

FERNANDA ROCHA BARBOSA

**Estudo comparativo dos aspectos regulatórios
nacionais e internacionais aplicados a
protocolos de pesquisa clínica**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção de título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Gastroenterologia Clínica
Orientadora: Profa. Dra. Suzane Kioko Ono-Nita

São Paulo
2009

DEDICATÓRIA

*A meus familiares e, em especial, a meus pais **Jair** e **Helena**, pelo incentivo, paciência, amizade, confiança, amor, exemplos de vida e conduta!*

AGRADECIMENTOS

A todas as pessoas que, de alguma forma direta ou indiretamente, contribuíram para a execução deste trabalho, apoiando-me nos momentos difíceis, incentivando-me a seguir em frente e comemorando minhas conquistas e momentos de alegria.

Em especial, a meu Pai Jair Barbosa e a minha Mãe Helena Aparecida Rocha Barbosa, pela paciência e compreensão, constantes durante toda a elaboração deste trabalho, pelos ensinamentos diários, amizade, incentivo, apoio e confiança sempre presentes em todos os momentos de minha vida.

A Thiago de Oliveira Novais, por ser um excelente ouvinte e conselheiro e pela paciência, força e dedicação demonstrada nos últimos 2 anos.

À Profa. Dra. Suzane Kioko Ono-Nita, pela orientação, oportunidade de constante aprendizado e, por ter iluminado novos caminhos, estimulando meu desenvolvimento profissional.

Ao Dr. Marcelo Eidi Nita, pela ajuda e orientação na elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Flair José Carrilho, por ser um profissional exemplar, excelente mentor e chefe. Seu profissionalismo e comprometimento com o Departamento são de minha profunda admiração.

Ao Dr. José Alaor de Figueiredo, por contribuir para meu amadurecimento profissional, oferecendo-me oportunidades de atuar em situações não vivenciadas anteriormente.

Ao Prof. Dr. Eduardo Massad e equipe da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), por permitir que eu observasse as atividades realizadas, auxiliando-me na elaboração desta dissertação.

A Sonia Mansoldo Dainesi pelo estímulo em meu crescimento profissional.

Ao Núcleo de Apoio a Pesquisa Clínica (NAPesq), pelo auxílio no financiamento de cursos que contribuíram para minha formação e elaboração deste projeto, além das demonstrações de confiança em meu potencial, por intermédio de convites para participação e realização de atividades.

A equipe do Centro de Pesquisas Clínicas ICHC, pela convivência e apoio durante todos estes anos.

A Alves de Queiroz Family Fund for Research e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo auxílio financeiro.

***“A mente que se abre a uma nova
ideia jamais voltará ao seu tamanho
original”***

Autor: Albert Einstein

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento da publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéra Vilhena, 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

Lista de Figuras	
Lista de Tabelas e Quadro	
Lista de Siglas e Abreviatura	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Pesquisa Clínica.....	14
1.2 Farmacogenômica.....	22
1.3 Eventos Adversos.....	26
2 IMPORTÂNCIA DA PESQUISA.....	30
3 OBJETIVOS.....	34
3.1 Objetivo Principal.....	35
3.2 Objetivos Secundários.....	35
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	36
5 RESULTADOS.....	44
5.1 Revisão Sistemática.....	45
5.2 Autoridades Regulatórias.....	48
5.2.1 Brasil.....	50
5.2.1.1 Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).....	50
5.2.1.2 Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).....	56
5.2.1.3 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).....	59
5.2.2 Estados Unidos da América.....	63
5.2.2.1 <i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	65
5.2.2.2 <i>Institutional Review Board (IRB)</i>	71
5.2.3 União Europeia.....	73
5.2.3.1 Autoridades Regulatórias Competentes (locais).....	75
5.2.3.2 <i>Independent Ethics Committees (IECs)/ Institutional Review Boards (IRBs)</i>	77
5.2.3.3 <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)</i>	78
5.2.4 Japão.....	84

5.2.4.1 <i>Pharmaceutical and Medical Device Agency (PMDA)</i>	86
5.2.4.2 <i>Ministry of Health and Labour Welfare (MHLW)</i>	88
5.2.4.3 <i>Ethics Committees (ECs)</i>	88
5.2.5 Canadá	90
5.2.5.1 <i>Health Products and Food Branch (HPFB)</i>	90
5.2.5.2 <i>Researchs Ethics Board (REB)</i>	94
5.3 Pesquisa de Campo	98
5.4 Regulamentação.....	103
6 DISCUSSÃO.....	105
7 CONSIDERAÇÕES	136
8 CONCLUSÕES.....	140
9 ANEXOS	144
Anexo A - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq)	145
Anexo B - Regulamentações em Pesquisa Clínica no Brasil.....	146
Anexo C - Regulamentações em Pesquisa Clínica nos Estados Unidos da América.....	150
Anexo D - Regulamentações em Pesquisa Clínica na União Europeia	160
Anexo E - Regulamentações em Pesquisa Clínica no Japão.....	168
Anexo F - Regulamentações em Pesquisa Clínica no Canadá.....	173
Anexo G - Modelo de formulário de orientação para submissão de projetos de Pesquisa Clínica	176
10 REFERÊNCIAS	177

LISTAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Duração média de Estudos Clínicos.....	19
Figura 2 -	Relato de Eventos Adversos	27
Figura 3 -	Estudos Clínicos no mundo.....	41
Figura 4 -	Fluxograma de artigos consultados PubMed	45
Figura 5 -	Fluxograma de artigos consultados EMBASE	46
Figura 6 -	Fluxograma de artigos consultados na Biblioteca Virtual em Saúde	47
Figura 7 -	Sistema CEP – CONEP	55
Figura 8 -	Desenvolvimento de uma nova droga	64
Figura 9 -	Processo de revisão do <i>Investigational New Drug (IND)</i>	70
Figura 10 -	Tempo de aprovação em países da União Europeia.....	75
Figura 11 -	<i>The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</i>	85
Figura 12 -	Submissão de protocolos clínicos	93
Figura 13 -	Líderes do mercado farmacêutico mundial.....	116

LISTA DE TABELAS E QUADRO

Tabela 1 -	Principais características das Autoridades Regulatórias do Brasil - 2009	63
Tabela 2 -	Principais características das Autoridades Regulatórias dos Estados Unidos da América – 2009.....	73
Tabela 3 -	Países participantes (Clinical Trials Directive 2001/20/EC) – 2005	77
Tabela 4 -	Principais características das Autoridades Regulatórias da União Europeia – 2009.....	83
Tabela 5 -	Principais características das Autoridades Regulatórias do Japão – 2009.....	89
Tabela 6 -	Principais características das Autoridades Regulatórias do Canadá - 2009.....	95
Tabela 7 -	Autoridades Regulatórias atuantes nos países selecionados - 2009	97
Tabela 8 -	Principais diferenças na atuação das Autoridades Regulatórias estudadas nos diferentes países - 2009.....	97
Quadro 1 -	Tempo de aprovação de Estudos Clínicos nos diferentes países da União Europeia	76

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURA

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AND	Ácido Desoxirribonucléico
BGTD	<i>Biologics and Genetic Therapies Directorate</i>
BPC	Boas Práticas Clínicas
BR	Brasil
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CA	Canadá
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CDER	<i>Center for Drug Evaluation and Research</i>
CE	Comunicado Especial
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CIOMS	<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
COPEM	Coordenação de Pesquisa e Ensaio Clínicos
CPMP	<i>Committee for Proprietary Medicinal Products</i>
CTA	<i>Clinical Trial Application</i>
CTN	<i>Clinical Trial Notification</i>
CVMP	<i>Committee for Medicinal Products for Veterinary Use</i>
DHHS	<i>Department of Health and Human Sciences</i>
EA	Eventos Adversos
EAS	Eventos Adversos Sérios
EC	<i>Ethics Committees</i>
EEC	<i>European Economic Community</i>
EMA	<i>European Agency for Evaluation of Medicinal Products</i>
EUA	Estados Unidos da América
EUdraCT	European Clinical Trials Database
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
GEPEC	Gerência de Medicamentos Novos Pesquisas e Ensaio Clínicos
GGMED	Gerência Geral de Medicamentos e Ensaio Clínicos
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HHS	Health and Human Services

<i>HMPC</i>	<i>Committee for Herbal Medicinal Products</i>
<i>HPFB</i>	<i>Health Products and Food Branch</i>
<i>ICH</i>	<i>International Conference on Harmonization</i>
<i>IECs</i>	<i>Independent Ethics Committees</i>
<i>IND</i>	<i>Investigational New Drug</i>
<i>IRBs</i>	<i>Institutional Review Boards</i>
<i>JAAME</i>	<i>Japan Association for the Advancement of Medical Equipment</i>
<i>JP</i>	<i>Japão</i>
<i>MMA</i>	<i>Marketing Authorization Application</i>
<i>MS</i>	<i>Ministério da Saúde</i>
<i>NDA</i>	<i>New Drug Application</i>
<i>NOL</i>	<i>No Objection Letter</i>
<i>NSL</i>	<i>Not Satisfactory Letter</i>
<i>OPSR</i>	<i>Organization for Pharmaceutical Safety and Research</i>
<i>RDC</i>	<i>Resolução do Conselho Deliberativo</i>
<i>PAL</i>	<i>Pharmaceutical Affairs Law</i>
<i>PMDA</i>	<i>Pharmaceutical and Medical Devices Agency</i>
<i>PMDEC</i>	<i>Pharmaceutical and Medical Devices Evaluation Center</i>
<i>POP</i>	<i>Procedimentos Operacionais Padrão</i>
<i>QWP</i>	<i>Quality Working Party</i>
<i>REB</i>	<i>Researchs Ethics Board</i>
<i>ROI</i>	<i>Request of Information</i>
<i>SISNEP</i>	<i>Sistema Nacional de Informações sobre Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos</i>
<i>TCLE</i>	<i>Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</i>
<i>TPD</i>	<i>Therapeutic Product Directorate</i>
<i>UE</i>	<i>União Europeia</i>
<i>UNIAP</i>	<i>Unidade de Atendimento e Protocolo</i>
<i>MHLW</i>	<i>Ministry of Health and Human Welfare</i>
<i>WHO</i>	<i>World and Health Organization</i>
<i>nº</i>	<i>número</i>

RESUMO

Barbosa FR. *Estudo Comparativo dos aspectos regulatórios nacionais e internacionais aplicados a protocolos de Pesquisa Clínica* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 194p.

O constante crescimento mundial da Pesquisa Clínica no desenvolvimento de novas drogas foi responsável pelo aumento do interesse em traçar as atividades desenvolvidas pelas Autoridades Regulatórias. Os dados foram obtidos através de revisão bibliográfica sistemática, destacando o tempo de aprovação dos protocolos clínicos e as normatizações vigentes: no Brasil, Estados Unidos da América, União Europeia, Canadá e Japão. Além disso, observou-se a atuação de profissionais experientes na realização de atividades no Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Com isso, foi possível identificar as diferenças significantes em relação à legislação e ao sistema regulatório dos países em questão. Deficiências no sistema regulatório brasileiro responsáveis pela demora no tempo de aprovação foram constatadas. Com a identificação destes fatores, foram elaboradas sugestões relacionadas à qualificação dos profissionais atuantes, organização das atividades desempenhadas pelas Autoridades Regulatórias e possíveis alterações administrativas. A diferente atuação das autoridades analisadas pode servir como fonte de aprimoramento do sistema regulatório nacional e, conseqüentemente, aprimorar o processo para aprovação e realização de protocolos clínicos com medicamentos testados no Brasil.

Descritores: 1.Pesquisa Clínica 2.Ensaio Clínico 3.Processo de Aprovação de Protocolos Clínicos 4.Desenvolvimento de Novas Drogas.

SUMMARY

Barbosa FR. *Comparative study of the national and international regulatory aspects applied to clinical trials protocols*. [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. 194p.

The world-wide Clinical Research for new drug development growth was responsible for the increase of interest in following the regulatory authorities' activities. Data were collected through a systematic literature review. The main facts observed were clinical protocols time approval and guidelines in Brazil, United States of America, European Union, Canada and Japan. In addition, it was observed the activities realized by experienced professionals of the IRB of the University of São Paulo School of Medicine. Significant legislation and regulatory system differences between the countries were identified. Some deficiencies at Brazilian regulatory system, suggestions regarding the acting professional's qualification, organization of the regulatory authorities' activities and possible administrative changes were discussed. The different performance of the regulatory authorities can serve as a source to upgrade the national regulatory system and consequently lead to improvements in process of approval and realization of clinical protocol with drugs tested in Brazil.

Descriptors: 1.Clinical Research 2.Clinical Trial 3.Clinical Protocols Approval Process 4.New Drug Development.