

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**RICARDO ECCARD DA SILVA**

**ASPECTOS ÉTICOS, LEGAIS E TENDÊNCIAS NO  
DESENVOLVIMENTO DE ENSAIOS CLÍNICOS NO BRASIL**

**BRASÍLIA, DF**

**2014**

**RICARDO ECCARD DA SILVA**

**ASPECTOS ÉTICOS, LEGAIS E TENDÊNCIAS NO  
DESENVOLVIMENTO DE ENSAIOS CLÍNICOS NO BRASIL**

**Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Angélica Amorim Amato**

**Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes**

**BRASÍLIA, DF**

**2014**

---

Silva, Ricardo Eccard da.

Aspectos Éticos, Legais e Tendências no Desenvolvimento de Ensaio  
Clínicos no Brasil/ Ricardo Eccard da Silva. – Brasília, Distrito Federal, 2014.

131 f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de Brasília. Faculdade de Ciências da  
Saúde, 2014.

“Orientadora: Prof<sup>a</sup>. D<sup>ra</sup>. Angélica Amorim Amato”.

1. Registro de medicamento 2. Medicamentos novos 3. Medicamentos  
inovadores

4. Indústria farmacêutica 5. Ensaio clínico. I. Título.

---

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

Ricardo Eccard da Silva

### **Aspectos Éticos, Legais e Tendências no Desenvolvimento de Ensaio Clínicos no Brasil.**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília para obtenção do título de Mestre.

Linha de pesquisa: Farmacologia, Toxicologia e Produtos Naturais

Aprovada em: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

#### **Banca Examinadora**

---

*Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Angélica Amorim Amato*

Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília

---

*Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Dayde Lane Mendonça da Silva*

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de Brasília

---

*Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Janeth de Oliveira Silva Naves*

Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus pela oportunidade de poder aprender e evoluir como profissional e ser humano.

À minha família, em especial à minha mãe, Rosane Maria Eccard, por todos os ensinamentos, dedicação e incentivo. À minha avó, Evangelina da Silva Eccard, por todo o cuidado e carinho.

À minha orientadora, Prof. Dra. Angélica Amorim Amato, que confiou em mim na realização dessa pesquisa. Muito obrigado pela oportunidade de aprender muito contigo!

À minha co-orientadora, Prof. Dra. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes, obrigado por todo o aprendizado, motivação e contribuições importantes para o trabalho, como a incorporação dos dados do Sistema Nacional sobre Ética em Pesquisa – SISNEP.

Aos queridos amigos da área de regulação de ensaios clínicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, pelo apoio, em especial ao estatístico Marcelo Ângelo Sacramento e o farmacêutico Claudio Nishizawa.

À minha amiga Lydia Santana Yeganiantz pelo suporte, companheirismo e amizade.

À minha tia Célia Regina Eccard por toda a ajuda, força e carinho.

À Agência Nacional de Vigilância Sanitária, por ter aprovado a realização da pesquisa.

À Universidade de Brasília, pela oportunidade de aprender e abrir as portas do conhecimento.

Agradeço ainda a todos os meus familiares e amigos, que direta ou indiretamente contribuíram para esta importante conquista.

***“A vida é apenas um sonho”  
(Autor desconhecido)***

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>27</b>
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>29</b>
<b>4 ARTIGO ORIGINAL: EMERGING COUNTRIES: ETHICAL EVALUATION AND TYPES OF CLINICAL TRIALS IN BRAZIL</b> .....	<b>36</b>
Abstract .....	38
4.1 INTRODUCTION .....	40
4.2 METHODS .....	41
4.3 RESULTS .....	42
4.4 DISCUSSION.....	44
4.5 CONCLUSIONS.....	49
4.7 REFERENCES .....	51
<b>5 ARTIGO ORIGINAL: INOVAÇÃO FARMACÊUTICA, FINANCIAMENTOS DE PESQUISA E DEPENDÊNCIA TECNOLÓGICA: UM ESTUDO DO MAPEAMENTO DOS ENSAIOS CLÍNICOS NO BRASIL</b> .....	<b>63</b>
Resumo .....	64
Abstract .....	65
5.1 INTRODUÇÃO.....	66
5.2 MATERIAIS E MÉTODOS .....	68
5.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	70
5.4 CONCLUSÃO .....	107
5.5 REFERÊNCIAS .....	109
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	<b>113</b>
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>118</b>
<b>8 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>119</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>122</b>

## LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** - Number of research projects approved in Brazil. From 2007 to 2011. Source: SISNEP/CONEP/MS.....**20**
- Quadro 2** - Studied diseases in clinical trials approved by Brazilian Health Surveillance Agency (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) ANVISA, classified by the Brazilian State. (2009-2012).....**24**

## LISTA DE TABELAS

### 1 EMERGING COUNTRIES: ETHICAL EVALUATION AND TYPES OF CLINICAL TRIALS IN BRAZIL

**Table 1** - Number of research projects approved in Brazil. From 2007 to 2011.  
Source: SISNEP/CONEP/MS.....**54**

**Table 2** - Studied diseases in clinical trials approved by Brazilian Health Surveillance Agency (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) ANVISA, classified by the Brazilian State. (2009-2012) .....**56**

### 2 INOVAÇÃO FARMACÊUTICA, FINANCIAMENTOS DE PESQUISA E DEPENDÊNCIA TECNOLÓGICA: UM ESTUDO DO MAPEAMENTO DOS ENSAIOS CLÍNICOS NO BRASIL

**Tabela 1** - Número de novos medicamentos registrados pela Anvisa entre 2010 e 2012, de acordo com o tipo de registro de medicamento .....**71**

**Tabela 2** - Proporção de novos medicamentos registrados pela Anvisa entre 2010 e 2012 pertencentes a empresas transnacionais, de acordo com o tipo de registro de medicamento.....**78**

**Tabela 3** - Tipos de doenças, segundo a Classificação Internacional de Doenças, mais estudados nos ensaios Clínicos registrados na ICTRP, por tipo de patrocinador do Estudo, em 2011 e 2012.....**85**

**Tabela 4** - Insumos farmacêuticos ativos mais estudados nos ensaios clínicos registrados na ICTRP, por tipo de patrocinador, em 2011 e 2012.....**93**

## LISTA DE FIGURAS

### 1 EMERGING COUNTRIES: ETHICAL EVALUATION AND TYPES OF CLINICAL TRIALS IN BRAZIL

**Figure 1:** Comparison between number of the submitted clinical studies and clinical trials approved by ANVISA. Period: January 2003 to December 2012.....61

**Figure 2:** Number of Clinical Trials approved by ANVISA, classified by type of medicine. Period: January 2009 to December 2012 .....61

**Figure 3:** Number of Clinical Trials approved by ANVISA, classified by development phase. Period: January 2009 to December 2012 .....62

**Figure 4:** Number of Clinical Trials approved by ANVISA, classified by type of study. Period: January 2009 to December 2012.....62

### 2 INOVAÇÃO FARMACÊUTICA, FINANCIAMENTOS DE PESQUISA E DEPENDÊNCIA TECNOLÓGICA: UM ESTUDO DO MAPEAMENTO DOS ENSAIOS CLÍNICOS NO BRASIL

**Figura 1:** Quantidade de medicamentos registrados pela Anvisa em relação ao estudo desses medicamentos na população brasileira, por tipo de registro de medicamento. (Dados do Datavisa), de 2010 a 2012.....73

**Figura 2:** Quantidade de medicamentos registrados na Anvisa e que não foram estudados na população Brasileira, classificados por tipo de registro e pela Classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code*. (Dados do Datavisa), de 2010 a 2012.....75

**Figura 3:** Quantidade de medicamentos registrados na Anvisa e que foram estudados na população brasileira, por tipo de estudo e registro de medicamento (Ano 2010 a 2012) .....77

**Figura 4:** Quantidade de ensaios Clínicos aprovados pela Anvisa, por tipo de patrocinador do estudo, entre 2009 e 2012.....80

**Figura 5:** Tipos menos prevalentes de patrocinadores de ensaios clínicos da *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform* - ano (2011 e 2012).....82

**Figura 6:** Tipos mais prevalentes de patrocinadores de ensaios clínicos fase I da *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform* - ano (2011 e 2012).....83

<b>Figura 7:</b> Tipos de patrocinadores mais prevalentes nos ensaios clínicos registrados na <i>World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform</i> com a população exclusiva de Recém-nascidos – até 1 mês (2011 e 2012).....	<b>86</b>
<b>Figura 8:</b> Tipos de patrocinadores mais prevalentes nos ensaios clínicos registrados na <i>World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform</i> com a população exclusiva de crianças (6 a 12 anos) (2011 e 2012) ....	<b>87</b>
<b>Figura 9:</b> Frequência das doenças mais estudadas (classificadas segundo a Classificação Internacional das Doenças) nos ensaios clínicos de cooperação estrangeira aprovados pela Anvisa, segundo o tipo de população em estudo, de 2009 a 2012.....	<b>89</b>
<b>Figura 10:</b> Frequência das doenças mais estudadas (classificadas segundo a Classificação Internacional das Doenças) nos ensaios clínicos nacionais aprovados pela Anvisa, segundo o tipo de população em estudo, de 2009 a 2012.....	<b>91</b>
<b>Figura 11:</b> Quantidade de medicamentos mais registrados (inovação radical), segundo a classificação ATC. (Datavisa), período de 2010 a 2012.....	<b>96</b>
<b>Figura 12:</b> Quantidade de medicamentos com inclusão de nova indicação terapêutica no país (inovação radical), segundo a classificação ATC. (Datavisa), período de 2010 a 2012 .....	<b>97</b>

## RESUMO

**Introdução:** A pesquisa de novos medicamentos é uma estratégia importante para o desenvolvimento científico e tecnológico da nação e o conhecimento da realidade da pesquisa clínica brasileira é relevante para a tomada de decisão na construção da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. **Objetivos:** Analisar o perfil de ensaios clínicos de bases de dados do Sistema de Controle de Pesquisa Clínica (SCPC) e da Plataforma Internacional para registro de ensaios Clínicos da Organização Mundial da Saúde (*WHO International Clinical Trials Registry Platform - ICTRP*) e pesquisas envolvendo seres humanos do Sistema Nacional sobre Ética em Pesquisa – SISNEP. Ainda, analisar registro de medicamentos do Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária (Datavisa) da Anvisa. **Métodos:** As bases de dados utilizadas: (i) Sistema de Controle de Pesquisa Clínica (SCPC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa no período de 2007 a 2012; (ii) Sistema Nacional sobre Ética em Pesquisa – SISNEP no período de 2007 a 2012; (iii) Plataforma Internacional para registro de ensaios Clínicos da Organização Mundial da Saúde (*WHO International Clinical Trials Registry Platform - ICTRP*), no período de 2011 a 2012; (iv) Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária – Datavisa, no período de 2010 a 2012. Os aspectos avaliados: patrocinadores, insumos farmacêuticos estudados, doenças estudadas, número de projetos de pesquisa aprovados pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP). A tabulação dos dados dos ensaios clínicos do SCPC e ICTRP foi realizada em planilha Excel, utilizando o recurso de tabela dinâmica. Para os dados dos estudos do SISNEP foi utilizado IBM SPSS® (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 15.0 para descrição das frequências absolutas e relativas. **Resultados:** Os dados obtidos SISNEP mostram um aumento do número de projetos de pesquisa envolvendo seres humanos aprovados por Comitês de Ética em Pesquisa (CEP's) no Brasil. Em 2007 e 2011 foram aprovados, respectivamente, 18.160 e 125.743 projetos. Aproximadamente 50% dos CEP's estão na região sudeste. Já 27% dos CEP's estão concentrados no Estado de São Paulo. No Brasil a maioria dos estudos aprovados pela Anvisa é de cooperação estrangeira, envolvendo medicamentos sintéticos e sem participação de Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (ORPC's). As doenças mais frequentemente estudadas são o diabetes mellitus tipo

2 (DM2) e a neoplasia maligna da mama. O DM2 foi mais estudado nos Estados de São Paulo, Rio Grande do Sul e Ceará. Já a neoplasia maligna da mama foi mais estudada em São Paulo, Rio Janeiro e Rio Grande Sul. As pesquisas nacionais envolvem mais frequentemente doenças associadas à baixa mortalidade, como asma e varizes, ao passo que pesquisas de cooperação estrangeira abordam doenças associadas a maior mortalidade como as neoplasias malignas. As doenças consideradas negligenciadas ainda são pouco estudadas. Grande parte dos novos medicamentos registrados pela Anvisa não foi estudada na população Brasileira. A indústria nacional ainda é insipiente em inovação e está mais voltada ao desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos. **Conclusão:** O desenvolvimento das inovações radicais e incrementais possui expressiva participação estrangeira. Nos testes de novos insumos farmacêuticos ativos, a população brasileira geralmente não é selecionada para participação nos ensaios clínicos. Os registros desses medicamentos pela Anvisa acontece com os dados de outras populações. A validade externa, que é a capacidade de generalização dos dados para a população geral, é um aspecto importante a ser avaliado na análise de solicitação de registro. A capacidade de inovação do Brasil na área farmacêutica ainda é insipiente.

**Palavras-chave:** registro de medicamento; medicamentos novos; medicamentos inovadores; indústria farmacêutica; ensaios clínicos.

## ABSTRACT

**Introduction:** The search for new drugs is an important strategy for scientific and technological development of the nation and the knowledge of the reality of Brazilian clinical research is relevant to decision making in the construction of the National Policy on Science, Technology and Innovation in Health. **Objectives:** To analyze the profile of clinical trials approved by the Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA) and the clinical trials registered in the International Registry Platform for Clinical Trials of the World Health Organization (WHO International Clinical Trials Registry Platform - ICTRP). Moreover, to analyze data from research projects approved by the Research Ethics Committee in National Research Ethics System (SISNEP) and to analyze drugs registered by Anvisa from Products and Services System in Health Surveillance – Datavisa. **Methods:** The database used: (i) Clinical Research Control System (SCPC) - ANVISA in the period 2007-2012; (ii) National System of Research Ethics - SISNEP the period 2007-2012; (iii) International Platform for registration Clinical trials of the World Health Organization (WHO International Clinical Trials Registry Platform - ICTRP) in the period 2011-2012; (iv) Products and Services System in Health Surveillance – Datavisa, in the period 2010-2012. The aspects evaluated were sponsors, studied drugs and diseases, number of research projects approved by the Research Ethics Committee (CEP). The tabulation of data from clinical trials of SCPC and ICTRP was performed on an Excel spreadsheet, using the PivotTable feature. To study data SISNEP the IBM® SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 15.0 for description of absolute and relative frequencies were used. **Results:** The data obtained from the National Research Ethics System (SISNEP) show an increase in the number of research projects involving Human Subjects approved by Research Ethics Committee (CER's) in Brazil. In 2007 and 2011 were approved 18,160 and 125,743 projects, respectively.. Approximately 50% of CER's are in the Southeast. Already 27% of CER's are concentrated in São Paulo. In Brazil the majority of studies approved by ANVISA is foreign cooperation, involving synthetic drug and without participation of Contract Research Organizations (CRO's). The most studied diseases were diabetes mellitus type II and malignant neoplasm of breast. The diabetes mellitus type II has been more studied in the States of São Paulo, Rio Grande do Sul and Ceará.

Malignant neoplasm of the breast has been more studied in São Paulo, Rio de Janeiro and Rio Grande do Sul. National research study more diseases with low mortality, like asthma, varicose veins and other. Foreign cooperation research study more diseases with high mortality such as neoplasms. Neglected diseases are still poorly studied in Brazil. Many of the new drugs registered by Anvisa has not been studied in the Brazilian population. National Industry is more conducive to the development of herbal medicines. **Conclusion:** The development of radical and incremental innovations has significant foreign participation. In tests of new drugs, the Brazilian population is generally not selected for participation in clinical trials. The registry of these drugs by Anvisa happens with data from other populations. External validity, which is the ability to generalize the data to the general population, it is important aspect to be evaluated in the registry request. The innovativeness of Brazil in the pharmaceutical area is still incipient.

**Keywords:** drug registration; new drugs; innovative medicines; pharmaceutical industry; clinical trials.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa - Agência Nacional de vigilância Sanitária  
ATC - *Anatomic, Therapeutic e Chemical Code*  
BNDES - Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social  
BPC – Boas Práticas Clínicas  
BRICs - Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul  
CEP - Comitê de Ética em Pesquisa  
CID – Código Internacional de Doenças  
CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos  
DM2 - Diabetes mellitus tipo 2  
CNES - Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde  
CNS - Conselho Nacional de Saúde  
CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa  
CRO - *Contract Research Organization*  
CTSA - *Clinical and Translational Science Awards*  
CTTI - *Clinical Trials Transformation Initiative*  
Datavisa – Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária  
DOU – Diário Oficial da União  
EPO – *European Patent Office*  
FDA – *Food and Drug Administration*  
Fiocruz – Fundação Oswaldo Cruz  
GDP - *Gross Domestic Product*  
GERAE - Gerência de Avaliação Econômica de Novas Tecnologias  
HDI - *Human Development Index*  
ICTRP - *WHO International Clinical Trials Registry Platform*  
IDHM - Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (*Municipal Human Development Index*)  
INCA - Instituto Nacional do Câncer  
HPV - *Human papiloma vírus*  
MIT - *Massachusetts Institute of Technology*  
MS - Ministério da Saúde  
NIH - *National Institute Health*  
NCRR - *National Center for Research Resources*

ONU – Organização das Nações Unidas

ORPC – Organização Representativa de Pesquisa Clínica (*Contract Research Organization – CRO*)

PhRMA - *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*

PROFARMA - Programa de Apoio ao Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde

P&D – Pesquisa & Desenvolvimento

PPP – Parceria Público Privada

PI - Produto sob investigação

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

Rebec - Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos.

SCPC - Sistema de Controle de Pesquisa Clínica

SISNEP - Sistema Nacional sobre Ética em Pesquisa

SPSS - *Statistical Package for Social Sciences*

SUS – Sistema Único de Saúde

TRIPS - *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*

UF – Unidade Federativa

Uniap – Unidade de Atendimento ao Público

## 1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos medicamentos nos últimos 60 anos revolucionou a prática médica. Os custos para o desenvolvimento de novos insumos farmacêuticos ativos são extremamente elevados, da ordem de 500 a 800 milhões de dólares para cada novo medicamento. Apesar disso, para cada 10.000 moléculas testadas, apenas uma atinge com sucesso todas as etapas de seu desenvolvimento e se torna novo produto. Além dos vários anos de síntese química e estudos não clínicos, é necessária a realização dos ensaios clínicos para evidenciar a eficácia, a efetividade e a segurança do medicamento para o uso em seres humanos (1).

A pesquisa clínica é um estudo prospectivo realizado em voluntários sadios ou pacientes, onde se emprega uma intervenção, tendo como finalidade fornecer dados de segurança e eficácia. Dada sua natureza experimental ela envolve riscos, sendo por isso necessário uma sustentação legal dos parâmetros éticos e técnico-científicos para sua condução. Tal prática visa legitimar a ação do Estado, tanto no que concerne à defesa dos voluntários destas pesquisas, quanto à garantia de que os dados por elas gerados sejam de qualidade (2).

A realização de ensaios clínicos multicêntricos permite diminuir o tempo de realização dos estudos com novos insumos farmacêuticos ativos, pois muitos pacientes são recrutados em países em desenvolvimento socioeconômico que possuem grande número de pacientes, virgens para o tratamento em estudo, como é o caso de países latino-americanos, asiáticos e do leste europeu (3).

O Brasil tem sediado muitos estudos provenientes de patrocinadores internacionais e indústrias farmacêuticas, por possuir grande demanda de pacientes que aceitam participar de estudos experimentais, além de apresentar legislação para a condução de pesquisa clínica (Resolução 466/12/Conselho Nacional de Saúde - CNS/Ministério da Saúde - MS) aceita por instituições internacionais para o registro de medicamentos como a *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Patent Office* (EPO) (4, 5 e 6).

A etapa clínica das pesquisas de novos insumos farmacêuticos ativos, realizada em seres humanos, é subdividida em quatro diferentes fases, denominadas de I a IV, de acordo com o nível crescente de conhecimento que se

tem sobre os efeitos da substância em modelos celulares, animais e em seres humanos. Estas fases também se diferenciam pelos objetivos específicos de cada tipo de estudo, pelo tipo de delineamento utilizado e principalmente pelo número e características dos participantes (5; 7).

Os estudos não clínicos, que são aqueles realizados *in vitro* e em modelos animais, começam com a descoberta e síntese da molécula de interesse e avaliações do perfil de segurança, incluindo estudos de toxicidade aguda e doses repetidas, entre outros. O desenvolvimento não clínico pode levar de 1 a 5 anos. Algumas avaliações em modelos animais, como o potencial de formação de tumores, não são exigidas antes da primeira exposição do insumo farmacêutico ativo em seres humanos. Esses estudos podem seguir paralelamente ao desenvolvimento clínico (8).

O ensaio clínico fase I é o primeiro estudo em seres humanos após estudos em modelos animais e *in vitro*. Os objetivos do estudo nessa fase de desenvolvimento é principalmente a avaliação da segurança e tolerabilidade do insumo farmacêutico ativo em um número pequeno de voluntários saudáveis. Na fase II, são investigadas a eficácia preliminar, a segurança e a dose resposta do insumo farmacêutico ativo. Os ensaios clínicos fase III são estudos que geralmente envolvem diversos centros de pesquisa no mundo e são desenhados para demonstrar clinicamente e estatisticamente a eficácia e segurança do insumo farmacêutico experimental comparado com placebo ou o tratamento padrão para a indicação clínica estudada. Os ensaios fases I a III podem levar de 5 a 11 anos. Os ensaios clínicos fase IV são aqueles que ocorrem após a aprovação de comercialização do medicamento. Os objetivos desses estudos estão relacionados a avaliação de eventos adversos ou preocupações de segurança na fase de pós-comercialização (8).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) foi criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. É uma autarquia sob-regime especial, ou seja, uma agência reguladora caracterizada pela independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes durante o período de mandato e autonomia financeira. A finalidade institucional da Agência é promover a proteção à saúde da população por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços

submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados (9).

A Lei 6360 de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências, define o termo registro como a “inscrição, em livro próprio após o despacho concessivo do dirigente do órgão do Ministério da Saúde, sob número de ordem, dos produtos de que trata esta Lei, com a indicação do nome, fabricante, da procedência, finalidade e dos outros elementos que os caracterizem”. Ainda segundo essa Lei, nenhum dos produtos de que trata esta norma, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde (10).

As agências reguladoras avaliam os aspectos relacionados à eficácia, segurança e qualidade dos novos insumos farmacêuticos ativos após a submissão da solicitação de registro do medicamento. Caso o registro for concedido pela agência, o preço do medicamento é definido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Então o medicamento poderá ser comercializado no país. É por meio dessa atividade de registro sanitário de medicamentos que as autoridades sanitárias devem atuar como mediadoras entre os interesses dos fabricantes de medicamentos e as necessidades da saúde pública (11).

Para o registro de um novo medicamento sintético ou semi-sintético no Brasil se deve cumprir os requisitos estabelecidos na Resolução nº 136 publicada pela Anvisa em 2003. Este regulamento aplica-se ao registro de medicamentos novos com princípios ativos sintéticos e semi-sintéticos associados ou não; registro de novas formas farmacêuticas, concentrações, novas vias de administração e indicações no País com princípios ativos sintéticos ou semi-sintéticos por parte de empresas não detentoras de registro inicial dos insumos farmacêuticos ativos e registro de produto resultante de alteração de propriedade farmacocinética, retirada de insumo farmacêutico ativo já registrado e sais, isômeros, embora a insumo farmacêutico ativo correspondente já tenha sido registrado (12).

Segundo a Resolução RDC nº 55 de 2010, produto biológico novo é o “medicamento biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida,

ainda não registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de medicamento biológico novo para uso)”. O produto biológico pode ser registrado na Anvisa por via de desenvolvimento por comparabilidade e via de desenvolvimento individual. A primeira diz respeito à via regulatória que poderá ser utilizada por um produto biológico para obtenção de registro junto à autoridade regulatória, na qual foi utilizado o exercício de comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança, entre o produto desenvolvido para ser comparável e o produto biológico comparador. Já a segunda é a via regulatória que poderá ser utilizada por um produto biológico para obtenção de registro junto à autoridade regulatória, na qual é necessária a apresentação de dados totais sobre o desenvolvimento, produção, controle de qualidade e dados não-clínicos e clínicos para demonstração da qualidade, eficácia e segurança do produto, de acordo com o estabelecido nesta Resolução (13).

A Resolução RDC nº 26 de 2014 define as categorias de medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico e estabelece os requisitos mínimos para o registro e renovação de registro de medicamento fitoterápico, e para o registro, renovação de registro e notificação de produto tradicional fitoterápico. A principal diferença entre essas duas classes é que o medicamento fitoterápico comprova sua segurança e eficácia por meio de estudos clínicos, enquanto o produto fitoterápico tradicional comprova a segurança e efetividade pela demonstração do tempo de uso na literatura técnico-científica. Para serem disponibilizados ao consumo, tanto o medicamento fitoterápico quanto o produto tradicional fitoterápico terão que apresentar requisitos semelhantes de qualidade, diferenciando-se nos requisitos de comprovação da segurança e eficácia/efetividade, bulas/folheto informativo, embalagens, restrição de uso e de Boas Práticas de Fabricação e Controle (14).

A regulação de pesquisa clínica no Brasil envolve vários órgãos, em nível institucional ou governamental, que seriam os Comitês locais de Ética em Pesquisa, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que avalia os ensaios clínicos com medicamentos e

produtos para a saúde, de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 39/2008.

Inicialmente um investigador ou um Patrocinador do estudo ou um Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) elaboram um projeto de pesquisa e submetem no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do centro coordenador no Brasil. O Parecer de aprovação emitido pelo CEP juntamente com o protocolo de pesquisa é encaminhado de forma paralela à CONEP e a Anvisa. Apenas os projetos de pesquisa enquadrados em áreas temáticas especiais como genética humana, população indígena e cooperação estrangeira são encaminhados à CONEP para apreciação. A Anvisa realiza a avaliação da metodologia do estudo, como por exemplo, se os desfechos de eficácia e segurança estão em consonância com os objetivos e hipóteses do estudo, se os critérios de inclusão e exclusão são claros e garantem a segurança do participante da pesquisa. O ensaio clínico somente pode ser iniciado no Brasil após todas as aprovações éticas e sanitárias.

O entendimento do cenário atual de pesquisa clínica no país passa pelo histórico do arcabouço legal e de regulamentos pertinentes. O quadro 1 relaciona essas normas em ordem cronológica, o órgão emissor e o escopo de cada uma.

Quadro 1 - Principais normas brasileiras pertinentes à pesquisa clínica

Ano	Norma	Órgão emissor	Escopo
1976	Lei 6360	Congresso Nacional	Vigilância Sanitária de medicamento, drogas insumos farmacêuticos, correlatos, cosméticos e outros produtos
1988	Resolução nº 1	CNS	Pesquisa em saúde
1996	Resolução nº 196	CNS	Pesquisa envolvendo Seres Humanos
1997	Resolução nº 251	CNS	Pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos
1998	Portaria nº	SVS	Documentos necessários à instrução de

	911		pedidos de autorização para realização de Pesquisa Clínica
1999	Lei nº 9782	Congresso Nacional	Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a ANVISA
1999	Resolução nº 292	CNS	Pesquisas coordenadas do exterior/com participação estrangeira; remessa material biológico para o exterior
2000	Resolução nº 303	CNS	Reprodução Humana
2000	Resolução nº 304	CNS	Pesquisas em povos indígenas
2004	Resolução nº 340	CNS	Genética humana
2004	Resolução RDC nº 219	Anvisa	Pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde
2005	Documento das Américas	OMS	Boas Práticas Clínicas
2005	Resolução nº 346	CNS	Projetos multicêntricos
2005	Resolução nº 347	CNS	Armazenamento de materiais ou uso de materiais armazenados em pesquisas anteriores
2008	Resolução RDC nº 39	Anvisa	Aprova o Regulamento para realização de pesquisa clínica e dá outras providências.
2012	Resolução RDC nº 36		Altera a RDC nº 39 de 2008
2012	Resolução 466	Anvisa	Aprovar as diretrizes de pesquisas envolvendo seres humanos

Fonte: Adaptado de Prática Hospitalar 2006;8(48):17-26  
SVS:Secretaria de vigilância sanitária  
OMS: Organização Mundial da Saúde

O primeiro regulamento sobre pesquisa clínica foi publicado em 1988 com a Resolução nº 1 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), de 13 de junho, que aprovava “normas de pesquisa em saúde”. Em 1996 foi publicada a Resolução nº 196 do CNS, que “estabelece os requisitos para realização de pesquisa clínica de produtos para saúde utilizando seres humanos”. A partir dessa Resolução os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) locais devem aprovar os projetos de pesquisa envolvendo seres humanos. Também com essa Resolução determinou-se a criação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), ligada ao CNS, que tem, entre outras, a função de coordenar e supervisionar os CEPs. Ainda em 1996 foi publicada a Lei nº. 9.279, de 14 de maio, que “regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial”, e pela qual o Brasil passa a reconhecer as patentes. O reconhecimento das patentes foi de extrema importância conjuntamente com a existência de uma regulamentação sobre pesquisa clínica, para atrair investimentos da indústria farmacêutica multinacional no Brasil (15).

Entre o surgimento dessas Resoluções do Conselho Nacional de Saúde, foi criada a Portaria nº. 911 da Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) do Ministério da Saúde, de 12 de novembro de 1998, que listava documentos necessários à instrução de pedidos de autorização para realização de pesquisa clínica com fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos. Essa Portaria apenas exigia a avaliação pela vigilância sanitária dos estudos que requeriam a emissão de licenciamento de importação (LI), ficando excluídos os ensaios clínicos (15).

Em 2004 a ANVISA publicou a Resolução RDC nº. 219 que aprovou o “Regulamento para elaboração de dossiê para obtenção de Comunicado Especial (CE) para a realização de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde”. Atualmente a Resolução vigente que regula os ensaios clínicos no Brasil é a RDC nº. 39/2008 que aprova o “Regulamento para a obtenção do Comunicado Especial único para a realização de pesquisa clínica em território nacional”. Em seu Art. 5º é informado: “A presente norma se aplica a todas as pesquisas clínicas com medicamentos e produtos para a saúde (pesquisas envolvendo intervenções terapêuticas ou diagnósticas não registradas no Brasil) fases I, II e III e que poderão subsidiar, junto a ANVISA, o registro ou qualquer alteração pós-registro,

considerando as normas sanitárias vigentes e para os quais se exige a análise da ANVISA e subsequente emissão do Comunicado Especial (CE)”. Ainda a Resolução 39/2008 internaliza as diretrizes de Boas Práticas Clínicas de acordo com o Documento das Américas de 2005, que foi um documento resultante de trabalhos da Organização Pan-Americana da Saúde e Organização Mundial da Saúde (16).

Ao longo dos anos as modificações nas normas da Anvisa referente a regulação de pesquisa clínica teve o objetivo de diminuir a burocracia, melhorar o acompanhamento e condução dos estudos. A aprovação dos estudos por protocolo ao invés de centros de pesquisa e a possibilidade de solicitação da importação dos produtos a serem utilizados na pesquisa antes da emissão do Parecer da CONEP melhorou a dinâmica de avaliação dos estudos. Os avanços e limitações das normas de pesquisa clínica da Anvisa são apresentados no quadro 2.

Quadro 2 - Normas relativas a regulação de pesquisa clínica pela Anvisa

Norma	Avanços	Limitações
Portaria 911 de 1998	Primeira regulamentação de vigilância sanitária para pesquisa clínica.	Aplicava-se apenas aos ensaios clínicos que exigiam importação
	Aplicava-se aos ensaios clínicos com produtos passíveis de registro, independente da necessidade de importação.	Comunicado Especial (CE) emitido por centro de pesquisa e não por estudo.
RDC 219 de 2004	Introduziu elementos de Boas Práticas Clínicas. Reconheceu as Organizações Representativas de pesquisa clínica (ORPC's).	Encaminhamento do mesmo documento diversas vezes. A solicitação de importação era vinculada ao Parecer de aprovação CONEP.
RDC 39 de 2008	CE emitido por estudo Possibilidade de importação dos medicamentos a serem utilizados no estudo por um único CE. Melhor sistematização de relatos de eventos adversos Análise simultânea de centros	Avaliação por protocolo de estudo e não por plano de desenvolvimento de produto Foco na avaliação burocrática de documentos e não em inspeções em Boas Práticas Clínica.

Após 15 anos da publicação da Resolução CNS 196/1996, ocorreu o processo de revisão dessa Resolução, que resultou com a publicação da Resolução 466 de 2012. Com essa nova Resolução foram incorporados novos documentos internacionais, como a Declaração Universal do Genoma Humano, a Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos e a Declaração Universal Sobre Bioética e Direitos Humanos, não sendo feita, porém, referência à Declaração de Helsinque em sua última versão, a de 2008, referindo-se apenas às versões de quando o uso do placebo não era flexibilizado (17). Além disso, essa Resolução traz a possibilidade de pagamento de participantes quando as pesquisas fase I ou de bioequivalência.

Os estudos clínicos são considerados nacionais quando são inteiramente patrocinados por instituições de capital nacional, sem nenhum tipo de cooperação estrangeira. Segundo a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 292/1999 (10), são consideradas pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira aquelas que envolvem, na sua promoção e/ou execução, os seguintes aspectos: (i) a colaboração de pessoas físicas ou jurídicas estrangeiras, sejam públicas ou privadas; (ii) o envio e/ou recebimento de materiais biológicos oriundos do ser humano; (iii) o envio e/ou recebimento de dados e informações coletadas para agregação nos resultados da pesquisa; e (iv) os estudos multicêntricos internacionais (18).

A Resolução RDC 39/2008 informa a definição de patrocinador de estudo como a pessoa física ou jurídica, pública ou privada, que apoia financeiramente a pesquisa. No caso de estudos independentes, para os quais o investigador não conta com auxílio financeiro de um patrocinador específico, incluindo os casos em que recebe os medicamentos da pesquisa na forma de doação, onde o doador não deseja ser caracterizado como patrocinador do estudo, o investigador assume adicionalmente, as responsabilidades previstas de patrocinador. O patrocinador do estudo pode delegar atividades e responsabilidades a outras empresas, que são chamadas de Organização Representativa para Pesquisa Clínica (ORPC), que devem estar regularmente instalada em território nacional (16).

A inovação tecnológica tem sido reconhecida como o fator diferencial na competitividade entre empresas e países. A indústria farmacêutica se destaca como

sendo uma das mais lucrativas no mercado tecnológico e a inovação é vital para sua sobrevivência no setor industrial (19).

Em termos de medicamentos inovadores, o processo é extremamente complexo, longo e caro (20). A inovação na indústria brasileira é ainda insipiente. Os ensaios clínicos aqui realizados o são, na maioria das vezes, para regularizar a situação de medicamentos que já estão no mercado, em função da modificação da legislação sanitária e da política de medicamentos (21). Poucas empresas brasileiras, portanto, fazem da inovação a sua principal ferramenta de competitividade e crescimento, e a uma taxa de agregação de valor baixa (22).

Segundo dados do Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão (23), a partir da realização da Pesquisa Industrial de Inovação Tecnológica, a atividade de pesquisa e desenvolvimento é uma característica intensa das indústrias farmacêuticas, entretanto, os gastos com essa atividade no Brasil estão em torno de 0,83% de sua receita de vendas. O direcionamento dos investimentos governamentais de assistência à saúde para as importações é resultado da falta de capacidade de investimento em inovação das indústrias de saúde nacionais (24).

Os produtos inovadores são classificados na indústria farmacêutica, a partir da rota de síntese química, a saber: (i) identificação de nova substância ativa (novo princípio ativo) – descoberta; (ii) obtenção de nova molécula derivada de análises estrutura-atividade (novo insumo farmacêutico ativo) – invenção; (iii) nova formulação farmacêutica/composto (novo medicamento) – inovação radical; (iv) desenvolvimento de novo princípio ativo ao redor de estrutura química já conhecida – inovação incremental (20).

Este trabalho tem o objetivo geral de descrever o perfil dos ensaios clínicos aprovados pela Anvisa e registrados na Plataforma Internacional para Registro de Ensaios Clínicos da Organização Mundial da Saúde (IRCTP). Os dados gerados podem ampliar os conhecimentos a respeito das doenças e insumos farmacêuticos estudados, dos patrocinadores dos estudos e da capacidade de inovação tecnológica e, assim, poderão contribuir com o fomento de políticas de saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde, incluindo a Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde e a política tecnológica para o estímulo às inovações. Além disso, podem colaborar com as discussões a respeito da dicotomia entre a

capacitação científica e de inovação na área da saúde e a fragilidade do complexo industrial da saúde.

Os resultados deste estudo foram apresentados na forma de artigos. Os dois artigos são originais:

**1 “Emerging Countries: Ethical evaluation and types of clinical trials in Brazil”.**

**2 “Inovação Farmacêutica, Financiamentos de pesquisa e Dependência tecnológica: Um estudo do mapeamento dos ensaios clínicos no Brasil”.**

O primeiro artigo “*Emerging Countries: Ethical evaluation and types of clinical trials in Brazil*” foi submetido ao *Bulletin of World Health Organization*. O segundo está em fase de tradução para submissão em revista científica.

Os dois artigos originais tratam de análise da tipologia dos ensaios clínicos realizados no Brasil, discutindo assuntos como doenças mais estudadas, quantidade de estudos clínicos aprovados por Comitês de Ética em Pesquisa, populações em estudo classificadas por gênero e faixa etária, tipos de patrocinadores dos estudos, tipos de estudos (cooperação estrangeira ou nacional) e inovação na área farmacêutica.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar o perfil de ensaios clínicos aprovados no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); projetos de pesquisa envolvendo seres humanos aprovados no SISNEP (Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos); ensaios clínicos registrados na ICTRP (*International Clinical Trials Registry Platform – WHO*); registros de medicamentos aprovados pela Anvisa do sistema (Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária) Datavisa.

## 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar o grau de inovação tecnológica na área de medicamentos (sintéticos, biológicos e fitoterápicos) a partir das pesquisas desenvolvidas com inovação radical (nova molécula no país ou nova associação no país) e/ou inovação incremental (nova indicação terapêutica) por tipo de pesquisa (nacional ou de cooperação estrangeira);

- Descrever as indicações aprovadas nas petições de inclusão de nova indicação farmacoterapêutica no país por tipo de registro (inovador radical ou incremental) e por tipo de medicamento (sintético, biológico e fitoterápico);

- Relacionar as indústrias farmacêuticas nacionais e transnacionais que registraram medicamentos inovadores radicais e incrementais por tipo de medicamento (sintético, biológico e fitoterápico);

- Descrever as classes terapêuticas dos medicamentos registrados, por tipo de registro (inovador radical ou incremental) e por tipo de medicamento (sintético, biológico e fitoterápico) e as classes dos medicamentos aprovados pela Anvisa para realização de ensaio clínico;

- Descrever a origem declarada pelos patrocinadores dos ensaios clínicos aprovados na Anvisa, a saber: universidade, indústria farmacêutica, agências governamentais e outros;

- Descrever as doenças por Código Internacional de Doenças (CID) estudadas nos ensaios clínicos aprovados pela Anvisa e, correlacioná-las a idade do participante da pesquisa, a sua região de origem e por tipo de estudo (nacional ou com cooperação estrangeira);

- Descrever os ensaios clínicos registrados na *International Clinical Trials Registry Platform – ICTRP*, com relação às seguintes variáveis: fase, doença estudada, patrocinador, população em estudo (faixa etária) e insumos farmacêuticos ativos estudados;

- Descrever as fases de desenvolvimento dos ensaios clínicos aprovados pela Anvisa e a frequência de estudos aprovados pela Anvisa envolvendo a participação de Organizações Representativas de Pesquisa Clínica;

- Analisar o número de projetos de pesquisa aprovados pelos Comitês de Ética em Pesquisa no Brasil.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo descritivo e retrospectivo realizado por meio de pesquisa documental, tendo como fonte quatro bases de dados: (i) Sistema Nacional de Ética em Pesquisa (SISNEP), (ii) Sistema de Controle de Pesquisa Clínica (SCPC), (iii) Plataforma Internacional de Registro de Ensaio Clínicos da Organização Mundial da Saúde (*International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP*) e (iv) Datavisa (Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária) consultadas no período de janeiro/2007 a dezembro/2012.

A escolha do período de janeiro de 2007 a dezembro de 2012 se fundamenta no fato de envolver o período dos últimos seis anos para avaliar o cenário de ensaios clínicos, também no contexto da crise econômica mundial iniciada em 2008. Os dados do SISNEP foram os primeiros a serem coletados, sendo a coleta iniciada em 2011. O período avaliado foi de janeiro de 2007 a dezembro de 2011 com justificativa de avaliar os últimos cinco anos. No SCPC o período estudado foi de janeiro/2007 a dezembro/2012. Devido às limitações do SCPC e à transição da versão do sistema em 2008, não foi possível obter dados completos de 2007 e 2008. Com relação à base de dados da ICTRP foram selecionados dados dos ensaios clínicos no período de 2011 e 2012. Apenas foram selecionados dados de dois anos na ICTRP devido a grande quantidade de ensaios clínicos registrados, considerando que a ICTRP agrega dados dos provedores como o *ClinicalTrials.gov* (Registro de ensaios clínicos dos Estados Unidos) e Rebec (Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos). Além disso, o Rebec foi criado em 2010 e o primeiro registro de ensaio clínico foi feito em 2011. Dessa forma, a seleção dos dados na ICTRP no período de 2011 a 2012 se tinha por objetivo também de obter os dados do registro brasileiro. Os dados de registro de medicamentos do Datavisa foram do período de 2010 a 2012. Esse período se fundamenta no fato de que a submissão de resultados de

ensaios clínicos finalizados para o registro do medicamento acontece em um tempo indeterminado após a aprovação do início do estudo no Brasil. Como a identificação dos ensaios clínicos com os medicamentos registrados foi realizada no SCPC (versões de 2003 e 2008), entre a aprovação de ensaios clínicos de 2003 em diante e a submissão de resultados desses estudos a partir de 2010, há um tempo considerável de 07 anos.

### 3.1 PROJETOS DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS (SISNEP)

No SISNEP estão registradas as pesquisas pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), que compõem o SISNEP. Todas as pesquisas envolvendo seres humanos, que foram aprovadas pelos CEP's, foram selecionadas, incluindo os estudos observacionais e de intervenção. Os dados foram compilados e analisados usando IBM SPSS® (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 15.0. A análise foi descritiva, com obtenção das frequências absolutas e relativas.

### 3.2 DADOS DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS E INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA NO PAÍS APROVADA PELA ANVISA - DATAVISA

No sistema Datavisa foram coletados os dados de registro de medicamentos aprovados pela Anvisa: (i) nova molécula no país, (ii) nova associação no país, (iii) medicamento biológico novo e (iv) medicamento fitoterápico novo. Esses registros são classificados como inovação radical. Também foram coletados os dados de medicamentos com inclusão de nova indicação terapêutica no país aprovada pela Anvisa. Os medicamentos com novas indicações aprovadas são classificados como inovação incremental.

Os registros selecionados foram publicados no Diário Oficial da União (DOU) no período de 01/01/2010 a 31/12/2012 com status “deferido”. Para os medicamentos classificados como inovação radical, dentro do Datavisa foi acessada a opção “relatórios”. Os códigos de assuntos de petição selecionados foram “1458”, “175”, “1460”, “1528” e “1697” equivalentes a medicamentos sintéticos, biológicos e fitoterápicos. Para a classificação em pesquisa de inovação incremental (pesquisa de nova indicação no país), os códigos de assunto de petição selecionados foram: “1449”, “1644”, “1803” e “1615”.

Para os medicamentos registrados e medicamentos com inclusão de nova indicação aprovada foram coletadas informações sobre tipo de organização (nacional ou transnacional) no qual o registro foi concedido pela Anvisa. A classificação entre indústria farmacêutica nacional ou transnacional será realizada no site da cada instituição. Para os medicamentos não estudados na população brasileira, foram identificadas a classificação segundo o sistema *Anatomic, Therapeutic e Chemical* (ATC). As novas indicações terapêuticas aprovadas pela Anvisa foram coletadas para comparação com as indicações estudadas nas pesquisas de inovação incremental e assim verificar se as novas indicações aprovadas pela Anvisa foram estudadas na população brasileira.

### 3.3 ENSAIOS CLÍNICOS APROVADOS PELA ANVISA - SCPC

No SCPC da Anvisa, estão cadastrados todos os ensaios clínicos aprovados no Brasil. Existem duas versões do SCPC (2003 e 2008). No SCPC as seguintes variáveis foram pesquisadas: Número de ensaios clínicos;

- Fase de desenvolvimento do ensaio clínico;
- Fonte de financiamento das pesquisas;
- Doenças estudadas (Classificadas pelo Código Internacional de doenças) por faixa etária e região brasileira;
- Tipo de estudo (nacional ou de cooperação estrangeira);
- Classificação ATC dos insumos farmacêuticos ativos envolvidos nos estudos;

- Número de estudos envolvendo a participação de Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (ORPC's);
- Número de estudos desenvolvidos com inovação radical e incremental, por característica do medicamento (sintético, biológico e fitoterápico) e tipo de estudo (nacional ou de cooperação estrangeira).

No SCPC foram selecionados tanto os estudos vinculados a processos de anuência em Pesquisa Clínica quanto os ensaios clínicos notificados à Anvisa, de acordo com a Resolução RDC 39/2008. Os processos de anuência em pesquisa clínica são petições primárias contendo o protocolo de pesquisa, que possui todo o planejamento do estudo. Esses processos se referem a ensaios fase I a III. As petições de notificação de pesquisa clínica à Anvisa podem ser os estudos fase IV ou que necessitem de importação de produtos para realização da pesquisa no Brasil. Os estudos notificados podem apenas gerar resultados que não alteram informações da bula ou renovação de registro do medicamento na Anvisa.

A partir dos dados dos medicamentos aprovados pela Anvisa e as inclusões de novas indicações terapêuticas aprovados no país obtidos do Datavisa, verificou no SCPC, retrospectivamente, se houve ensaios clínicos aprovados pela Anvisa no Brasil envolvendo o medicamento registrado ou o medicamento com inclusão de nova indicação terapêutica aprovada no país. Em caso de identificação de ensaios clínicos foram coletadas as informações sobre o tipo de estudo (nacional ou de cooperação estrangeira), a classificação do insumo farmacêutico ativo segundo sistema *Anatomic, Therapeutic e Chemical* e as indicações clínicas estudadas.

Não se partiram das informações dos ensaios clínicos para verificar posteriormente se o medicamento estudado no Brasil foi registrado pela Anvisa, porque a submissão dos resultados de estudos para o registro dos medicamentos possui um tempo indeterminado e pode levar anos, o que poderia excluir muitos dados de estudos clínicos que ocorreram, mas que não houve a solicitação de registro na Anvisa.

Para verificar se houve ensaios clínicos aprovados com o medicamento registrado, o nome desse medicamento (insumo farmacêutico ativo ou comercial) foi consultado na base do SCPC (versão 2003 e 2008). Caso fossem identificados ensaios clínicos, esses eram classificados em pesquisa de inovação radical ou

incremental. Os estudos selecionados no SCPC com os medicamentos registrados deveriam ter as seguintes características:

- O medicamento registrado deve ser o produto sob investigação (PI) e não deve ser o comparador;
- O medicamento registrado poderá ser o produto sob investigação isoladamente ou em associação com outro tratamento (uso concomitante);
- Caso o produto sob investigação ainda não tenha nome comercial, deverá ser considerado o estudo com o mesmo insumo farmacêutico ativo entre o medicamento registrado e o produto sob investigação. Além disso, nessa situação o patrocinador do estudo e a organização que registrou o medicamento deverão ser o mesmo;
- Caso o produto sob investigação já tenha nome comercial, este deverá ser o mesmo do medicamento registrado;

O termo transnacional passou a ser utilizado pela Organização das Nações Unidas (ONU) em substituição ao termo multinacional. As empresas transnacionais dizem respeito àquelas que transpassam as fronteiras de um Estado e estabelecem em outros. O entendimento de empresa nacional foi aquela que é localizada exclusivamente em território nacional, voltada apenas para o mercado interno (25). Os termos transnacional e nacional foram utilizados no estudo para classificação das empresas detentoras dos registros de medicamentos e também para as instituições patrocinadoras dos ensaios clínicos.

Para a categorização dos patrocinadores dos estudos, primeiramente foi identificado a razão social da instituição declarada como patrocinador nos processos de anuência em pesquisa clínica da Anvisa. Posteriormente, houve classificação em indústrias farmacêuticas, universidades, laboratórios oficiais, agências governamentais e outros. Para verificação do tipo de companhia, por exemplo, de biotecnologia, biofarmacêutica ou a natureza da organização (pública ou privada) foram consultados os sites das instituições e o site do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES). Em caso de estudos encaminhados por ORPC's, foi acessado o Parecer do estudo no Datavisa e foi verificada a razão social do patrocinador do ensaio clínico. Se não existir essa informação no Parecer Técnico, o processo de anuência foi solicitado na Unidade de Documentação (Undoc) na Anvisa para identificar o patrocinador.

No SCPC para levantar as doenças mais estudadas por regiões brasileiras e por tipo de estudo, para cada ensaio clínico foi acessado e foi feita a identificação do Código Internacional de Doenças e dos centros participantes. Para cada centro de pesquisa foram obtidas as Unidades Federativas (UF) no CNES.

### 3.4 ENSAIOS CLÍNICOS REGISTRADOS NA ICTRP

A ICTRP agrega dados de ensaios clínicos registrados em seus provedores de dados, como por exemplo, o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – Rebec. Foram selecionadas as variáveis:

- Doenças estudadas, identificada pelo CID, por tipo de patrocinador do estudo;
- Insumos farmacêuticos ativos (por sistema ATC) mais estudados por tipo de patrocinador do estudo;
- Patrocinadores de por tipo de fase de desenvolvimento e por tipo de população em estudo (faixa etária e sexo);

Os estudos clínicos pesquisados na *ICTRP* tiveram as seguintes características:

- Intervenção com insumos farmacêuticos ativos;
- Busca por todos os tipos de patrocinadores;
- Busca por todos os status de recrutamento.
- Os estudos de intervenção com produtos para a saúde e os observacionais foram excluídos.

Os dados obtidos do SCPC e ICTRP foram compilados em uma planilha Excel, com utilização do recurso de tabela dinâmica para cruzamento de variáveis do estudo.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Pós-graduação e pela Assessoria de Segurança Institucional da Anvisa.

O projeto de pesquisa foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UnB). A conclusão do

Parecer nº 392.813: “Por não tratar-se de pesquisa com seres humanos, dou parecer pela retirada do projeto”.

**ARTIGO 1 – ARTIGO ORIGINAL**

---

Emerging Countries: Ethical evaluation and types of clinical trials in Brazil.

#### 4 ARTIGO ORIGINAL

Ricardo Eccard da Silva<sup>1</sup>, Maria Rita Carvalho Garbi Novaes<sup>2</sup>, Elza Martinez Pastor<sup>3</sup>, Elena Barragan<sup>4</sup>, Angélica Amorim Amato<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Health Surveillance Specialist, Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA), Distrito Federal, Brazil.

<sup>2</sup> Professor of School of Medicine, Escola Superior de Ciências da Saúde, ESCS-FEPECS and University of Brasilia, Brazil. Member of the Research Ethic Committee, State Department of Health. Government of the Federal District, Brazil.

<sup>3</sup>Sanitary Doctor of the Federal District Health Department – Member of the Research Ethic Committee, State Department of Health. Government of the Federal District, Brazil.

<sup>4</sup> Professor of Histology, Embryology, Molecular Biology and Genetics, School of Medicine – National University of Comahue, Argentina. Member of the Regional Committee of Bioethics in Research in Human Beings- Neuquén- Argentina

<sup>5</sup> School of Health Sciences. University of Brasilia, Brazil.

#### Declaration of conflict of interest

The authors above declare that they participated in the design, analysis of results and contributed effectively in the realization of article: ***Emerging Countries: Ethical evaluation and types of clinical trials in Brazil***. Make public responsibility for its content, which were not omitted any affiliations or financial agreements between authors and companies that may be interested in publishing this article. We state that does not have any conflict of interest with the subject discussed in the article, nor the products or items mentioned. We declare that the article is original and has not been submitted to another journal. The study was received funding from *Escola de Ciências da Saúde* (Health Science School) and *Fundação para Pesquisa e Educação em Ciências da Saúde* (Health Science Education and Research Foundation), Federal District, Brasília, Brazil, through process 00.394.700/0001-08.

The research project was evaluated by Research Ethics Committee of the Faculty of Health Sciences, University of Brasília. On September 12<sup>th</sup>, 2013, the project was withdrawn by Research Ethics Committee, because it does not involve Human Beings.

Address:

Professor Maria Rita Carvalho Garbi Novaes

Research Ethics Committee - FEPECS / State Department of Health. Government of the Federal District, Brazil.

SHIS-QI-09-conj. 06 - CS 14 - Lago Sul-Cep: 71.625.060. Brasília, Brazil.

e-mail: ritanovaes@ig.com.br

Ricardo Eccard da Silva

Brazilian Health Surveillance Agency – ANVISA

SQS 404 bloco C apartamento 301. Cep: 70238-030. Brasília, Brazil.

e-mail: ricardoeccard@ig.com.br

## **ABSTRACT**

Research with humans is never exempt of conflicts, since it must safeguard rights and freedom regarding dignity. The objective of this study was to describe the process of ethics evaluation and the types of clinical trials approved in Brazil from 2007 to 2012. Two databases were used: (i) SISNEP (National Research Ethics System), where we obtained data on research conducted on human subjects registered by Research Ethics Committees (RECs) and National Committee for Research Ethics (CONEP) and (ii) the Control System for Clinical Research (SCPC) from Brazilian Health Surveillance Agency (Anvisa). Data were compiled and analyzed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 15.0. There was a steady increase in the number of research approved, from 18,160 in 2007 versus 30,860 in 2011, which corresponds to an increase of 69,9%. In the period

2007-2012, data from SCPC show an increase of 32,7% in submitted clinical trials in Anvisa, where phase 3 studies are more prevalent. Synthetic drugs are studied most and in 77% of studies authorized by Anvisa there is foreign cooperation. Breast cancer (20,5%) and type 2 diabetes (26%) were the most commonly studied diseases. About 50% of RECs are in the Southeast region. The State of São Paulo concentrates 27% of RECs in Brazil. The increase in clinical trials conducted in Brazil represents recognition of the capacity of Brazilian researchers and the existence of ethical standards governing research on humans.

**Key words:** Brazilian research, clinical trials, ethics committee.

## Abbreviations

ANVISA - Agência Nacional de vigilância Sanitária (Brazilian Health Surveillance Agency)

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa (Research Ethics Committee, REC)

CNS - Conselho Nacional de Saúde (National Health Council)

CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (National Committee for Research Ethics)

CRO - Contract Research Organization

GDP - Gross Domestic Product

HDI - Human Development Index

IDHM - Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (Municipal Human Development Index)

MS - Ministério da Saúde (Ministry of Health)

SCPC - Sistema de Controle de Pesquisa Clínica (Control System for Clinical Research)

SISNEP - Sistema Nacional sobre Ética em Pesquisa (National Research Ethics System)

SPSS - Statistical Package for Social Sciences

### 4.1 INTRODUCTION

CEP and CONEP form a standalone, independent, deliberative, regulatory and educational system, working in partnership with regulatory processes in Brazil (1, 2). This system is composed of professionals from different fields, with outstanding performance regarding ethics, scientific knowledge and health research, different social backgrounds and different segments of society so as to ensure social control of research conducted in Brazil (1). The Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA) was established by Act 9782 of January 26, 1999 (3). Rules currently

governing clinical trial regulation are detailed in RDC Resolution 39 of June 5, 2008, which determines the conduct of clinical research in the country (4). This study highlights the growing body of investigations and ethical control of research operations in Brazil. This increase represents recognition of the capacity of Brazilian researchers and the existence of ethical standards governing research on human subjects. This is crucial in the current scenario of globalization of clinical trials, there is a need to strengthen the legal and ethical guidelines to ensure the integrity of individuals subject to research (5). In fact, concerns about the globalization of clinical trials include inadequate regulatory oversight of research activities in emerging regions, the security of research subjects and the procedures for obtaining informed consent, in addition to the difficulty in drawing valid scientific conclusions from the data obtained from different populations with ethnic and cultural differences (6).

This study investigated the ethical evaluation of clinical trials conducted on human subjects approved by all Research Ethics Committees from National Research Ethics System (SISNEP), and some features of clinical trials approved by ANVISA from 2007 to 2012.

## 4.2 METHODS

This was a cross-sectional study carried out from January 2007 to December 2012. Data from clinical trials conducted on human subjects in Brazil registered by all Research Ethics Committees and the National Committee for Research Ethics (CONEP) of the *Sistema Nacional sobre Ética em Pesquisa* (SISNEP) (National Research Ethics System) from January 2007 to December 2011 were compiled and analyzed with software package Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 15.0 using descriptive statistics.

Data from ANVISA-approved clinical trials were obtained at the SCPC, between 2007 and 2012. Due to system limitations and the transition in the 2008 SCPC version, it was not possible to obtain some data from 2007 and 2008, including

stage variables, study type, Contract Research Organization (CRO) participation and types of medications studied.

#### 4.3 RESULTS

Comparing the data obtained from the SISNEP/CONEP, that is, the number of projects approved in 2007 (18,160), with data obtained in 2011 (30,860), shows a steady increase of 69,9% in research projects with human subjects approved by Research Ethics Committees in Brazil (7) (Table 1).

Of these, only 5% of the RECs approved more than 220 research projects during 2011, 33% approved only 10 projects and 10% of the RECs approved only one project during the same period, showing a constant growth in research nationwide (7).

During the study period, 608 RECs were registered at CONEP/MS, and of these only 414 (68%) used a REC/CONEP computer organization system, SISNEP/CONEP, probably due to administrative problems or financial control. About 50% of the RECs are in the Southeast region and 32,3%, 11,2% e 9,3% of all RECs in Brazil are concentrated in the State of São Paulo, Paraná e Rio Grande do Sul, respectively. States with smaller quantities of approved research projects are in the Espírito Santo, Rondônia e Mato Grosso do Sul, respectively, 0,1%, 0,4% e 0,2%. The macro-regions South, Northeast, Midwest and North correspond, respectively, 23,8%, 21,7%, 2,9% e 3,9% participation in the approval of research projects (7) (Table 1).

The eight most studied diseases in clinical trials approved by Anvisa were: E11 Diabetes mellitus type 2 (26%), C50 Malignant neoplasm of breast (20,5%), C34 Malignant neoplasm of bronchus and lung (14,4%), J45 Asthma (6,5%), I25.1 Atherosclerotic heart disease (4,8%), B24 Unspecified human immunodeficiency virus [HIV] disease (3,9%), E10 Diabetes mellitus type I (3,6%) and B18.2 Chronic viral hepatitis C (3,0%). Table 2 shows the diseases most studied in the each Brazilian State from 2009 to 2012. C50 Malignant neoplasm of breast was

investigated under 33, 22 and 21 trials in São Paulo, Rio de Janeiro and Rio Grande do Sul respectively. Diabetes mellitus type 2 was investigated under 33, 26, 22 and 13 studies in São Paulo, Rio Grande do Sul, Ceará and Rio de Janeiro, respectively. Clinical trials involving atherosclerotic heart disease were mostly conducted in São Paulo, Minas Gerais and Paraná, with 12, 6 and 5 trials respectively. The disease that exclusively affects the female population such as ovarian neoplasm was studied specifically in the states of Goiás and Mato Grosso do Sul, with 3 and 2 studies, respectively. Malignant prostate neoplasm, a disease affecting men, has been studied mainly in the Federal District, Rio Grande do Sul and Rio Grande do Norte, with 4, 6 and 3 studies, respectively.

From 2007 to 2012 there was also an increase of 32,7% in the number of clinical trials submitted to Anvisa (figure 1). In 2007 the number of studies submitted was 281 e and 2012 was 373 studies. A comparison between the number of studies submitted to and approved is in Figure 1. There have been numerous studies submitted in 2008 and 2012 although 2008 presented the largest number of failed studies. An average 67% of the submitted studies were disapproved by Anvisa 2007-2012. Regarding the amount of studies approved to the detriment of studies submitted to Anvisa, the chief cause for refusal is the presentation of a research project with methodological problems.

Synthetic drugs were the type of medicine studied most from 2009 to 2012, as shown in Figure 2. The item “does not apply” in figure 2 which indicates healthcare products, observational or epidemiological studies.

Phase 3 clinical trials were the most frequently conducted trials in Brazil, followed by phase 2 trials (Figure 3). Phases 1 and 4 are the studied least in Brazil. There has been an increase in approved Phase 3 studies over the years.

The vast majority of clinical trials approved in Brazil from 2009 to 2012 entail foreign cooperation. In addition, over the past three years there has been a significant decrease in the number of national studies (Figure 4).

The number of studies submitted without the participation of a Clinical Research Organization (CRO) was 110 (2009), 167 (2010), 172 (2011) and 145 (2012).

#### 4.4 DISCUSSION

The growing demand for protocols in Brazil is based on MS Resolution 196/96, which is committed to addressing issues related to the need for scientific dissemination by researchers, national and international fund raising, and for registering new drugs (8). This is due to the globalization process of clinical trials in addition to the recognition that Brazil has a well-established legal apparatus capable of providing total support for experiments carried out in the country. Moreover, the cost of developing a new drug is becoming more expensive each year and the number of novel synthetic molecules is smaller, averaging one molecule discovered per year per company (9). Despite increased Brazilian participation in multicenter studies, growth rate of clinical trials conducted in Brazil between 2001 and 2011 (27%) is still below that verified in other BRICs countries (Brazil, Russia, India, China and South Africa, 39%), which comprises the leading representatives of emerging clinical research centers. As a result, Brazil, which was the group leader in 2001, has gradually lost this position and China has finally taken the leading position (10). In the planning of international multicenter studies, the sponsors define a maximum number of participants for the study. The set of countries that are more efficient in ethical and regulatory reviews, and to reach this maximum number soon, will be the study participants. Therefore, the least efficient countries in these reviews is less possibility of initiating the recruitment of participants and consequently participate in the study.

In Brazil a research project involving a drug to be tested on humans needs to be assessed by local RECs and by Anvisa. When the project fits into a specific thematic area, it must also be assessed by CONEP. According to the National Health Council (CNS) Resolution 466/2012, specific thematic areas comprise foreign cooperation, human reproduction, new procedures, new equipment, human genetics, indigenous population and biosecurity (11).

The majority of studies submitted to Anvisa are without contract research organizations (CRO) involvement. Generally, when a company does not have a subsidiary in Brazil, representative CROs are hired. A contract is required between

the study sponsor and the CRO, stating which study-related duties are delegated to whom (12).

The weak point of works approved by RECs in Brazil is the supervision of protocols, owing to the fact that many REC members do not have available time to monitor research proceedings of protocols granted approval. Nevertheless, this is an essential attribute of the system and CNS/MS Resolution 196/96 was created to ensure the absence of REC member conflict of interest.

The skills involved in conducting clinical phase I studies are quite different from those in phases II and III (13). Phase I and II studies involve greater technological challenge, which is why they are concentrated in the United States, Japan and Europe. In relation to clinical trials approved by Anvisa, phase I represents the least requested, considering that these studies are performed in research centers in countries where drugs have been discovered and synthesized. The objective of phase I trials is to assess the safety and tolerability of a drug. Phase III clinical trials require a larger number of participants than in other phases, for being considered a confirmatory study phase, usually with primary efficacy endpoints to detect differences between two or more treatments. The phase IV trials are post-marketing studies in order to expand efficacy and security data or to investigate safety findings identified in marketing the product in the general population (14 e 15).

In the global drug development, the vast majority of developers are pharmaceutical companies, who discover synthetic drugs. Approximately 30% of industry research and development outlay is dedicated to biologics (16). Most biologics are large complex molecules not easily identified or characterized. Compared to small molecule drugs, biologics have unique characteristics in absorption, distribution and excretion, which leads to significant differences in their development (17). Herbal medicines are poorly studied in Brazil, which can be explained by the fact that efficacy and safety can be proved by data from the literature and time of use of the product exempting the need for clinical trials.

CNS Resolution No. 292/1999 considers research with foreign participation: collaboration with public or private individuals or entities, the sending and/or receiving of biological material from a human being; the sending and/or receiving of data and information collected for inclusion in search results and international multicenter

studies (18). Studies conducted with foreign participation including financial resources, coordination and/or researchers from international institutions. Traditionally, the financial support linked to drug companies and transnationals (14 e 15). However, Cohen points out that there are only a few studies that have described the characteristics and prognosis of patients and standards of practice in South America compared to other geographic regions. These comparisons, obtained in multicenter studies, would provide valuable information to health authorities in Latin America given the scarcity of local statistics (15).

Developed countries concentrate greater technology-intensive activities associated with the research process and production of active principles, while leaving subsidiaries from less developed countries to the production of medicines and more limited technological activities such as the conducting of clinical trials with methodologies developed abroad (19).

In multicenter international trials, the choice of a particular research site depends on several factors, including a suitable infrastructure for examinations, safety monitoring equipment for participants, technical and scientific capacity of the team. It also depends on the features of the disease being studied, which may require a low, medium or high complexity research site, and the prevalence of the disease. For example, dengue was investigated in the States of Espírito Santo, Rio Grande do Norte, Ceará, Goiás and Mato Grosso. It is likely that a higher incidence of the disease occurs in these States, thus facilitating patient recruitment. Malaria has been studied exclusively in Rondônia. However, the diseases most commonly involved in clinical trials in Brazil are diabetes mellitus type 2 and neoplasms, and not infectious diseases. In fact, infectious diseases such as Chagas disease and dengue.

The most studied diseases in clinical trials approved by Anvisa were: E11 Diabetes mellitus type 2 (26%), C50 Malignant neoplasm of breast (20,5%), C34 Malignant neoplasm of bronchus and lung (14,4%), J45 Asthma (6,5%), I25.1 Atherosclerotic heart disease (4,8%). According to the Ministry of Health, with the reference year 2011 the diseases with the highest mortality rates are the circulatory apparatus disease (cardiovascular and cerebrovascular), neoplasms and external causes, corresponding, respectively, 29%, 16% and 12%. Therefore, there is

equivalence between the studied diseases and leading causes of death in the country (20)

Table 2 shows the diseases most studied in the each Brazilian State, yet less studied diseases were not mentioned. There are the so-called neglected diseases such as Chagas disease and dengue. Studies with dengue correspond to 0.1% of the total of 818 studies authorized by Anvisa in 2009-2012. The term "neglected" arose from the fact that these diseases do not attract the interest of large transnational pharmaceutical companies, since they do not see a promising market in these diseases in terms of drug sales. In consequence, such diseases have been studied little by funding agencies. For many experts, the concept of emerging and re-emerging diseases would be more appropriate to refer to this set of diseases (21).

Two million people around the world are in the chronic phase of Chagas disease. It is estimated that only 0.5 % receives treatment, although this is the most deadly parasitic disease in Latin America causing the death of about fourteen thousand people a year. Nevertheless, endeavors to develop new drugs for its treatment are irrelevant (21). Chagas disease has been investigated exclusively in the State of Rio de Janeiro, most probably because the State has centers of reference for research in this area such as Oswaldo Cruz Foundation. Malaria is no longer considered a neglected disease, because there is intensive investment in research carried on by several public and private institutions (21). However it is still understudied corresponding to 0.4% of the total of 818 studies authorized by Anvisa in the period 2009-2012.

Dengue is an acute febrile illness for which there are neither antiretroviral drugs nor drug therapies able to alter the course of the disease (21). Dengue has been studied mainly in the State of Espírito Santo, where three clinical trials were performed. The purpose of these studies was to test a vaccine against dengue that is currently being developed in Brazil.

The existence of programs for funding research on neglected diseases, particularly through of the Ministry of Health and some state foundations, is still insufficient considering the impact of these diseases in the context of public health (21).

Mental illnesses such as schizophrenia, bipolar affective disorder and depressive episodes have been little studied (data not shown), despite generating more incapacity than any other failure condition (22). The only States where these diseases have been studied are Rio de Janeiro, Paraná, Bahia and Goiás.

The discussion of the socioeconomic situation of Brazilian regions is important to understand the incidence and prevalence of diseases when setting health priorities for each region. Socioeconomic indicators to be discussed are (i) the poverty rate (percentage of population with per capita monthly income of up to half the minimum wage in a given geographical area); (ii) unemployment rate (percentage of economically active resident population unemployed in reference week, in a given geographical area); (iii) gross domestic product (GDP) per capita (average value added per person in cash and market prices of final goods and services produced in a given geographical area); (iv) and schooling level (percentage rate of resident population 15 and older, by groups of study years in a given geographical area). The lowest poverty rates occur in the South and Southeast, with 23 and 25%, respectively. The highest rates occur in Northern and Northeastern areas with 51 and 61%, respectively, from 1995 to 2005. The highest unemployment rates are in the Southeast and Midwest regions at 11 and 10%, respectively. The lowest poverty rates are in the Southern region (6% from 1993 to 2005). The highest GDP values are still concentrated in the South and Southeast areas (13 and 12%, respectively, in 2004), despite the fact that from 1996 to 2004, the North, Northeast and Midwest achieved the highest growth rates. As from 2005, the North and Northeast regions have had the largest rates of population aged over 15 years with less than four years of schooling, at 27 and 36% respectively (23).

The best way to estimate the level of development of a nation is the Human Development Index (HDI), which combines three of the most important requirements for the expansion of human freedom: the opportunity to lead a long, healthy life while having access to knowledge and a decent standard of living. The Municipal Human Development Index (IDHM) follows the same three dimensions of the global HDI, but goes beyond: global methodology suited to the Brazilian context. The Southern region has the highest relative concentration of counties classified as having high human development index (65%), followed by the Southeast (52%). These regions

and the Midwest (no municipality in 2010) were among those with very low human development index. On the other hand, no municipality in the Northern and Northeastern regions presents itself as having very high human development. In the Northeast, 61% of counties are in the range of low human development and in the Northern region, the municipalities in this range represent 40% (24).

In the Northeastern region, the diseases studied most commonly studied in clinical trials were type 2 diabetes and breast cancer. The same occurs in the Southern and Southeastern regions, where these diseases are studied most. In the Northern region, type 2 diabetes was studied only in the State of Pará. In Amazonas and Rondônia, we identified studies on parasitic diseases such as malaria. The worst socioeconomic indicators and low IDHM are concentrated in the North and Northeast areas of the country. However, when considering investigation of new drugs, the panorama of diseases studied in Brazil does not differ greatly among states and regions. This is because the vast majority of clinical trials conducted in Brazil are sponsored by foreign organizations, and the definitions for investments in certain therapeutic areas are not performed in accordance with health priorities of each region. Overall socioeconomic indicators are related to infrastructure and the quality of services provided by local government. Chronic diseases are common in Western societies; however, in communities lacking basic infrastructure, some types of infectious and parasitic diseases may be prevalent. It may be that these diseases are prevalent in parts of the North and Northeast, but the studies conducted are epidemiological investigations and not studies with drugs.

#### 4.5 CONCLUSION

RECs, in working together with the authorities, Brazilian institutions and researchers, aim to protect study subjects, since they collaborate in generating new knowledge. The role of researchers and committee members is critical to maximize benefits and minimize risks and possible exploitation in this context, either for participants or communities (7).

There are an increasing number of studies submitted to Anvisa and also an increase in the number of research projects approved by the Research Ethics Committees in the period 2007-2012. 32.3% of research projects involving Human Subjects approved by the CEP's focus on the state of São Paulo. Already 1.8% concentrated in the Distrito Federal.

In Brazil the majority of studies approved by Anvisa is foreign cooperation, phase III, involving synthetic drugs and without participation of Clinical Research Organizations (CRO's). The diseases most frequently studied in clinical trials approved by Anvisa are diabetes mellitus type 2 and malignant breast neoplasm. Neglected diseases like dengue and Chagas disease are still a minority among clinical trials approved by Anvisa in the period 2009-2012.

The research' results have helped to contribute to improving the participation of this sector within the health national policy and technological development. Furthermore, this knowledge can help prioritize and rationalize investments in health, allowing the creation of questions, stimulating discussion of problems helping decision making and building guidelines in the development of new pharmaceutical technologies.

#### 4.6 ACKNOWLEDGMENTS

My heartfelt thank you to Escola de Ciências da Saúde (*Health Science School*) and Fundação para Pesquisa e Educação em Ciências da Saúde (*Health Science Education and Research Foundation*), Brasília, Brazil, for the financing of this work (process 00.394.700/0001-08).

#### 4.7 REFERENCES

1. Novaes MRCG; Guilhem D; Lolas F. Ten years of experience do Research Ethics Committee in Secretary of the Federal District, Brazil. *Bioethica Act.* 2008; 14 (2):185-192.
2. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de controle de ética em investigação em seres humanos. Available at [http://conselho.saude.gov.br/Web\\_comissoes/conep/aquivos/sisnep/apresentacao.ppt](http://conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/conep/aquivos/sisnep/apresentacao.ppt). [2011 April]
3. Brasil, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [acesso em 04/07/2013] Disponível em:  
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/agencia/destaques/apr+agencia>.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada nº 39, de 5 junho de 2008. Aprova o REGULAMENTO PARA A REALIZAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA e dá outras providências.
5. Annas GJ. Globalized clinical trials and informed consent. *The New England Journal of Medicine.* 2009; 360:2050-2053.
6. Thiers FA; Sinsky AJ; Berndt, ER. "Trends in the Globalization of Clinical Trials," *Nature Reviews Drug Discovery.* 2008; 7:13-14.
7. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes. Maastricht University. Masters in Health Professions Education. *Ethics in research involving human beings and medical education in Brazil.* 2013.
8. Conselho Nacional de Saúde (Brasil). Ministério da Saúde. Sistema Nacional de controle de ética em investigação em seres humanos. Available at [http://conselho.saude.gov.br/Web\\_comissoes/conep/aquivos/sisnep/apresentacao.ppt](http://conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/conep/aquivos/sisnep/apresentacao.ppt). [2011 April]
9. Kessel M. The problems with today's pharmaceutical business-an outsider's view. *NATURE BIOTECHNOLOGY.* 2011; 29(1):27-33.

10. Pieroni JP; Gomes RP; Pimentel VP; Landim AB. Ensaio clínico no Brasil: competitividade internacional e desafios. *Complexo Industrial da Saúde. BNDES Setorial*. 2012; 36: 45-84.
11. Conselho Nacional de Saúde (Brasil). Ministério da Saúde Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.
12. Lane RF. Optimizing the use of CROs by academia and small companies. *Nature Reviews. DRUG DISCOVERY*. 2013; (12):487-488.
13. Quental, CM; Filho SS. Ensaio Clínico em Medicamentos: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2006; 9(4): 408-24.
14. Avendano C; Casas A; Dal-Re R; Gomis R; Gracia D; Moreno A; Reyes M. Clinical research ethics committees"and"single opinion of multicenter clinical trials. *Clin Med*. 2003; 120 (5):180-188.
15. Cohen MG. Latinoamérica en los ensayos clínicos internacionales: ¿Dónde está la diferencia? ¿Son los pacientes, los médicos o el sistema? *Rev Arg Cardiol*. 2003;7(1):6-15.
16. Mccamish M; Woollett G. The State of the Art in the Development of Biosimilars. Nature Publishing Group. *Clinical pharmacology & Therapeutics*. 2012; 91(3):405-417.
17. Zhao L; Ren TH; Wang DD. Clinical pharmacology considerations in biologics Development. Nature Publishing Group *Acta Pharmacologica Sinica*. 2012; 33:1339–1347.
18. Conselho Nacional de Saúde (Brasil). Ministério da Saúde Resolução 292 de 08 de julho de 1999. Aprova as diretrizes de pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira.
19. Gadelha CAG; Maldonado, JMSV. O Papel da inovação na Indústria Farmacêutica. In: BUSS, Paulo Marchiori et.al. *Medicamentos no Brasil: Inovação & Acesso*. Rio de Janeiro, Brasil: FIOCRUZ, 2008: 41-59.
20. Ministério da Saúde. Sistema de informação sobre mortalidade. DataSUS. 2011

21. Brasil. Academia Brasileira de Ciências. Ciência e tecnologia para o desenvolvimento nacional. Estudos estratégicos. Doenças negligenciadas / Wanderley de Souza, coordenador. Rio de Janeiro, 2010. 56 p.
22. Editorials. Brain burdens. Europe's shocking statistics on neurological and mental disorders demand a shift in priorities. NATURE. 2011; 477(8): 132.
23. Rede Interagencial de Informação para a Saúde. 'Indicadores de Saúde no Brasil: conceitos e aplicações', 2ª edição da RIPSAs, publicado pela Organização Pan-Americana da Saúde – RIPSAs, Brasília, Brasil, 2008.
24. O Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro. *Atlas do Desenvolvimento Humano do Brasil*. Brasília: Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento - PNUD, Instituto de Pesquisas Econômicas aplicadas - Ipea, Fundação João Pinheiro - FJP, 2013.

Tabela 1 - Number of research projects approved in Brazil from 2007 to 2011

Source: SISNEP/CONEP/MS

Macro region of Brazil	Micro Region*	Year					Total	Percenta ge (%)
		2007	2008	2009	2010	2011		
SOUTH	PR	1,493	2,848	3,288	3,356	3,078	14,063	11,2
	SC	712	970	873	953	726	4,234	3,4
	RS	1,687	2,509	2,233	2,651	2,589	11,669	9,3
	<b>Subtotal</b>	<b>3,892</b>	<b>6,327</b>	<b>6,394</b>	<b>6,960</b>	<b>6,393</b>	<b>29,966</b>	<b>23,8</b>
NORTHEAST	BA	461	676	502	654	923	3,216	2,5
	CE	566	530	564	471	679	2,810	2,2
	PB	907	899	1,422	1,614	2,310	7,152	5,7
	PE	847	960	1,254	2,395	2,002	7,458	5,9
	PI	429	456	652	951	1,201	3,689	2,9
	RN	293	206	192	620	439	1,750	1,4
	SE	219	170	202	251	383	1,225	1
	<b>Subtotal</b>	<b>3,722</b>	<b>3,897</b>	<b>4,788</b>	<b>6,956</b>	<b>7,937</b>	<b>27,300</b>	<b>21,7</b>
MID-WEST	MS	0	0	0	0	222	222	0,2
	GO	177	210	252	245	290	1,174	0,9
	DF	261	369	351	434	825	2,240	1,8
	<b>Subtotal</b>	<b>438</b>	<b>579</b>	<b>603</b>	<b>679</b>	<b>1,337</b>	<b>3,636</b>	<b>3</b>
NORTH	AM	427	419	454	507	543	2,350	1,9
	PA	61	424	347	543	654	2,029	1,6
	RO	7	78	179	151	162	577	0,4
	<b>Subtotal</b>	<b>495</b>	<b>921</b>	<b>980</b>	<b>1,201</b>	<b>1,359</b>	<b>4,956</b>	<b>3,9</b>
SOUTHEAST	SP	6,597	7,608	8,496	8,720	9,150	40,571	32,3

<b>RJ</b>	1,440	2,015	1,992	2,012	2,310	9,769	7,8
<b>MG</b>	1,544	1,767	1,805	1,924	2,361	9,401	7,5
<b>ES</b>	32	45	40	14	13	144	0,1
<b>Subtotal</b>	<b>9,613</b>	<b>11,435</b>	<b>12,333</b>	<b>12,670</b>	<b>13,834</b>	<b>59,885</b>	<b>47,6</b>
<b>TOTAL</b>	<b>18,160</b>	<b>23,159</b>	<b>25,098</b>	<b>28,466</b>	<b>30,860</b>	<b>125,743</b>	<b>100</b>

Federative Units of Brazil (micro regions): PR (Paraná), SC (Santa Catarina), RS (Rio Grande do Sul), BA (Bahia), CE (Ceará), PB (Paraíba), PE (Pernambuco), PI (Piauí), RN (Rio Grande do Norte), SE (Sergipe), MS (Mato Grosso), GO (Goiás), DF (Distrito Federal), AM (Amazonas), PA (Pará), RO (Rondônia), SP (São Paulo), RJ (Rio de Janeiro), MG (Minas Gerais), ES (Espírito Santo). There is no information on the following micro regions: AL, MA, AC, AM, RR, MT and TO.

Table 2 - Studied diseases in clinical trials approved by Anvisa, according to the international classification of diseases (2009-2012)

Macro Region	Micro Region	International Statistical Classification of Diseases	Number of studies
NORTHEAST	Rio Grande do Norte	I20 Angina pectoris	3
		C50 Malignant neoplasm of breast	3
		C61 Malignant neoplasm of prostate	3
	Maranhão	J45 ASTHMA	1
		I51.6 Cardiovascular disease, unspecified	1
		D35.2 Pituitary gland	1
		Q61 Cystic kidney disease	1
		I50 Heart failure	1
		E22.0 Acromegaly and pituitary gigantism	1
	Piauí	C26 Malignant neoplasm of other and ill-defined digestive organs	1
		C73 Malignant neoplasm of thyroid gland	1
	Paraíba	E76.2 Other mucopolysaccharidoses	3
		I25.1 Atherosclerotic heart disease	2
	Sergipe	E11 diabetes mellitus type 2	3
	Alagoas	R93.1 Abnormal findings on diagnostic imaging of heart and coronary circulation	2
		I11 Hypertensive heart disease	2
	Pernambuco	E11 diabetes mellitus type 2	10
M06.9 Rheumatoid arthritis, unspecified		3	
G35 Multiple sclerosis		2	

		J45 ASTHMA	2
	Ceará	E11 diabetes mellitus type 2	22
		C34 Malignant neoplasm of bronchus and lung	6
		C50 Malignant neoplasm of breast	4
		C50 Malignant neoplasm of breast	13
	Bahia	C34 Malignant neoplasm of bronchus and lung	9
		B18.2 Chronic viral hepatitis C	7
		J45 Asthma	4
	Goiás	E11 diabetes mellitus type 2	11
		C50 Malignant neoplasm of breast	9
		M05 Seropositive rheumatoid arthritis	8
		C56 Malignant neoplasm of ovary	3
		M06.9 Rheumatoid arthritis, unspecified	3
		C50.9 Breast, unspecified	3
MIDWEST	Distrito Federal	E11 diabetes mellitus type 2	16
		C61 Malignant neoplasm of prostate	4
		C34 Malignant neoplasm of bronchus and lung	3
		I25.1 Atherosclerotic heart disease	2
		L40.0 Psoriasis vulgaris	2
	Mato Grosso	M06.9 Rheumatoid arthritis, unspecified	2
		M05 Seropositive rheumatoid arthritis	1
		I25.1 Atherosclerotic heart disease	1
		M45 Ankylosing spondylitis	1
		A90 Dengue fever [classical dengue]	1
		E75.2 Other sphingolipidosis	1
			N85.0 Endometrial glandular

		hyperplasia	
Mato Grosso do Sul		D61.1 Drug-induced aplastic anaemia	2
		C56 Malignant neoplasm of ovary	2
NORTH	Rondônia	B51 Malária por Plasmodium vivax	1
	Tocantis	I25 Chronic ischaemic heart disease	1
	Pará	E11 diabetes mellitus type 2	16
		E10 Insulin-dependent diabetes mellitus	2
	Amazonas	D66 Hereditary factor VIII deficiency	1
		B51.9 Plasmodium vivax malaria without complication	1
		C50.9 Breast, unspecified	1
		B51 Plasmodium vivax malaria	1
		B30.1+ Conjunctivitis due to adenovirus	1
	Rio Grande do Sul		E11 diabetes mellitus type 2
		C50 Malignant neoplasm of breast	22
		C34 Malignant neoplasm of bronchus and lung	22
		J45 ASTHMA	12
		E10 Insulin-dependent diabetes mellitus	11
		C61 Malignant neoplasm of prostate	6
		C91 Lymphoid leukaemia	5
		B18.2 Chronic viral hepatitis C	5
Paraná		E11 diabetes mellitus type 2	17
		C50 Malignant neoplasm of breast	9
		M05 Seropositive rheumatoid arthritis	9
		C34 Malignant neoplasm of bronchus and lung	6

SOUTHERN		M06.9 Rheumatoid arthritis, unspecified	5	
		I25.1 Atherosclerotic heart disease	5	
Santa Catarina		C50 Malignant neoplasm of breast	12	
		J45 Asthma	10	
		C34 Malignant neoplasm of bronchus and lung	6	
		E11 diabetes mellitus type 2	5	
		J44.9 Chronic obstructive pulmonary disease, unspecified	4	
		C50 Malignant neoplasm of breast	21	
Rio de Janeiro		C34 Malignant neoplasm of bronchus and lung	14	
		E11 diabetes mellitus type 2	13	
		B24 Unspecified human immunodeficiency virus [HIV] disease	12	
		M06.9 Rheumatoid arthritis, unspecified	6	
		G35 Multiple sclerosis	6	
		C50 Malignant neoplasm of breast	33	
SOUTHEASTERN		E11 diabetes mellitus type 2	33	
		C34 Malignant neoplasm of bronchus and lung	25	
	São Paulo		B24 Unspecified human immunodeficiency virus [HIV] disease	14
			I25.1 Atherosclerotic heart disease	12
			E10 Insulin-dependent diabetes mellitus	11
			J45 Asthma	10
			B18.2 Chronic viral hepatitis C	8
			G35 Multiple sclerosis	6

Minas Gerais	C50 Malignant neoplasm of breast	12
	C34 Malignant neoplasm of bronchus and lung	6
	E11 diabetes mellitus type 2	6
	I25.1 Atherosclerotic heart disease	6
	J45 Asthma	5
Espírito Santo	I25.1 Atherosclerotic heart disease	4

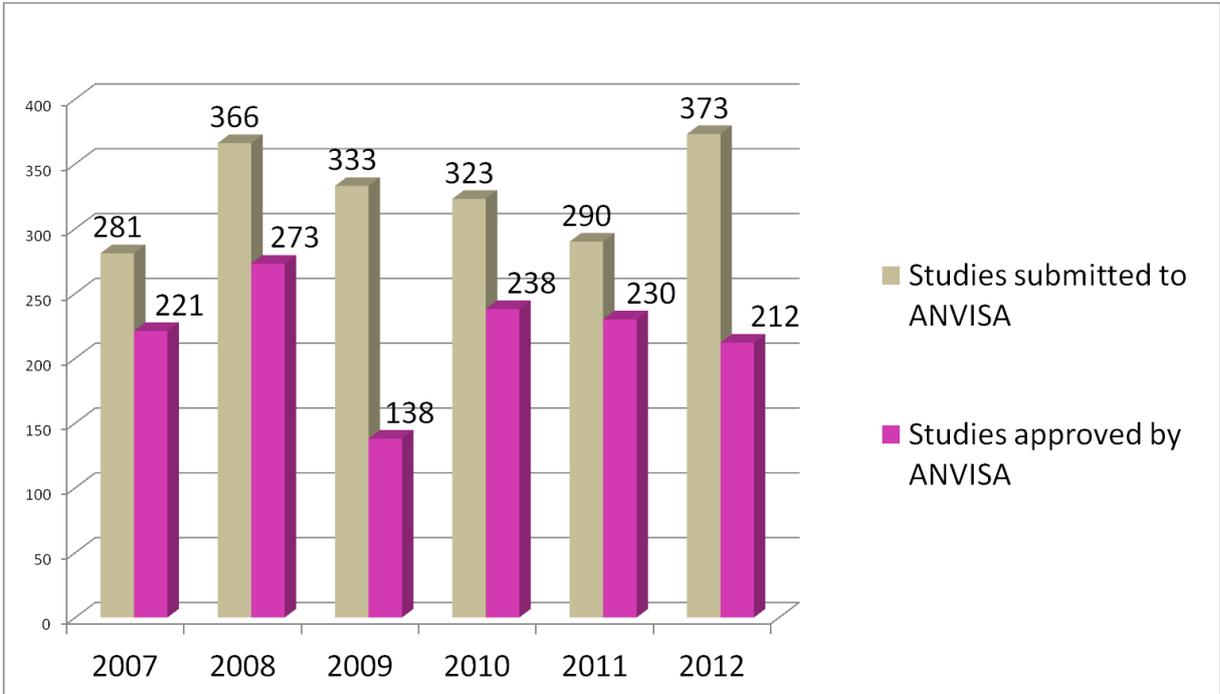


Figure 1: Comparison between number of the submitted and approved clinical trials by Anvisa, from January 2003 to December 2012.

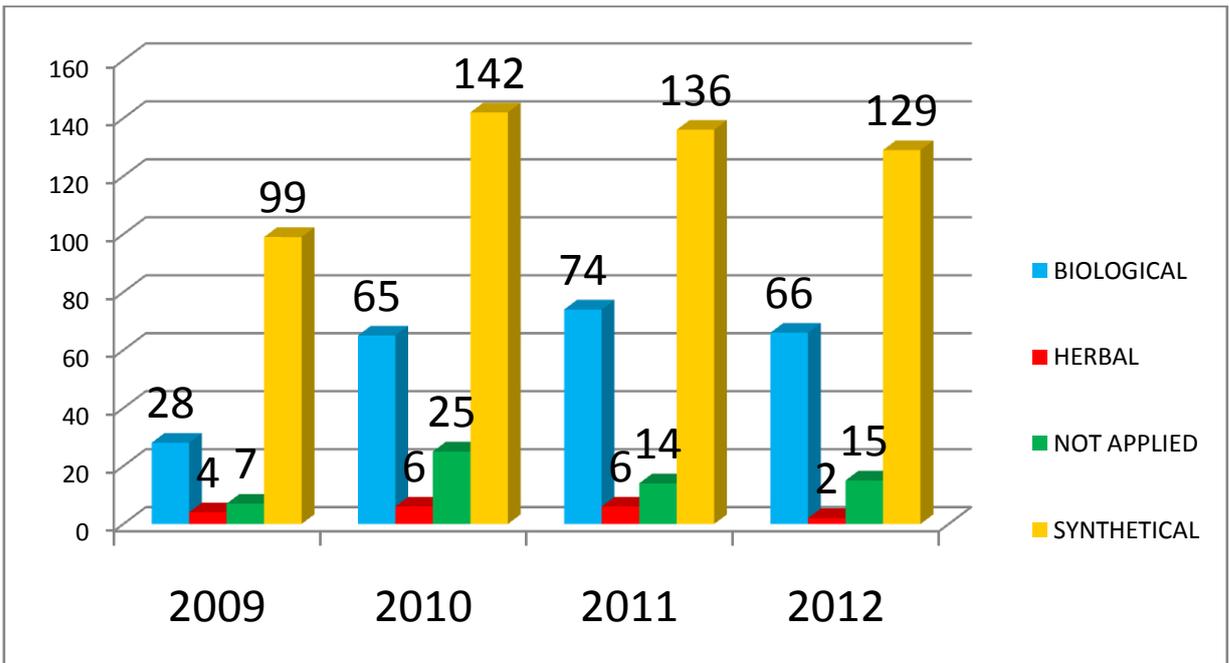


Figure 2: Number of clinical trials approved by Anvisa, classified by type of intervention, from January 2009 to December 2012.

“Does not apply” in figure 2 which indicates healthcare products, observational or epidemiological studies.

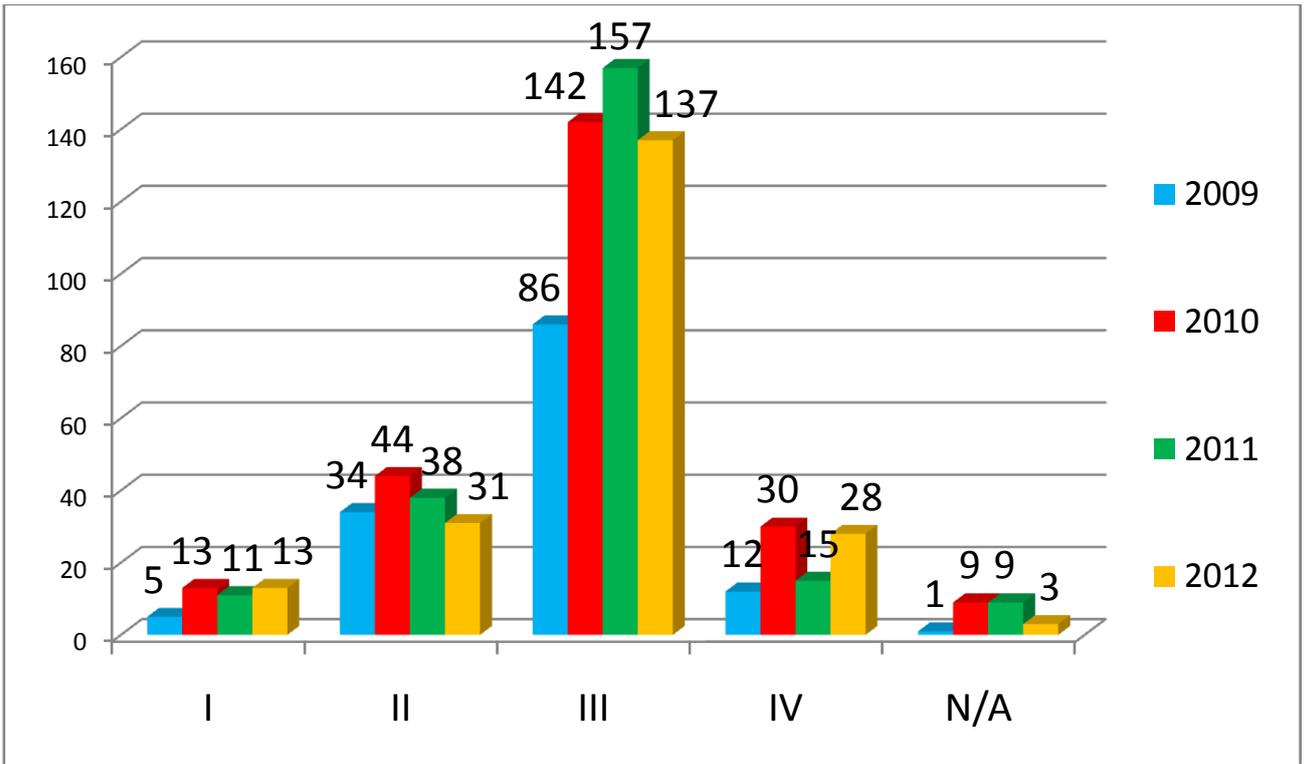


Figure 3: Number of clinical trials approved by Anvisa, classified by development phase, from January 2009 to December 2012

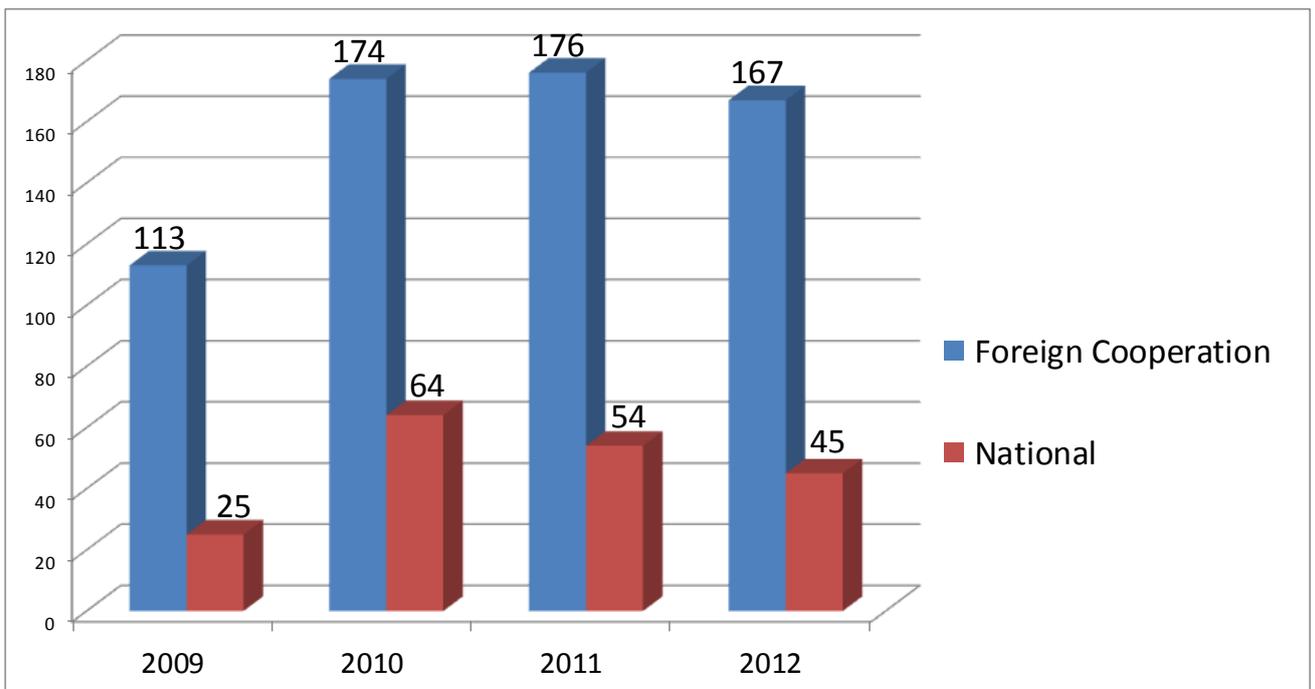


Figure 4: Number of clinical trials approved by Anvisa, classified by study type (foreign cooperation vs national), from January 2009 to December 2012.

## **ARTIGO 2 – ARTIGO ORIGINAL**

---

Inovação Farmacêutica, Financiamentos de Pesquisa e Dependência Tecnológica:  
Um estudo do mapeamento dos ensaios clínicos no Brasil.

## RESUMO

No setor farmacêutico a geração de inovação é fator diferencial na competitividade entre empresas. A dependência tecnológica de um país está relacionada, entre outros fatores, à capacidade de pesquisa e desenvolvimento de tecnologia. Na área da saúde, o Brasil importa insumos farmacêuticos e medicamentos, incluindo os de alto custo, para suprir as necessidades da população. Os objetivos do presente trabalho foram investigar se os medicamentos registrados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) foram estudados na população brasileira e, entre os estudados, descrever o perfil dos ensaios clínicos realizados. Os dados foram obtidos do Sistema de Controle de Pesquisa Clínica (SCPC) da Anvisa, entre 2010 e 2012, e da Plataforma Internacional para Registro de Ensaios Clínicos (*International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP*), entre 2011 e 2012 e do Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária (Datavisa) no período de 2010 a 2012. Primeiramente, foram obtidos os dados dos medicamentos registrados e, posteriormente, verificou-se de forma retrospectiva se foi aprovada pela Anvisa a realização de ensaios clínicos com esses medicamentos. Entre os medicamentos registrados, foram observadas: 90 moléculas novas, sendo 42% (38) estudadas na população brasileira; 24 novas associações, sendo 33% (8) estudadas na população brasileira; 23 novos medicamentos biológicos, sendo 61% (14) estudados na população brasileira; 80 medicamentos fitoterápicos novos, sendo 5% (4) estudados na população brasileira, 53 medicamentos sintéticos com inclusão de nova indicação terapêutica, sendo 85% (45) estudados na população brasileira; 18 medicamentos biológicos com inclusão de nova indicação terapêutica, sendo 78% (14) estudados na população brasileira. No desenvolvimento de novas moléculas sintéticas, 76% (29) foram estudadas nos ensaios de cooperação estrangeira. Em relação às novas associações, 50% foram estudadas em ensaios de cooperação estrangeira e 50% em nacionais. Para o biológico novo, 86% foram estudados em ensaios de cooperação estrangeira. Os medicamentos sintéticos com inclusão de nova indicação terapêutica, 75% (34) foram estudados em ensaios de cooperação estrangeira. Os medicamentos biológicos com inclusão de nova indicação

terapêutica, 64% (9) foram estudados em ensaios de cooperação estrangeira. Para os fitoterápicos novos 100% foram estudados em ensaios nacionais. Portanto, grande maioria dos estudos de inovações radicais (novas moléculas e novas associações) e incrementais (inclusão de nova indicação terapêutica) foi de cooperação estrangeira, o que mostra a capacidade de inovação de empresas estrangeiras em contraste com as do Brasil.

**Palavras-chave:** inovação; patrocinador; novos insumos farmacêuticos ativos; cooperação estrangeira.

## **ABSTRACT**

Generating innovation is a differential factor in competitiveness between pharmaceutical companies. Technology dependence of a country is related, among other factors, to the ability of performing research and developing technology. Brazil imports high cost pharmaceutical ingredients and drugs to supply its population's needs. The aim of this study was to investigate if medications by the National Health Surveillance Agency (ANVISA) were studied in the Brazilian population, and among those which were studied to describe the features of the clinical trials. Data were obtained from the Control System for Clinical Research (SCPC) from Anvisa from 2010 to 2012, and from the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) from 2011 to 2012 and Products and Services System in Health Surveillance (Datavisa) from 2010 to 2012. Firstly, we obtained data from registered medications and subsequently we investigated retrospectively whether clinical trials with these medications were approved by ANVISA to be conducted in the country. Among the medications registered by ANVISA, there were 90 new molecules, 40% (38) studied in the Brazilian population, 24 new associations, 33% (8) studied in the Brazilian population, 23 new biological drugs, 61% (14) studied in the Brazilian population, 80 new herbal medicines, 5% (4) studied in the Brazilian population, 53 inclusions of synthetic drugs with new therapeutic indications, 85% (45) studied in the Brazilian population, 18 inclusions of biological drugs with new therapeutic indications, 78%

(14) studied in the Brazilian population. The development of new synthetic molecules, 76% (29) was studied in trials of foreign cooperation. For new associations, 50% were studied in trials of foreign cooperation and 50% in nationals. For the new biologics, 86% were studied in trials of foreign cooperation. The synthetic drugs with inclusion of new therapeutic indication, 75% (34) were studied in trials of foreign cooperation. The new biological drugs with inclusion of new therapeutic indication, 64% (9) were studied in trials of foreign cooperation. For new herbal drugs 100% were studied in national tests. Therefore, most studies of radical innovations (new molecules and new associations) and incremental (inclusion of new therapeutic indication) was foreign cooperation, which shows the innovativeness of foreign companies in contrast to those of Brazil.

**Keywords:** innovation; sponsor; new drugs; foreign cooperation.

## 5 ARTIGO ORIGINAL

### 5.1 INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica se caracteriza por ser um oligopólio diferenciado baseado nas ciências, onde a competição no mercado é pautada pela diferenciação dos produtos, tornando a inovação de produtos e as atividades de *marketing* suas principais estratégias competitivas. A assimetria tecnológica se reflete globalmente pela capacidade de geração de inovação dos diversos setores da sociedade, especialmente o setor saúde (1).

A insipiente capacidade de inovação brasileira na produção de insumos farmacêuticos reflete no déficit da balança comercial de insumos e medicamentos desde os anos 2000. Há uma aceleração crescente no montante de importações a partir da segunda metade da década 2000. Entre 2005 e 2011, as importações para os para os segmentos da indústria de base química e tecnológica passaram de US\$

1,7 bilhão para US\$ 3,7 bilhões, um crescimento de 121% em seis anos. A importação de produtos de base biotecnológica contribui significativamente no aumento exponencial do déficit na balança de insumos farmacêuticos e medicamentos. Estima-se que, entre 2005 e 2010, as importações de produtos biológicos tenham crescido em média 37% ao ano (2).

A inovação pode ser classificada em três categorias: revolucionária, radical e incremental. A inovação revolucionária é marcada por avanços conceituais, como as novas teorias científicas ou princípios, que formam a base para a posterior pesquisa. Por exemplo, uma nova via metabólica ou biológica pode ser considerada revolucionária. Colocando esses avanços conceituais em prática podem-se produzir produtos de radicais que são padrão para a utilização de um princípio. A inovação radical seria um novo insumo farmacêutico ativo desenvolvido dentro de uma classe terapêutica. Já a inovação incremental pode ser mais bem descrita como o processo de explorar e melhorar produtos radicais, como por exemplo, investigar novas indicações terapêuticas de um insumo farmacêutico ativo já conhecido. Portanto, a inovação incremental é referente apenas aos medicamentos já aprovados pelos órgãos reguladores (3).

As universidades possuem um papel fundamental na geração de conhecimento. A cooperação com o setor empresarial e o acadêmico permite o desenvolvimento de produtos com alto valor agregado e também o aprimoramento de processos. Em um estudo realizado nos Estados Unidos foi demonstrado que a pesquisa universitária contribui para que os projetos industriais sejam concluídos ou auxiliem na implementação de novos projetos na maioria das empresas (4).

Considerando que o conhecimento da capacidade de inovação e de pesquisa clínica é importante para a competitividade do país na área da saúde, os objetivos do presente trabalho foram analisar se os medicamentos registrados pela Anvisa foram estudados na população brasileira, classificar os ensaios clínicos quanto ao tipo de inovação estudada (radical ou incremental) e o tipo de estudo (cooperação estrangeira e nacional) e descrever as características dos ensaios clínicos realizados no Brasil.

## 5.2 MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados foram obtidos a partir de três sistemas: (i) Sistema de Controle de Pesquisa Clínica (SCPC) da Anvisa, entre 2007 e 2012; (ii) Plataforma Internacional para Registro de Ensaio Clínicos (*International Clinical Trials Registry Platform*, ICTRP), entre 2011 e 2012 e (iii) Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária (Datavisa) no período de 2010 a 2012.

No sistema Datavisa foram coletados os dados de registro de medicamentos aprovados pela Anvisa: (i) nova molécula no país, (ii) nova associação no país, (iii) medicamento biológico novo e (iv) medicamento fitoterápico novo. Esses registros são classificados como inovação radical. Também foram coletados os dados de medicamentos com inclusão de nova indicação terapêutica no país aprovada pela Anvisa. Os medicamentos com novas indicações aprovadas são classificados como inovação incremental.

Os registros selecionados foram publicados no Diário Oficial da União (DOU) no período de 01/01/2010 a 31/12/2012 com status “deferido”. Para os medicamentos classificados como inovação radical, dentro do Datavisa foi acessada a opção “relatórios”.

Posteriormente a obtenção dos dados do registro de medicamentos e inclusão de nova indicação, foi feita uma análise retrospectiva no SCPC para verificar se os medicamentos registrados e com inclusão de nova indicação terapêutica no país foram aprovados pela Anvisa para realização de ensaios clínicos no país.

Para os medicamentos registrados e medicamentos com inclusão de nova indicação aprovada foram coletadas informações sobre tipo de organização (nacional ou transnacional) no qual o registro foi concedido pela Anvisa. A classificação entre indústria farmacêutica nacional ou transnacional será realizada no site de cada instituição. Para os medicamentos não estudados na população brasileira, foram identificadas a classificação segundo o sistema *Anatomic, Therapeutic e Chemical* (ATC). As novas indicações terapêuticas aprovadas pela Anvisa foram coletadas para comparação com as indicações estudadas nas

pesquisas de inovação incremental e assim verificar se as novas indicações aprovadas pela Anvisa foram estudadas na população brasileira.

No SCPC da Anvisa, estão cadastrados todos os ensaios clínicos aprovados no Brasil. Existem duas versões do SCPC (2003 e 2008). No SCPC as seguintes variáveis foram pesquisadas: Número de ensaios clínicos;

- Fase de desenvolvimento do ensaio clínico;
- Fonte de financiamento das pesquisas;
- Doenças estudadas (Classificadas pelo Código Internacional de doenças) por faixa etária e região brasileira;
- Tipo de estudo (nacional ou de cooperação estrangeira);
- Classificação ATC dos insumos farmacêuticos ativos envolvidos nos estudos;
- Número de estudos envolvendo a participação de Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (ORPC's);
- Número de estudos desenvolvidos com inovação radical e incremental, por característica do medicamento (sintético, biológico e fitoterápico) e tipo de estudo (nacional ou de cooperação estrangeira).

A ICTRP agrega dados de ensaios clínicos registrados em seus provedores de dados, como por exemplo, o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – Rebec. Foram selecionadas as variáveis:

- Doenças estudadas, identificada pelo CID, por tipo de patrocinador do estudo;
- Insumos farmacêuticos ativos (por sistema ATC) mais estudados por tipo de patrocinador do estudo;
- Patrocinadores de por tipo de fase de desenvolvimento e por tipo de população em estudo (faixa etária e sexo);

Os estudos clínicos pesquisados na *ICTRP* tiveram as seguintes características:

- Intervenção com insumos farmacêuticos ativos;
- Busca por todos os tipos de patrocinadores;
- Busca por todos os status de recrutamento.
- Os estudos de intervenção com produtos para a saúde e os observacionais foram excluídos.

Os dados obtidos do SCPC e ICTRP foram compilados em uma planilha Excel, com utilização do recurso de tabela dinâmica para cruzamento de variáveis do estudo.

### 5.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O número de novos medicamentos no mercado Farmacêutico dos Estados Unidos está diminuindo nos últimos anos. A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou uma média de 22,6 novos medicamentos e biológicos por ano, de 2005 a 2009, abaixo dos 37,2 da década anterior (1995 a 1999). Em 2013, a FDA aprovou pequenas 25 moléculas e dois biológicos. A submissão de novas entidades moleculares diminuiu, pois em 2012 foram 50 e em 2013 foram 41 submissões. Além disso, a taxa de aprovação de novas entidades moleculares pela FDA caiu para 60% em 2013, em relação a 80% em 2011 e 2012. Apesar dessa diminuição, bilhões de dólares em financiamentos públicos e privados foram investidos em pesquisa e desenvolvimento (5; 6).

A demanda por alternativas terapêuticas inovadoras tem aumentado em numerosos campos, incluindo antibióticos para organismos multirresistentes a drogas e medicamentos para doenças tropicais prevalentes em regiões com baixa renda. Pensando além dos números de novos medicamentos aprovados pela FDA, analistas do grupo de consultoria de Boston verificaram que no ano de 2013 houve 36 medicamentos novos que, cumulativamente, contabilizaram 36 milhões de dólares, um dos mais altos índices dos últimos anos (5; 6).

Em relação aos dados da Anvisa a tabela 1 apresenta os novos medicamentos aprovados entre 2010 e 2012, considerados como inovação radical, e as inclusões de novas indicações terapêuticas no mesmo período, consideradas inovações incrementais. Estes dados indicam diminuição do número de todos os tipos de registro de medicamentos pela Anvisa em 2012, quando comparado ao ano de 2010. Não houve inclusões de novas indicações para as associações medicamentosas e para medicamentos fitoterápicos. O número de inclusões de

novas indicações terapêuticas de medicamentos sintéticos também diminuiu e o número de inclusões de novas indicações de biológicos foi mantido. Na FDA também ocorreu uma diminuição dos registros de novas entidades moleculares. Isso pode ser devido à crise econômica mundial, que afetou diversos setores da economia, inclusive o farmacêutico. Outro fator importante é que os custos do desenvolvimento de uma nova molécula estão cada vez mais elevados. O modelo atual de pesquisa e desenvolvimento requer um investimento muito alto, seja financeiro e de tempo (7).

Tabela 1 - Número de novos medicamentos registrados pela Anvisa entre 2010 e 2012, de acordo com o tipo de registro de medicamento

Registro de novos medicamentos e inclusão de novas indicações terapêuticas no país	Ano		
	2010	2011	2012
Novas moléculas	29	39	22
Novas associações de medicamentos sintéticos	9	10	5
Novos medicamentos biológicos	9	7	7
Novos medicamentos fitoterápicos	37	19	24
Novas indicações terapêuticas de medicamentos sintéticos	20	23	10
Novas indicações terapêuticas de medicamentos biológicos	5	7	6
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>105</b>	<b>74</b>

O registro de um novo medicamento na Anvisa não exige que os ensaios clínicos, que geram evidência científica de eficácia e segurança, sejam realizados necessariamente na população brasileira. Esses estudos podem ter sido realizados fora do Brasil. A validade externa, que é a capacidade de generalização dos dados para outras populações, é que será avaliada pela Anvisa. Somente não são aceitos

os dados que são exclusivos de populações asiáticas, pois a generalização dos dados para a população brasileira seria difícil devido às diferenças marcantes na etnia, o que implica em resultados diferentes nos aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos.

A figura 1 mostra a quantidade de medicamentos registrados como novo e medicamentos com inclusão de nova indicação terapêutica aprovada pela Anvisa entre 2010 e 2012, que foram estudados na população brasileira. Estes dados mostram que a maioria das novas moléculas, das novas associações sintéticas e dos novos fitoterápicos não foi estudada no Brasil. Em relação aos medicamentos sintéticos, é provável que as grandes companhias farmacêuticas transnacionais sintetizem a molécula e realizem todo o desenvolvimento não clínico (*in vitro* e modelos animais) e clínico fora do Brasil. No exterior, de forma geral, os estudos não clínicos e clínicos de fase I e II são realizados nos países onde a nova molécula foi descoberta e sintetizada. Os ensaios clínicos de fase III geralmente são os estudos multicêntricos realizados em diversos países (8; 9).

No desenvolvimento de novos insumos farmacêuticos ativos sintéticos, o Brasil não está sendo selecionado para participar dos ensaios clínicos globais. Diferentemente, grande parte dos medicamentos biológicos novos e dos medicamentos com inclusões de novas indicações terapêuticas foi estudada na população brasileira. O avanço do conhecimento na área de biotecnologia nas décadas de 1980 e 1990 provocou a introdução de uma trajetória tecnológica e, conseqüentemente, o reposicionamento das empresas e dos países na competição internacional. As empresas transnacionais que dominam o mercado biofarmacêutico e biotecnológico possuem grande interesse no Brasil, pois o mercado de vacinas é promissor em relação à incorporação desses produtos pelo sistema público de saúde. (8; 9). Apesar da grande maioria dos medicamentos sintéticos e biológicos com inclusão de nova indicação terapêutica foi estudada no país, uma observação importante é que as novas indicações aprovados pela Anvisa para esses produtos não são as indicações que foram estudadas nos ensaios clínicos no Brasil com esses medicamentos.

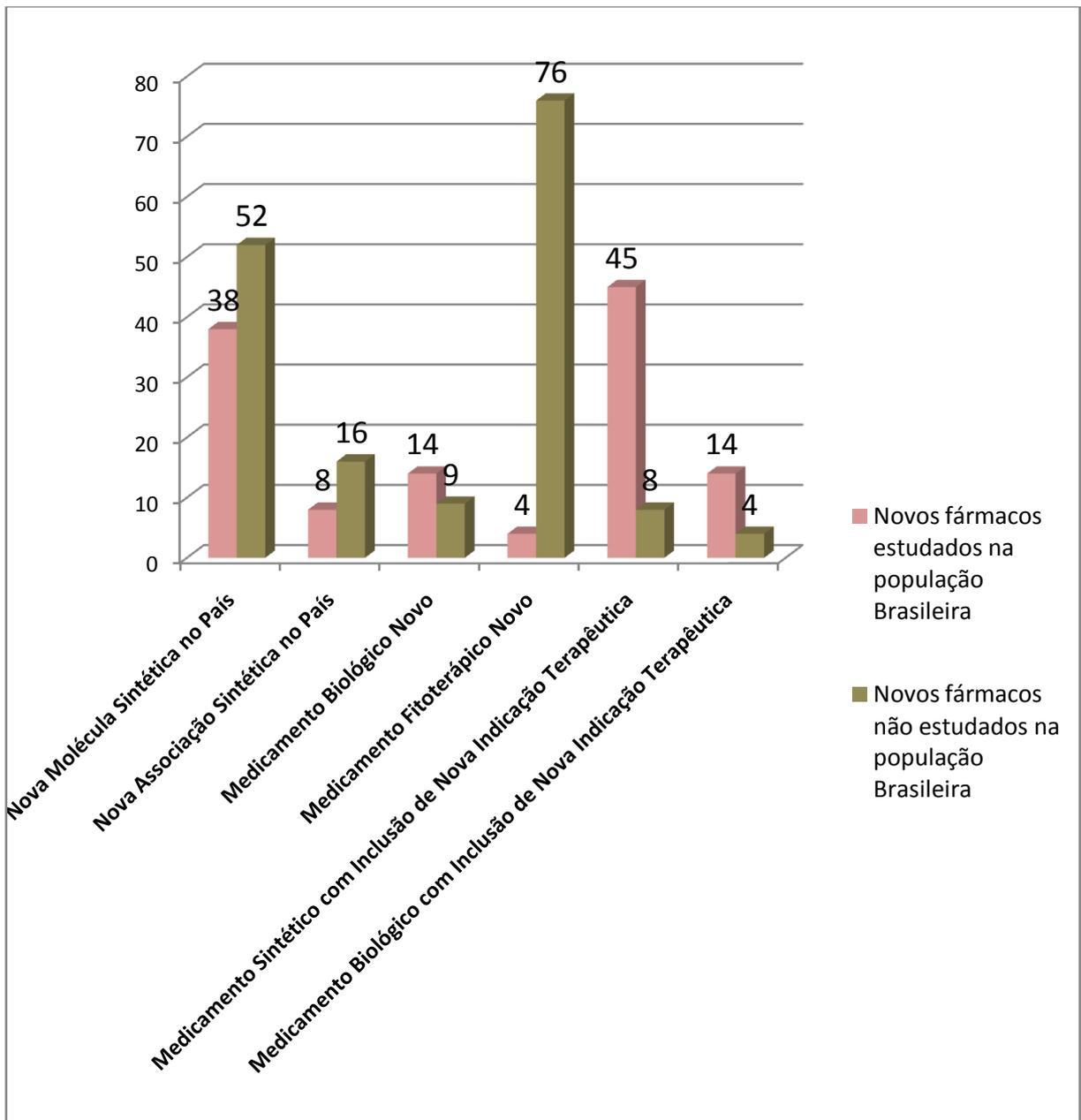


Figura 1: Quantidade de medicamentos registrados pela Anvisa em relação ao estudo desses medicamentos na população brasileira, por tipo de registro de medicamento. (Dados do Datavisa), de 2010 a 2012.

Em relação aos novos medicamentos fitoterápicos, 95% não foram estudados na população brasileira. Isso pode estar relacionado à possibilidade de comprovação de eficácia e segurança do fitoterápico a partir do tempo de uso do produto no mercado e dos dados de literatura a partir do uso popular, sem a necessidade de realização de ensaios clínicos.

Os medicamentos registrados pela Anvisa e que não foram estudados na população brasileira estão relacionados na figura 2, de acordo com a Classificação Anatômica, Terapêutica e Química (*Anatomical Therapeutic Chemical Code, ATC*). Quando se comparam os medicamentos estudados na população brasileira com os não estudados, observa-se que grande parte nos medicamentos nos dois grupos se enquadra na mesma classificação ATC, dentro de cada tipo de registro de medicamento. Por exemplo, entre dois medicamentos registrados como nova molécula no país, com mecanismos de ação distintos e enquadrados na mesma classificação ATC, um deles foi estudado e o outro não.

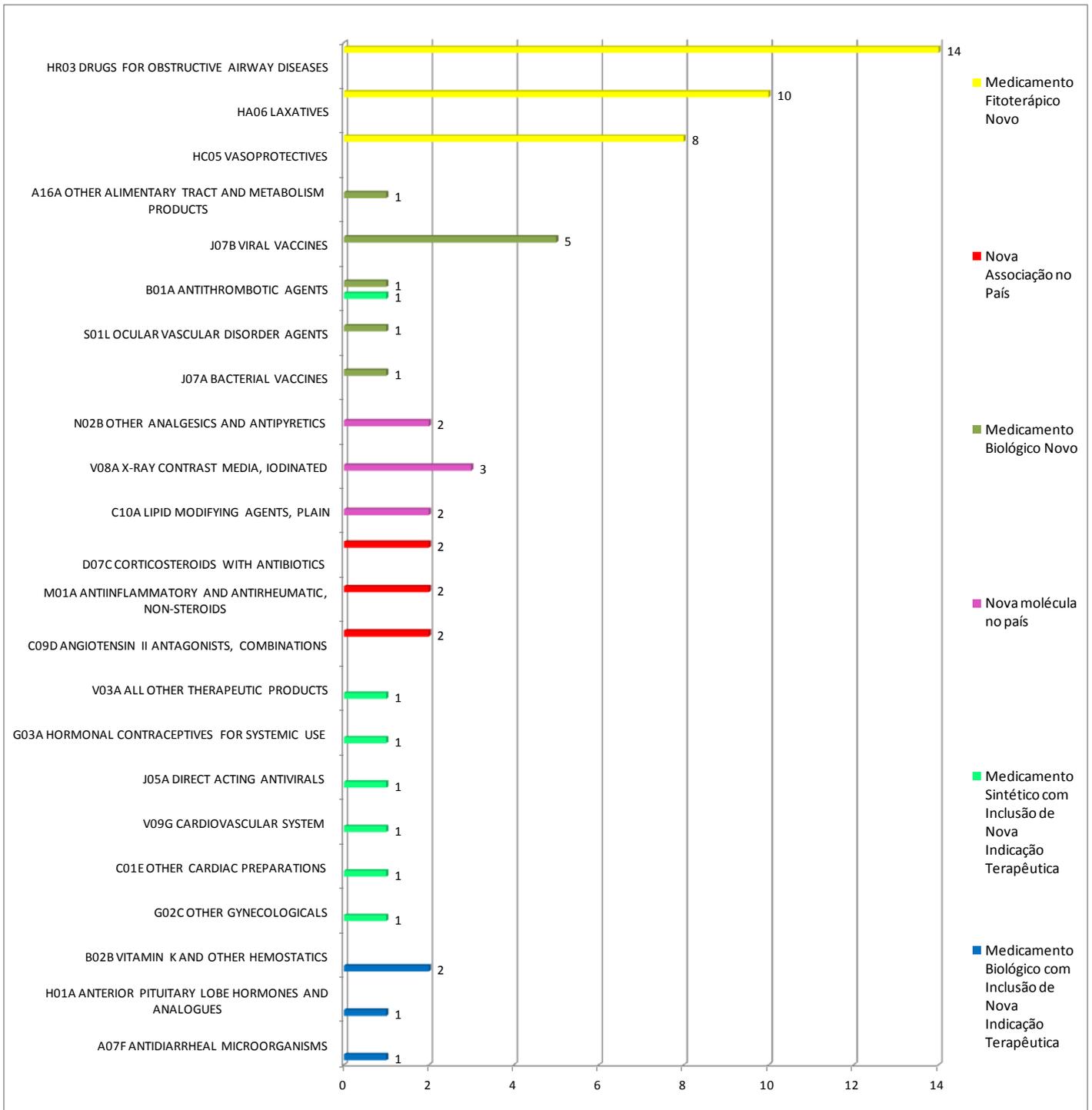


Figura 2: Quantidade de medicamentos registrados na Anvisa e que não foram estudados na população Brasileira, classificados por tipo de registro e pela Classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code*. (Dados do Datavisa), de 2010 a 2012.

Segundo a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 292/1999 (10), são consideradas pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira

aquelas que envolvem, na sua promoção e/ou execução, os seguintes aspectos: (i) a colaboração de pessoas físicas ou jurídicas estrangeiras, sejam públicas ou privadas; (ii) o envio e/ou recebimento de materiais biológicos oriundos do ser humano; (iii) o envio e/ou recebimento de dados e informações coletadas para agregação nos resultados da pesquisa; e (iv) os estudos multicêntricos internacionais. O ensaio clínico de cooperação estrangeira é o mais prevalente entre os ensaios clínicos com medicamentos registrados pela Anvisa e que foram estudados na população brasileira (Figura 3). Esses resultados indicam que tanto nas inovações radicais (nova molécula sintética no país ou novo medicamento biológico) quanto nas inovações incrementais (inclusão de nova indicação terapêutica no país de medicamento sintético ou biológico) a participação estrangeira é expressiva no desenvolvimento dos medicamentos. Portanto, grande parte das inovações na área farmacêutica é desenvolvida por organizações internacionais. As inovações nessa área que são provenientes das organizações nacionais ainda são incipientes. Os ensaios clínicos envolvendo novas associações foram equivalentes em relação ao tipo de estudo (4 com cooperação estrangeira e 4 nacionais). Apenas 5% dos medicamentos fitoterápicos novos registrados foram estudados. Dentre esse 5%, todos foram investigados em ensaios clínicos estritamente nacionais.

O mercado farmacêutico brasileiro de varejo atingiu US\$ 26 bilhões em 2011. Entre 2003 e 2011, apresentou expressivo crescimento, superior a 20%, com a participação dos laboratórios nacionais no mercado brasileiro passando de 32,5% para mais de 50%. Apesar dos números significativos de crescimento e participação, os investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D) do setor farmacêutico brasileiro (superiores à média da indústria) ainda estão abaixo do que se verifica no resto do mundo. O setor nacional investe 4,9% do seu faturamento em atividades inovativas. Entretanto, no conceito mais restrito, referente a atividades internas de P&D, esse percentual é de 1,4%. Entre as grandes empresas globais, o investimento em P&D é superior a 17% do total de vendas. Esse cenário se reflete na desproporção entre a participação do mercado farmacêutico brasileiro no mundo, da ordem de 2,5%, e sua participação no total de investimentos em pesquisa clínica, inferior a 0,4% (11).

No mais recente *ranking* mundial referente à inovação em diversas áreas, o Brasil aparece na posição 68. No último *ranking* o Brasil estava na posição 50. Entre os países latino americanos, o Brasil ficou em sétimo, atrás de países como Costa Rica, Chile e Uruguai. Quando comparado aos países que compõem os BRICs (Brasil, Rússia, China e África do Sul), o Brasil está na última posição. A edição do índice global de inovação de 2010 informa que a desigualdade social, deficiência em infra-estrutura e a fragilidade do sistema de proteção da propriedade intelectual são fatores que influenciam fortemente a capacidade de inovação do país (12).

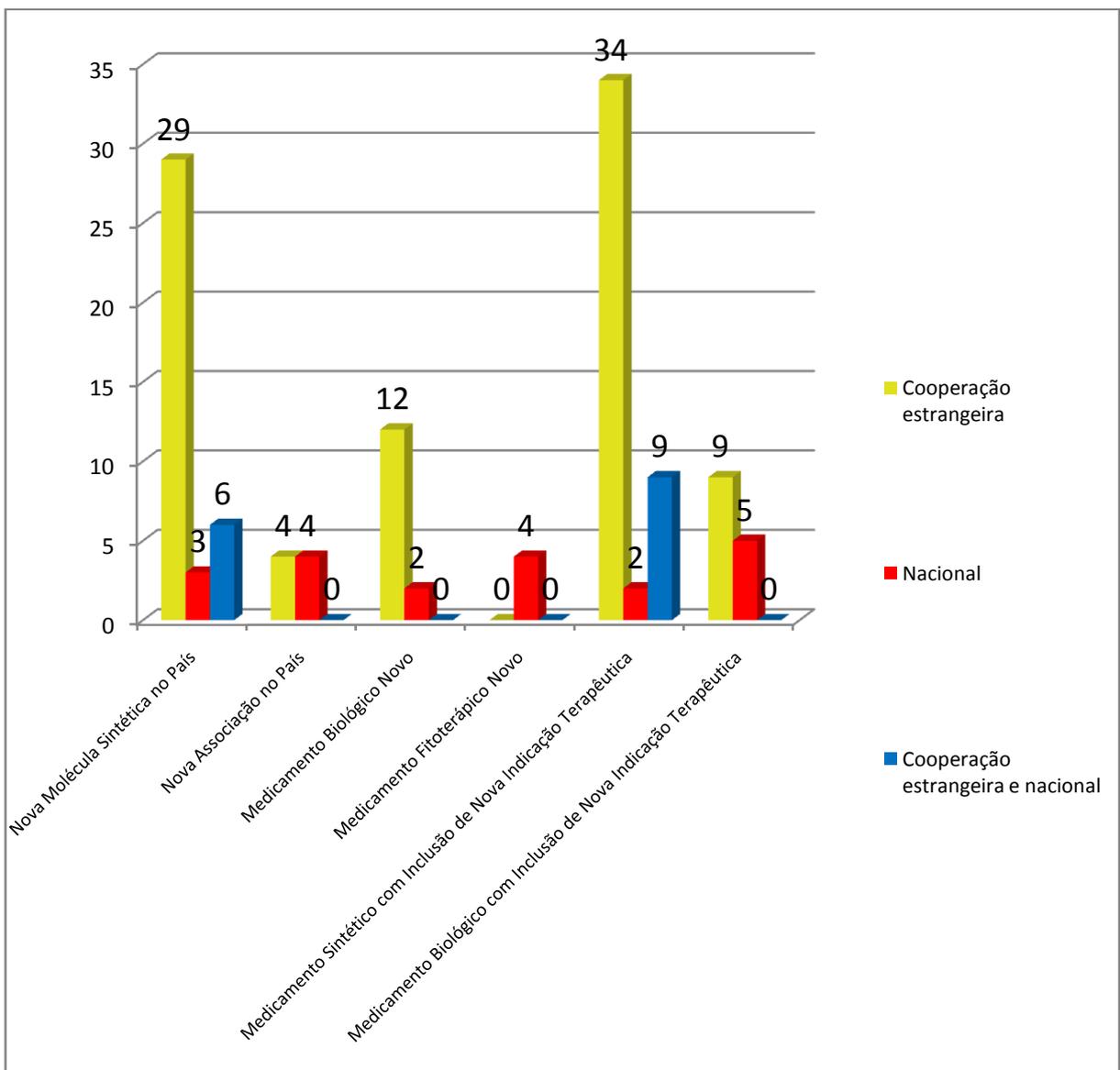


Figura 3: Quantidade de medicamentos registrados na Anvisa e que foram estudados na população brasileira, por tipo de estudo e registro de medicamento (Ano 2010 a 2012).

A FDA observou que, no período em 2012, em 41% dos registros de medicamentos, os patrocinadores eram emergentes, ou seja, companhias que receberam a primeira aprovação de seus medicamentos (13). Em relação às empresas a cujos medicamentos a Anvisa concedeu os registros entre 2010 e 2012, a maioria era transnacional, independentemente do tipo de registro (Tabela 2).

Tabela 2 - Proporção de novos medicamentos registrados pela Anvisa entre 2010 e 2012 pertencentes a empresas transnacionais, de acordo com o tipo de registro de medicamento

Registro de novos medicamentos e inclusão de novas indicações terapêuticas no país	Ano (% empresas transnacionais)		
	2010	2011	2012
Novas moléculas	86	95	95
Novas associações de medicamentos sintéticos	89	80	100
Novos medicamentos biológicos	100	100	100
Novos medicamentos fitoterápicos	5	5	13
Novas indicações terapêuticas de medicamentos sintéticos	90	100	100
Novas indicações terapêuticas de medicamentos biológicos	100	100	67

Esses resultados revelam que os registros de medicamentos referentes a inovações radicais e incrementais são dominados pelas companhias transnacionais. Destaca-se a situação dos medicamentos biológicos, uma vez que nos três anos avaliados o registro de medicamento biológico novo somente foi concedido a empresas transnacionais. O desenvolvimento de biológicos é recente quando comparado aos sintéticos e requer um processo produtivo diferenciado, o que poderia contribuir para este achado.

A exceção foi o mercado de medicamentos fitoterápicos, que praticamente se restringiu à indústria nacional. A biodiversidade brasileira pode ser um fator que

explique esse interesse pelas companhias nacionais na busca de novos medicamentos a partir das pesquisas com plantas nativas. Além disso, o desinteresse das empresas transnacionais no desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos pode ser devido à falta de regras específicas de patentes sobre plantas medicinais, que por serem seres vivos não podem ser patenteados. A legislação brasileira também considera como não invenção o todo ou parte de seres vivos e materiais biológicos encontrados na natureza, bem como os seus materiais isolados. Apenas formulações padronizadas com fins estabelecidos, obtidos de plantas podem ser patenteadas. Portanto, vários desenvolvedores podem utilizar a mesma planta para obter moléculas ativas e constituir formulações diferentes para patenteamento. As mesmas indicações clínicas podem ser pleiteadas junto ao órgão regulador para as diferentes formulações. Esses aspectos implicam na exclusividade de comercialização da formulação padronizada e não da planta (14).

As indústrias farmacêuticas transnacionais são as organizações que mais patrocinam os ensaios clínicos com medicamentos, de acordo com os dados dos estudos aprovados pela Anvisa no período de 2009 a 2012 (Figura 4). Abaixo dessas organizações estão, em ordem decrescente de número de pesquisas patrocinadas, as indústrias farmacêuticas nacionais, companhias biofarmacêuticas transnacionais, centros de pesquisa internacional e instituição ou fundação governamental nacional.

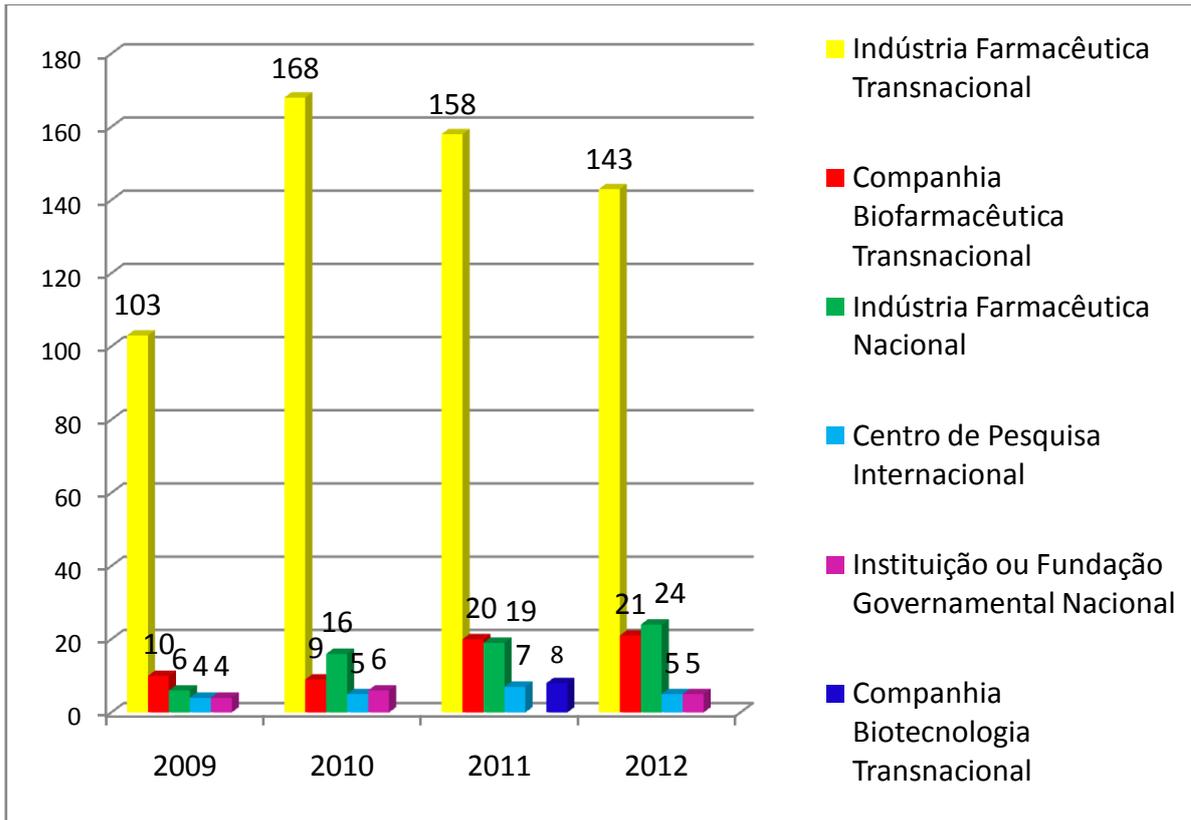


Figura 4: Quantidade de ensaios Clínicos aprovados pela Anvisa, por tipo de patrocinador do estudo, entre 2009 e 2012.

As organizações internacionais investem muito mais em pesquisa biomédica do que as nacionais. O investimento em pesquisa em 2013 pelo Ministério da Saúde do Brasil foi de 248,7 milhões de reais, que representou um aumento de sete vezes em relação ao investimento em pesquisa em 2011. Nos Estados Unidos, o investimento em pesquisa em saúde em 2008 pelo *National Institute Health* (NIH) e indústria foi de 88,8 bilhões de dólares. Os quatro maiores investidores em pesquisa biomédica nos Estados Unidos são o governo federal, Estadual e local, setor privado, fundações e indústria. Cada vez mais se observa uma discussão sobre a importância do investimento em pesquisa. Por outro lado esse investimento por si só não é suficiente para sustentar o progresso de um país. As novas tecnologias em saúde trazem benefícios, mas também muitos custos. É necessária a avaliação do custo e benefício da incorporação de novas tecnologias. Ainda, informações precisas sobre os fundos de financiamento de pesquisa públicos ou privados devem ser divulgadas (15; 16).

No Brasil, as instituições ou fundações governamentais também possuem importante papel no financiamento de pesquisas biomédicas. A Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e o Instituto Nacional do Câncer (Inca) financiam e desenvolvem pesquisas alinhadas com as prioridades estabelecidas pelo Ministério da Saúde. O desenvolvimento de pesquisas científicas na Fiocruz é impulsionado por programas de financiamento, que articulam investimentos por meio da publicação de editais e do estabelecimento de parcerias em diferentes formatos e com objetivos diversos, sempre alinhados às prioridades do Ministério da Saúde e do SUS. A Fiocruz e o Inca também trabalham juntos no financiamento de pesquisas, como foi o caso do programa interinstitucional de produção e inovação em oncológicos (17; 18).

Os tipos mais prevalentes de patrocinadores de ensaios clínicos com medicamentos registrados na ICTRP em 2011 e 2012 foram a indústria farmacêutica transnacional, universidade pública nacional e a companhia biofarmacêutica transnacional. São comuns situações em que o patrocinador do estudo não possui uma filial no Brasil e seleciona uma universidade para ser um centro coordenador do estudo no país. Essa universidade acaba sendo um representante do patrocinador no Brasil. No momento do registro do estudo nas bases de registro eletrônico, essa universidade acaba sendo nomeada como patrocinador do estudo. Portanto, a informação de que a universidade pública nacional está entre as três organizações que mais patrocinam estudos no Brasil não é confiável.

A figura 5 mostra os tipos menos prevalentes de patrocinadores nos ensaios registrados na ICTRP. Entre eles estão a fundação governamental nacional, grupo de pesquisa internacional, clínica – entidade beneficente sem fins lucrativos, hospital nacional privado, entre outros.

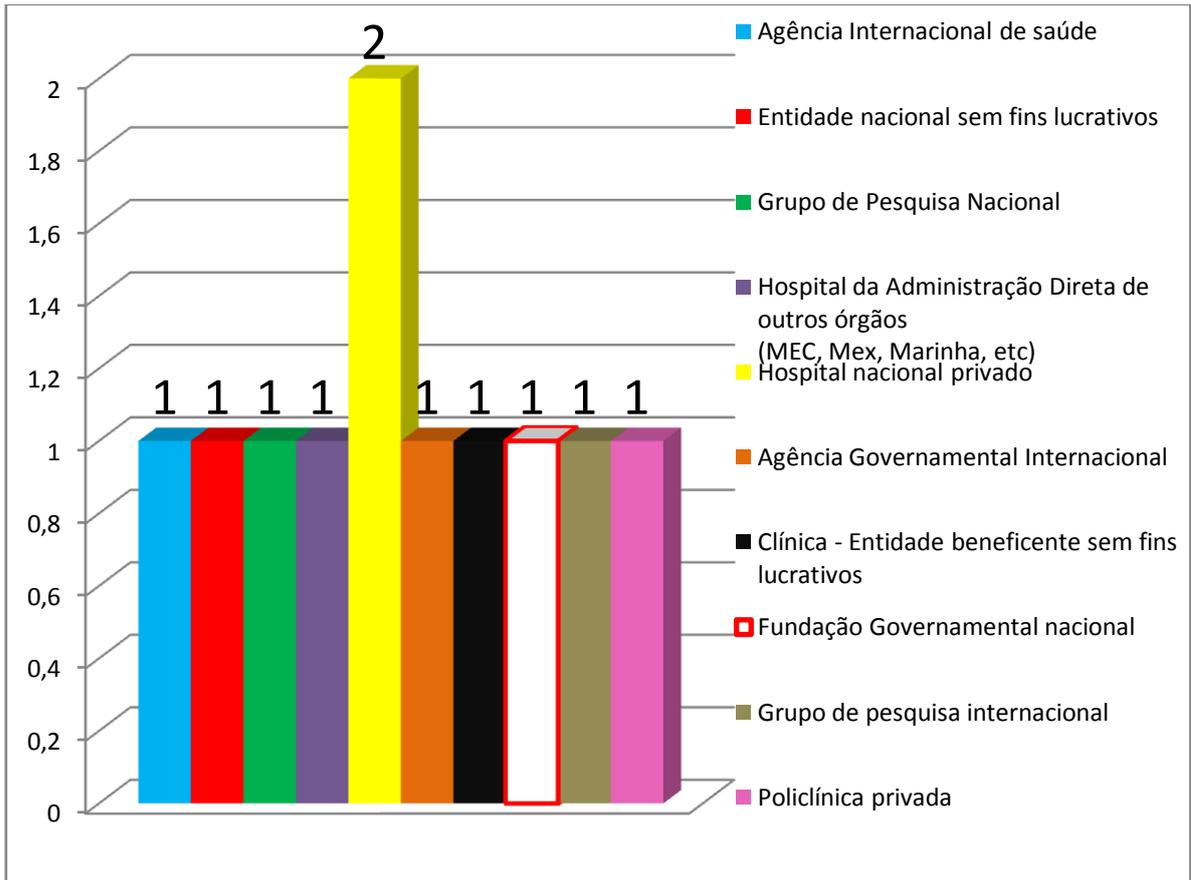


Figura 5: Tipos menos prevalentes de patrocinadores de ensaios clínicos da *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform* - ano (2011 e 2012).

O consultório privado foi a instituição que mais patrocinou ensaios clínicos de fase I (figura 6). Isso porque as clínicas privadas, que possuem a classificação de consultório privada no CNES, realizam estudos de bioequivalência para avaliar parâmetros farmacocinéticos em voluntários saudáveis, que são enquadrados como estudos fase I na ICTRP. A indústria farmacêutica transnacional patrocinou mais estudos de fase II e III. Os estudos de fase IV foram mais patrocinados pelas universidades públicas nacionais e indústria farmacêutica transnacional.

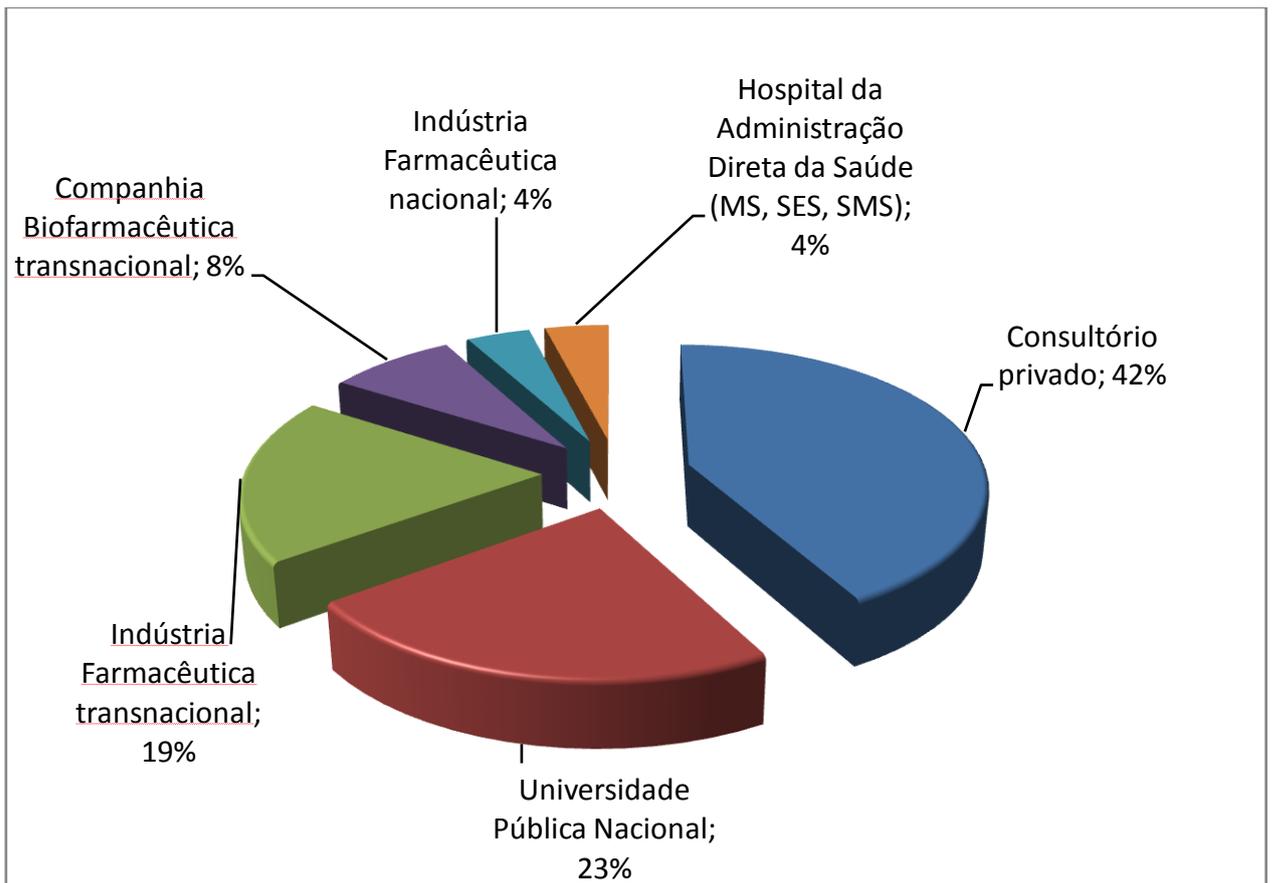


Figura 6: Tipos mais prevalentes de patrocinadores de ensaios clínicos fase I da *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform* - ano (2011 e 2012).

A tabela 3 apresenta os tipos de doenças estudadas em ensaios clínicos registrados na ICTRP, de acordo com o tipo de patrocinador do ensaio. O diabetes mellitus tipo 2 foi a doença mais frequentemente estudada nos ensaios clínicos patrocinados pela indústria farmacêutica transnacional, correspondendo a 39% do total de estudos. Destaca-se ainda a neoplasia maligna de pulmão, estudada pela companhia de biotecnologia transnacional, correspondendo a 9% do total. Entre os estudos com patrocinadores nacionais, destacam-se aqueles envolvendo doenças negligenciadas como B18.2 Hepatite viral crônica C, B55.1 Leishmaniose cutânea e A95 Febre amarela, patrocinados por fundação governamental nacional. A cardiopatia chagásica foi estudada pela universidade pública nacional. As doenças negligenciadas que são comuns nos países pobres ou em desenvolvimento ainda despertam pouco interesse das companhias farmacêuticas transnacionais, por não significarem um retorno financeiro para as empresas (19).

No mercado de desenvolvimento de novos medicamentos, a consolidação global de um perfil epidemiológico com maior prevalência de doenças crônico-degenerativas é um fator relevante no posicionamento das indústrias farmacêuticas na escolha de novos fármacos para investigação. As classes terapêuticas líderes em vendas no mundo são a oncologia, diabetes e reumatologia (20).

Entretanto, em relação à companhia biofarmacêutica transnacional, as doenças mais estudadas foram justamente as infectocontagiosas. Essas doenças ainda possuem mercado para o desenvolvimento de novos insumos farmacêuticos ativos, principalmente de antibióticos.

Tabela 3 - Tipos de doenças, segundo a Classificação Internacional de Doenças, mais estudados nos ensaios clínicos registrados na ICTRP, por tipo de patrocinador do estudo, em 2011 e 2012

Tipos de patrocinadores - ICTRP 2011 a 2012	Doenças Mais estudadas (Classificadas pelo CID)	Quantidade	Porcentagem (%)
Indústria farmacêutica transnacional	E11 Diabetes Mellitus tipo 2	18	39
Companhia biofarmacêutica transnacional	N39.0 Infecção do trato urinário de localização não especificada	3	21
	B17.1 Hepatite Aguda C	3	
	K65 Peritonite	3	
Companhia de biotecnologia transnacional	C34 Neoplasia Maligna dos brônquios e pulmões	4	9
Fundação governamental nacional	B18.2 Hepatite viral crônica C	1	8
	B55.1 Leishmaniose cutânea	1	
	B51 Malária por <i>Plasmodium vivax</i>	1	
	A95 Febre amarela	1	
Universidade pública nacional	B57.2 Doença de Chagas (crônica) com comprometimento cardíaco	3	7
Grupo de pesquisa internacional	B23 Doença pelo vírus da imunodeficiência humana resultando em outras condições	2	4
Indústria farmacêutica nacional	N95.1 Estado da menopausa e do climatério feminino	2	4
Hospital entidade beneficente sem fins lucrativos	I21 Infarto agudo do miocárdio	2	4
Grupo de pesquisa nacional	C90.0 Mieloma múltiplo	1	2
Hospital nacional privado	I25.1 Doença aterosclerótica do coração	1	2

Nos estudos registrados na ICTRP, os patrocinadores que mais realizaram estudos exclusivos com a população feminina foram a indústria farmacêutica transnacional, companhia biofarmacêutica transnacional e hospital da administração indireta – autarquias. Em relação aos estudos com a população exclusiva de

homens, os patrocinadores mais prevalentes foram: indústria farmacêutica transnacional, consultório privado, companhia de biotecnologia transnacional, universidade pública nacional e indústria farmacêutica nacional. As clínicas privadas, que são classificadas como consultórios privados no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde, financiam principalmente os ensaios clínicos fase I. Nesses estudos como ainda não se possui informações completas a respeito de efeitos no desenvolvimento embrionário, os homens são preferidos para participação.

A indústria farmacêutica transnacional e a companhia biofarmacêutica transnacional foram as organizações que mais realizaram estudos com as populações de recém-nascidos, lactentes, crianças e idosos. Os dados relativos a recém-nascidos e crianças são apresentados na figura 7. Essas faixas etárias correspondem, respectivamente, de nascimento até 1 mês, 1 até 23 meses, 6 até 12 anos e acima de 65 anos (21).

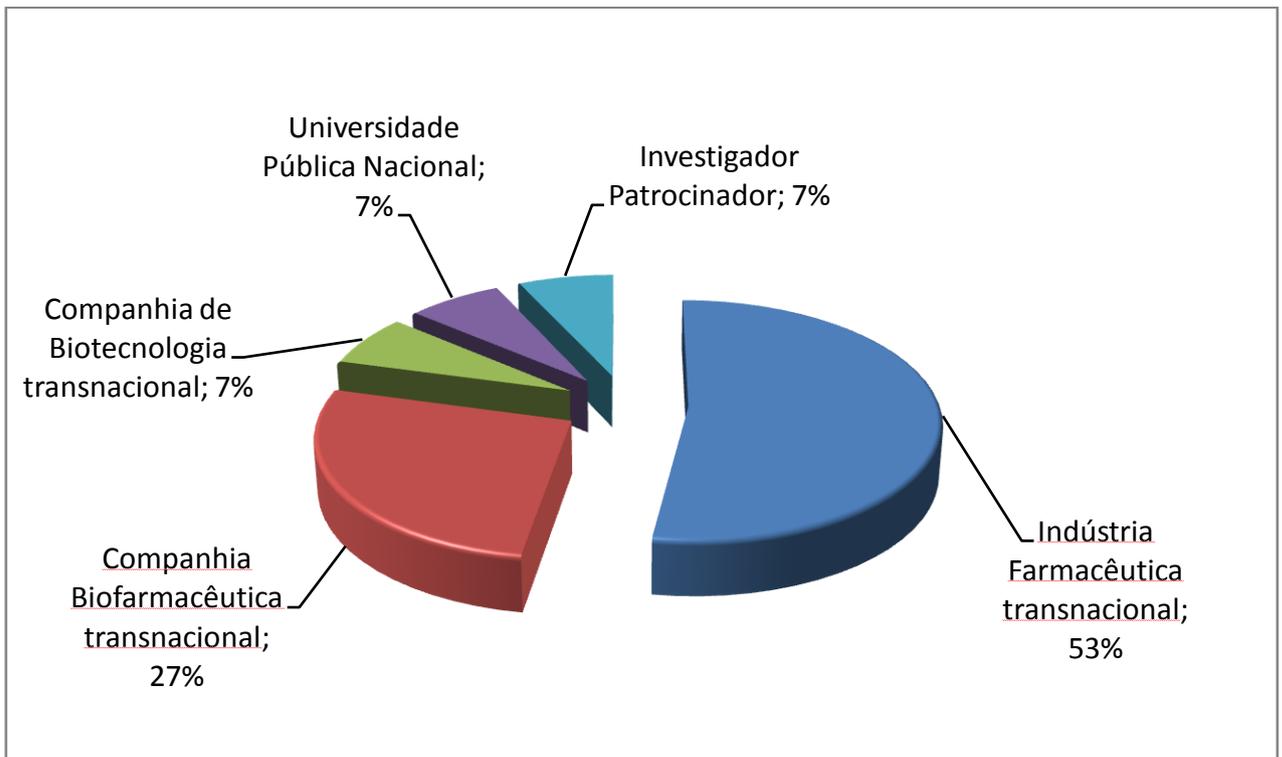


Figura 7: Tipos de patrocinadores mais prevalentes nos ensaios clínicos registrados na *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform* com a população exclusiva de Recém-nascidos – até 1 mês (2011 e 2012).

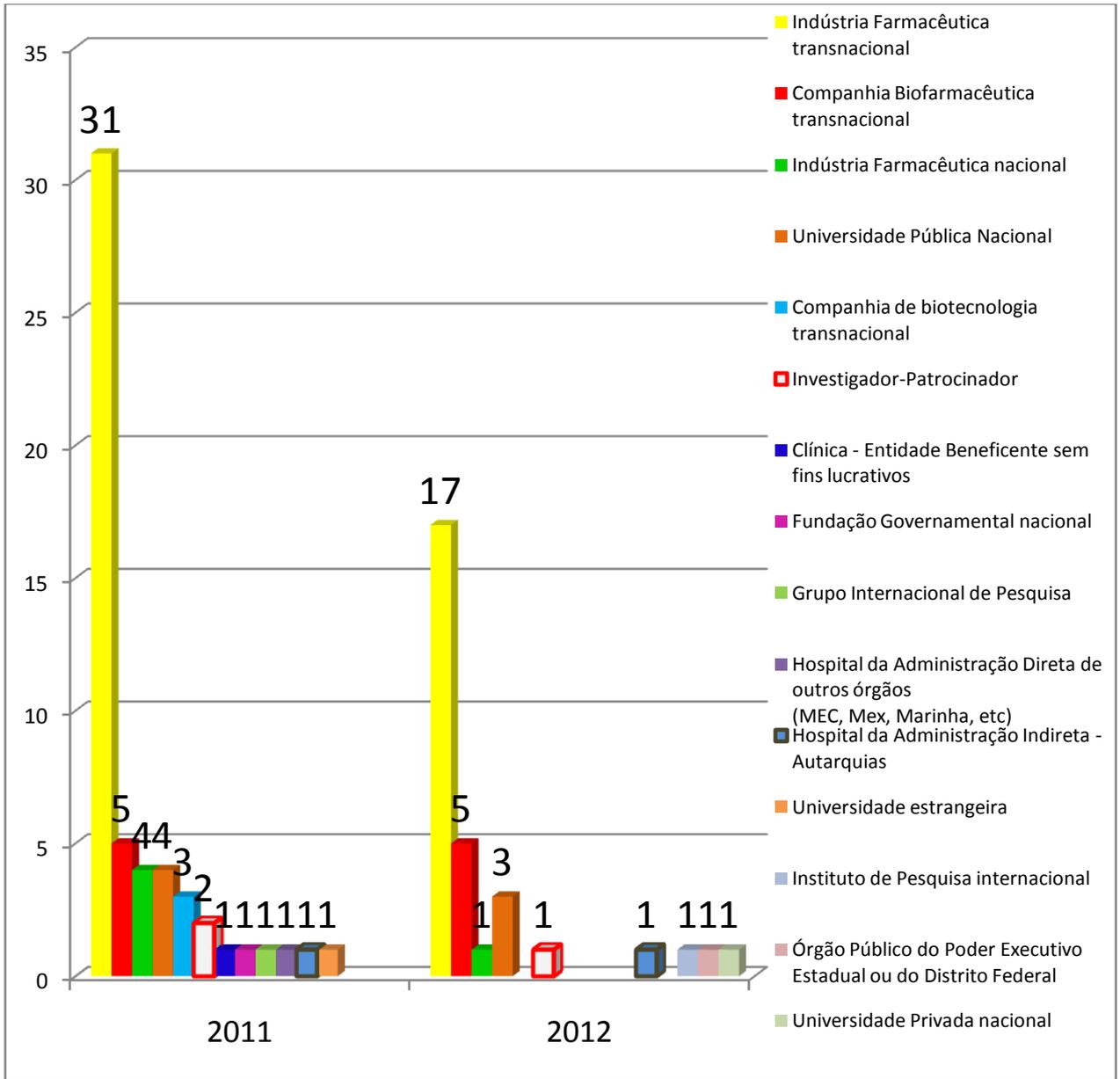


Figura 8: Tipos de patrocinadores mais prevalentes nos ensaios clínicos registrados na *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform* com a população exclusiva de crianças (6 a 12 anos) (2011 e 2012).

Em relação aos ensaios clínicos aprovados pela Anvisa, no período de 2009 a 2012, uma média de 7% desses estudos corresponderam a população exclusiva de menores de 12 anos. A população exclusiva de maiores de 65 anos correspondeu a 2%. O desenvolvimento de novos medicamentos para a população pediátrica ainda não é prioridade para as Indústrias Farmacêuticas e outras instituições de pesquisa. A generalização dos dados da população adulta não deve ser feita para crianças e adolescentes. O número de medicamentos aprovados pela *Food and Drug*

*Administration* (FDA) nos últimos cinco anos para a população pediátrica foi de 28, mantendo a média de cinco medicamentos a cada ano, o que ainda é pouco (22; 23).

A frequência das doenças mais estudadas nos ensaios clínicos de cooperação estrangeira, de acordo com a faixa etária da população envolvida, está apresentada na figura 7. Na população exclusiva de menores de 12 anos, as doenças mais estudadas nesses ensaios foram a B24 Doença pelo vírus da imunodeficiência humana, não especificada e a D66 Deficiência hereditário do fator VIII. Segundo dados do Ministério da Saúde (2009), as maiores proporções de internações hospitalares em pessoas na faixa etária de 5 a 9 anos, são referentes, em ordem decrescente, a gravidez, parto e puerpério, transtornos mentais e comportamentais, doenças do aparelho circulatório e neoplasias (24). Dessa forma, não existe uma consonância em entre as doenças estudados nos ensaios aprovados pela Anvisa e as causas de internações hospitalares em pessoas em uma faixa etária equivalente.

Na população exclusiva de maiores de 65 anos, as doenças mais estudadas foram as doenças cardiopulmonares, a infecção pelo vírus herpes zoster e o diabetes mellitus tipo 2. Na população que não é exclusiva de menores de 12 e maiores de 65 anos, as doenças mais estudadas nos ensaios de cooperação estrangeira foram a neoplasia maligna de mama, diabetes mellitus tipo 2 e neoplasia maligna de pulmão.

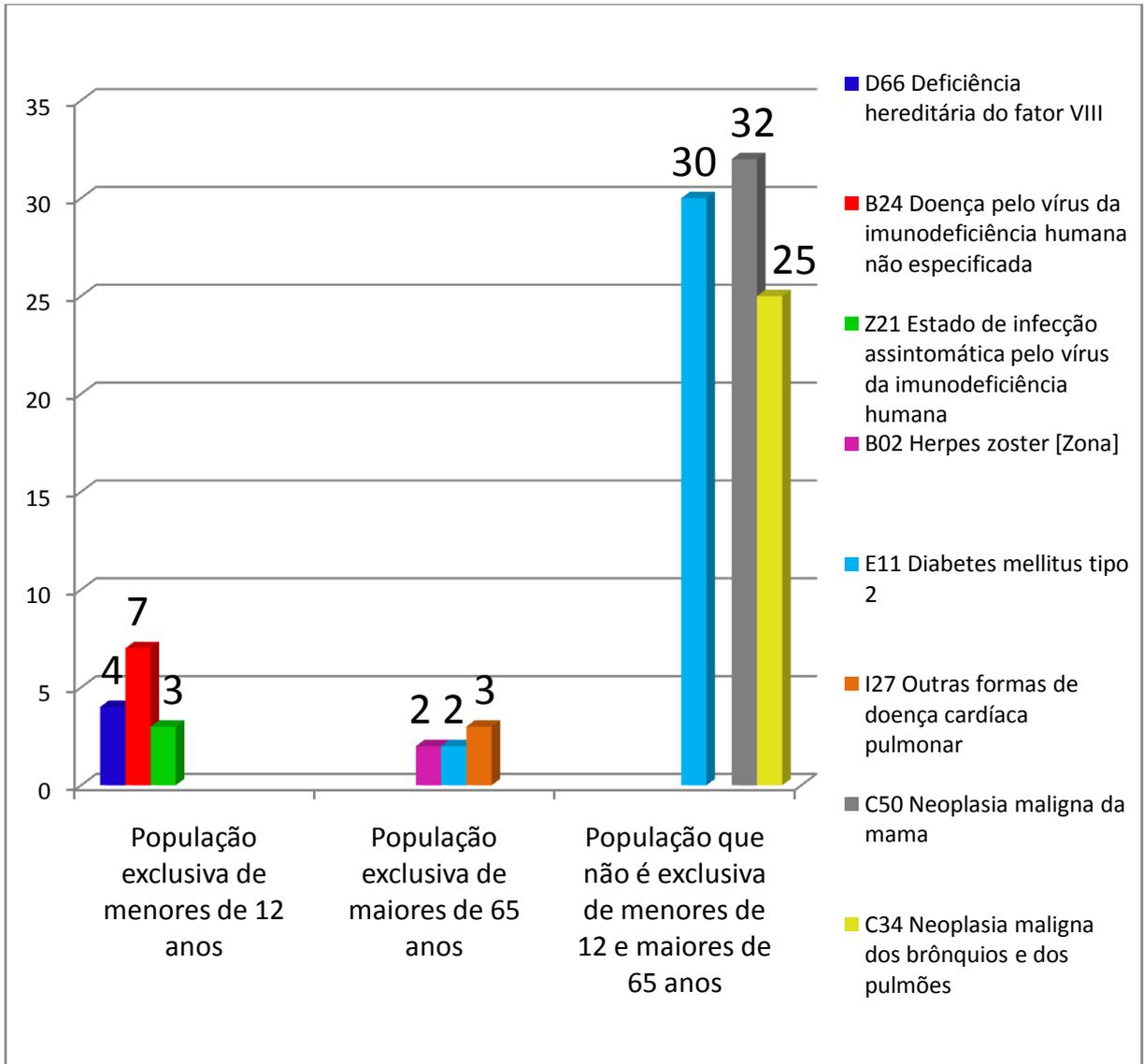


Figura 9: Frequência das doenças mais estudadas (classificadas segundo a Classificação Internacional das Doenças) nos ensaios clínicos de cooperação estrangeira aprovados pela Anvisa, segundo o tipo de população em estudo, de 2009 a 2012.

Os estudos patrocinados pelo Instituto Nacional de Saúde (*National Institute Health, NIH*) norte-americano, que é uma agência governamental internacional, possuem participação importante de centros brasileiros. Nesse tipo de estudo, o NIH recebe, por exemplo, medicamentos anti-retrovirais de indústrias farmacêuticas e planeja os estudos multicêntricos em vários países com os esquemas anti-retrovirais. Na avaliação desses estudos, o esquema anti-retroviral a ser testado deve estar em consonância com as diretrizes do Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissível do Ministério da Saúde. As doenças crônicas como o diabetes mellitus tipo 2 e as neoplasias malignas, estudadas na população exclusiva

de maiores de 65 anos, são doenças relacionadas ao estilo de vida, mas também ao próprio processo de envelhecimento. Apesar do aumento pelo interesse de pesquisa de doenças órfãs ou raras, esse interesse ainda é considerado pequeno por parte das organizações públicas e privadas. Nos Estados Unidos, as principais linhas de frente de pesquisas para esse tipo de doença vêm de doações de determinadas drogas à universidade e do NIH, que recebeu investimento de 3,6 bilhões de dólares para realização de pesquisas nessa área. As indústrias farmacêuticas que investem pesquisas nessas doenças são poucas. Entretanto, segundo especialistas existem novas empresas farmacêuticas que estão entrando nesse mercado, que se encontra em expansão, pois apesar de se tratarem de doenças raras, os preços cobrados pelos medicamentos comercializados compensam o mercado restrito. Ainda nos Estados Unidos e Europa, uma vantagem de investir nesse segmento é a existência de incentivos regulatórios, com a simplificação do processo de aprovação desses medicamentos. Ainda, existem os incentivos fiscais para a realização de ensaios clínicos envolvendo essas doenças (25).

Nos ensaios clínicos nacionais, as doenças estudadas na população exclusiva de menores de 12 anos foram as doenças alérgicas, leucemia, meningite meningocócica, neoplasia maligna do osso e cartilagens e aftas orais recorrentes.. Na população exclusiva de maiores de 65 anos, houve apenas um ensaio clínico nacional registrado, envolvendo a doença macular degenerativa. As doenças mais estudadas nos ensaios nacionais na população que não é exclusiva de menores de 12 e maiores de 65 anos foram varizes venosas dos membros inferiores e a asma. Nesta última população, houve registro de estudos epidemiológicos ou observacionais, sem intervenção com medicamentos (Figura 8).

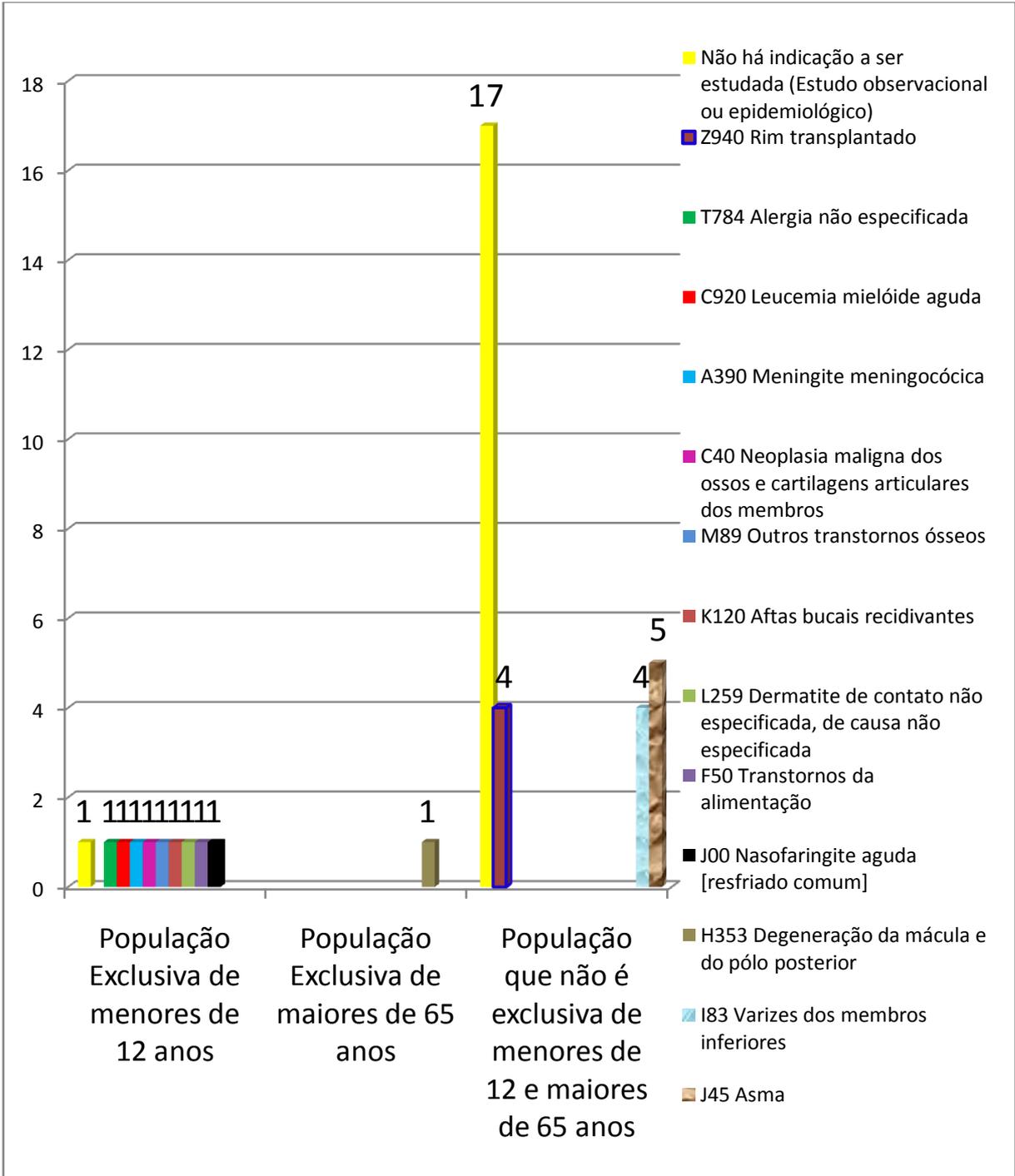


Figura 10: Frequência das doenças mais estudadas (classificadas segundo a Classificação Internacional das Doenças) nos ensaios clínicos nacionais aprovados pela Anvisa, segundo o tipo de população em estudo, de 2009 a 2012.

Os medicamentos mais estudados nos ensaios clínicos registrados ICTRP no período de 2011 a 2012, por tipo de patrocinador, estão apresentados na tabela 4. Entre os três medicamentos mais estudados pela indústria farmacêutica transnacional, dois deles são da classe de anticorpos monoclonais. O ibuprofeno foi

o medicamento mais estudado pela indústria farmacêutica nacional, em 6% do total de estudos registrados na ICTRP, e os mais estudados pela entidade filantrópica nacional foram extratos de plantas, também em 6% do total de estudos. As agências governamentais internacionais costumam receber doações de medicamentos pelas indústrias farmacêuticas para realização de ensaios clínicos multicêntricos internacionais. As indicações clínicas dos medicamentos estudados por essas Agências foram a tuberculose, síndrome da imunodeficiência humana e a infecção pelo papilomavírus humano.

Entre os insumos farmacêuticos ativos mais estudados pela indústria farmacêutica transnacional e companhia biofarmacêutica transnacional nenhum deles está na relação nacional de medicamentos essenciais. Os medicamentos que compõem essa lista são aqueles em que a população brasileira deve ter amplo acesso, ou seja, são muito importantes na saúde pública. Em relação a universidade privada nacional e agência governamental internacional, 83% e 66,6% dos insumos farmacêuticos ativos mais estudados estão nessa lista nacional de medicamentos essenciais. Dessa forma, a agência governamental internacional está estudando insumos de interesse da saúde pública no Brasil.

Tabela 4 - Insumos farmacêuticos ativos mais estudados nos ensaios clínicos registrados na ICTRP, por tipo de patrocinador, em 2011 e 2012

Tipo de patrocinador	Insumos farmacêuticos	Quantidade	Porcentagem (%)
Indústria farmacêutica transnacional	tofacitinibe	8	30
	trastuzumabe	4	
	pertuzumabe	4	
Companhia biofarmacêutica transnacional	ceftazidima	3	12
	AMG 145 (evolucumabe)	3	
Companhia de biotecnologia transnacional	denosumabe	2	12
	fator VII ativado recombinante	2	
	lebrikizumabe	2	
Universidade privada nacional	azitromicina	1	12
	toxina botulínica	1	
	carbamazepina	1	
	cetoprofeno	1	
	paullinia cupana	1	
Indústria farmacêutica nacional	Lidocaine	1	6
	ibuprofeno	3	
Agência governamental internacional	isoniazida e rifapentina	1	6
	lopinavir e ritonavir	1	
	vacina quadrivalente Papilomavírus humano	1	
Entidade filantrópica nacional	capsicum frutescens	1	6
	hibiscus sabdariffa e tintura de Centella asiática	1	
	maytenus ilicifolia	1	
Universidade estrangeira	alteplase	1	6
	mebendazol	1	
	rifampicina	1	
Fundação governamental nacional	meglumina	2	4
Grupo de pesquisa nacional	dexametasona	1	4
	talidomida	1	
Grupo de pesquisa internacional	lopinavir e ritonavir	1	2

A tecnologia do desenvolvimento de anticorpos monoclonais está restrita principalmente às companhias farmacêuticas e biofarmacêuticas transnacionais. Os anticorpos monoclonais estão sendo investigados, sobretudo para o tratamento do câncer e de distúrbios imunológicos, na proporção de 45 e 28%. Além disso, são investigados para osteoporose, distrofia muscular, dor, doença de Alzheimer e outros. Os determinantes da eficácia e segurança desses anticorpos estão relacionados à capacidade de ação específica no receptor alvo (26). O ibuprofeno foi investigado pela indústria farmacêutica nacional para as indicações de dor muscular e tendinite. De forma, geral o que se observa a partir dos resultados descritos na tabela 2 é que os novos insumos farmacêuticos ativos são desenvolvidos pelos patrocinadores estrangeiros, ao passo que nos ensaios clínicos nacionais são estudadas moléculas já registradas para indicações já registradas em bula, e não para novas indicações. Esses seriam, assim, estudos de adequação regulatória, ou seja, estudos com desfechos clínicos mais robustos do que aqueles que estão na literatura. Também podem se enquadrar em estudos exploratórios, principalmente da segurança na pós-comercialização.

A maioria dos medicamentos sintéticos com inclusão de nova indicação terapêutica no país foi estudada na população brasileira. Entretanto, nos estudos com esses medicamentos as indicações clínicas estudadas não corresponderam às novas indicações terapêuticas aprovadas pela Anvisa. No período de 2010 a 2012, 40 novas indicações terapêuticas aprovadas pela Anvisa não foram estudadas no Brasil, e apenas 13 novas indicações aprovadas pela Anvisa foram estudadas no país. Isso mostra que esses medicamentos com novas indicações terapêuticas aprovadas pela Anvisa estão sendo estudados no país, mas não para as indicações que estão sendo aprovadas. Uma explicação é que as indicações clínicas que foram estudadas no país ainda não foram submetidas à avaliação pela Anvisa. Outra possibilidade é que algumas indicações clínicas estudadas no Brasil não tenham tido sucesso durante o desenvolvimento clínico, seja por motivos de segurança ou eficácia. Entre as novas indicações terapêuticas aprovadas pela Anvisa para medicamentos sintéticos estão: (i) Fumarato de quetiapina para tratamento de manutenção do transtorno bipolar I, em adjuvância com lítio ou valproato, em doses de até 800 mg/dia da formulação de liberação imediata; (ii) Telmisartana para

prevenção da mortalidade e lesão cardiovascular em pacientes com 55 anos ou mais com alto risco de doença cardiovascular e (iii) Dasatinibe para tratamento de pacientes adultos com leucemia linfóide aguda cromossomo filadélfia positivo, resistentes ou intolerantes ao tratamento anterior. Em relação aos medicamentos biológicos com inclusão de nova indicação terapêutica no país aprovada pela Anvisa, no período de 2010 a 2012, 12 novas indicações aprovadas não foram estudadas no Brasil e 6 novas indicações foram estudadas. Os motivos para a não realização de estudos com as novas indicações terapêuticas aprovadas pela Anvisa devem ser semelhantes aos dos medicamentos sintéticos. Entre as novas indicações terapêuticas aprovadas pela Anvisa para os biológicos, estão: (i) trombina associada a fibrinogênio para o tratamento adjuvante da hemostasia em cirurgia, para promover o selamento de tecidos e para o suporte na sutura de cirurgias vasculares quando as técnicas padrão demonstram ser insuficientes e (ii) vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (Recombinante) para prevenção do câncer anal e prevenção da lesão displásica / neoplasia intraepitelial anal grau 1, 2 e 3; Para meninos e homens de 9 a 26 anos: prevenção de câncer anal causado pelos sorotipos papilomavírus humano (HPV) 16 e 18 e prevenção da lesão displásica / neoplasia intraepitelial anal grau 1, 2 e 3 causada pelos sorotipos HPV 6, 11, 16 e 18

Os medicamentos para o tratamento do câncer e indicações órfãs dominaram o registro pela *Food and Drug Administration* (FDA), que aprovou oito medicamentos contra o câncer e nove novas entidades moleculares órfãs entre 2011 e 2013 (33% do total), 33% em 2012 e 37% em 2011. Ainda, aprovou oito medicamentos contra o câncer em 2013 (30%), 2012 (33%) e 2011 (27%). Seis das aprovações de medicamentos contra o câncer foram também indicações órfãs. Outras áreas terapêuticas em que maior número de medicamentos foi aprovado incluem terapias endócrinas e metabólicas (2 aprovações para diabetes mellitus tipo 2 e uma para dislipidemia), antivirais (2 aprovações para hepatite C e uma para HIV) e produtos de imagem médica (3 aprovações). Os medicamentos aprovados pela FDA, em 2012, de acordo com suas áreas terapêuticas, são direcionados ao tratamento de doenças oncológicas (30%), endócrinas e metabólicas (11%), imagem médica (11%), virais (11%), cardiológicas (7%), neurológicas (7%), respiratórias (7%), ginecológicas (7%), psiquiátricas (4%) e dermatológicas (4%) (6).

Em relação aos dados da Anvis, a figura 9 mostra que grande parte das novas moléculas registradas não possui indicação para o tratamento de neoplasias, Em contraste, as inovações incrementais aprovadas pela Anvisa são medicamentos anti-neoplásicos, tanto sintéticos quanto biológicos.

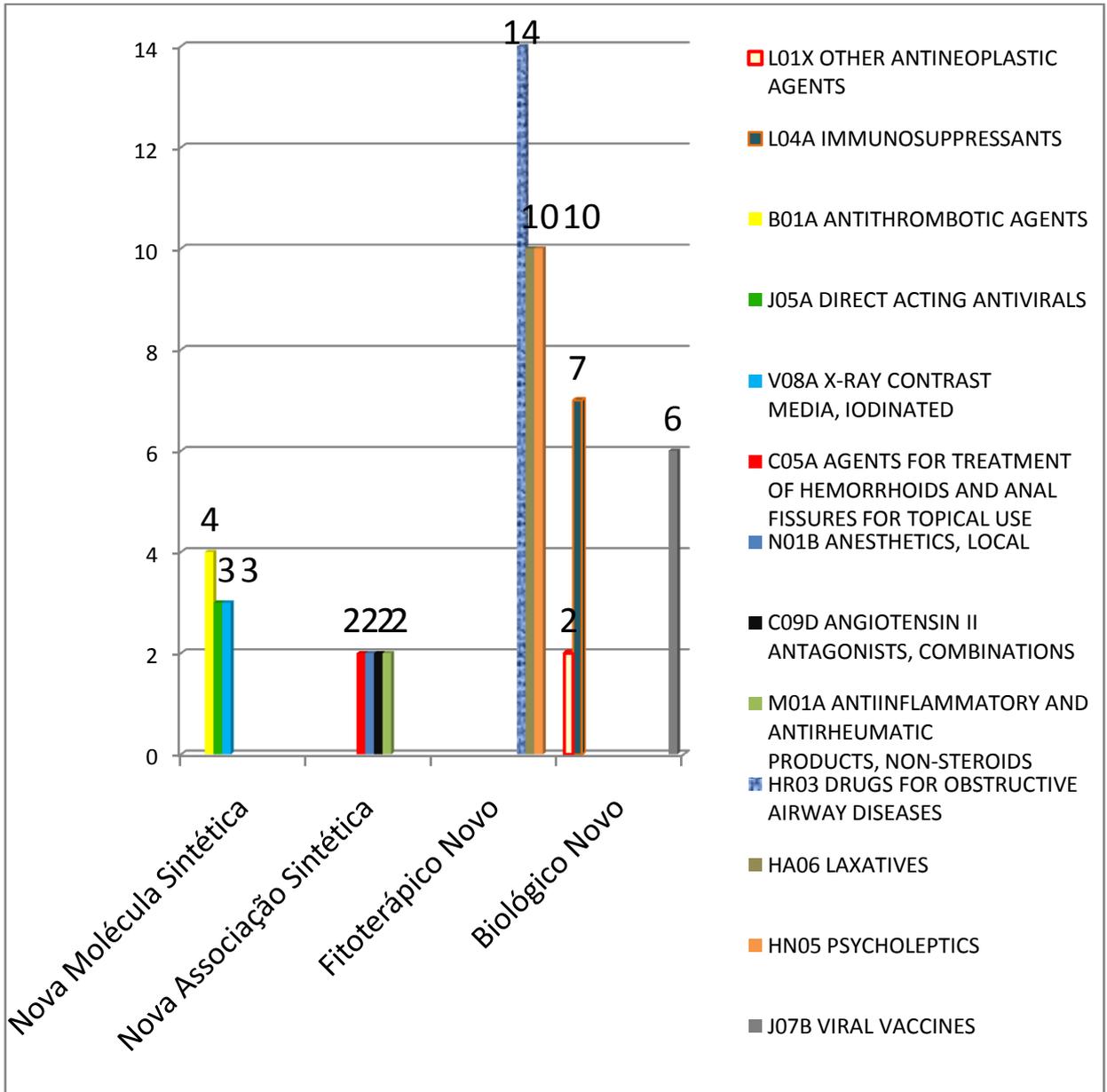


Figura 11: Quantidade de medicamentos mais registrados (inovação radical), segundo a classificação ATC. (Datavisa), período de 2010 a 2012.

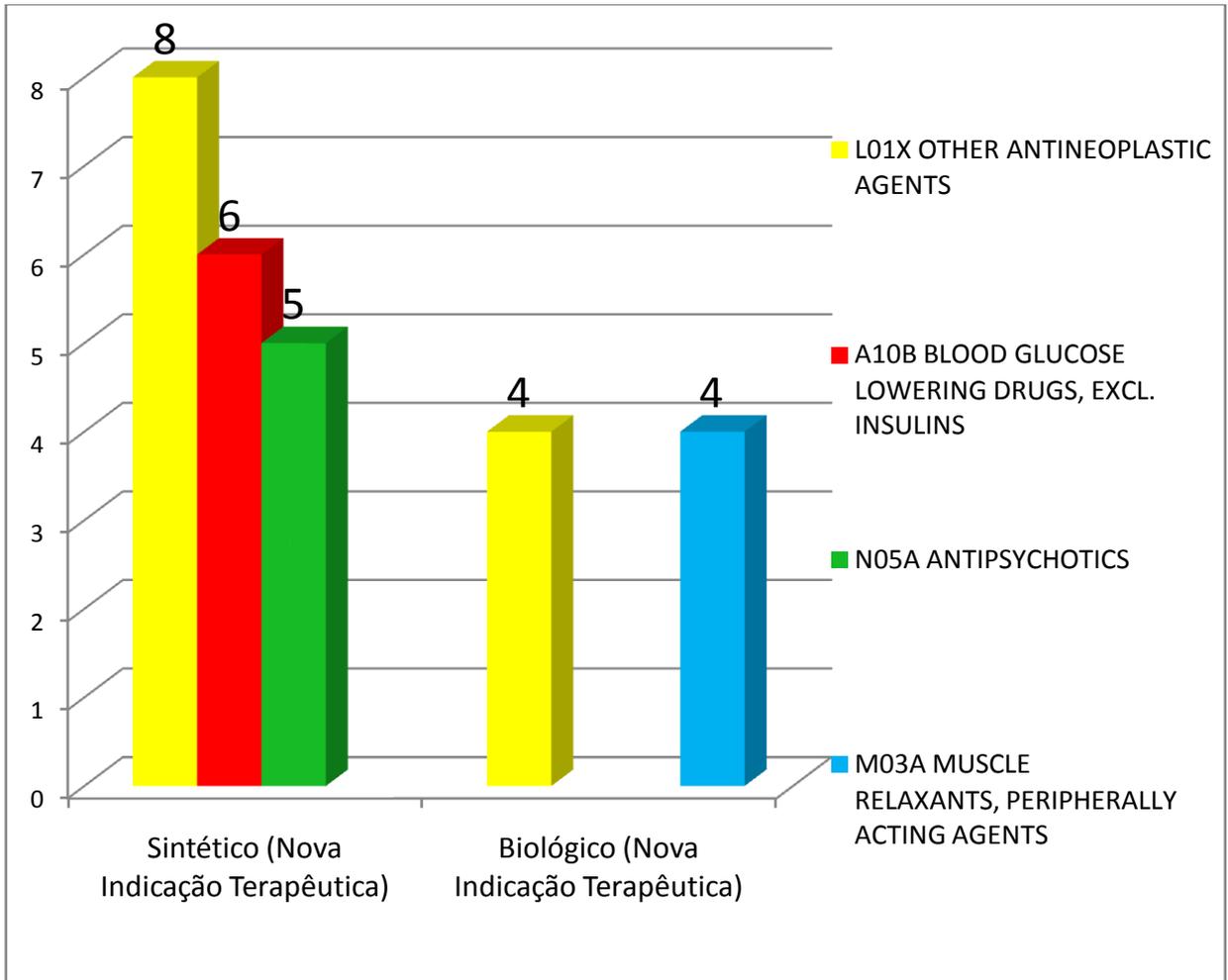


Figura 12: Quantidade de medicamentos com inclusão de nova indicação terapêutica no país (inovação radical), segundo a classificação ATC. (Datavisa), período de 2010 a 2012.

Os medicamentos mais estudados no Brasil, segundo os dados do SCPC da Anvisa, no período de 2009 a 2012 foram 10 *other antineoplastic agents* (L01X); 9 *immunosuppressants* (L04A).; 7 sem classificação ATC (Figura 9). Comparando-se os medicamentos mais frequentemente registrados na Anvisa aos mais frequentemente estudados, segundo a aprovação de ensaios clínicos pela Anvisa, os imunossupressores estão entre os medicamentos biológicos novos mais registrados e também entre os mais estudados. Muitos novos insumos farmacêuticos ativos em desenvolvimento ainda não estão enquadrados na classificação ATC.

Os medicamentos enquadrados na classe dos anticorpos monoclonais estão sendo desenvolvidos principalmente para serem opções de tratamento de câncer e doenças reumáticas e inflamatórias. No registro de novos medicamentos biológicos, correspondem aos anticorpos monoclonais (22% em 2010; 43% em 2011; 57% em

2012). Em relação às vacinas virais aprovadas pela Anvisa estão a vacina influenza H1N1, vacina combinada contra difteria, tétano, coqueluche e poliomielite. A vacina bacteriana registrada foi para meningite. Os contrastes radiológicos foram prevalentes nos registros da Anvisa e da FDA. Entre os antivirais registrados pela Anvisa, um é para tratamento de HIV e dois para hepatite C, igualmente como ocorreu no FDA.

De acordo com dados da Gerência de Avaliação Econômica de Novas Tecnologias (GERAE) da Anvisa, as classes terapêuticas que apresentam maior número de novas moléculas nas quais os pedidos de preços foram analisados pela GERAE no período de 2004 a 2011, em ordem decrescente, foram: 12% antineoplásicos (L01), 5,91% drogas usadas no diabetes (A10), antibacterianos, antifúngicos sistêmicos (J01 e J02), 5,91% anticonvulsivantes, antipsicóticos e antidepressivos (N03, N05 e N06); 5,38% agentes antitrombóticos e hemostáticos (B01 e B02); 5,38% vacinas (J07); 4,30% outros produtos para o aparelho digestivo (A16); 3,76% anti-retrovirais (J05). Esses novos produtos se enquadram nas categorias I e II da Resolução N° 2 de 2004 da Câmara Técnica de Medicamentos. A categoria I é referente às moléculas que sejam objeto de patente no país e trazem algum benefício para o tratamento em relação os tratamentos já utilizados para a mesma indicação terapêutica. A categoria II são produtos novos não enquadrados na categoria I (27).

Diversos medicamentos aprovados pela FDA não se enquadraram como inovações científicas com importância clínica e potencial comercial. Entre os medicamentos aprovados pela FDA que possuem os atributos de inovação com importância clínica e potencial comercial, e suas respectivas indicações, estão o sofosbuvir (hepatite C), ibrutinibe (linfoma de células do manto), fumarato de dimetil (formas recidivantes de esclerose múltipla), canaglifozina (diabetes mellitus tipo 2), mipomersen (hipercolesterolemia familiar homocigótica), trastuzumabe emtansina (câncer de mama metastático HER02 positivo) e obinutuzumabe (leucemia linfocítica crônica sem tratamento prévio). Todos esses medicamentos inovadores foram registrados por transnacionais que já estão no mercado farmacêutico há muitos anos e já possuem tradição de registro de novos medicamentos (6).

Na Anvisa, apenas 3,24% dos novos produtos registrados no período de 2004 a 2011 eram objeto de patente no país e traziam algum benefício no tratamento em relação aos medicamentos já registrados para a mesma indicação terapêutica (27). De acordo com a Resolução da Câmara Técnica de Medicamentos N° 2 de 2004, os possíveis benefícios do novo medicamento em relação aos já registrados são maior efetividade em relação aos medicamentos existentes para a mesma indicação terapêutica, mesma efetividade com diminuição significativa dos efeitos adversos ou mesma efetividade com redução significativa do custo global de tratamento (27). Dessa forma, é necessária a reflexão de que um novo medicamento, que pode ser considerado um tipo de inovação, pode não trazer benefícios diretos para a população e também para o sistema de saúde em relação aqueles já disponíveis no mercado.

O desenvolvimento de novas drogas está intimamente entrelaçado com o sistema de patentes. A pesquisa e desenvolvimento de medicamentos exigem conhecimento técnico substancial e os ensaios clínicos que demonstram a segurança e eficácia exigem considerável investimento inicial. Os desenvolvedores de novos medicamentos cobram preços acima do custo de produção, que seria a renda das patentes, durante o período de exclusividade de mercado para recuperar seus custos iniciais e obter lucro. Depois, com a quebra da patente, outros fabricantes podem vender as suas próprias versões, a um preço mais próximo do custo de produção (5).

A combinação de exclusividade de mercado e as rendas de patentes impulsiona o investimento privado em inovação que contribui para o desenvolvimento de novos medicamentos. No entanto, este sistema também tem implicações importantes para a saúde pública. Por exemplo, quando produtos patenteados são prescritos, seus altos custos podem reduzir a adesão dos pacientes aos regimes de tratamento. Os custos dos medicamentos de marca contribuem para o aumento das despesas de cuidados de saúde entre as seguradoras públicas e podem reduzir o uso de medicamentos clinicamente necessários entre os pacientes. Há a necessidade de equilibrar os incentivos para o investimento em pesquisa e desenvolvimento com garantias de que os produtos estarão disponíveis a um custo razoável aos pacientes (5).

A reduzida concessão de direitos de propriedade intelectual em relação aos pedidos de patentes depositados pelas universidades brasileiras se deve à falta de uma instância executiva capaz de administrar as políticas de proteção intelectual, licenciamento e vendas de tecnologia, nos moldes das que existem nas universidades norte-americanas. A criação dos núcleos de inovação tecnológica dentro dos Institutos de Ciência e Tecnologia (o que inclui as universidades) foi uma exigência da Lei de Inovação 10.973 de dezembro de 2004, regulamentada pelo Decreto 5.563, de outubro de 2005. Esses núcleos devem ser responsáveis pela gestão de sua política de inovação, pela avaliação de suas atividades de pesquisa, assim como pelo acompanhamento do processo de transformação da criação em inovação tecnológica, bem como a promoção de parcerias entre universidade e empresas (28).

Os custos elevados referentes ao desenvolvimento de um novo medicamento e os testes cada vez mais rigorosos exigidos pelas agências reguladoras fizeram com que a indústria farmacêutica encontrasse uma nova alternativa para competitividade no mercado. A indústria investe no estudo de novas indicações para produtos já registrados, que seriam as inovações incrementais. Quando o medicamento referência está prestes a perder a patente, a empresa solicita nova proteção e comercializa um novo produto com outro nome, já com a nova indicação em bula. O acordo de propriedade intelectual estabelecido entre os países, que se trata do *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights* (TRIPS), não impede tal prática (29).

Nas inclusões de nova indicação terapêutica aprovada pela Anvisa, tanto de medicamentos sintéticos quanto biológicos, grande parte das empresas é transnacional, no qual a inclusão é concedida. As empresas estritamente nacionais são minoria nesse processo. Além disso, a maioria das novas indicações é estudada nos ensaios de cooperação estrangeira. Portanto, considerando que as inovações radicais e incrementais no setor farmacêutico são realizadas pelas organizações internacionais, as instituições nacionais, sejam elas indústrias, universidades ou outros centros de pesquisa, investem, principalmente, em desenvolvimento de cópias (medicamentos genéricos e similares), após o vencimento das patentes dos produtos inovadores. O desenvolvimento de genéricos e similares também é

importante para o país e permite suprir algumas necessidades de saúde pública, pois diminui os preços dos medicamentos e amplia o acesso da população. Entretanto, essas necessidades de saúde também exigem o uso de produtos inovadores, que podem possuir vantagens terapêuticas que fazem a diferença no tratamento dos pacientes.

A falta de capacidade de investimento em inovação das indústrias de saúde nacionais tem levado a que o maior investimento governamental na assistência à saúde da população seja direcionado basicamente por importações, repassando partes dos benefícios para o exterior e colocando em risco a continuidade das políticas sociais com os crescentes déficits da balança comercial. Esse déficit teria sido de US\$ 2,9 bilhões em 2004 para o segmento da saúde como um todo, sendo US\$ 1,7 bilhão relativos a insumos farmacêuticos ativos e medicamentos (30). O déficit comercial dos setores de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos são significativos e persistentes. O fenômeno era mais intenso no segmento de princípios ativos (insumos) até 2010, quando o saldo comercial da cadeia farmacêutica atingiu o montante de US\$ 6,7 bilhões negativos, dos quais US\$ 4,8 bilhões foram referentes a medicamentos prontos. A demanda desses produtos biológicos está muito concentrada no Sistema Único de Saúde (SUS), em função de muitos desses medicamentos serem objeto de programas específicos do Ministério da Saúde e possuírem alto custo. Nos últimos dez anos, se observa uma tendência de crescimento de gastos totais do Ministério da Saúde a uma taxa média de 17% ao ano, enquanto a parcela de biológicos evolui 28% ao ano. A produção nacional de medicamentos biológicos é baixa, por isso a demanda é suprida majoritariamente por importações (29).

O governo brasileiro, vendo a necessidade de fortalecer a indústria farmacêutica, elegeu esse setor como estratégico dentro da política industrial. Nesse contexto, se insere a ação do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), por meio do lançamento do Programa de Apoio ao Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (PROFARMA), que dispunha de linhas de financiamento específicas para alavancar o crescimento da indústria farmacêutica nacional, nas atividades de produção, pesquisa, desenvolvimento e inovação. Os financiamentos de apoio à inovação acumularam a soma de 526

milhões de reais. Quase a metade dos financiamentos (44%) se refere ao desenvolvimento de um novo medicamento genérico, não comercializado no Brasil (29).

O desenvolvimento de novas associações entre princípios ativos e novas formulações e apresentações, no âmbito do Brasil, foram itens importantes dos financiamentos, com cerca de 13% e 9% do apoio concedido. Esse tipo de inovação, de caráter incremental, tem sido cada vez mais frequente nos projetos apoiados pelo BNDES e representa um esforço tecnológico mais expressivo das empresas, em especial as novas associações. Da mesma forma, o desenvolvimento de medicamentos inovadores no âmbito do Brasil, como novas moléculas e novas indicações para medicamentos existentes, cresce de forma importante nos projetos mais recentes e responde por praticamente 12% dos valores financiados (29). De acordo com os dados de registros de novas associações no país pela Anvisa, 21 registros foram concedidos a empresas transnacionais e 3 às nacionais, no período de 2010 a 2012.

O Ministério da Saúde tem apoiado o setor de pesquisa clínica no país, tentando estimular a competitividade e inovação no complexo industrial da saúde. No período de 2002 a 2009 foram investidos 140 milhões de reais em 368 projetos. O maior número de projetos financiados foi de pesquisa básica, com 118 projetos. Os maiores investimentos foram direcionados para ensaios clínicos (44 milhões) e infraestrutura de pesquisa (37 milhões). Além disso, seguindo as linhas de pesquisa estabelecidas na agenda nacional de prioridades de pesquisa em saúde, o Ministério da Saúde cerca de 39 milhões em financiamento de projetos de doenças negligenciadas como tuberculose, dengue e hanseníase. As principais áreas de financiamento pelo Ministério da Saúde são: Diabetes, Doença cardiovascular, obesidade, leishmaniose, apnéia do sono, osteoporose e hanseníase. Isso mostra uma consonância com as doenças mais estudadas pelos ensaios clínicos aprovados pela Anvisa, como E11 Diabetes mellitus tipo 2 (31; 32).

Os dados de financiamento do PROFARMA corroboram que novos princípios ativos são ainda incipientes no país. Depois do fechamento de diversas fábricas farmoquímicas decorrente da abertura comercial da década de 1990, a capacitação brasileira ficou restrita a um conjunto mínimo de empresas, o que se refletiu no pequeno volume de financiamentos (menos de 4% do total). Como era de se

esperar, as inovações de abrangência internacional ainda são pouco representativas no conjunto de financiamentos, cerca de 10% entre novos medicamentos e novas associações. Embora pouco expressivo, nota-se um esforço nessa direção em diversos projetos, o que indica que as empresas vêm dedicando uma parte de suas apostas para experimentos em inovações de maior risco (29).

O aumento do esforço inovador das empresas pode ser medido por meio dos investimentos em atividades internas de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D). Entre 2003 e 2008, houve um aumento significativo dos investimentos nos dois indicadores, especialmente nas atividades internas de P&D, que praticamente triplicaram como percentual da Receita Líquida de Vendas no período. Embora seja uma evolução importante, esses valores expõem a ainda frágil posição da indústria farmacêutica brasileira em relação às grandes empresas transnacionais: segundo a *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA), essas empresas investem entre 13% e 15% da receita total em atividades de P&D (29).

O investimento em pesquisa é um aspecto importante no processo de inovação em saúde. Entretanto, além de investimento, é preciso analisar os processos de inovação em saúde sob a ótica das políticas públicas. Ainda existe pouca interação entre as políticas de saúde e de pesquisa. Atualmente, a política foca a análise econômica de evidência de custo/benefício e risco do uso da tecnologia. Porém, essa análise corresponde ao final do processo da inovação, isto é, às decisões de incorporação tecnológica. Desse modo, o processo de inovação, é pensado pela lógica industrial e não pela lógica da política de saúde. Portanto, é fundamental melhorar as formas de integração desse processo entre indústria e serviços, para que a política de saúde pense a inovação desde o início do processo (33).

No desenvolvimento de novos medicamentos, os principais atores envolvidos trabalham de forma separada. A academia é focada essencialmente na pesquisa básica. A indústria farmacêutica é centrada na investigação e desenvolvimento aplicados. Já o governo está envolvido na supervisão e regulação das atividades de pesquisa. Nos Estados Unidos existem iniciativas formadas para melhorar o processo de ensaios clínicos. *The Clinical Trials Transformation Initiative* (CTTI) foi criado em 2007 entre a *Food and Drug Administration* (FDA) e a *Duke University*

como uma parceria público-privada com o objetivo de identificar práticas que aumentem a qualidade e eficiência dos ensaios clínicos, considerando os custos e o longo tempo envolvidos nesses estudos. *The Clinical and Translational Science Awards* (CTSA) é uma iniciativa que representa uma forte parceria entre governo e academia, que foi lançada em 2006 com financiamento pelo governo de 465 milhões de dólares. Os principais atores são NIH e o *the National Center for Research Resources* (NCRR). O CTSA atualmente possui um consórcio de 55 centros de pesquisa em saúde. Esses centros compartilham o mesmo objetivo de reduzir o tempo que os laboratórios levam para descobrir novos tratamentos e treinar a próxima geração de investigadores clínicos (34).

Em Israel a relação entre as empresas e as universidades contribui para o avanço da biotecnologia no país. Todas as universidades do país possuem instituições especializadas em transferência de tecnologia para o setor privado. Essas organizações de transferência de tecnologia não estão somente em universidades, mas também em hospitais e centros de pesquisa. A empresa de transferência de tecnologia *Yissum*, da Universidade Hebraica, por exemplo, gera mais receita do que suas contrapartes no *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) ou em *Harvard*, em gestão e licenciamento de milhares de patentes desenvolvidas na instituição (29).

Os contratos de transferência de tecnologia no Brasil ocorrem principalmente para produtos biológicos, em especial vacinas. Com esses contratos é possível a aquisição de tecnologia para o desenvolvimento de produtos já conhecidos. A transferência de tecnologia tem seus fins comerciais para a empresa que irá transferir a tecnologia. As empresas com maior aversão ao risco e com menor propensão a investir em pesquisa e desenvolvimento utilizam essa estratégia. O aprendizado tecnológico dependerá da existência de conhecimento prévio e da natureza da tecnologia que será transferida. A estratégia de transferência de tecnologia pode agregar competência tecnológica, ao contrário, da simples estratégia de importação de produtos prontos, que não agrega conhecimento tecnológico nenhum (29).

O Modelo Hélice Tripla propõe uma relação dinâmica entre o governo, a ciência realizada na universidade e a tecnologia desenvolvida na empresa. Apenas

por meio da interação entre governo, universidade e empresa é possível criar um sistema de inovação sustentável e durável, em uma economia baseada no conhecimento. Esse modelo considera que, além de interações múltiplas, cada um dos integrantes passa a desempenhar funções antes exclusivas dos outros dois, com a formação de redes entre as várias esferas institucionais. O processo de cooperação entre universidade e as empresas pressupõe uma variedade de interações, que objetivam o crescimento da base de conhecimento de ambos os participantes, em um processo de transferência e transformação de produtos e serviços (35).

O Estado Brasileiro tomou algumas medidas para garantir a sustentabilidade da política de saúde e reduzir o déficit comercial. A nova Lei de Compras Públicas (Lei 12.349/2010) altera a Lei 8.666/93, e estabelece margem de preferência diferenciada em licitações públicas para produtos produzidos ou desenvolvidos no Brasil. Além disso, com o objetivo de sinalizar quais produtos devem ser objeto de iniciativas específicas voltadas para incremento da produção local, o Ministério da Saúde publicou em 2010 a Portaria 1.284, que apresenta a lista de produtos prioritários no âmbito do SUS. Entre os produtos inseridos no segmento farmacêutico estão os de alta importância social e os de elevado valor tecnológico e econômico. Outra medida foi a implementação das Parcerias Público-Privadas (PPPs), que possuem três objetivos: a dinamização da produção de princípios ativos no país, a regulação de preços dos produtos adquiridos pelo SUS e a garantia da oferta de produtos com qualidade. Um dos resultados que se espera obter com as PPPs é a internalização de tecnologia de produção de ingredientes farmacêuticos ativos na indústria nacional. Geralmente, os processos utilizados são do tipo transferência de tecnologia, e durante a vigência do contrato há um compromisso de compra dos produtos por parte do laboratório público. Os produtos contemplados por acordos de PPPs são, em sua maioria, de alto valor, associados a programas específicos do Ministério da Saúde, em que a ausência de produção local ou a pouca disponibilidade de fornecedores impõem alto custo para a política de saúde pública (29).

O Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação estabeleceu o marco legal da inovação no Brasil com a Lei nº. 10.973, de 2 de dezembro de 2004, denominada

"Lei da Inovação", que reflete sobre a necessidade do país contar com dispositivos legais eficientes que contribuam para o delineamento de um cenário favorável ao desenvolvimento científico, tecnológico e ao incentivo à inovação. O marco regulatório está organizado em torno de três vertentes, a saber: **Vertente I - Constituição de ambiente propício às parcerias estratégicas entre as universidades, institutos tecnológicos e empresas.** Nessa linha a Lei contempla diversos mecanismos de apoio e estímulo à constituição de alianças estratégicas e ao desenvolvimento de projetos cooperativos entre universidades, institutos tecnológicos e empresas nacionais, entre os quais a: estruturação de redes e projetos internacionais de pesquisa tecnológica; ações de empreendedorismo tecnológico e criação de incubadoras e parques tecnológicos; **Vertente II - Estimulo à participação de instituições de ciência e tecnologia no processo de inovação.** Nessa vertente, a Lei faculta as instituições de ciência e tecnologia (ICT), celebrar contratos de transferência de tecnologia e de licenciamento de patentes de sua propriedade, prestar serviços de consultoria especializada em atividades desenvolvidas no âmbito do setor produtivo, assim com estimular a participação de seus funcionários em projetos onde a inovação seja o principal foco e **Vertente III - Incentivo à inovação na empresa.** Os dispositivos legais explicitados nessa vertente buscam estimular uma maior contribuição do setor produtivo em relação à alocação de recursos financeiros na promoção da inovação. Em 2005 foi aprovada a Lei nº. 11.196 conhecida como Lei do Bem, que em seu Capítulo III, artigos 17 a 26, e regulamentada pelo Decreto nº. 5.798 de 7 de junho de 2006, consolidou os incentivos fiscais que as pessoas jurídicas podem usufruir de forma automática desde que realizem pesquisa tecnológica e desenvolvimento de inovação tecnológica (36).

## 5.4 CONCLUSÃO

Os dados da Anvisa referentes ao registro de novos medicamentos, as inclusões de novas indicações terapêuticas e aos tipos (cooperação estrangeira e nacional) de ensaios clínicos realizados no país, mostraram que as empresas estrangeiras possuem capacidade de inovação radical e incremental na área farmacêutica, apesar da crise do modelo atual de desenvolvimento de novos medicamentos, que impacta diretamente no número de novos medicamentos lançados no mercado. Em relação às empresas nas quais os registros de novos medicamentos foram concedidos pela Anvisa, a grande maioria são transnacionais. As inovações nessa área farmacêutica que são provenientes das organizações nacionais ainda são incipientes.

Os dados de registro de medicamentos pela Anvisa indicam uma diminuição do número de todos os tipos de registro de medicamentos em 2012 quando comparado ao ano de 2010. O número de inclusões de novas indicações terapêuticas de medicamentos sintéticos também diminuiu e o número de inclusões de novas indicações de biológicos foi mantido. Isso pode estar relacionado à diminuição de recursos financeiros nas pesquisas de novos insumos farmacêuticos ativos, pois o desenvolvimento de novos medicamentos está se tornando cada vez mais caro.

Os novos insumos farmacêuticos ativos são desenvolvidos pelos patrocinadores estrangeiros, ao passo que nos ensaios clínicos nacionais são estudadas moléculas já registradas para indicações já registradas em bula, e não para novas indicações. Esses seriam, assim, estudos de adequação regulatória, ou seja, estudos com desfechos clínicos robustos para geração de evidência científica e complementação dos dados de literatura em relação ao perfil de eficácia e segurança.

A maioria das novas moléculas, das novas associações sintéticas e dos novos fitoterápicos não foi estudada no Brasil. Em relação aos medicamentos sintéticos novos, é provável o desenvolvimento não clínico (*in vitro* e modelos animais) e clínico fora do Brasil. Já os fitoterápicos são pouco estudados. Os poucos

estudos realizados com esses medicamentos fitoterápicos foram realizados no Brasil. Grande parte dos medicamentos biológicos novos foi estudada na população brasileira. Uma das hipóteses é que o Brasil esteja entrando na rota de desenvolvimento de novos medicamentos biológicos. A maioria dos medicamentos sintéticos e biológicos com inclusão de nova indicação terapêutica no país foi estudada na população brasileira. Entretanto, nos estudos com esses medicamentos as indicações clínicas estudadas não corresponderam às novas indicações terapêuticas aprovadas pela Anvisa. Isso mostra que esses medicamentos com novas indicações terapêuticas aprovadas pela Anvisa estão sendo estudados no país, mas não para as indicações que estão sendo aprovadas.

A indústria farmacêutica transnacional é a que mais patrocina ensaios clínicos com insumos farmacêuticos ativos, tanto nos estudos aprovados pela Anvisa quanto nos estudos registrados na ICTRP. Além disso, é a que mais patrocina ensaios com as populações de recém-nascidos, crianças, idosos e homens e mulheres, nos ensaios registrados na ICTRP. Em relação aos patrocinadores menos prevalentes nos ensaios registrados na ICTRP, apareceram a fundação governamental nacional, grupo de pesquisa internacional, clínica – entidade beneficente sem fins lucrativos e o hospital nacional privado. Ou seja, entre as instituições que menos patrocinam ensaios clínicos estão principalmente as nacionais.

Os ensaios clínicos envolvendo populações pediátricas e de idosos ainda são minoria. As doenças mais estudadas na população pediátrica nos ensaios clínicos aprovados pela Anvisa foram: B24 Doença pelo vírus da imunodeficiência humana, não especificada; D66 Deficiência hereditário do fator VIII. A escolha de desenvolvimento de medicamentos para determinadas populações pode estar relacionada à questão de demanda de mercado. Na maior parte dos países a população prevalente ainda é de adulto jovem.

O consultório privado foi a instituição que mais patrocinou ensaios clínicos de fase I. A indústria farmacêutica transnacional patrocinou mais estudos de fase II e III. Os estudos de fase IV foram mais patrocinados pelas universidades públicas nacionais e indústria farmacêutica transnacional. Entre os estudos nacionais, destacam-se aqueles envolvendo doenças infecciosas, patrocinados por fundações governamentais nacionais, e a cardiopatia chagásica, patrocinada pela universidade

pública nacional. As pesquisas com doenças negligenciadas, que foram as menos estudados nos ensaios clínicos aprovados pela Anvisa, estão sendo financiadas pela agência governamental nacional e a universidade pública nacional. O Ministério da Saúde tem lançado editais públicos de financiamento de ensaios clínicos para esse tipo de doença.

As classes de medicamentos mais estudadas (SCPC), segundo a ATC foram L01X Other Antineoplastic Agents e L04A Immunosuppressants. Já as mais registradas foram HR03 Drugs for Obstructive airway diseases; HA06 Laxative e HN05 Psycholeptics. Portanto, não existe uma consonância entre os medicamentos que estão sendo mais estudados e os que estão sendo mais registrados no país. As inovações incrementais (inclusão de nova indicação terapêutica) aprovadas pela Anvisa correspondem em maior número aos medicamentos anti-neoplásicos, tanto sintéticos quanto biológicos.

## 5.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gadelha CAG; Maldonado JMSV. O Papel da inovação na indústria farmacêutica. In: BUSS, Paulo Marchiori et.al. Medicamentos no Brasil: Inovação & Acesso. Rio de Janeiro: FIOCRUZ. 2008: 41-59.
2. Vargas, M; Gadelha, CAG; Costa, LS; Maldonado, J. Inovação na indústria química e biotecnológica em saúde: em busca de uma agenda virtuosa. Rev. Saúde Pública 2012; 46(1): 37-40
3. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations. Incremental Innovation. Adapting to patient needs. 2013.
4. Chiarini, T; Vieira, KP; Zorzin, PLG. Universidades federais mineiras: análise da produção de pesquisa científica e conhecimento no contexto do sistema mineiro de inovação. *Nova econ.* [online] 2012; 22(2): 307-332.
5. Kesselheim AS. Health Law, Ethics and Human Rights. Using Market-Exclusivity Incentives to Promote Pharmaceutical Innovation. *The New England Journal of Medicine.* 2010; 363:1855-62.

6. Mullard A. 2013 FDA Drug Approvals. News & Analysis. Nature Reviews Drug Discovery. 2014; 13:85-9.
7. Kessel M. The problems with today's pharmaceutical business-an outsider's view. NATURE BIOTECHNOLOGY. 2011; 29(1):27-33.
8. Landim A; Pimentel V; Gomes R; Pieroni JP. Tendências Internacionais e Oportunidades para o desenvolvimento de competências tecnológicas na Indústria Brasileira de Vacinas. Complexo Industrial da Saúde. BNDES setorial. 2011; 35:189-232.
9. Reis C; Landim A; Pieroni JP. Lições da experiência internacional e propostas para incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira. BNDES setorial. 2011; 34:5-44
10. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 292/1999 que trata da área temática especial "pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior".
11. Gomes R; Pimentel V; Landim A; Pieroni JP. Complexo Industrial da Saúde. Ensaio Clínicos no Brasil: Competitividade Internacional e desafios. BNDES setorial. 2012; 36:45-84.
12. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa – Interfarma. Innovation and Clinical Research in Brazil. Editions Specials Health, volume II. São Paulo, October 2010.
13. Rezaie, R; McGahan, AM; Daar, AS; Singer, PA. Innovative Drugs and vaccines in China, India and Brazil. Nature Biotechnology. 2012; **30**(10):923-926.
14. Jannuzzi, AHL; Vasconcelos, AG; Souza, CG. Especificidades do patenteamento no setor farmacêutico: modalidades e aspectos da proteção intelectual. Cad. Saúde Pública 2008; 24(6): 1205-1218.
15. Dorsey, ER; Roulet J; Thompson J; Remnick J; Thai A; White SZ; Beck CA; George PB; Moses H. Funding of US Biomedical Research, 2003-2008. The Journal of the American Medical Association. JAMA. 2010; 303(2):137-143.
16. Ministério da Saúde. Portal Brasil [Acesso em 13/04/2014].

- <http://www.brasil.gov.br/saude/2013/12/ministerio-da-saude-amplia-em-sete-vezes-investimentos-em-pesquisas>
17. Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz. Programas de incentivo. Portal Fiocruz <http://portal.fiocruz.br/pt-br/content/programas-de-incentivo>. Acesso em 12/07/2014.
  18. Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz. Agência Fiocruz de notícias. <http://www.agencia.fiocruz.br/parceria-fortalecer%3%A1-o-complexo-industrial-da-sa%3%BAde-na-%3%A1rea-da-oncologia> . Acesso em 12/07/2014.
  19. Academia Brasileira de Ciências. Ciência e tecnologia para o desenvolvimento nacional. Estudos estratégicos. Doenças negligenciadas / Wanderley de Souza, coordenador. Rio de Janeiro, 2010. 56 p.
  20. Evaluate Pharma. World Press Preview 2013. Outlook to 2018. Returning to growth
  21. Age filters. National Institute of Health (NIH). PubMed. [Accessed in 04/16/2014] Website: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/>
  22. World Health Organization (WHO). Promoting Safety of medicines for children. Library cataloguing in publication data. 2007
  23. FDA approved drugs by therapeutic area. Disponível em: <http://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approved-drugs/therapeutic-area/15/pediatrics-neonatology> . Acesso em 02/04/2014.
  24. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde. 2009. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2010/d13.def> Acesso em 02/04/2014.
  25. Ledford H. Disease research: Rare insights. Scientists who specialize in uncommon diseases can find a research focus with a purpose. *Nature*. 2014; [505](#): 443-445.
  26. Nelson AL; Dhimolea E; Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010; 9:767-774.

27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Gerência de Avaliação Econômica de Novas Tecnologias. Efeitos da Resolução CMED nº 02/04 no processo de análise de preços de novos medicamentos. 2013.
28. Castro, BS & Souza, GC. O papel dos núcleos de inovação tecnológica nas universidades brasileiras. *Liinc em Revista*. 2012; 8(1): 125-140
29. Filho PLP; Pieroni JP; Antunes A; Bomtempo JV. O desafio do financiamento à inovação farmacêutica no Brasil: a experiência do BNDES Profarma. *Revista do BNDES*. 2012; 37:67-90.
30. Quental CM; Filho, SS. Ensaio Clínicos em Medicamentos: capacitação nacional para apoio à inovação farmacêutica. In: BUSS, Paulo Marchiori et.al. *Medicamentos no Brasil: Inovação & Acesso*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ. 2008: 129-141.
31. Paula, AP et al. Clinical investigations for SUS, the Brazilian public health system. *Sao Paulo Med. J.* [online] 2012; 30(3):179-186.
32. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. *Rev. Saúde Pública* [online] 2010; 44(1):200-202.
33. Viana, ALD; Iozzi, FL; Albuquerque, MV; Bousquat, A. Saúde, desenvolvimento e inovação tecnológica: nova perspectiva de abordagem e de investigação. *Lua Nova* [online] 2011; 83:41-77 .
34. International Federation of Associations of Pharmaceutical Physicians. IFAPP World. The International Perspective. Partnerships Between Academia, Industry and Government(s) in the Development of New Medications. International Experience and Models: A North American Perspective. 2012 March.
35. Calderan, LL e Oliveira, LG. Centro de Estudos Avançados de Governo e de Administração Pública – CEAG. A inovação e a interação Universidade-Empresa: uma revisão teórica. Série textos de discussão CEAG/UnB. Brasília, 2013.
36. Ministério da Ciência e Tecnologia. Promoção da inovação tecnológica nas empresas. Marco Legal da Inovação. Disponível em: < <http://www.mct.gov.br/> >. Acesso em: 4 de Junho, 2014.

## 6 CONCLUSÕES

De acordo com os resultados da pesquisa, o número de estudos submetidos à Anvisa e o número de projetos de pesquisa aprovados no SISNEP no período de vem aumentando nos últimos anos. No processo de globalização de ensaios clínicos, o Brasil tem participado nos ensaios clínicos, principalmente, fase III. Esse processo tem seus benefícios, como atração de investimentos aos centros de pesquisa, acesso a tratamentos inovadores pelos pacientes brasileiros, capacitação dos investigadores, entre outros. Mas também envolve riscos, como os relacionados às diferenças sociais e econômicas entre os países e que podem levar a vulnerabilidade do indivíduo na participação em ensaios clínicos.

Um sistema de avaliação ética e regulatória eficiente é fundamental para que os direitos dos participantes sejam respeitados na condução dos ensaios clínicos. Os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP's) devem estar estruturados para garantir qualidade da análise dos projetos de pesquisa. O aumento do número de projetos de pesquisa submetidos para análise dos CEP's é um desafio, pois a análise desses estudos é complexa e requer tempo de dedicação. Por outro lado, os membros dos CEP's não são remunerados para realização desse trabalho.

A maioria dos novos medicamentos sintéticos e biológicos aprovados pela Anvisa não foram estudados na população brasileira. Já os medicamentos com inclusão de novas indicações terapêuticas na Anvisa foram estudados nessa população. Entretanto, as novas indicações terapêuticas aprovadas para esses medicamentos pela Anvisa, não foram estudadas no Brasil. Portanto, as novas indicações terapêuticas aprovadas pela Anvisa estão sendo estudadas fora do país. Ainda, pode ser que as novas indicações terapêuticas estudadas na população brasileira ainda não tenham sido pleiteadas na Anvisa ou realmente não há interesse em se testar essas novas indicações aqui no Brasil.

Em relação aos medicamentos fitoterápicos registrados, apenas 5% foram estudados. Para aqueles fitoterápicos estudados, todos os ensaios clínicos são nacionais. Portanto, esse mercado de desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos é quase que exclusivo de indústrias nacionais. As plantas e as

substâncias isoladas delas não podem ser patenteadas. Apenas uma formulação contendo as substâncias de determinada planta é que se pode patentear. Assim, o uso de exclusividade de comercialização do medicamento é referente a uma formulação. Dessa forma, diferentes desenvolvedores podem utilizar substâncias de uma mesma planta para desenvolver medicamentos com formulações distintas. Pode ser que esse aspecto no mercado seja um fator que desestimule o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos. Também em relação aos fitoterápicos, se verificou que não há inclusões de novas indicações terapêuticas para essa classe de medicamentos. Isso porque as possíveis indicações de uso já podem ser comprovadas no uso popular com mais de 30 anos.

A maioria dos ensaios clínicos aprovados pela Anvisa são de cooperação estrangeira, fase III, envolvendo insumos farmacêuticos sintéticos e sem a participação das ORPC's. Os ensaios clínicos fase I são pouco realizados no país. O estudo fase I é o primeiro a ser desenvolvido em seres humanos depois dos ensaios não clínicos em modelos animais. Dessa forma, esses estudos possuem um risco agregado maior. Os centros de pesquisa para condução desses estudos necessitam ter uma infraestrutura especializada para avaliação de aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Além disso, a equipe precisa ter uma capacitação e treinamento diferenciados para o manejo de possíveis eventos adversos que vier a ocorrer. Ainda, os patrocinadores preferem realizar esses estudos no país onde a nova molécula foi descoberta e sintetizada, pois são estudos que necessitam de poucos participantes e geralmente devem ser indivíduos saudáveis.

As doenças mais estudadas nos ensaios clínicos com medicamentos, no período de 2009 a 2012, foram a neoplasia maligna da mama e o diabetes mellitus tipo 2. Essas doenças foram investigadas principalmente nos centros de pesquisa de São Paulo, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul. As doenças mais estudadas nos ensaios clínicos (aprovados pela Anvisa) de cooperação estrangeira: C50 Neoplasia maligna da mama; C34 Neoplasia maligna dos brônquios e pulmões; E11 Diabetes Mellitus tipo 2; B24 Doença pelo vírus da imunodeficiência humana não especificada; B18.2 Hepatite viral crônica C e I25.1 Doença aterosclerótica do coração. Já as doenças mais estudadas nos ensaios clínicos nacionais foram: estudos sem indicação clínicos (observacionais e epidemiológicos); Z94.0 Rim

transplantado; J45 Asma e I83 Varizes dos membros inferiores. Portanto, as doenças de alta mortalidade e morbidade como as neoplasias e doença aterosclerótica do coração são mais estudadas nos ensaios clínicos de cooperação estrangeira. Já os ensaios clínicos nacionais estudam mais doenças de baixa mortalidade como varizes e asma. Isso pode estar relacionado a diversos fatores como a prevalência de doenças nas regiões, as competências em termos de conhecimento e tecnologia de cada país no desenvolvimento de medicamentos para doenças mais complexas e também pode estar relacionado a questões mercadológicas, como áreas terapêuticas ou doenças ainda não atendidas em determinadas regiões ou países.

Nos ensaios clínicos de cooperação estrangeira com a população exclusiva de menores de 12 anos a B24 Doença pelo vírus da imunodeficiência humana não especificada foi a mais estudada. Já na população exclusiva de maiores de 65 anos a I27 Outras formas de doença cardíaca pulmonar foi a mais estudada. Nos ensaios clínicos nacionais várias doenças foram estudadas na população exclusiva de menores de 12 anos: T784 Alergia não especificada, C920 Leucemia mieloide aguda, A390 Meningite meningocócica, K120 Aftas bucais recidivantes e outras. Já na população de maiores de 65 anos a única doença estudada foi a H353 Degeneração da mácula e do polo posterior.

A E11 Diabetes mellitus tipo 2 foi a doença mais estudada pela indústria farmacêutica transnacional. A N95.1 Estado da menopausa e do climatério feminino foi a doença mais estudada pela indústria farmacêutica nacional. Já o hospital entidade beneficente sem fins lucrativos e o hospital nacional privado estudaram principalmente as doenças cardiovasculares. As doenças negligenciadas estão entre as menos prevalentes nos ensaios clínicos aprovados pela Anvisa. A porcentagem de estudos aprovados para a dengue corresponde a 0,1% de um total de 818 estudos de 2009 a 2012. Nos ensaios clínicos registrados na ICTRP, as organizações internacionais não se interessaram pelo financiamento dessas doenças, com exceção da companhia biofarmacêutica transnacional, que tem entre as suas doenças mais estudadas a B17.1 Hepatite aguda C. As fundações governamentais nacionais estudaram a Leishmaniose cutânea e A95 febre amarela. Já a universidade pública nacional estudou B57.2 Doença de chagas com

comprometimento cardíaco. Portanto, instituições governamentais nacionais estão envolvidas nas pesquisas dessas doenças, o que pode estar relacionado também aos editais de financiamento do Ministério da Saúde para esse tipo de doença.

Os insumos farmacêuticos ativos mais estudados nos ensaios clínicos aprovados pela Anvisa, de acordo com o sistema ATC foram L01X Other antineoplastic agents e L04 immunosuppressants. Em relação às novas moléculas sintéticas, B01A antithrombotic agents foram os mais registrados. Na nova associação no país os mais registrados foram: C05A agents for treatment of hemorrhoids and anal fissures for topical use, N01B anesthetics, local, C09D angiotensin II antagonists, combinations e M01A antiinflammatory and antirheumatic products, non-steroids. Os fitoterápicos novos mais registrados foram HR03 Drugs for obstructive airway diseases. Os biológicos novos mais registrados foram L04A immunosuppressants. A grande maioria dos medicamentos sintéticos com inclusão de nova indicação se enquadram em L01X Other antineoplastic agents. Em relação aos biológicos com inclusão de nova indicação, a maioria se enquadra em L01X Other antineoplastic agents e M03A Muscle relaxants. Entre os mais registrados na Anvisa no período de 2010 a 2012 estão os fitoterápicos (HR03 Drugs for obstructive airway diseases). Portanto, não existe uma consonância entre a classificação dos medicamentos mais estudados e os mais registrados.

A indústria farmacêutica transnacional é a organização que mais financia ensaios clínicos aprovados pela Anvisa e os registrados na ICTRP. Entre as instituições que menos financiam ensaios clínicos registrados na ICTRP, estão o hospital nacional privado, fundação governamental nacional, grupo de pesquisa internacional e policlínica privada nacional. A população exclusiva de menores de 12 anos e a de maiores de 65 anos são as menos estudadas nos ensaios clínicos aprovados pela Anvisa. Ou seja, a população pediátrica e a de idosos ainda não é prioridade para as instituições no desenvolvimento de novos medicamentos. A indústria farmacêutica transnacional é que mais financia estudos com a população de recém-nascidos (até 1 mês), crianças (6 a 12 anos), idosos (65 a 79 anos).

Nos ensaios clínicos registrados na ICTRP, a indústria farmacêutica transnacional estudou principalmente os insumos farmacêuticos ativos pertencentes à classe de anticorpos monoclonais, como o trastuzumabe e o pertuzumabe. A

agência governamental internacional fez pesquisas com os antiretrovirais (ritonavir e lopinavir), isoniazida e rifapentina (indicados para o tratamento de tuberculose) e a vacina quadrivalente do papilomavírus humano. A entidade filantrópica nacional estudou principalmente os extratos de plantas.

Entre os insumos farmacêuticos ativos mais estudados pela indústria farmacêutica transnacional e companhia biofarmacêutica transnacional nenhum deles está na relação nacional de medicamentos essenciais. Os medicamentos que compõem essa lista são aqueles em que a população brasileira deve ter amplo acesso, ou seja, são muito importantes na saúde pública. Em relação a universidade privada nacional e agência governamental internacional, 83% e 66,6% dos insumos farmacêuticos ativos mais estudados estão nessa lista nacional de medicamentos essenciais. Os centros brasileiros são convidados a participar de pesquisas patrocinadas por agências governamentais internacionais, no qual são investigados esquemas de antiretrovirais. Essa classe está presente na referida lista.

O desenvolvimento de novos medicamentos (inovação Radical) e novas indicações terapêuticas (inovação incremental) possui expressiva participação estrangeira. Essas inovações são estudadas em ensaios clínicos de cooperação estrangeira e também o registro desses medicamentos é concedido, em grande parte, às empresas transnacionais.

A insipiente capacidade do país em inovação na área de saúde, principalmente no desenvolvimento de novos medicamentos, cria uma dependência tecnológica em relação a outros países, pois é necessária a importação de insumos farmacêuticos e medicamentos inovadores para suprir as necessidades de saúde da população. Os possíveis aspectos relacionados como barreiras à inovação no país estão relacionados ao sistema de patente, investimento em pesquisa, cooperação entre universidade, governo e indústria e articulação da política industrial e inovação tecnológica às políticas públicas de saúde e sociais.

A capacidade de inovação está atrelada a diversos fatores, entre eles a alocação de recursos em áreas estratégicas, como a de pesquisa básica nas universidades e centros de pesquisa. A articulação entre as políticas industriais, de saúde e de pesquisa é fundamental para que o conhecimento científico produzido na academia seja a base para a pesquisa de novos medicamentos pelo setor público e

privado. O sistema de patentes influencia diretamente no desenvolvimento tecnológico. Dessa forma, o Estado precisa atuar de forma mais ativa em relação às formas abusivas de monopólio sobre produtos de saúde. O sistema de patentes precisa trabalhar de forma eficiente e em consonância com as políticas de saúde e estímulo à inovação.

Os medicamentos produzidos nacionalmente precisam ser competitivos em relação aos produtos estrangeiros no que diz respeito à demanda de compras de insumos farmacêuticos e medicamentos pelo Ministério da Saúde. O estabelecimento de prioridades de pesquisa em saúde e o investimento no desenvolvimento de inovações devem levar em consideração o perfil epidemiológico e as necessidades de saúde das regiões. O aumento da capacidade de inovação pode agregar valor aos produtos nacionais. O mais importante é que a inovação na área da saúde, além de melhorar a vida das pessoas, amplia o acesso da população a novas opções terapêuticas de ponta.

## **7 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Ainda são escassos os estudos sobre a condução de ensaios clínicos no Brasil. Os novos estudos devem abordar o mapeamento dos centros de pesquisa clínica no Brasil e sua infraestrutura para a realização de ensaios clínicos. Além disso, também é importante comparar a capacidade de pesquisa do Brasil com de outros países emergentes e dessa forma conhecer o que pode ser melhorado. A partir da caracterização desses centros de pesquisa será possível conhecer melhor a capacidade e as fragilidades do país nesse setor.

Os resultados da presente pesquisa poderão representar fonte de consulta para fundamentar a tomada de decisão na participação em ensaios clínicos no Brasil, a partir do conhecimento sobre doenças estudadas por Estado Brasileiro e insumos farmacêuticos estudados. Ainda, será a base para ações estratégicas pela área de regulação de ensaios clínicos da Anvisa em relação à melhoria dos processos de trabalho, análise crítica dos ensaios clínicos e planejamento de

inspeções em centros de pesquisa para verificação de Boas Práticas Clínicas. Além disso, contribui para melhor entendimento de um processo único de trabalho, que envolve a autorização de ensaio clínico no país e posteriormente o registro do medicamento.

As limitações do trabalho estão relacionadas aos diferentes períodos de coleta de dados entre os sistemas utilizados. De acordo com pesquisa feita na literatura, o método de escolha para a caracterização dos patrocinadores dos ensaios clínicos não havia sido utilizado em nenhum outro trabalho publicado. Ainda, as limitações em relação à qualidade dos dados das bases, devido aos dados incompletos, não confiáveis e não atualizados.

## 8 REFERÊNCIAS

- 1.Oliveira ARMM. Análise de Dossiês de Pesquisa Clínica na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. In: OLIVEIRA, Granville Garcia de (Org.). Ensaio Clínicos - Princípios e Prática: 1.ed. Brasília: ANVISA, 2006, Cap. 13, p. 197-216.
- 2.Guimarães, MCL. Construindo um Guia de inspeção em pesquisa clínica para o caso Brasileiro: Guia de Inspeção ao investigador clínico [Dissertação]. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2007.
- 3.Novaes MRCG, Lolas F, Quezada A. Ethics and Pharmacy. A Latin American Perspective. Monographs Bioethica Acta n ° 02. Program gives Bioethics PAHO/WHO, 2009 (1).
- 4.Karnikowski MGO, Silva KM, Salgado FXC, Novaes MRCG. Aspectos farmacoeconômicos das ações judiciais impetradas à Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Brasília Med 2012;49(3):170-179.
- 5.Novaes MRCG, Guilhem D, Lolas F. Ethical Conduct in Research Involving Human Beings In Brazil. Arch Med 2009; 23 (4):145-150 (2).

6. Mauricio GC. Latinoamerica en los ensayos clínicos internacionales: ¿Donde está la diferencia? ¿Son los pacientes, los médicos o el sistema? *Revista Argentina de Cardiologia* 2003; 71(1):6-15.
7. Ngyyen, Vu Pharm.D.; Sweet, Burgunda V. Pharm.D.; Macek, Thomas Pharm.D. Defining the phases of clinical trials. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2006; 63(8):710-711.
8. Berndt ER; Cockburn I; Thiers FA, "The Globalization of Clinical Trials for New Medicines into Emerging Economies: Where are They Going and Why?" UNU-MERIT Conference, Micro Evidence on Innovation in Developing Countries, Maastricht, the Netherlands (2007).
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Ministério da Saúde. [Acesso em 04/07/2013]. Disponível em:  
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/agencia/destaques/apr+agencia>.
10. Brasil. Lei Nº 6.360, de 23 de Setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Publicado no D.O.U. de 24.9.1976, pág. 12647.
11. Gava, CM; Bermudez, JAZ; Pepe, VEL; Reis, ALA. Novos medicamentos registrados no Brasil: podem ser considerados como avanço terapêutico? *Ciênc. saúde coletiva*, 2010; 15(3): 3403-12.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução RDC nº 136, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o REGISTRO de medicamento novo. *Diário Oficial da União* de 02 de junho de 2003.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução RDC nº 55 de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução RDC nº 26 de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. *Diário Oficial da União* de 14 de maio de 2014.

15. Nishioka, AS. Regulação da Pesquisa Clínica no Brasil: Passado, presente e futuro. *Prática Hospitalar* 2006;8(48):17-26.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada nº 39, de 5 junho de 2008. Aprova o REGULAMENTO PARA A REALIZAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA e dá outras providências.
17. Nova, PCR. O que muda na ética em pesquisa no Brasil. *Einstein* 2014;12(1): 7-10.
18. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 292 de 08 de Julho de 1999. Norma que diz respeito à área temática especial “pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior”.
19. Light DW; Lexchin JR. Pharmaceutical research and development: what do we get for all that money? *BMJ* 2012; 344:43-48.
20. Vieira VMM; Ohayon P. Inovação em fármacos e medicamentos: estado-da-arte no Brasil e políticas de P&D. *E & G. Economia e Gestão*. 2006; 6(13):1-23.
21. Quental CM; Filho SS. Ensaio clínicos em medicamentos: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2006; 9(4): 408-24.
22. Revista Canal. Publicação da Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais (ALANAC). ALANAC Comemora 25 anos. São Paulo: ALANAC, Ano I, nº 6, Setembro/Outubro/Novembro, 2008.
23. Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Diretoria de Pesquisa. Coordenação de Indústria. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Pesquisa industrial de inovação tecnológica. Rio de Janeiro, v. 22, n. 1, p. 1-264, 2003.
24. Quental CM; Filho SS. Ensaio clínicos em medicamentos: capacitação nacional para apoio à inovação farmacêutica. In: In: BUSS, Paulo Marchiori et.al. *Medicamentos no Brasil: Inovação & Acesso*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2008. p.129-141.
25. Magalhães, JC. *Direito Econômico Internacional*. 1ª. ed. Curitiba: Juruá, 2005. v. 01. 367 p.

## **ANEXOS**

**Anexo A** – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UnB).

**Anexo B** – Documento relativo a avaliação pela Comissão de Ética da Anvisa para solicitar uso de informação institucional em pesquisa



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Ensaios Clínicos aprovados no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no período de 2000 a 2012.

**Pesquisador:** Ricardo Eccard da Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 19747613.9.0000.0030

**Instituição Proponente:** Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 392.813

**Data da Relatoria:** 10/09/2013

#### **Apresentação do Projeto:**

Trata-se de projeto de mestrado em Ciências da Saúde supervisionado pelas pesquisadoras Angélica Amorim Amato e Maria Rita Carvalho Garbi Novaes.

Segundo o pesquisador: "A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autoriza a comercialização de medicamentos de qualidade, seguros e eficazes. Os ensaios clínicos são instrumentos utilizados para averiguar a segurança e eficácia dos medicamentos e demonstrar os efeitos da droga nos seres humanos. Considerando que a pesquisa de novos medicamentos é uma estratégia importante para o desenvolvimento científico e tecnológico da nação e o conhecimento da realidade da pesquisa clínica brasileira é relevante para a tomada de decisão na construção da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, o presente projeto de pesquisa se propõe a analisar o perfil dos ensaios clínicos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no período de 2000 a 2012. Os dados dos ensaios clínicos aprovados pela ANVISA serão obtidos a partir do Sistema de Controle de Pesquisas Clínicas - SCPC, onde estão cadastrados os ensaios clínicos aprovados pela ANVISA e que receberam o Comunicado Especial, que é o documento autorização de início da pesquisa. Além disso, serão obtidos os dados dos ensaios clínicos registrados na International Clinical Trials Registry Platform, no período de 2011 a

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.910-900

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3107-1947

**Fax:** (61)3307-3799

**E-mail:** cepfs@unb.br



Continuação do Parecer: 392.813

2012."

Trata-se portanto de estudo descritivo, retrospectivo e documental, não configurando pesquisa direta com seres humanos.

**Objetivo da Pesquisa:**

GERAL: Analisar o perfil de ensaios clínicos aprovados no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no período de 2000 a 2012.

ESPECÍFICOS:

1 - Analisar o grau de inovação tecnológica na área de medicamentos (sintéticos, biológicos e fitoterápicos) a partir das pesquisas desenvolvidas com inovação radical (Nova molécula no país ou Nova associação no País) e/ou inovação incremental (Nova Indicação Terapêutica) por tipo de pesquisa (nacional ou de cooperação estrangeira);

2 - Descrever as indicações farmacoterapêuticas estudadas com os medicamentos registrados (inovadores radicais e incrementais) por característica do medicamento (sintético, biológico e fitoterápico);

3 - Descrever as indicações aprovadas nas petições de inclusão de nova indicação farmacoterapêutica no país por tipo de registro (inovador radical ou incremental) e por tipo de medicamento (sintético, biológico e fitoterápico);

4 - Relacionar as indústrias farmacêuticas nacionais e multinacionais que registraram medicamentos inovadores radicais e incrementais por tipo de medicamento (sintético, biológico e fitoterápico);

5 - Descrever as classes terapêuticas dos medicamentos registrados por tipo de registro (inovador radical ou incremental) e por tipo de medicamento (sintético, biológico e fitoterápico);

6 - Descrever a origem declarada pelos patrocinadores dos ensaios clínicos dos estudos registrados na ANVISA, a saber: Universidade, Indústria farmacêutica, Agências Governamentais e outros;

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1947 **Fax:** (61)3307-3799 **E-mail:** cepfs@unb.br



Continuação do Parecer: 392.813

7 - Descrever o número de ensaios clínicos conduzidos por região ou estado brasileiro;

8 - Descrever as doenças (por CID) estudadas nos ensaios clínicos e, correlacioná-las a idade do sujeito da pesquisa, a sua região de origem e por tipo de estudo (nacional ou com cooperação estrangeira);

9 - Analisar as classes/grupos farmacológicos relativos aos ensaios clínicos em relação às classes/grupos dos medicamentos registrados na ANVISA;

10 - Descrever os ensaios clínicos registrados na International Clinical Trials Registry Platform e ICTRP, com relação às seguintes variáveis: fase, doença estudada, patrocinador, centros brasileiros envolvidos, população em estudo (gênero e faixa etária);

Categorizar os centros de pesquisa em (hospital público, privado, clínica, universidade e outros);

11 - Descrever as fases de desenvolvimento dos ensaios clínicos (I a IV) mais pesquisadas;

12 - Levantar os centros de pesquisa que realizaram pesquisas Fase I e identificar a classe terapêutica dos medicamentos estudados;

13 - Descrever a frequência de estudos envolvendo a participação de Organizações Representativas de Pesquisa Clínica;

14 - Descrever o número de ensaios clínicos envolvendo populações menores de 12 anos, entre 12 e 65 anos e maiores de 65 anos e os respectivos CID's.

15 - Descrever se os hospitais de ensino que compõem a Rede Nacional de Pesquisa Clínica são centros participantes nas pesquisas clínicas nacionais e de cooperação estrangeira.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não há envolvimento direto de voluntários de pesquisa.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Ressalva-se a necessidade de garantir sigilo de dados sensíveis, se necessário for.

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.910-900

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3107-1947

**Fax:** (61)3307-3799

**E-mail:** cepfs@unb.br



Continuação do Parecer: 392.813

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Forma apresentados todos os documentos exigidos pelo CEP-FS.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Por não tratar-se de pesquisa com seres humanos, dou parecer pela retirada do projeto.

**Situação do Parecer:**

Retirado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

BRASILIA, 12 de Setembro de 2013

---

**Assinador por:**  
**Natan Monsores de Sá**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1947 **Fax:** (61)3307-3799 **E-mail:** cepfs@unb.br

**SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES PARA FINS DE TRABALHOS ACADÊMICOS E DE PESQUISA**

**TODOS os campos devem ser preenchidos e digitados**

<b>Nome:</b> Ricardo Eccard da Silva	<b>Matrícula SIAPE:</b> 1492899
<b>Unidade:</b> COPEM/GESEF/GGMED	<b>Ramal:</b> 5631
<b>Instituição de Ensino:</b> Universidade de Brasília - UnB	
<b>Curso:</b> Mestrado em Ciências da Saúde	<b>Turma:</b>
<b>Título da pesquisa:</b> Perfil de Ensaios Clínicos com Medicamentos e aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária no período de 2009 a 2012.	
<p><b>Objetivo da Pesquisa:</b> <b>GERAL:</b></p> <p>Traçar o perfil de ensaios clínicos com medicamentos e aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no ano de 2009 a 2012.</p> <p><b>ESPECÍFICOS:</b></p> <p>Identificar e discutir o grau de inovação tecnológica em medicamentos (sintéticos, biológicos e fitoterápicos) a partir do levantamento das pesquisas clínicas de inovação radical (Nova molécula no país ou Nova associação no País) e/ou inovação incremental (Nova Indicação Terapêutica) por tipo de pesquisa (nacional ou de cooperação estrangeira);</p> <p>Categorizar os Patrocinadores dos ensaios clínicos em Universidade, Indústria farmacêutica, Agências Governamentais e outros);</p> <p>Levantar as regiões brasileiras onde se concentram os ensaios clínicos;</p> <p>Mapear quais são as doenças (por CID) mais estudadas por região brasileira e por tipo de estudo (nacional ou de cooperação estrangeira);</p> <p>Comparar as classes terapêuticas mais estudadas nos ensaios clínicos em relação às classes terapêuticas mais registradas na ANVISA;</p> <p>Levantar os centros brasileiros que mais participam de ensaios clínicos globais, ou seja, de cooperação estrangeira;</p> <p>Categorizar os centros de pesquisa em (hospital público, privado, clínica, universidade e outros);</p> <p>Identificar a porcentagem dos estudos por fase de desenvolvimento clínico (I, II ou III);</p> <p>Levantar os centros de pesquisa que realizam pesquisas Fase I e identificar a classe</p>	



terapêutica dos medicamentos estudados;

Identificar por ano a porcentagem de estudos envolvendo a participação de Organizações Representativas de Pesquisa Clínica;

Identificar a porcentagem de estudos envolvendo populações menores de 12 anos e maiores de 65 anos e os respectivos CID's.

Verificar se os hospitais de ensino que compõem a Rede Nacional de Pesquisa Clínica são centros participantes nas pesquisas clínicas nacionais e de cooperação estrangeira;

**Área a ser visitada ou servidor (a) a ser entrevistado (a):**

Os dados serão coletados na COPEM. O projeto de pesquisa não prevê nenhuma entrevista.

**Tipo de informação desejada (especificar):**

Para a obtenção dos dados será utilizado o Sistema de Controle de Pesquisas Clínicas – SCPC da ANVISA. Nesse sistema estão cadastrados os ensaios clínicos aprovados pela ANVISA e que receberam o Comunicado Especial, que é o documento autorização de início da pesquisa. Serão selecionados os ensaios clínicos com medicamentos e aprovados entre os anos de 2009 a 2012. Os ensaios clínicos avaliando produtos para a saúde serão excluídos da seleção. Apenas serão selecionados os estudos vinculados a processos de anuência em Pesquisa Clínica com medicamentos e serão excluídos os estudos notificados. Além do SCPC, será utilizado o Sistema Datavisa e o Sistema de Controle de Pesquisas Clínicas antigo, que foi utilizado até o ano 2008.

No sistema SCPC a pesquisa será feita da seguinte forma:

Acessar “Consultas” > selecionar o período de busca (01/01/2009 a 31/12/2012)

Passos para categorização dos Patrocinadores > acessar “Razão social do Patrocinador” > identificar a porcentagem de Indústrias Farmacêuticas, Universidades, Laboratórios Oficiais, Agências Governamentais e outros; Caso a razão social seja de uma ORPC, acessar o Parecer do estudo no Datavisa e verificar se existe informação sobre o Patrocinador. Se não existir, solicitar processo de anuência na Unidade de Documentação na ANVISA para identificar o Patrocinador.

Passos para levantar as regiões brasileiras dos centros de pesquisa > acessar “Instituição de Pesquisa” > Copiar número de CNES > Acessar site <http://cnes.datasus.gov.br/> > informar número de CNES em “Consultas-Estabelecimento” > Verificar UF do centro de pesquisa > Categorizar os centros de pesquisa em (hospital público, privado, clínica, universidade e outros) > No site do CNES clicar no nome da instituição > identificar o campo “Natureza da organização” > identificar

se a instituição é pública ou privada.

Passos para verificar se os centros da RNPC são participantes > acessar “Instituição de Pesquisa” > verificar se há centros da Rede.

Passos para levantar as doenças mais estudadas por regiões brasileiras > acessar “Classe Terapêutica” > selecionar as cinco doenças mais prevalentes > identificar para cada doença os nomes dos centros > Instituições de pesquisa > identificar CNES > UF

Passos para levantar as pesquisas nacionais e de cooperação estrangeira > acessar “Tipo de estudo” > identificar a porcentagem do tipo de estudo > identificar os três centros mais participantes das pesquisas de cooperação estrangeira > identificar os três CID’s mais prevalentes de cada um dos tipos de pesquisa.

Passos para levantar os estudos por fase de desenvolvimento clínico (I, II ou III) > acessar “Fase de pesquisa” > identificar a porcentagem de cada fase > Nos estudos de fase identificar os centros de pesquisa e respectivas regiões.

Passos para identificar a porcentagem por ano dos ensaios clínicos com a participação de ORPC > inserir o período do ano > acessar “Assuntos de Anuência” > selecionar os estudos submetidos com o assunto de petição “Anuência em pesquisa clínica – medicamentos – ORPC.

Passos para identificação da porcentagem de estudos envolvendo populações menores de 12 anos e maiores de 65 anos e os respectivos CID’s > acessar “Estudos com utilização de populações especiais” > identificar a porcentagem de cada tipo > identificar os CID’s de cada tipo de estudo.

Para a classificação em relação à inovação radical ou incremental serão selecionados os registros de medicamentos submetidos no período de 01/01/2009 a 31/12/2012, ou seja, se partirá dos registros (medicamento novo, nova associação e nova indicação terapêutica) e depois se verificará se houve estudos que subsidiaram determinado registro de medicamento. Não se partiram das informações dos ensaios clínicos nesse período, pois a submissão dos resultados de estudos para o registro dos medicamentos possui um tempo indeterminado e pode levar anos, o que poderia excluir muitos dados de estudos clínicos que ocorreram, mas que não houve a solicitação de registro na ANVISA. Passos para classificação da pesquisa em inovação radical > acessar Datavisa > Relatórios > documentos > Processos e Petições Cadastrados, Migrados ou Protocolados na UNIAP > inserir data de entrada na ANVISA (01/01/2009 a 31/12/2012) > selecionar os assuntos de petição “1458”, “175”, “1460”, “1528” e “1697” equivalentes a medicamentos sintéticos, biológicos e fitoterápicos > Avançar a busca > Identificar o nome do produto > Inserir o nome do medicamento em “Consulta de produto” > Identificar no Parecer Técnico o nome do princípio ativo (PA) > inserir o nome do PA em “Consulta de produto” > Verificar se há solicitação de anuência em pesquisa

clínica no Datavisa e verificar no SCPC se há ensaio clínico com o respectivo produto > Se houver em pelo menos um sistema, enquadrar a pesquisa em inovação radical (nova molécula no país ou nova associação). Caso não seja identificado o nome do princípio ativo, verificar no bulário eletrônico da ANVISA. Caso não for identificado, solicitar o processo de registro na Unidade de Documentação da ANVISA. Para a classificação em pesquisa de inovação incremental (pesquisa de nova indicação no país), seguir os mesmos passos anteriores, mas com a utilização dos assuntos de petição “1449”, “1644”, “1803” e “1615”. As classes terapêuticas dos medicamentos registrados deverão ser compiladas para comparação com as classes terapêuticas mais estudadas nos ensaios clínicos. A análise dos dados será estratificada de acordo com o status da análise: publicado, deferimento, indeferimento, em exigência e arquivado a pedido.

Os dados serão compilados numa planilha de trabalho no Excel.

Em relação à classificação da pesquisa em inovação radical e/ou inovação incremental (nova indicação terapêutica), os dados serão compilados na planilha de trabalho no Excel utilizando a codificação 1 = “sim” e 0 = “não”.

Declaro que, de acordo com os termos das Resoluções CE Anvisa RE nº 3 e nº 4, datadas de 02/10/2009, publicadas no Boletim de Serviço nº 47, de 05/10/2009, todas as opiniões e o tratamento dado as informações são de minha inteira responsabilidade, como autor do trabalho acadêmico ora em curso.

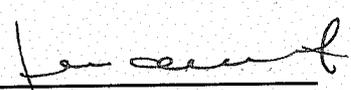
Brasília, 17 de abril de 2013.

Ricardo Eccard da Silva  
SIAPE 1492899

  
Assinatura do Servidor

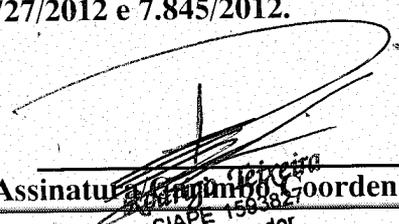
De acordo. Concordo em ceder as informações solicitadas, pois não colocam em risco a segurança institucional.

Antonio Cesar Silva Mallet  
SIAPE 1124171  
Gerente-Geral  
GGMED/ANVISA

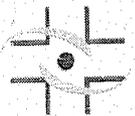
  
Assinatura/Carimbo Gerente-Geral

Antonio Cesar Silva Mallet  
SIAPE 1124171  
Gerente-Geral  
GGMED/ANVISA

A CSEGI não se opõe desde que dados sigilosos e da intimidade das pessoas, físicas e jurídicas, sejam resguardados e haja observância à legislação vigente, em especial, Leis 9.279/1996 e 12.527/2011, e Decretos 7.727/2012 e 7.845/2012.

  
Assinatura/Carimbo Coordenador /CSEGI

SIAPE 158382  
Coordenador  
CSEGI/ANVISA



Declaramos que o servidor cumpriu com os trâmites de análise estabelecidos pela Comissão de Ética da Anvisa para solicitar o uso de informação institucional em pesquisa.

Juliana Borges Pires  
CPF: 148.065.4

Assinatura/Carimbo CDRHU/GGRHU

DATAVISA

Expediente nº: 0245598/13.4	Recebido por (Assinatura/Carimbo)  RECEBIDO 27 ABR 2013
Data: 19,04,2013	Data: / / Apoio Administrativo