desenvolvimento de um tratamento inovador

O desenvolvimento de um tratamento inovador pode ser dividido em três grandes estágios de pesquisa: básica, não clínica e clínica.

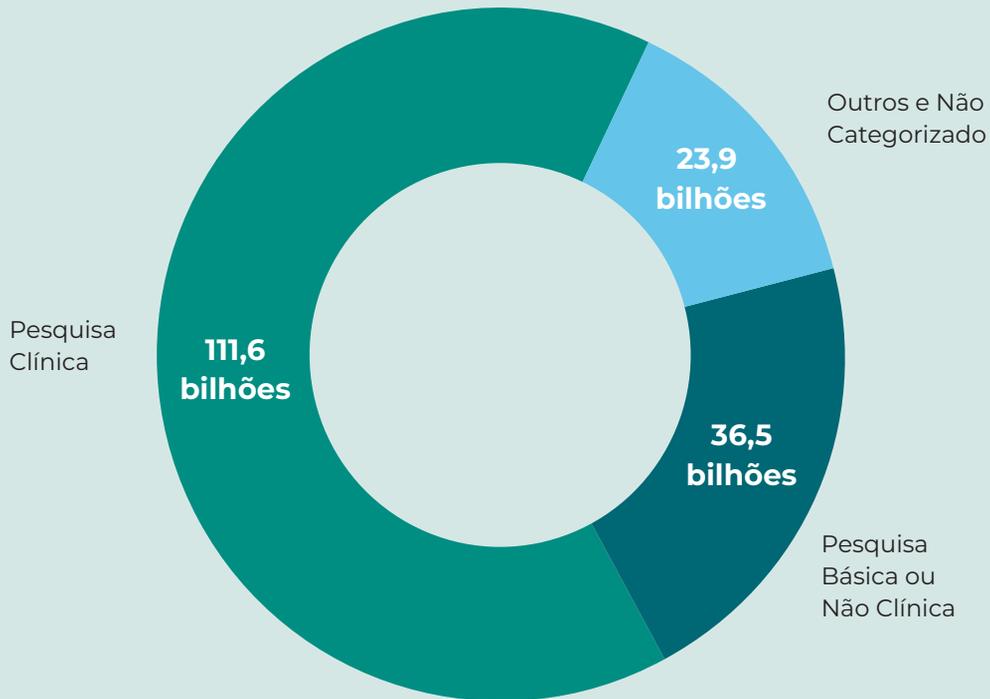
- A **pesquisa básica** procura identificar compostos e moléculas promissoras para o tratamento de uma doença. Neste estágio, muitos compostos são investigados e parte relevante da pesquisa é realizada em universidades, instituições e fundações de pesquisa.
- Os compostos que se mostram ativos continuam a ser pesquisados e, assim, prosseguem para o estágio de desenvolvimento do medicamento, por meio do início dos **estudos não clínicos**. São realizados, então, testes *in vitro* e em animais (*in vivo*) de acordo com as diretrizes e normas éticas em pesquisa, com o objetivo de avaliar os parâmetros de segurança e eficácia do novo composto.
- A **pesquisa clínica** é o estágio final e o mais demorado, exigindo mais investimentos. Os compostos que apresentaram resultados positivos na pesquisa não clínica são testados quanto à eficácia e segurança em seres humanos. Somente com os resultados dos estudos clínicos é possível obter informações completas sobre o possível tratamento inovador e, desta forma, obter a aprovação junto aos órgãos reguladores para a sua comercialização.

A importância da pesquisa clínica pode também ser vista pela representatividade que ela possui dentro do investimento total em Pesquisa & Desenvolvimento (P&D). Relatório da *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations* (IFPMA)¹⁰ apontou que 65% do investimento em P&D nos EUA, em 2014, foi direcionado para a pesquisa clínica (Figura 6). Utilizando esta mesma proporção sobre o investimento global em P&D mencionado anteriormente (US\$ 172 bilhões), chegamos à estimativa do investimento direto em pesquisa clínica em todo o mundo, que é de US\$ 112 bilhões (Figura 7).

Figura 6: Importância da pesquisa clínica no investimento total em P&D nos EUA (2014).



Fonte: IFPMA - The pharmaceutical industry and global health - Facts and figures 2017¹⁰

Figura 7: Estimativa de investimento global em pesquisa clínica (US\$ bilhões, 2018).

Fonte: IQVIA (estimativas internas)

Classificação das fases da pesquisa clínica (estudos clínicos)

Os estudos clínicos podem ser classificados em quatro fases¹¹, sendo que cada uma delas possui formatos e objetivos diferentes (ver Figura 8):

- **Fase I:** visa entender aspectos relacionados à segurança e farmacocinética do medicamento, ou seja, as concentrações de um medicamento em uma ou mais regiões do organismo em relação à dose administrada¹². É realizada, majoritariamente, em um número restrito de pacientes saudáveis.
- **Fase II:** busca avaliar a eficácia terapêutica do novo medicamento, agora em participantes doentes. O objetivo é estabelecer o perfil farmacodinâmico, isto é, os eventos consequentes à interação do medicamento com o local de ação¹², e a dose recomendada do novo tratamento, ou seja, a que alcance os melhores benefícios terapêuticos com o menor conjunto de reações adversas.

- **Fase III:** tem como objetivo avaliar o risco-benefício do tratamento, geralmente de maneira comparativa *versus* placebo ou utilizando outro tratamento de referência³. Geralmente possui centenas ou milhares de participantes portadores da doença.
- **Fase IV:** também conhecida como pesquisa pós-comercialização, é iniciada após a aprovação da agência reguladora para comercialização do produto. Nesta fase, os efeitos e reações adversas inesperadas do medicamento devem ser monitorados. Este processo de monitoramento, denominado farmacovigilância, é realizado pela empresa responsável pelo produto em conformidade com as respectivas normas sanitárias.

Figura 8: Classificação dos estudos clínicos.

	Participantes	Número de participantes	Duração	Objetivo principal
Fase I	Majoritariamente participantes saudáveis	20 a 100	Alguns meses	Avaliar segurança e farmacocinética
Fase II	Pacientes	300 a 1.000	Alguns meses a dois anos	Estabelecer dose e avaliação de eficácia e farmacodinâmica
Fase III	Pacientes	1.000 a 3.000	1 a 4 anos	Avaliar eficácia comparativa e confirmar segurança
Comercialização				
Fase IV	Pacientes	Milhares	Vários anos	Marketing, segurança e farmacovigilância

Fontes: IQVIA (dados internos), SBPPC (Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisa Clínica)

Fluxograma geral de um estudo clínico

O desenvolvimento de um projeto de pesquisa clínica (em qualquer uma das fases descritas acima) pode ser dividido em cinco etapas fundamentais: viabilidade, identificação do centro de pesquisa, submissão e aprovação ética/regulatória, início do estudo e, por fim, o seu encerramento. Para cada fase do processo são estabelecidas as tarefas e os prazos pertinentes à condução do estudo, e também são analisados criteriosamente os habilitadores críticos pertinentes a cada um deles, como descrito a seguir (Figura 9).

Inicialmente, avalia-se a viabilidade da condução de um estudo clínico em uma determinada região ou país, geralmente de acordo com aspectos econômicos (custos inerentes às fases do estudo) e epidemiológicos (incidência e prevalência da doença na população em questão). Também são relevantes as seguintes questões: a experiência do país em estudos na indicação-alvo, a capacidade de recrutamento de participantes e a competitividade local nessa área de estudo (a fim de verificar a disponibilidade de pacientes). Por fim, os protocolos atuais de tratamento da doença, especificidades da legislação e prazos de aprovação são essenciais para a tomada de decisão.

Uma vez que a condução do estudo clínico em uma determinada região é considerada viável, segue-se para a identificação do centro de pesquisa: é muito importante que os centros e seus respectivos investigadores possuam experiência com o tipo de estudo a ser desenvolvido, que o recrutamento de pacientes seja feito de forma rápida e eficaz, e que os custos do trabalho do centro estejam dentro do planejado. O histórico de excelência quanto ao desempenho e à qualidade dos serviços dos centros de pesquisa também é importante, juntamente com a acessibilidade necessária para o estudo em questão.

Em seguida, todas as informações éticas e sanitárias pertinentes ao estudo devem ser coletadas e enviadas às agências responsáveis pelas aprovações sanitárias e éticas. Após parecer favorável, o medicamento em fase de teste poderá ser importado (quando necessário), dando-se início de fato ao estudo clínico. Então, são realizadas as visitas de iniciação nos centros de pesquisa envolvidos, o treinamento dos seus funcionários e o recrutamento de pacientes. Os pacientes são tratados segundo os protocolos aprovados e os dados são coletados, sendo essas atividades cruciais para que o estudo seja realizado dentro dos padrões éticos e sanitários aprovados.

O processo de recrutamento dos participantes da pesquisa clínica é fundamental para o sucesso de um novo tratamento e é regido por fortes padrões éticos definidos pelos agentes responsáveis em cada país. Participantes de estudos clínicos assinam um termo de compromisso de participação denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, antes de assiná-lo, o participante recebe todas as informações relativas à participação no estudo, seus objetivos e protocolos. Após assinar o termo, o participante recebe toda a assistência necessária, por parte do patrocinador responsável pela pesquisa, como acompanhamento médico e reembolso de gastos referentes à participação no estudo. Além disso, o voluntário pode se retirar da pesquisa no momento que desejar ou considerar necessário. Ao fazer parte de um estudo clínico, o participante tem acesso a terapias inovadoras ainda não disponíveis no mercado, contribui para o desenvolvimento de novos tratamentos e para a melhoria da saúde pública.

As etapas finais de um estudo clínico são executadas após toda a condução do protocolo e coleta de informações. Essas informações são organizadas em um banco de dados que é analisado via métodos estatísticos. Relatórios finais sobre o resultado do estudo são produzidos e enviados às autoridades, com todas as informações arquivadas como disposto por lei.

Figura 9: Fluxograma geral de um estudo clínico.



Credenciais do Brasil para pesquisa clínica

O Brasil possui um conjunto de características que poderiam credenciá-lo como uma referência absoluta para a realização de estudos clínicos.

Um País de alta relevância demográfica e econômica

Com uma população de 210 milhões de habitantes¹⁴, o Brasil é o quinto país mais populoso do mundo¹⁵, além de ocupar o posto de nono maior Produto Interno Bruto (PIB)¹⁶, demonstrando a sua relevância econômica em um cenário global. Na América Latina, o Brasil se destaca por ter o maior PIB¹⁶, a maior população economicamente ativa^{15,18} e a maior população urbana da região¹⁵, com 182 milhões de habitantes vivendo em perímetros urbanos. Soma-se a isso o fato do Brasil ser o único país com duas megacidades, São Paulo e Rio de Janeiro, confirmando o seu enorme potencial mercadológico. A concentração da população em perímetros urbanos facilita a condução de estudos clínicos, pois em geral significa maior facilidade de locomoção dos pacientes aos centros de pesquisa.

Outro ponto de destaque para o Brasil é o tamanho do seu mercado farmacêutico. O Brasil é o sétimo maior país em termos de volume de vendas de medicamentos, com um total de US\$ 30 bilhões em 2018²⁰, e o quinto em termos do número de indústrias farmacêuticas instaladas. A presença das indústrias farmacêuticas no País, em muitos casos patrocinadoras dos estudos clínicos, facilita a condução de estudos localmente, dado a presença de executivos dedicados em suas afiliadas locais.

Figura 10: Principais indicadores demográficos e econômicos do Brasil.

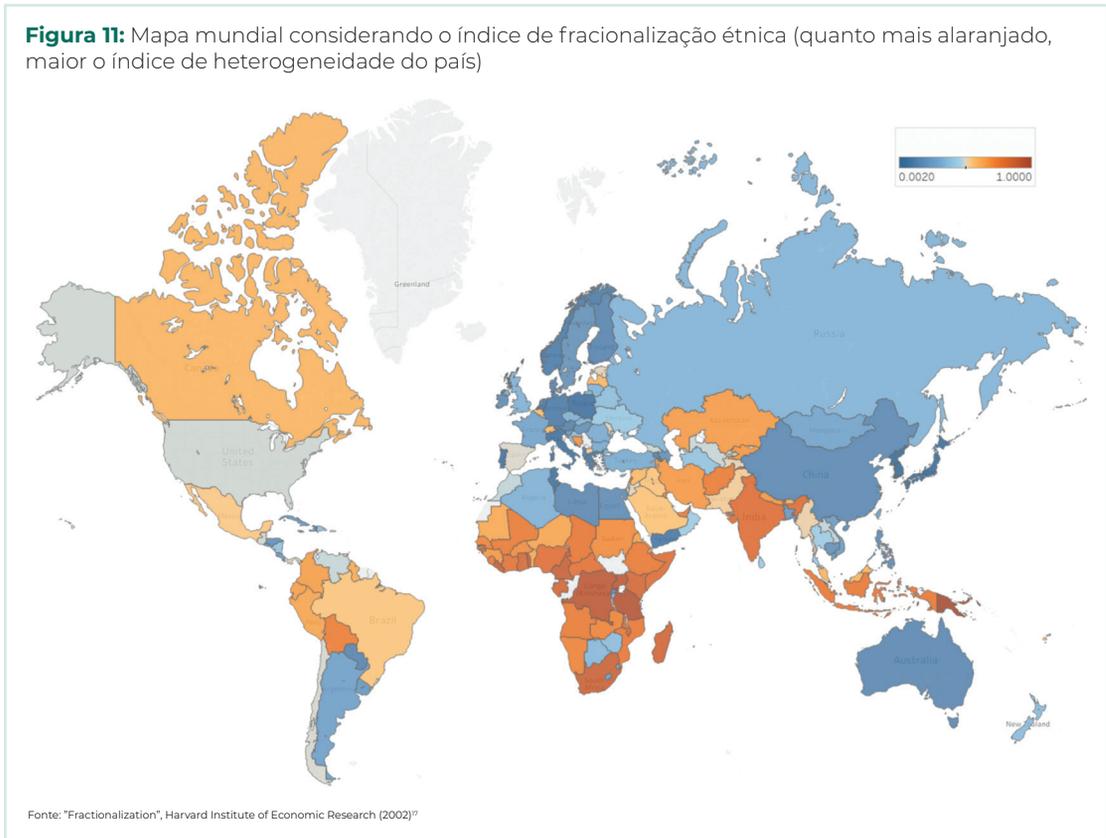


Diversidade étnica

Outro grande destaque do Brasil é sua composição étnica diversificada, explicada pelo fato de a população brasileira ter sido constituída sob o alicerce da imigração e da miscigenação entre, principalmente, povos indígenas nativos, africanos e europeus. Este fluxo migratório não está limitado ao seu passado: nos últimos 10 anos houve um crescimento de 160% no número total de imigração¹⁹, demonstrando que o Brasil é o país que mais abriga imigrantes da América Latina¹⁵.

A diversidade étnica pode ser demonstrada quantitativamente pela comparação dos índices de “fracionalização étnica”, medida de 0 a 1 (onde 1 representa o país mais heterogêneo do mundo, e 0 representa o mais homogêneo), resultados de uma combinação de características raciais e linguísticas, publicado pela *Harvard Institute of Economic Research* em 2002¹⁷. Utilizando este índice como referência, verificamos que o Brasil, com índice 0,5408, possui heterogeneidade étnica superior aos EUA (0,4901), Argentina (0,2550), Austrália (0,0929) e à maioria dos países da Europa e Ásia (ver Figura 11).

Figura 11: Mapa mundial considerando o índice de fracionalização étnica (quanto mais alaranjado, maior o índice de heterogeneidade do país)

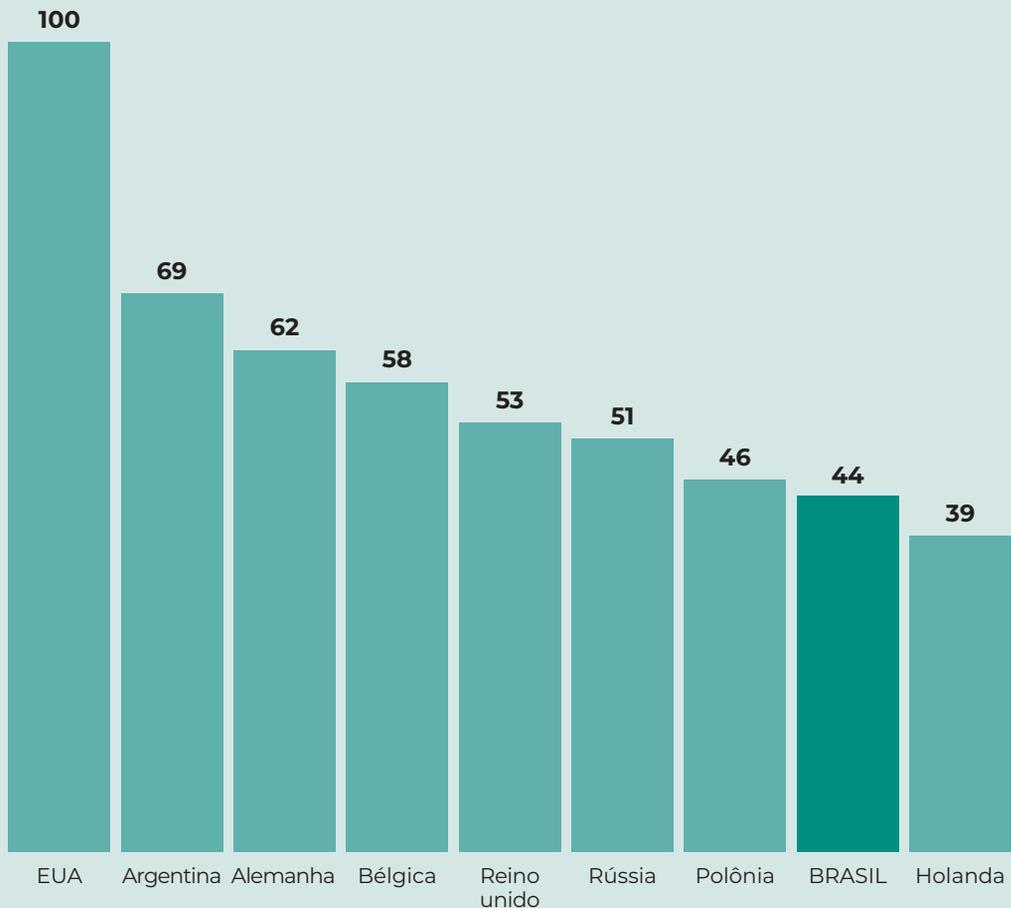


Tal diversidade torna possível a realização de estudos complementares que contêm variações étnicas e viabiliza a presença de uma enorme gama de genótipos, fator crítico para alguns tipos específicos de estudos e de alta relevância para a pesquisa clínica.

Custo competitivo comparado a outros países

Outra importante vantagem brasileira é o custo inferior para a realização de estudos clínicos²³, quando comparado a outros países, conforme demonstrado na Figura 12.

Figura 12: Custo médio por estudo clínico em Oncologia (Comparativo entre países). Todos os valores foram indexados em relação ao custo mais alto, onde o índice é de 100.



Fonte: IQVIA (dados internos)²³

O Brasil proporciona possibilidade de realização de um estudo clínico por uma fração do valor que seria investido para realizá-lo em outros países considerados referência (Estados Unidos, Reino Unido, Alemanha e outros). Neste aspecto, também temos posição de destaque em relação ao principal concorrente presente na América Latina, a Argentina, especialmente em oncologia (área terapêutica em que mais se investe em pesquisa globalmente), com um custo 45% menor.

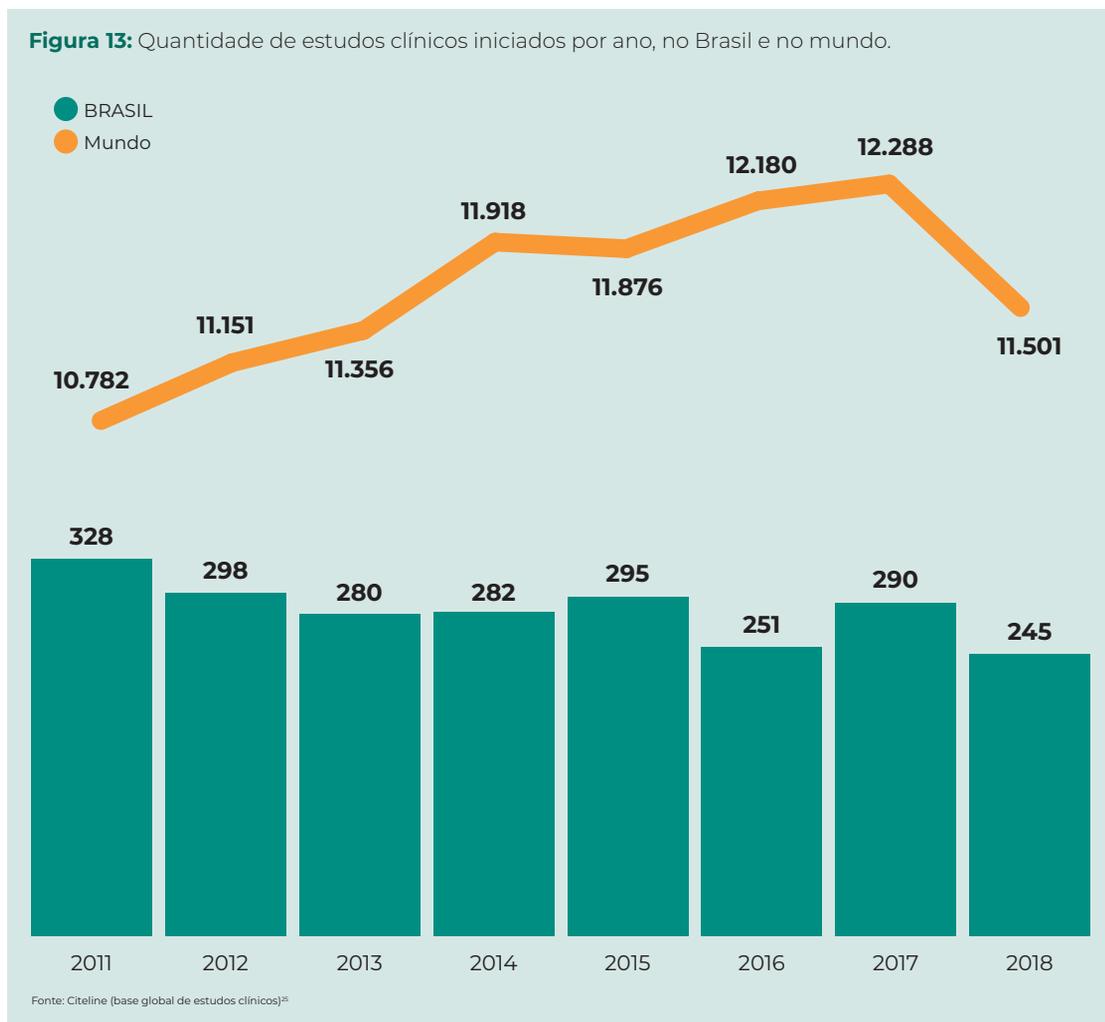
Ecossistema de saúde robusto com boa regulação sanitária

O sistema de pesquisa clínica no Brasil possui altíssimo nível de profissionalização e seriedade, envolvendo pessoas e instituições extremamente capacitadas, dentre eles: patrocinadores, agências reguladoras, comitês de ética, investigadores e uma rede multidisciplinar de técnicos e cientistas. Além disso, o Brasil possui pesquisadores com elevado nível de competência em pesquisa clínica, muitos deles reconhecidos no exterior e considerados formadores de opinião²⁴. Todos os envolvidos nesta cadeia têm suas ações fundamentadas em padrões definidos em normas e leis nacionais e diretrizes internacionais, além de serem monitorados durante todo o protocolo de estudo pelos órgãos sanitários e de ética em pesquisa.

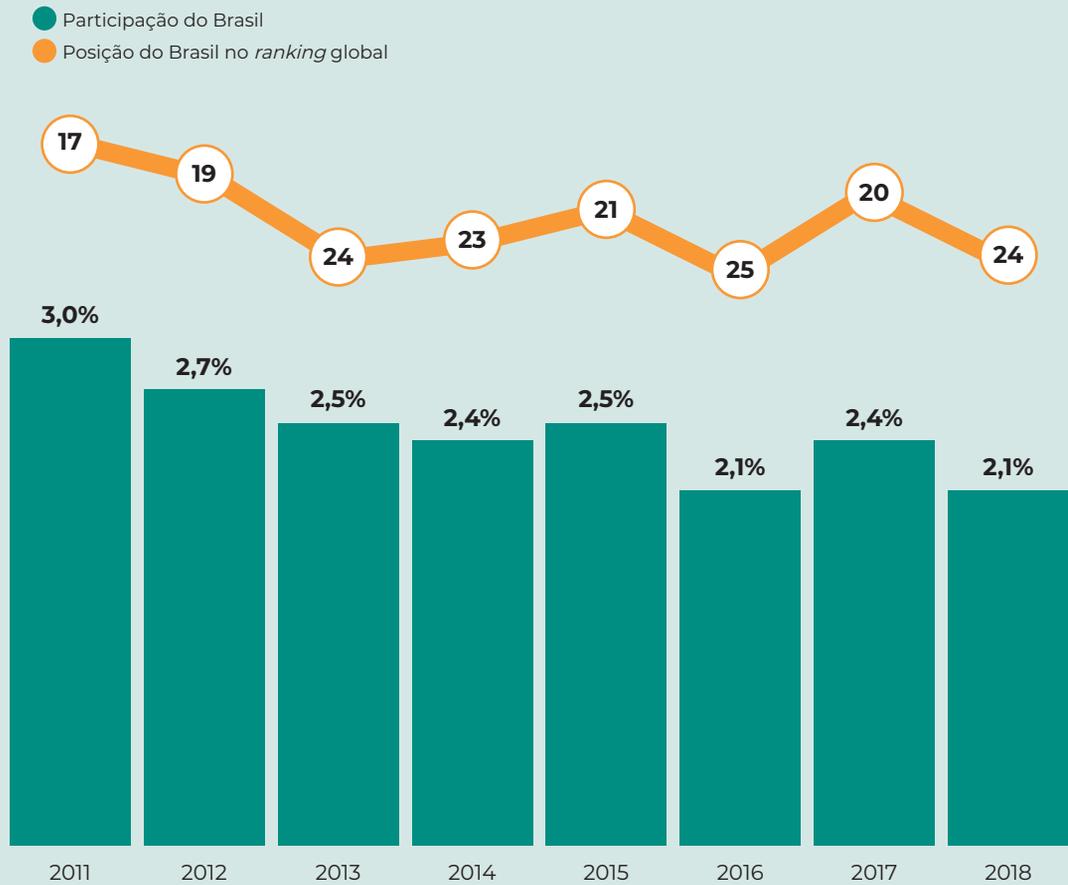
Por fim, a pesquisa clínica no País é supervisionada por um órgão referência em regulação sanitária: a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Em 2016, a ANVISA tornou-se membro regulatório do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH)²¹, conselho reconhecido internacionalmente por harmonizar os parâmetros de boas práticas em pesquisa clínica. Além disso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica e certifica as agências regulatórias, considerando os critérios de competência e eficiência, partindo da classificação 1 (mínimo) chegando a 4 (máximo). A ANVISA, desde 2010, é considerada uma referência regional, possuindo o mais alto grau desta certificação e demonstrando maturidade em sua estrutura e avaliação²². Com isso, a Agência mostra-se capaz de avaliar criteriosamente os dossiês dos medicamentos a serem testados no País, visando comprovar sua segurança e eficácia.

Posição de coadjuvante

Nesta década, globalmente, uma média de 11.632 estudos clínicos foram iniciados por ano. No mesmo período, a média anual no Brasil foi de 284 estudos iniciados. A Figura 13 mostra a tendência por ano, e nota-se uma queda no número de estudos iniciados no Brasil, de 328 para 245.



Na Figura 14, nota-se que a participação do Brasil em termos de estudos clínicos iniciados caiu de 3,0% em 2011 para 2,1% em 2018. Em termos de *ranking* de países, caímos da 17^a posição para a 24^a.

Figura 14: Participação do Brasil e Posição no *Ranking* Global em estudos clínicos.

Fonte: Citeline (base global de estudos clínicos)²⁵

Mesmo com diversos indicadores que apontariam o Brasil na direção do protagonismo global, o País tem representado um papel secundário em termos de quantidade de pesquisas, ocupando a 24^a colocação no *ranking* global (ver Figura 15).

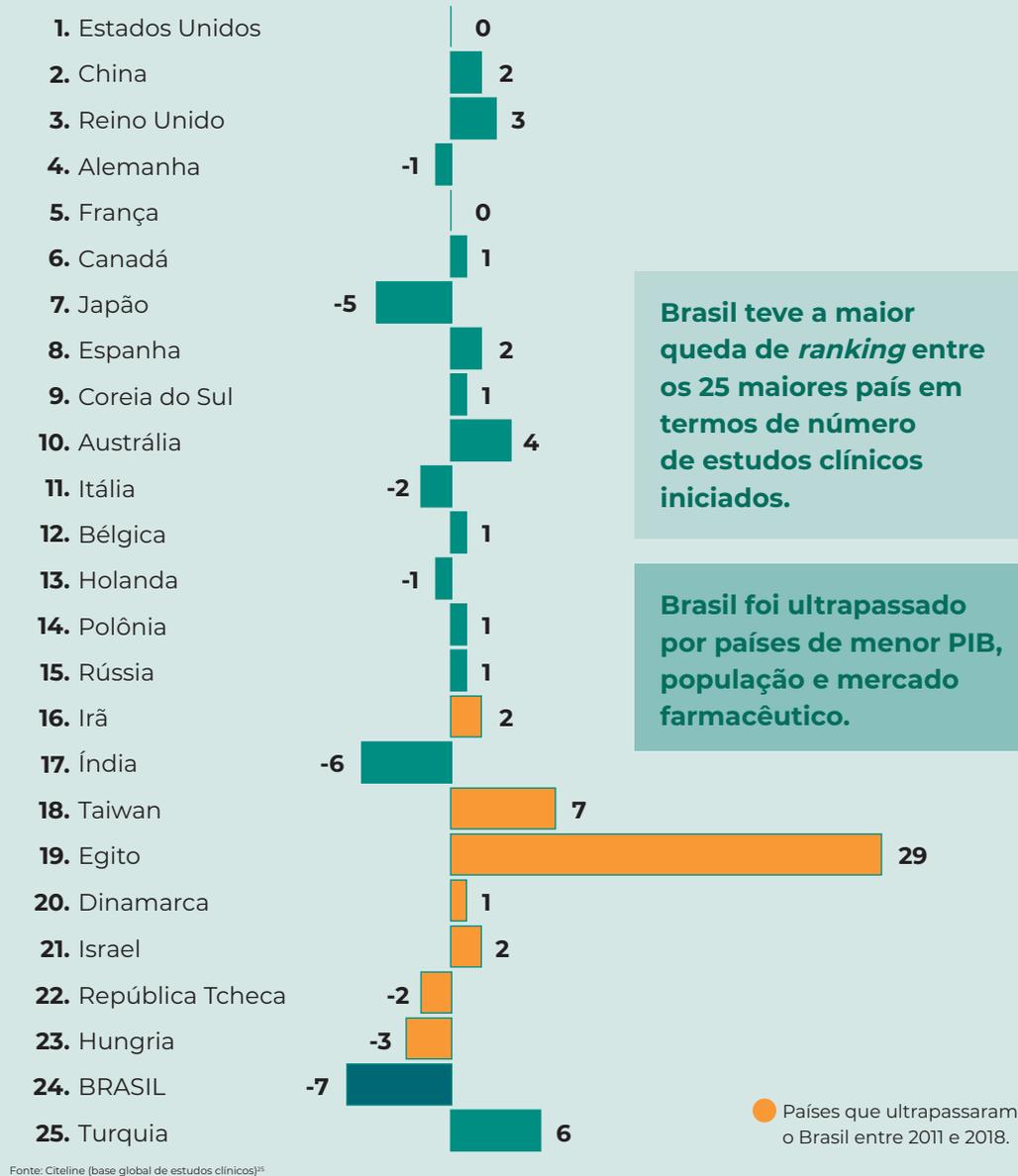
Figura 15: Ranking de países por participação em estudos clínicos iniciados em 2018.

11.501 Estudos Clínicos			
Rk	País	Estudos Clínicos	%
1	Estados Unidos	4.007	34,8
2	China	2.657	23,1
3	Reino Unido	782	6,8
4	Alemanha	746	6,5
5	França	741	6,4
6	Canadá	736	6,4
7	Japão	732	6,4
8	Espanha	691	6,0
9	Coreia do Sul	563	4,9
10	Austrália	548	4,8
11	Itália	542	4,7
12	Bélgica	448	3,9
13	Holanda	431	3,7
14	Polônia	402	3,5
15	Rússia	365	3,2
16	Irã	348	3,0
17	Índia	307	2,7
18	Taiwan	297	2,6
19	Egito	278	2,4
20	Dinamarca	267	2,3
21	Israel	261	2,3
22	República Tcheca	249	2,2
23	Hungria	249	2,2
24	BRASIL	245	2,1
25	Turquia	221	1,9

Fonte: Citeline (base global de estudos clínicos)²⁵

Como podemos verificar na Figura 16, a perda de sete posições do Brasil entre 2011 e 2018 foi a maior entre os 25 principais países no *ranking* global de pesquisa clínica. Neste período, o Brasil foi ultrapassado por países de menor PIB, população e mercado farmacêutico, incluindo Dinamarca, Egito, Hungria, Irã, Israel, República Tcheca e Taiwan. Vale destacar as performances positivas da China (cada vez mais próxima da posição dos EUA, líder histórico deste *ranking*), Reino Unido, Espanha, Austrália e Turquia.

Figura 16: *Ranking* de países em termos de número de estudos clínicos iniciados em 2018 e alterações no *ranking* versus 2011.



Ao colocarmos em perspectiva a participação do Brasil dentro da pesquisa clínica global junto com os indicadores mostrados anteriormente, verificamos que o cenário é realmente contrastante. Enquanto o País está entre as 10 primeiras posições nos *rankings* de população, mercado farmacêutico e PIB, ele ocupa o 24º lugar em termos de participação em estudos clínicos (Figura 17).

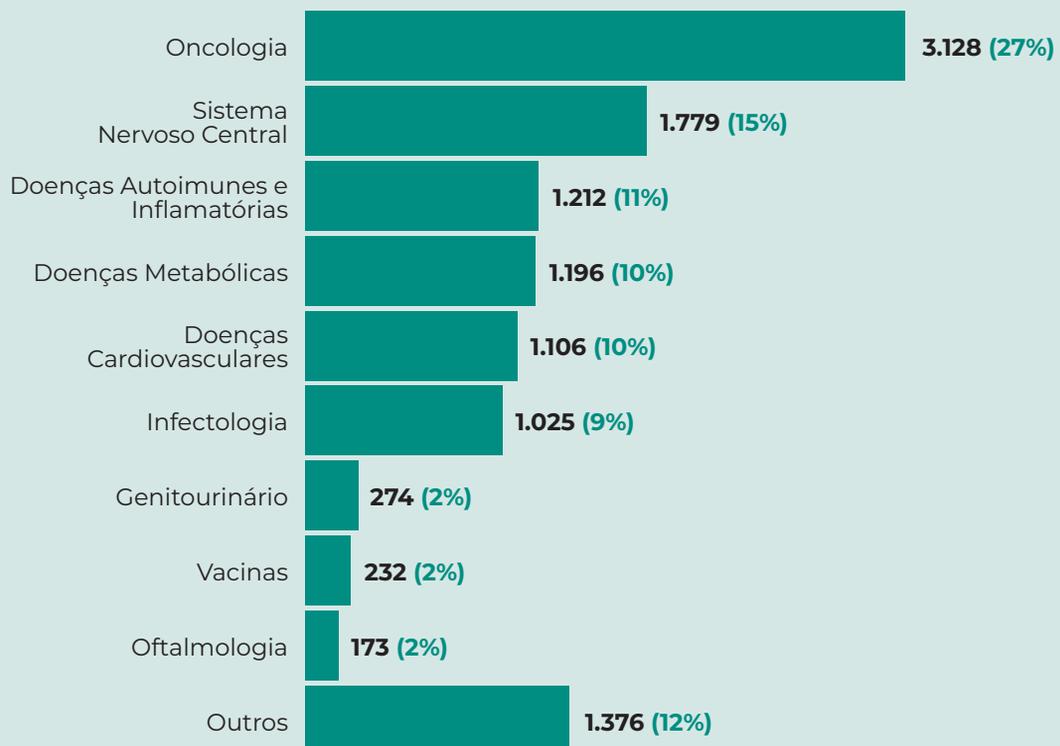
Figura 17: Posição do Brasil nos *rankings* de população, mercado farmacêutico, PIB e participação em estudos clínicos.



Fontes: Citeline (base global²⁵ de estudos clínicos), FMI¹⁶, IQVIA (MIDAS)²⁰ e ONU⁵

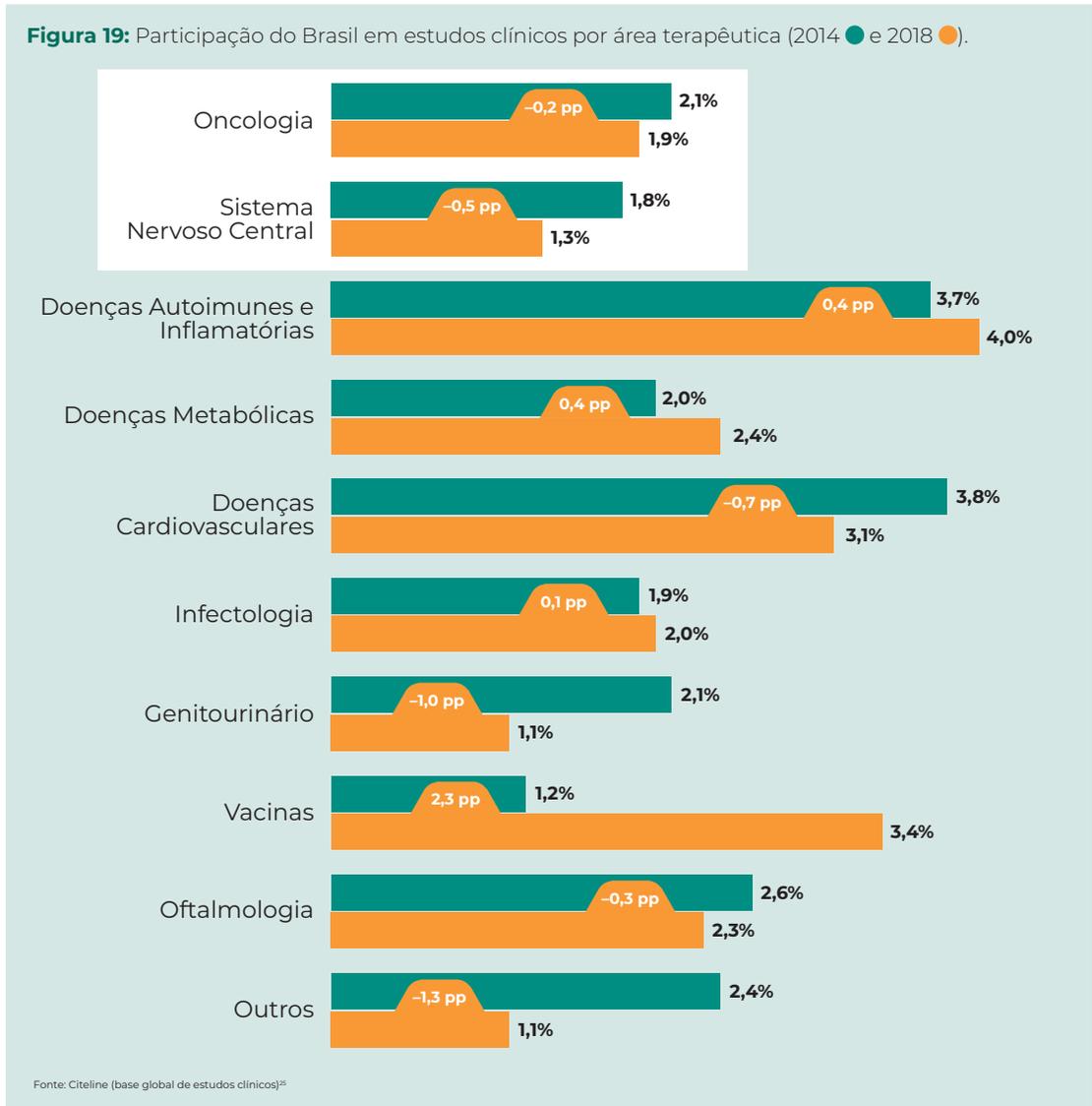
As duas áreas terapêuticas mais pesquisadas no mundo são Oncologia e Sistema Nervoso Central (SNC)²⁵, que juntas representam 42% de todos os estudos clínicos iniciados em 2018 (Figura 18). Neste recorte, o desempenho do Brasil é ainda mais tímido: dos 3.128 estudos clínicos iniciados em 2018 na área de Oncologia, o País participa de 59, ou seja, 1,9% do total global (participação que era de 2,1% em 2014). Em Sistema Nervoso Central, os números são ainda menores: participação de 1,3% do total global, com uma perda de 0,5 ponto percentual na comparação com 2014. (ver Figura 19).

Figura 18: Quantidade global de estudos clínicos por área terapêutica (2018)..



Fonte: Citeline (base global de estudos clínicos)²⁵

Figura 19: Participação do Brasil em estudos clínicos por área terapêutica (2014 ● e 2018 ●).



Este cenário de menor participação nas áreas terapêuticas de maior pesquisa, com tendência a queda, aponta que a participação do Brasil em pesquisa clínica seguirá o mesmo perfil dos últimos 10 anos.

Papel secundário também nos estudos patrocinados pela indústria

Para compor um diagnóstico mais completo, analisamos a participação do Brasil considerando apenas o universo de estudos clínicos patrocinados pela indústria farmacêutica. Em 2018, foram iniciados 5.452 estudos em todo o mundo, patrocinados pelos laboratórios farmacêuticos, representando um crescimento de 9% ante 2014.

Neste recorte, nota-se que a participação do Brasil continua tímida, ocupando a 21ª posição com 169 estudos iniciados em 2018, ou seja, 3,1% do total global (ver Figura 20). Esta participação teve uma perda de 0,2 ponto percentual na comparação com 2014, como pode ser visto na Figura 21. A tendência, portanto, não muda *versus* o que foi analisado, considerando todos os estudos clínicos.

Figura 20: Ranking de países por participação em estudos clínicos iniciados em 2018 e patrocinados por indústrias.

5.452 estudos clínicos patrocinados pela indústria			
Rk	País	Estudos Clínicos	%
1	Estados Unidos	2.164	39,7
2	China	1.550	28,4
3	Reino Unido	629	11,5
4	Alemanha	617	11,3
5	Espanha	578	10,6
6	Canadá	512	9,4
7	França	502	9,2
8	Japão	477	8,7
9	Austrália	444	8,1
10	Itália	423	7,8
11	Coreia do Sul	423	7,8
12	Bélgica	361	6,6
13	Polônia	358	6,6
14	Rússia	326	6,0
15	Holanda	320	5,9
16	Hungria	237	4,3
17	República Tcheca	235	4,3
18	Taiwan	219	4,0
19	Israel	211	3,9
20	Áustria	174	3,2
21	BRASIL	169	3,1

Fonte: Citeline (base global de estudos clínicos) – filtro adicional: Sponsor Type = "Industry" ou "Contract Research Organization".²⁵

Figura 21: Participação do Brasil em estudos clínicos patrocinados por indústrias (2014 e 2018).

Fonte: Citeline (base global de estudos clínicos) – filtro adicional: Sponsor Type = "Industry" ou "Contract Research Organization".²⁵

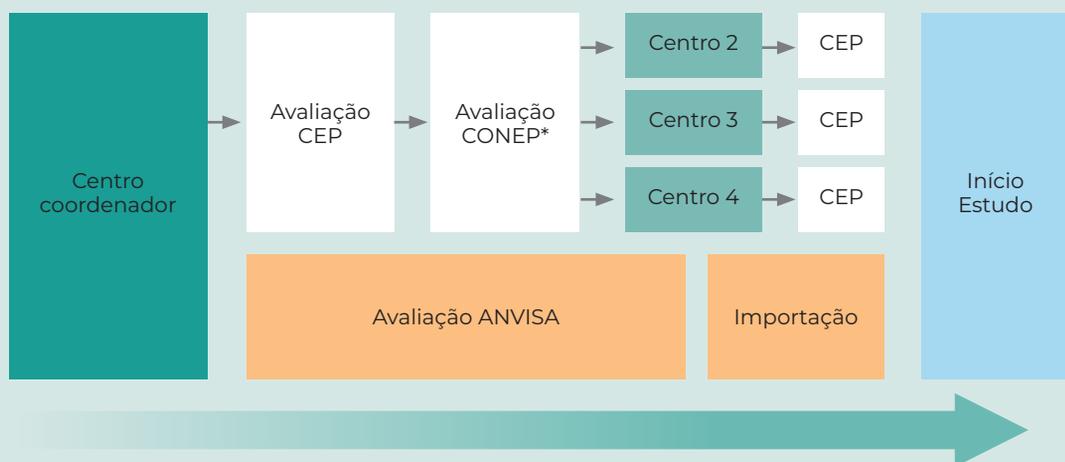
É evidente, portanto, que o Brasil não tem sido uma das principais escolhas para a realização de estudos clínicos. Na realidade, esta situação tem se tornado cada vez mais crítica e o país tem perdido cada vez mais relevância nesta importante área científica, o que impacta não só o acesso a tratamentos, mas também em uma grande cadeia de negócios que poderia incrementar renda, empregos e inovação no cenário atual de estagnação econômica.

Barreiras para o avanço da pesquisa clínica

Para que um estudo clínico seja realizado no Brasil, é necessário passar por processo de avaliação e aprovação regulatória e ética. O processo regulatório, que fica a cargo da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), é responsável tanto pela avaliação técnica das características físicas e de segurança dos tratamentos utilizados no estudo, quanto pela autorização para importação de medicamentos, caso seja necessário.

O processo ético, que visa proteger os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes do estudo²⁶, possui duas instâncias de aprovação. Primeiramente, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição participante que foi escolhida como centro coordenador do estudo deve avaliar e emitir parecer em relação à realização do estudo na instituição. Caso o estudo seja aprovado pelo CEP e se enquadre em uma das áreas temáticas especiais definidas pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) – sistema conhecido como dupla análise –, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) também realiza a avaliação do projeto de pesquisa. Na hipótese de o estudo possuir outras instituições participantes, os respectivos Comitês de Ética em Pesquisa também devem emitir parecer favorável para que sejam iniciados nestes locais²⁶ (Figura 22).

Figura 22: Fluxo geral de aprovação ética/sanitária de estudos clínicos no Brasil.



*Somente nos casos dos estudos clínicos enquadrados nas áreas temáticas especiais.

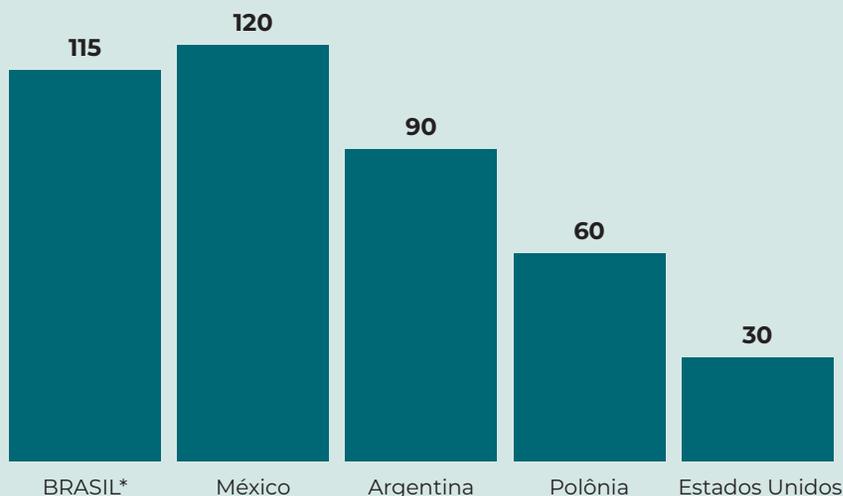
Fontes: IQVIA (dados internos)

Ao longo dos anos, o processo e as regulamentações para aprovação de estudos vêm sendo revisados e modernizados, e o diálogo com os órgãos reguladores evoluiu significativamente. Entre os avanços, recentemente foi publicada Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 205, de 28 de dezembro de 2017, para estudos clínicos de doenças raras. Nestes casos, a avaliação sanitária (realizada pela ANVISA) tornou-se totalmente independente da aprovação ética e ainda permitiu que, para os demais tipos de estudos, também não fosse necessário aguardar o parecer positivo do CEP coordenador para que a ANVISA iniciasse a avaliação sanitária. Esta mudança proporcionou mais celeridade na análise de estudos clínicos realizados no Brasil.

Oportunidade de aumento da competitividade nos prazos

Apesar da melhoria observada nos últimos anos, o Brasil ainda se encontra em posição desfavorável em tempos de aprovação de estudos clínicos quando comparado a outras regiões, tais como EUA, Polônia e Argentina. Esta situação ocorre não somente na comparação dos prazos previstos pelas legislações (Figura 23), em que o Brasil possui um dos tempos regulamentados mais longos, mas também quando são consideradas as medianas dos tempos reais de aprovação dos últimos três anos, em que o Brasil se configura com o pior tempo analisado (Figura 24).

Figura 23: Tempos totais de análise (regulatório e ético) de acordo com as legislações locais (em dias).



*NOTA: Para o Brasil, foi considerada a soma dos prazos de análise ética do CEP Coordenador (10 dias para aceite de documentos e 30 dias para análise), e da avaliação da CONEP (15 dias para aceite de documentos e 60 dias para análise), conforme Norma Operacional 01/2013. Em relação ao processo de aprovação sanitária, que ocorre paralelamente à aprovação ética, foi considerado o prazo de 90 dias, conforme RDC 09/2015 da ANVISA.

Fontes: IQVIA (internal) e RDC 09/2015²⁹ e Norma Operacional 01/2013³⁰.

Figura 24: Mediana dos tempos reais para aprovação de estudos clínicos (em dias).

NOTA: Tempo considerado desde a primeira submissão dos documentos até a aprovação em todas as instâncias para início do estudo.

Fonte: IQVIA (dados internos).

Além da dificuldade natural em reverter o padrão histórico de burocracia no País, alguns pontos intrínsecos à estrutura dos órgãos envolvidos parecem configurar-se como razões para que o Brasil não atinja o seu potencial de participação em estudos clínicos. As incertezas quanto às análises dos protocolos de estudos clínicos, o déficit de recursos e a ausência de leis mais claras quanto ao fornecimento do medicamento pós-estudo são apontados como grandes barreiras para o crescimento do setor.

Incerteza nas exigências dos reguladores éticos

A CONEP, instância ética vinculada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS), atuando conjuntamente com os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) organizados nas instituições onde as pesquisas se realizam³², constituem um sistema descentralizado e cooperativo, visando a proteção dos participantes da pesquisa no Brasil²⁷. Suas normas estão em contínuo aperfeiçoamento, o que demonstra interesse e capacidade em aprimorar processos sem perder a qualidade na avaliação ética²⁶.

Entretanto, existe um grau de incerteza quanto aos critérios utilizados pela CONEP e pelos CEPs na avaliação dos estudos clínicos. Apesar do manual de orientação sobre pendências frequentes em protocolos de pesquisa clínica, divulgado pela própria CONEP em 2015, o aumento de questionamentos e o reaparecimento de questões previamente esclarecidas entre a CONEP e o setor regulado, como, por exemplo, questões relacionadas à confidencialidade de dados e ao uso de placebo, têm gerado dúvidas por parte do setor regulado em relação à padronização dos parâmetros avaliados para tomada de decisão. A divulgação dos requerimentos e de suas atualizações úteis para mitigar a percepção de inconsistência nos pareceres éticos, diminuindo o número de exigências adicionais e tornando o processo mais efetivo.

Neste contexto, vale ressaltar que a CONEP vem cumprindo os prazos estipulados pela legislação. Contudo, a dupla instância de avaliação (CEP e CONEP) para as áreas temáticas especiais, torna o processo de aprovação burocrático e moroso, pois duas instâncias avaliam os mesmos documentos contidos em um único dossiê, de forma não concomitante, e com prazos de emissão de pareceres diferentes.

A Resolução nº 466/2012 do CNS dispõe sobre os temas de estudos clínicos considerados dentro das áreas temáticas especiais, dentre eles estão as pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro²⁷. Dados do *Citeline* apontam que 67% dos estudos iniciados em 2018 e realizados no Brasil são patrocinados por indústrias farmacêuticas de origem estrangeira, sem copatrocínio do governo. Portanto, a maioria dos estudos passa pela dupla análise, prolongando o processo de aprovação ética e prejudicando a pesquisa clínica.

A revisão das responsabilidades e das áreas temáticas especiais, abolindo a obrigação da CONEP de avaliar um projeto anteriormente analisado por um CEP, poderia reduzir o tempo atual para envio do parecer final para um estudo clínico e otimizar os esforços que a CONEP aplica ao desempenhar a sua principal função: o dever de fortalecer a participação dos CEPs por meio de capacitação, qualificação e acreditação²⁷ e, além disso, exercer de fato o seu papel na sociedade, protegendo os aspectos éticos e os direitos dos participantes de pesquisa clínica.

Déficit de recursos no regulador sanitário

A análise técnica dos estudos clínicos é realizada pela Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) da ANVISA, sob responsabilidade da Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC). Apesar de a Agência ser reconhecida pelo bom relacionamento com o setor regulado, pela postura aberta a discussões e pela melhoria de seus dispositivos regulatórios, verifica-se um problema estrutural em relação a carência de servidores para o atendimento total da demanda recebida: de acordo com o Portal da Transparência e informações obtidas diretamente do órgão regulador, contam-se com 22 funcionários, sendo até 18 deles responsáveis diretamente pelas análises dos dossiês³¹.

Isso corrobora para explicar o porquê dos tempos reais de avaliação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) e dos estudos clínicos não só serem superiores aos dispostos por lei, mas também contarem com uma enorme flutuação de tempo, o que compromete o planejamento do estudo pela falta de previsibilidade e confiabilidade nos tempos legais estabelecidos (Figura 25).

Figura 25: Tempos para aprovação sanitária de estudos clínicos no Brasil em 2017 (em dias).



DEFINIÇÃO

- Estudos de menor complexidade: Estudos Fase 3, multinacionais, sintéticos.
- Estudos de maior complexidade: Estudos Fases 1 e 2, biológicos e estudos nacionais.

NOTA: Os tempos descritos acima, levam em consideração os trâmites relacionados as exigências geradas durante os processos de análise dos estudos.

Fontes: ABRACRO (mínimo e máximo)³², ANVISA - Relatório de Atividades da COPEC-2017 (médias)³³.

Exigência atípica e falta de clareza nas regras geram custos e imprevisibilidade no fornecimento de medicamento pós-estudo

No Brasil, o fornecimento do medicamento teste após o estudo clínico é regulamentado pela Resolução nº 466/2012 do CNS, a qual estabelece que deve ser assegurado aos participantes do estudo, pelo seu respectivo patrocinador, o acesso gratuito e indeterminado aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes²⁷. A RDC nº 38/2013 da ANVISA³⁰ reafirma o fornecimento gratuito do medicamento teste aos sujeitos da pesquisa quando houver benefício, a critério médico³⁰.

O fornecimento de medicamentos após a conclusão de um estudo clínico deve se fundamentar na necessidade médica de cada participante, que é o responsável, junto com o médico pesquisador, pela decisão do fornecimento, por se tratar de uma terapia experimental. Porém, é importante garantir um prazo máximo para esse fornecimento, para que o paciente não fique desprovido de medicamento, já que todos aqueles que se beneficiam de um tratamento experimental devem ter o direito resguardado de acesso à terapia, desde que cumpridos alguns requisitos.

Apesar de a CONEP ter publicado resolução nº 563/2017, que regulamenta alguns aspectos de fornecimento do medicamento teste após o estudo clínico em doenças ultra raras, a ausência de uma legislação ampla que estabeleça regras, responsabilidades e, principalmente, prazos para o fornecimento pós-estudo gera uma série de custos e problemas logísticos, que desta forma não podem ser previstos e, portanto, tampouco dimensionados pelos patrocinadores de estudos clínicos. Em casos mais extremos, como tratamentos para algumas doenças raras, a população-alvo é profundamente restrita, portanto, o fornecimento do medicamento teste de forma abrangente pode até inviabilizar o lançamento do produto pela indústria farmacêutica.

Muito mais complicado que o fator custo de fornecimento, as barreiras mais importantes são de logística, regulatória e operacional, segundo informações detalhadas abaixo:

- Produção e fabricação de lotes de medicamento experimental, uma vez que não fazem parte da rotina de produção das indústrias. São lotes fabricados especificamente para os estudos clínicos e a incerteza de prazos de fornecimento impossibilita o planejamento adequado.
- Regulamentação que esclareça arcabouço regulatório de importar medicamento experimental não registrado no país, hoje gerenciado via programas de acesso expandido.

- Responsabilidades claramente definidas uma vez que as regulamentações de pesquisa clínica não preveem o acompanhamento de participantes de pesquisa fora de estudos clínicos.
- Os riscos legais que hoje pesquisadores e patrocinadores assumem por não ter um processo definido sobre como os participantes serão acompanhados e monitorados durante o fornecimento pós-estudo.

Além disso, a exigência por regulamentação do fornecimento de medicamento teste pós-estudo ocorre em pouquíssimos países. Além do Brasil, tal obrigação é encontrada apenas na Argentina, sendo que outros países ao redor do mundo seguem diretrizes internacionais que não possuem força de lei, mas guiam as ações do setor quanto ao tema. A Declaração de Helsinkí afirma que “antes do início de um estudo clínico, patrocinadores, pesquisadores e o governo do país devem tornar viável o acesso pós-estudo para todos os participantes que ainda se beneficiam da intervenção”. Logo, a responsabilidade pelo fornecimento pós-estudo deve ser compartilhada e não unilateral como acontece no Brasil.

Neste cenário de incerteza e ausência de arcabouço regulatório, o Brasil perde competitividade em relação a outros países na corrida pela inclusão em estudos clínicos multinacionais. A prática observada internacionalmente a respeito do fornecimento de medicamento teste pós-estudo delimita prazos e compartilha com as instâncias envolvidas (privadas e públicas) a responsabilidade pelo cuidado com os participantes da pesquisa.

Marco regulatório para a pesquisa clínica no Brasil

Nos últimos três anos, uma série de projetos e iniciativas foi iniciada com o objetivo de estabelecer um novo marco regulatório no Brasil.

- Plano de Ação pesquisa clínica do Ministério da Saúde.
 - Projeto em andamento.
- Modernização de regulamentações (Resolução 563/2017, RDC 204/2017, RDC 205/2017).
 - Projetos implementados.
- Descentralização do sistema CEP-CONEP.
 - Projeto em andamento.
- Projeto de Lei para pesquisa clínica.
 - Projeto em andamento.

O Projeto de Lei nº 7.082 de 2017 atualmente é uma das iniciativas mais importantes e base para harmonizar princípios e diretrizes que norteiam o desenvolvimento da pesquisa clínica no Brasil. O texto propõe uma série de mudanças visando o progresso e a fluidez dos processos inerentes aos estudos clínicos. A proposta observa e respeita os preceitos e disposições presentes em normas internacionais que tratam da pesquisa com seres humanos e preserva a análise ética da pesquisa. Adiante, abordaremos alguns tópicos contemplados pelo projeto de lei, importantes para estimular o crescimento dos estudos clínicos no País.

Vinculação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) ao Ministério da Saúde

Atualmente, a CONEP está vinculada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS), uma instância colegiada e deliberativa com a função de propor e acompanhar a implantação de políticas públicas³⁵. O Ministério da Saúde, ao qual se pretende vincular a CONEP por meio do projeto de lei em questão, é o órgão responsável pela formulação das políticas públicas de saúde, com a missão de promover a saúde da população mediante a integração e parceria entre as diferentes instituições governamentais, a sociedade e a iniciativa privada³⁶. Desta forma, o Ministério da Saúde possui estrutura adequada para conferir à CONEP maior autonomia decisória e regimental, ou seja, para suportar um sistema de aprovação ético mais descentralizado, imparcial e eficiente. Possui experiência na coordenação de outras instâncias e no delineamento de suas ações, sendo estratégico para o desenvolvimento da pesquisa clínica no âmbito da saúde.

Com a mudança proposta, espera-se mais desburocratização na avaliação, crescente profissionalização do CEP e CONEP, maior transparência e mais celeridade nos pareceres éticos. Além disso, que estes assumam um carácter técnico em suas ações, como pode ser visto na ANVISA, que sempre procura as atualizações quanto as tendências científicas e clínicas por meio da participação em eventos, conferências e declarações nacionais e internacionais, para assim aperfeiçoar e atualizar os parâmetros das suas análises.

Fornecimento do medicamento teste pós-estudo

O Projeto de Lei reafirma a importância da continuidade do tratamento com o medicamento em investigação. Ainda, estabelece regras para o fornecimento do medicamento teste que se baseiam na evidência do benefício superar o risco do uso do medicamento experimental. É realizado, então, um parecer, que por sua vez é fundamentado na condição clínica individual de cada paciente, utilizando-se de critérios estabelecidos pelo projeto de lei, tais como: gravidade da doença, ameaça para a vida do paciente e disponibilidade de alternativas terapêuticas satisfatórias. O texto também determina os casos para a interrupção do fornecimento do medicamento teste e estipula prazo limite para o seu fornecimento, gerando previsibilidade aos patrocinadores quanto ao tempo de acesso e permitindo o seu planejamento logístico e de custos.

Outro fato importante é que o medicamento fornecido durante o pós-estudo muitas vezes ainda não possui o seu perfil completamente estabelecido. Existem incertezas quanto a sua eficácia e segurança, o que justifica o receio em prescrevê-lo e fornecê-lo. Por isso, a definição de responsabilidades e o respaldo jurídico que o Projeto de Lei proporciona quanto à prática do fornecimento pós-estudo gera segurança a todos os envolvidos no desenvolvimento da pesquisa e encorajam patrocinadores a realizarem mais estudos no Brasil.

Delimitação de prazos para o envio de pareceres de um estudo

Uma das razões principais para o número reduzido de estudos clínicos no Brasil é o tempo longo e incerto necessário para a sua aprovação. A ANVISA, mesmo com o tempo para o primeiro parecer estabelecido na RDC 09/2015, não possui prazo e limite para o envio de exigências para um protocolo de estudo, tornando o tempo deste processo imprevisível. O Projeto de Lei estabelece o tempo máximo para o parecer da ANVISA, para a resposta do setor regulado e para a devolutiva da agência, que deve ser limitada a apenas uma exigência por protocolo, de acordo com a Figura 26.

Figura 26: Cenário previsto pelo Projeto de Lei 7.082 de 2017 (Anvisa).

Avaliação do DDCM: até **90 dias** para medicamento experimental não complexo e **180 dias** para medicamento experimental complexo.

Petições secundárias de modificações e emendas a ensaios clínicos: até **60 dias** para medicamento experimental não complexo e **90 dias** para medicamento experimental complexo.

Manifestações: realizados em **uma única vez**, por forma de exigência, interrompendo a contagem dos prazos acima e a retomando na protocolização do cumprimento da exigência.

Cumprimento de exigências: até **30 dias** para medicamento experimental não complexo e **60 dias** para medicamento experimental complexo.

Fiscalização e liberação de medicamentos importados: até **5 dias**.

Caso **não haja manifestação em 90 dias**, o estudo pode ser iniciado após as aprovações éticas pertinentes, com exceção dos medicamentos experimentais complexos.

Outro contribuinte para o aumento do tempo de análise no âmbito ético é o sistema de dupla análise dos projetos de pesquisa realizado pelo CEP e CONEP, quando o estudo se enquadra em uma das áreas temáticas especiais. O Projeto de Lei defende tornar a CONEP um órgão regulador e acreditador para os CEPs. Neste cenário, os CEPs se tornam os principais responsáveis pela análise ética dos projetos de estudos clínicos e a CONEP assume a posição de instância recursal das decisões proferidas pelos CEPs. O Projeto de Lei propõe melhorias nos prazos e uma maior delimitação dos mesmos, ajudando o Brasil a se tornar mais competitivo e atrativo em relação aos seus tempos, apontado por muitos patrocinadores como um entrave do País (Figura 27).

Figura 27: Cenário previsto pelo Projeto de Lei 7.082 de 2017 (Sistema CEP/CONEP).

Aceite dos documentos: até **10 dias** a partir da data de submissão do projeto de pesquisa

Emissão do Parecer: até **30 dias** a partir da data de aceite dos documentos.

Pendências e/ou consultas *ad hoc*: realizados em uma única vez, neste caso o prazo de emissão do parecer pode ser prorrogado por até **30 dias**.

Resposta a questionamentos: o pesquisador terá até **30 dias** para atender as demandas solicitadas, podendo o prazo ser prorrogado mediante justificativa.

Recursos:

1ª instância (ao próprio **CEP** que emitiu o parecer) – até **30 dias** a partir da publicação da decisão.

2ª e última instância (CONEP) – até **30 dias** a partir da publicação da decisão do pedido de reconsideração em 1ª instância.

Emissão de parecer: até **30 dias**.

Pesquisa clínica com relevância ao SUS e para atendimento a emergências de saúde pública: emissão de parecer em até **15 dias** a partir da data de recebimento dos documentos da pesquisa.

Visão de longo prazo do marco regulatório para o Brasil

Como mencionado anteriormente, o projeto de lei é apenas um item estrutural e de alicerce no processo para se estabelecer o novo marco regulatório para pesquisa clínica. Um trabalho coordenado e de planejamento seguirá pós-implementação do projeto de lei entre reguladores e setor regulado, para garantir que caminhemos na direção certa:

- Implementação de decretos como consequência do projeto de lei precisarão ser escritos colaborativamente entre reguladores e comunidade regulada.
- Necessidade de reguladores ajustarem processos e pessoal para se adaptar ao projeto de lei, assim como recapacitação em novos processos.
- Importância do Ministério da Saúde em exercer papel atuante no que tange ao acompanhamento dos projetos que visam concretizar melhorias para pesquisa clínica no Brasil, incluindo acompanhamento do plano de ação pesquisa clínica.
- Implementação do programa de acreditação de CEPs precisará ser acelerado para permitir descentralização do sistema CEP-CONEP.
- Implementação de grupo de trabalho entre setor regulado e reguladores para viabilizar a execução dos itens acima e junção de esforços para progredir com número de atividades necessárias para adaptação.

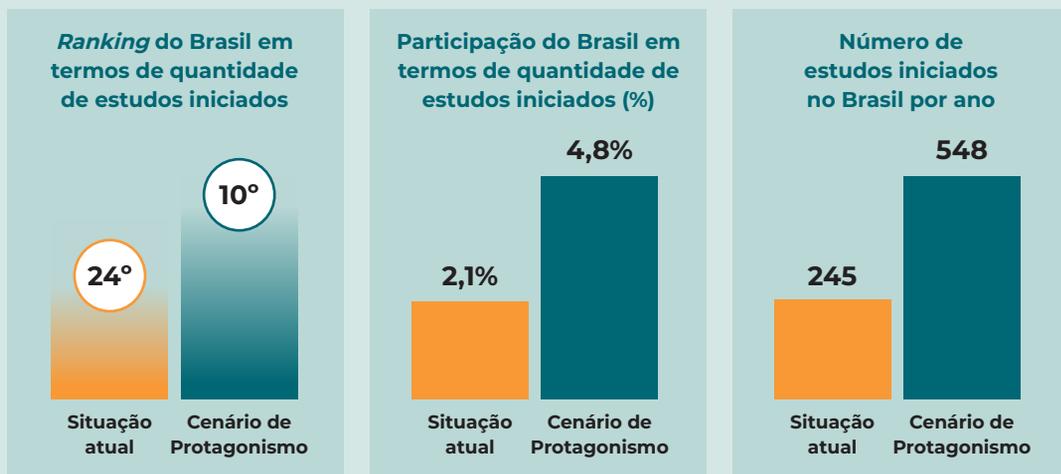
Impactos positivos do crescimento da pesquisa clínica no Brasil

O Brasil conta com uma série de características que configuram alto potencial para incrementar sua participação na pesquisa clínica global. Os benefícios deste incremento vêm de diversas naturezas, nem todos de simples quantificação.

No início deste estudo listamos alguns deles. O ganho projetado considera um cenário no qual o Brasil assume um papel de protagonismo em pesquisa clínica condizente à sua posição de nona maior economia e sétimo maior mercado farmacêutico do mundo. Adotamos como referência a 10ª posição em pesquisa clínica, atualmente ocupada pela Austrália, com uma participação de 4,8% em estudos clínicos (Figura 28).

Esta escolha de referência também é justificada pelo desempenho da Polônia, que, conforme visto nos capítulos anteriores, tem tempos de aprovação significativamente menores que o Brasil e ocupa a 14ª posição do *ranking* global, com 3,5% de participação, mesmo com uma população muito inferior (cerca de 38 milhões de habitantes).

Figura 28: Brasil em um cenário de protagonismo em pesquisa clínica.



Os ganhos para o País seriam significativos e estão detalhados na Figura 29:

Figura 29: Benefícios quantificados caso o Brasil amplie seu protagonismo em pesquisa clínica, passando a ocupar a 10ª colocação no *ranking* global.



A seguir, detalhamos os conceitos e métodos utilizados para alcançar tais benefícios.

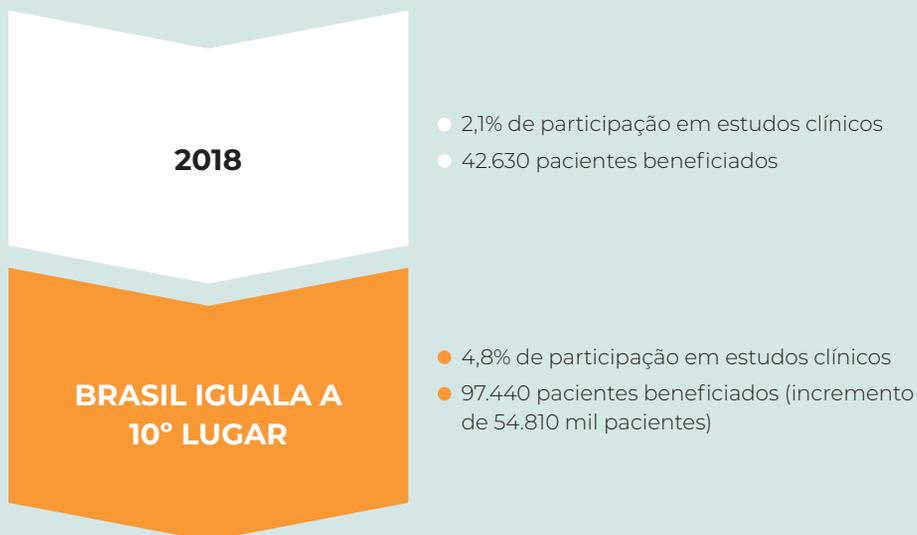
Aumento do acesso à saúde com qualidade e cuidado

Acima de tudo, uma posição de maior protagonismo no cenário global de pesquisa clínica possibilita que pacientes possam usufruir de tratamentos inovadores, muitas vezes inacessíveis fora do ambiente dos estudos clínicos, e que podem ser mais eficazes do que as abordagens disponíveis no mercado. Isto significa melhoria direta na qualidade de vida dos pacientes e de suas respectivas famílias.

Além disso, estes pacientes podem se beneficiar de um cuidado que provavelmente será maior do que usualmente recebem, visto os problemas de qualidade e o déficit de recursos do sistema de saúde brasileiro. A participação em estudos clínicos está associada à melhor avaliação e tratamento dos pacientes no ambiente hospitalar, por meio de protocolos mais modernos e serviços de monitoramento, aconselhamento e suporte por parte de profissionais da saúde, que entendem profundamente de suas doenças e condições.³⁸

Para determinar o número de pacientes beneficiados tomamos como base a mediana de 174 pacientes por estudo clínico iniciado no Brasil em 2018²⁵. Com o aumento de 303 estudos iniciados no Brasil (de 245 para 548), o total de pacientes beneficiados seria de aproximadamente 55 mil (ver Figura 30).

Figura 30: Estimativa de número de pacientes beneficiados no Brasil, em 2018 e no cenário que atinge a participação do atual 10º país do mundo (4,8%).



Fonte: IQVIA (estimativas internas)

Elevar o País no cenário de produção científica e inovação

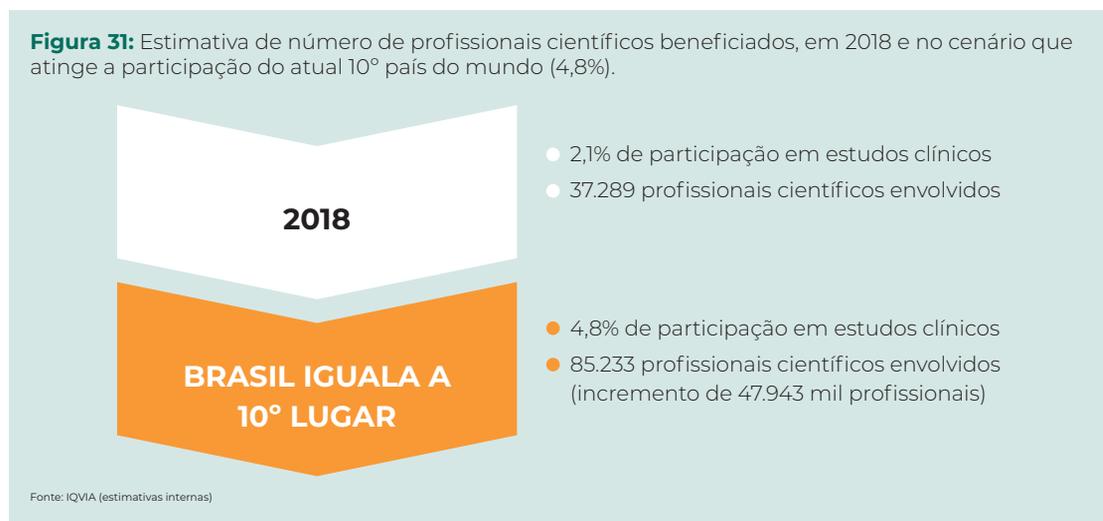
A pesquisa clínica é um caminho para a inovação, seja ela incremental ou radical. Os médicos envolvidos passam a conhecer protocolos e padrões metodológicos desde as fases mais iniciais do desenvolvimento dos medicamentos, aprimorando seu entendimento com relação às melhores práticas de tratamento, além do envolvimento com outros profissionais qualificados, compartilhando conhecimentos.

Além disso, a pesquisa clínica proporciona maior renda para todos os envolvidos, inclusive sendo uma fonte de caixa adicional para instituições de saúde e centros de pesquisa, aprimorando seus serviços, via reinvestimento em pesquisa, tecnologia, processos e pessoas. Estas contribuições podem reduzir significativamente a migração de pesquisadores qualificados para outros países em busca de melhores condições para exercer suas atividades.

De acordo com o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), o Brasil possui 199.566 pesquisadores (dado de 2016)⁴⁰. Já o relatório “*Research in Brazil*”, desenvolvido para a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), mostrou que, do total de 250.680 artigos científicos produzidos no Brasil entre 2011 e 2016, 46.840 (18,7%) foram na área de Medicina Clínica (principal área de investigação no país)³⁹. Assumindo o mesmo percentual de 18,7%, teríamos 37 mil pesquisadores envolvidos em pesquisas na área de medicina clínica.

O aumento da participação do Brasil de 2,1% para 4,8% representaria um incremento de 128% na atividade de pesquisa clínica. Assumindo este mesmo incremento na quantidade de profissionais envolvidos, chegaríamos ao total de 85 mil profissionais atuantes na pesquisa em medicina clínica, incremento de 48 mil (ver Figura 31).

Figura 31: Estimativa de número de profissionais científicos beneficiados, em 2018 e no cenário que atinge a participação do atual 10º país do mundo (4,8%).



Aumento do investimento direto e da atividade econômica

O primeiro efeito analisado é o aumento do investimento direto no Brasil por parte da indústria em pesquisa clínica. Para definir este valor, utilizamos inicialmente como referência o montante investido globalmente em pesquisa clínica em 2018, que foi de aproximadamente US\$ 112 bilhões.

Pelo *Citeline*, apuramos que 2018 havia 54.845 estudos clínicos em andamento. Portanto, o gasto médio por estudo clínico em andamento é da ordem de US\$ 2,0 milhões. Aplicando o índice multiplicador do custo médio de um estudo clínico em Oncologia, que é de 44%, chegamos a um gasto médio anual de US\$ 896 mil no Brasil.

Portanto, caso o Brasil incrementasse em 303 o número de estudos iniciados por ano (de 245 para 548 estudos), isso representaria um investimento adicional de US\$ 271 milhões para cada ano de condução de estudos incrementais. Esse aumento se acumularia ano a ano, até chegar-se a um *steady-state* de entrada e término destes estudos, equivalente ao tempo médio de condução de um estudo clínico.

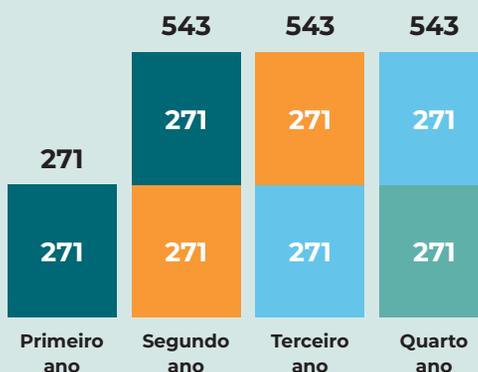
Novamente pelo *Citeline*, verificamos que a mediana global da duração dos estudos clínicos em andamento é de 26 meses, por isso vamos assumir para os cálculos uma duração média de dois anos. Com isso, em *steady-state*, chegamos a um benefício de US\$ 543 milhões ao ano, o equivalente a R\$ 2,0 bilhões. A figura 32 ilustra o cálculo deste benefício.

Figura 32: Benefícios do investimento direto em pesquisa clínica.



Benefício anual em US\$ milhões

- 303 novos estudos no ano 1
- 303 novos estudos no ano 2
- 303 novos estudos no ano 3
- 303 novos estudos no ano 4



Em *steady-state*, o benefício anual direto é de US\$ 543 milhões, ou cerca de R\$ 2,0 bilhões

Nota (*): Soma dos estudos em andamento no início de 2019 e dos estudos concluídos ou suspensos em 2018.

Fontes: Citeline, EvaluatePharma, IFPMA, IQVIA (estimativas internas).

Em relação aos impactos indiretos na atividade econômica, o relatório “*Biopharmaceutical Industry-Sponsored Clinical Trials - Impact on State Economies*” de 2015, preparado para a *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA), apurou que a indústria farmacêutica investiu aproximadamente US\$ 10 bilhões na condução de estudos clínicos nos EUA em 2013.⁴¹

Foi estimado então um impacto positivo na atividade econômica na ordem de US\$ 25 bilhões, somando os efeitos diretos (relativos ao trabalho realizado nos centros de pesquisa) e indiretos (fornecedores dos centros de pesquisa e consumo realizado pelos trabalhadores envolvidos no processo de pesquisa clínica) destes estudos. Aplicando esta mesma relação para o mercado brasileiro, chegaríamos em um impacto econômico total de R\$ 5,0 bilhões.

Outras considerações

Associado à expansão de acesso promovida pela própria natureza do estudo clínico, é possível que ocorra um efeito de diminuição no custeio de medicamentos por parte do governo. Estudo realizado pelo Ministério de Saúde da Turquia e pelas Universidades de Istanbul e de Hacettepe mostrou que o patrocínio de US\$ 107 milhões feito no país, entre 2006 e 2010, gerou uma economia de pelo menos US\$ 311 milhões no mesmo período, graças ao acesso que os 14.370 pacientes obtiveram nos estudos clínicos.⁴²

Neste estudo, publicado em 2015, foi utilizado o conceito de custo de oportunidade exclusivamente associado aos medicamentos. Ou seja, o potencial seria ainda maior se considerarmos outros impactos indiretos, por exemplo, redução no custo de internações e aumento da produtividade laboral dos pacientes envolvidos.

Ampliando o escopo de análise, podemos enxergar o crescimento da pesquisa clínica como um vetor de equilíbrio da balança comercial do setor de saúde, na medida em que o aumento de investimentos internacionais é acompanhado de menor importação de conhecimento científico e tecnológico. Um estudo conduzido pela Aliança Pesquisa Clínica Brasil, publicado em 2015, deu sinais da magnitude de tais impactos. Na época foram analisados 46 estudos clínicos no Brasil, patrocinados pela indústria, submetidos entre 2007 e 2013, dos quais 18 foram descontinuados pelo atraso na obtenção das aprovações necessárias.

Os resultados indicaram que aproximadamente 530 pacientes brasileiros não tiveram oportunidade de participar destes 18 estudos e, portanto, perderam acesso a tratamentos devido a estas interrupções. Já as perdas financeiras foram estimadas em US\$ 15 milhões para o País, incluindo custos com paciente, medicação, suprimentos e despesas administrativas.⁴³

Referências

Apresentação

1. Riley, J. C. Estimates of Regional and Global Life Expectancy, 1800-2001. *Population and Development Review*. 31, 537–543 (2005).

Importância e benefícios da pesquisa clínica

2. BMJ. Medical Milestones Celebrating key advances since 1840. Vol. 334, 2007
3. History of Smallpox | Smallpox | CDC., <https://www.cdc.gov/smallpox/history/history.html> Acessado: 15 de fevereiro de 2019
4. Hajar R. History of medicine timeline. *Heart Views*. 2015;16(1):43–45. "WHO | Smallpox vaccines". WHO, <http://www.who.int/csr/disease/smallpox/vaccines/en/>. Acessado 27 de junho de 2019
5. "WHO | Smallpox vaccines". WHO, <http://www.who.int/csr/disease/smallpox/vaccines/en/>. Acessado 27 de junho de 2019
6. Baicus A. History of polio vaccination. *World J Virology*. 2012;1(4):108–114. doi:10.5501/wjv.v1.i4.108 Acessado: 26 de Junho de 2019
7. Secretaria de Vigilância em Saúde-Boletim Epidemiológico. HIV AIDS 2018 Acessado: 21 de Junho de 2019
8. WHO | Press release. WHO Available at: https://www.who.int/whr/1996/media_centre/press_release/en/. (Accessed: 6th June 2019)
9. "EvaluatePharma World Preview 2018, Outlook to 2024". Evaluate.Com, <https://www.evaluate.com/thought-leadership/pharma/evaluatepharma-world-preview-2018-outlook-2024>. Acessado 07 de junho de 2019

Conceitos básicos da pesquisa clínica

10. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations- THE Pharmaceutical Industry and Global Health Facts and Figures 2017 <https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2017/02/IFPMA-Facts-And-Figures-2017.pdf>. Acessado em 10 de Junho de 2019
11. Terceirização da P&D de Medicamentos: Panorama do Setor de Testes Pré-Clínicos no Brasil - BNDES. Acessado em 10 de Junho de 2019 https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Publicacoes/Consulta_Expressa/Tipo/BNDES_Setorial/200903_04.html. Acessado em 10 de Junho de 2019
12. J.M. Ritter, R. J. Flower, G. Henderson, H. P. H. Rang & Dale *Farmacologia* PDF. Available at: <https://www.skoob.com.br/livro/pdf/rang-e-dale-farmacologia/livro:260696/edicao:291845>. Acessado em 10 de Maio de 2019
13. Gouy, C. M. L., Porto, T. F. & Penido, C. Avaliação de ensaios clínicos no Brasil: histórico e atualidades. *Revista Bioética* 26, 350–359 (2018). Acessado em 10 de Maio de 2019

Credenciais do Brasil para pesquisa clínica

14. IBGE | Projeção da população. <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>. Acessado 5 de junho de 2019.
15. World Population Prospects - Population Division - United Nations. <https://population.un.org/wpp/>. Acessado 5 de junho de 2019.
16. World Economic Outlook Database April 2019. <https://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2019/01/weodata/index.aspx>. Acessado 5 de junho de 2019.
17. Harvard Institute of Economic Research. Fractionalization. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=319762. Acessado 11 de junho de 2019.

18. IBGE :: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. <https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoedevida/indicadoresminimos/conceitos.shtm>. Acessado 5 de junho de 2019.
19. Polícia Federal. Dados de Imigração. <http://obmigra.mte.gov.br/>. Acessado 5 de junho de 2019
20. Dado interno IQVIA – Market Prognosis Edição Março 2019
21. Members & Observers : ICH. <https://www.ich.org/about/members-observers.html>. Acessado 5 de junho de 2019.
22. Pan American Health Organization. Sistema de Evaluación de Autoridades Reguladoras Nacionales de Medicamentos. 2017, https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&Itemid=1179&lang=fr. Acessado em 15 de Junho de 2019
23. Dado interno IQVIA – Grant Plan
24. Gouy, C. M. L., Porto, T. F. & Penido, C. Avaliação de ensaios clínicos no Brasil: histórico e atualidades. Acessado em 10 de Maio de 2019

Posição de coadjuvante

25. Citeline - TrialTrove. Todas as consultas ao Citeline foram realizadas com os filtros abaixo:
 - Trial Status: “Ongoing” ou “Completed”
 - Sponsor Type: Todos, exceto “Natural products, OTC, cosmetics”.

Barreiras para o avanço da pesquisa clínica

26. Gouy, C. M. L., Porto, T. F. & Penido, C. Avaliação de ensaios clínicos no Brasil: histórico e atualidades. *Revista Bioética* 26, 350–359 (2018).
27. Ministério da Saúde. Available at: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html. Acessado em 05 de junho de 2019.
28. Ministério da Saúde. Available at: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0009_03_03_2015.html. Acessado em 05 de junho de 2019.
29. Conselho Nacional de Saúde Norma Operacional 01/2013. Acessado em 22 de Junho de 2019
30. Ministério da Saúde. Available at: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html. Acessado em 05 de junho de 2019.
31. Servidores Cívicos e Militares do Executivo Federal - Portal da transparência. <http://www.portaltransparencia.gov.br/download-de-dados/servidores>. Acessado 13 de junho de 2019.
32. CNS Atribuições - <http://conselho.saude.gov.br/comissao/conep/atribuicoes.html>. Acessado em 21 de Junho de 2019.
33. Abracro - Dados Regulatórios. <http://www.abracro-analytics.org.br/>. Acessado 13 de junho de 2019.
34. ANVISA – Relatório de Atividades da COPEC - 2017. Acessado em 21 de Junho de 2019.

Marco regulatório para a pesquisa clínica no Brasil

35. Conselho Nacional de Saúde. <http://conselho.saude.gov.br/apresentacao/apresentacao.htm>. Acessado 12 de junho de 2019.
36. Institucional. <http://www.saude.gov.br/aceso-a-informacao/institucional>. Acessado 14 de junho de 2019.
37. Projeto de Lei 7082/17: Dispõe sobre a pesquisa clínica com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Clínica com Seres Humanos. Acessado em 29 de maio de 2019.

Impactos positivos do crescimento da pesquisa clínica no Brasil

38. Miyaoka TM, Cesar MB, Laranjeira LN, Guimarães HP, Avezum A. Hospitais envolvidos em pesquisa clínica oferecem melhores resultados aos seus pacientes? *Rev Bras Hipertens*. 2008;15:225-7.
39. "Research in Brazil". Clarivate Analytics. Preparado para CAPES. 2017.
40. Censo atual - Plataforma Lattes - CNPq. <http://lattes.cnpq.br/web/dgp/censo-atual/>. Acessado 07 de junho de 2019
41. "Biopharmaceutical Industry-Sponsored Clinical Trials: Impact on State Economies". Prepared by Battelle Technology Partnership Practice. Prepared for Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). Março de 2015.

Outras considerações

42. Koçkaya, G., Demir, M., Kockaya, P.D., Tatar, M. and Üresin, A.Y. (2015) Economic Impact of Clinical Research to Research Centers and Opportunity Cost for the Reimbursement System in Turkey. *Health*, 7, 1124-1133. <http://dx.doi.org/10.4236/health.2015.79128>
43. Russo, Luis Augusto Tavares et al. "Impacto da avaliação regulatória em estudos clínicos no Brasil". *Revista da Associação Médica Brasileira*, vol. 62, no. 5, agosto de 2016. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302016000500447



INTERFARMA

Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa

R. Verbo Divino, 1.488 – 7º andar – cj. 7A
CEP: 04719-904 – Chácara Santo Antônio – São Paulo – SP
Tel.: (11) 5180-3499 – Fax: (11) 5183-4247

www.interfarma.org.br