

Ensaio clínico no Brasil: competitividade internacional e desafios

Renata de Pinho Gomes
Vitor Paiva Pimentel
André Borges Landim
João Paulo Pieroni*

Resumo

A capacidade de desenvolvimento de medicamentos inovadores está intrinsecamente ligada às competências para realização de ensaios clínicos. Tendo em vista o recente processo de internacionalização e terceirização de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) da indústria farmacêutica, a escolha pelo local de sua execução envolve considerações sobre custo, recrutamento de pacientes, infraestrutura e ambiente ético-regulatório. Embora o Brasil tenha obtido crescimento significativo nos últimos anos, os principais países emergentes avançam de forma mais rápida. O atual movimento

* Respectivamente, engenheira, economista, engenheiro e gerente setorial do Departamento de Produtos Intermediários Químicos e Farmacêuticos da Área Industrial do BNDES. Os autores agradecem a relevante contribuição dos entrevistados nas instituições visitadas e os comentários de Pedro Palmeira Filho, Tânia Tinoco e Filipe Lage. Agradecimento especial a Mario Jorge Fernandes pela compilação de dados e revisão do texto. Eventuais erros remanescentes são de responsabilidade exclusiva dos autores.

de ampliação dos investimentos em P&D no país, nesse contexto, constitui uma oportunidade para fixar competências e adensar a cadeia de P&D em saúde. Este trabalho tem como objetivo apresentar o panorama do mercado mundial de ensaios clínicos e avaliar a competitividade brasileira nesse segmento, a fim de identificar possíveis ações para seu desenvolvimento.

Introdução

O processo de P&D de novos medicamentos compreende desde etapas de pesquisa básica até seu registro para comercialização. Os ensaios clínicos, etapa mais cara e demorada do processo de desenvolvimento, consistem na investigação sobre os efeitos da administração de um novo produto em grupos de seres humanos, tendo como objetivo comprovar sua segurança, sua eficácia, avaliar a dose recomendada e verificar a ocorrência de efeitos adversos. A capacidade de desenvolvimento de novos medicamentos está, dessa forma, diretamente relacionada às competências para realização desses testes, o que levava à integração vertical do processo de inovação nas empresas farmacêuticas ao longo do século XX.

A crescente pressão de custos sobre a indústria farmacêutica mundial, no entanto, tem levado as empresas a revisarem seu modelo de P&D, adotando estratégias de internacionalização e terceirização de algumas etapas, em especial a condução de testes pré-clínicos e clínicos, por meio de empresas especializadas chamadas de organizações de pesquisa contratada (Contract Research Organizations – CROs). Em função de sua natureza, intensiva em pessoas e dependente da oferta de voluntários, da estrutura hospitalar e das exigências regulatórias, os testes clínicos, principalmente de empresas multinacionais, são realizados, em geral, em centros de vários países. Dessa forma, criou-se um mercado internacional, bastante competitivo, para atração e execução de testes clínicos, particularmente em países em desenvolvimento, como o Brasil. O aumento do número de medicamentos biotecnológicos em desenvolvimento, para os quais os testes clínicos são ainda mais complexos e caros, vem impulsionando esse movimento e tornou crescente a relevância do entendimento de questões ligadas à regulação e à capacitação.

Diversos fatores determinam a competitividade dos ensaios clínicos de um país, como custo, recrutamento de pacientes, infraestrutura e ambiente ético-regulatório. O Brasil obteve crescimento expressivo nos últimos anos, acima de dois dígitos, embora os principais países emergentes tenham

avançado de forma mais rápida. Os testes realizados no país, no entanto, concentram-se em fases de menor densidade tecnológica.

Com base nessas perspectivas, o objetivo deste trabalho é apresentar um panorama do mercado mundial de testes clínicos, bem como da estrutura existente no Brasil, a fim de avaliar sua competitividade e identificar possíveis ações para seu desenvolvimento. O atual contexto de busca pela ampliação dos investimentos em P&D no país, sobretudo em medicamentos biológicos pelas empresas nacionais, constitui uma oportunidade para fixar essas competências e adensar a cadeia de P&D de saúde.

Como base para a discussão, a equipe do BNDES realizou entrevistas com os principais atores envolvidos no mercado de testes clínicos no Brasil – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), hospitais públicos e privados, além de empresas farmacêuticas e CROs nacionais e multinacionais – e empreendeu uma breve revisão bibliográfica sobre as principais questões tecnológicas e de mercado existentes no segmento.

O texto encontra-se assim dividido: depois desta introdução, são apresentados o processo de P&D farmacêutico e as pressões sofridas recentemente pela indústria, que tem intensificado o movimento de reorganização de P&D nos últimos anos. A terceira seção trata do mercado e de aspectos éticos e regulatórios internacionais de estudos clínicos. A quarta seção, por sua vez, apresenta os principais aspectos técnicos dos ensaios clínicos. A quinta seção aborda o mercado brasileiro, fazendo uma análise das principais vantagens e oportunidades do país. Por fim, são apresentadas as considerações finais e as sugestões de políticas públicas e de atuação do BNDES.

O processo de P&D farmacêutico

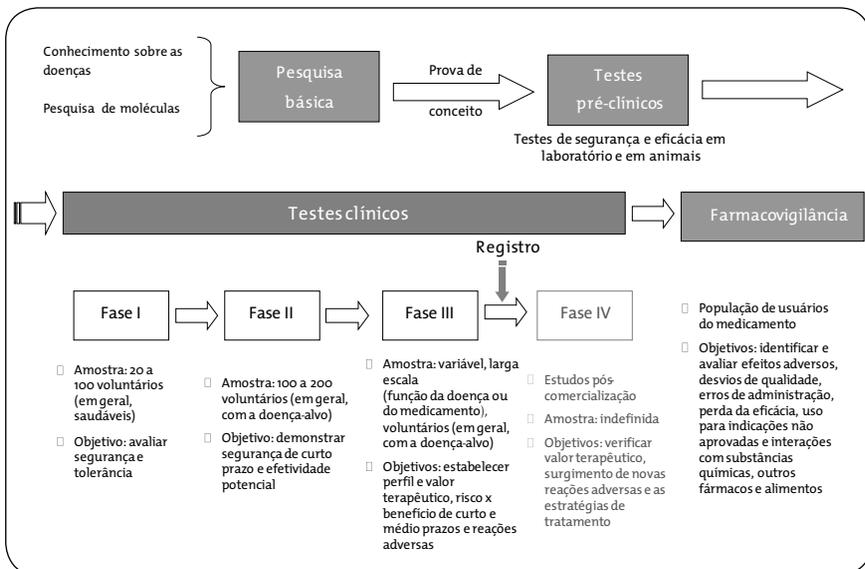
O processo de P&D de um medicamento é um dos processos mais exigentes, custosos e longos entre todos os setores da economia. Para o lançamento de um único produto novo, pode-se levar mais de dez anos, com investimentos superiores a US\$ 1 bilhão¹ [PhRMA (2012)]. As estimativas do investimento privado mundial em P&D farmacêutica, focado nas etapas mais avançadas do desenvolvimento, variam de US\$ 48 bilhões a US\$ 100

¹ Há grande controvérsia quanto à metodologia dessas estimativas, preparadas pela associação norte-americana da indústria farmacêutica; ver, por exemplo, MSF (2001) e Berndt Gottschalk e Strobeck (2005).

bilhões para o ano de 2010 [PhRMA (2012)] e Frost e Sullivan (2010)]. Já a pesquisa básica é, em grande parte, financiada com recursos estatais: o orçamento para pesquisa em saúde, somente nos Estados Unidos, por meio do National Institutes of Health (NIH), foi superior a US\$ 30 bilhões em 2011.

O processo de P&D farmacêutico pode ser dividido em pesquisa básica, testes pré-clínicos, testes clínicos e farmacovigilância, conforme a Figura 1. Cada etapa tem uma dinâmica própria, com especificidades e competências diferentes entre si. Estima-se que, de cada cem mil novos compostos descobertos, apenas 250 são submetidos aos ensaios pré-clínicos. Destes, apenas cinco entram em ensaios clínicos e, no fim, apenas um chega ao mercado.

Figura 1 | Fases do processo de P&D



Fonte: Elaboração própria.

A pesquisa básica em medicamentos inclui todas as atividades necessárias para a identificação e a validação do alvo terapêutico e das moléculas candidatas. Os testes pré-clínicos, realizados em laboratório (*in vitro*) ou em animais (*in vivo*), buscam determinar se a molécula é segura e eficaz o suficiente para iniciar os testes em humanos.

Os testes clínicos, por sua vez, têm como objetivo obter evidências quanto à segurança e à eficácia do uso do produto por seres humanos, sendo divi-

didados em três etapas básicas. O custo total e o tempo necessário são crescentes a cada etapa, principalmente em função da ampliação do tamanho da amostra de voluntários. Entretanto, as etapas iniciais envolvem maior desafio tecnológico, com destaque para as fases I e II, quando se definem a dose do novo medicamento e a eficácia de sua ação. Depois do registro do novo produto e do início da comercialização, pode ser exigida, a critério da agência reguladora, uma quarta fase de testes.²

Mesmo depois do registro, o uso de medicamentos é acompanhado de forma permanente pela agência reguladora, principalmente para a documentação de efeitos adversos, atividade denominada farmacovigilância.

Reorganização do processo de P&D

Ao longo do século XX, o processo de inovação era, em grande medida, verticalmente integrado: cada empresa conduzia o processo de P&D em todas ou na maioria de suas etapas. Essa estrutura foi reproduzida na indústria farmacêutica. As grandes empresas do setor detinham competências internas para a prospecção de moléculas, validação dos alvos terapêuticos, laboratórios próprios para a execução de testes pré-clínicos e equipes internas especializadas para desenhar e acompanhar a execução de protocolos clínicos. Já havia, entretanto, um embrião de relacionamento externo, principalmente com universidades, para a pesquisa básica, e com os hospitais onde eram executados os testes clínicos.

Tal configuração começou a ser alterada nos anos 1980, com o surgimento da biotecnologia moderna fora dos centros de P&D das grandes empresas farmacêuticas, mais especificamente em universidades e empresas de base tecnológica nos Estados Unidos. No entanto, como não tinham a estrutura necessária para desenvolver e testar suas moléculas inovadoras, as empresas de biotecnologia encontraram na terceirização das atividades de P&D um atalho para continuar seus projetos.

Com sua posição desafiada, as empresas farmacêuticas estabeleceram adotaram duas estratégias: aquisições e parcerias com as empresas de biotecnologia. Tais interações acabaram por iniciar um movimento maior de reorganização na gestão de P&D no setor farmacêutico, em

² Os aspectos técnicos dos testes (ou ensaios) clínicos, objeto deste trabalho, serão detalhados em seção posterior.

que as grandes empresas passaram a atuar também como gestoras de contratos com outras empresas especializadas em etapas específicas do processo – empresas de biotecnologia, CROs e Contract Manufacturing Organizations (CMOs) –, em um modelo que se aproxima do conceito de inovação aberta³ [Radaelli (2008)].

Ressalta-se que, pela importância de P&D como principal fator de competitividade da indústria, as empresas farmacêuticas preservaram algumas estruturas-chave e competências internas para o desenvolvimento de novos medicamentos, embora a maior flexibilidade dos contratos e o acesso a competências externas indiquem que a reorganização de P&D será uma tendência duradoura.

Mais recentemente, esse processo foi reforçado como estratégia para enfrentar a queda da produtividade de P&D farmacêutica, expressa no hiato entre o crescimento dos investimentos em P&D, que dobraram na década de 2000, e a redução pela metade do número de novos produtos lançados no mercado no mesmo período,⁴ conforme analisam Reis, Landim e Pieroni (2011).

A redução de produtividade é, basicamente, consequência de pressões técnicas, regulatórias e financeiras que a indústria vem enfrentando nos últimos anos (Figura 2). Em primeiro lugar, a busca por tratamento para doenças mais complexas, multissintomáticas e multifatoriais requer avaliações clínicas mais longas e em grupos maiores de pacientes. Ainda, o número de moléculas sendo testadas também cresceu de forma acelerada, com reflexos no número de testes clínicos em andamento no mundo, o que ampliou significativamente o trabalho necessário de gestão de portfólios de produtos, além de gerar projetos concorrentes para o mesmo tratamento [FDA (2004); GBI Research (2011)].

Segundo, as agências reguladoras vêm se tornando cada vez mais exigentes,⁵ principalmente depois do cancelamento do registro de produtos importantes por efeitos adversos não identificados na etapa clínica, como o Vioxx, em 2004, o Prexige e o Arcoxia, em 2008. Nos últimos quarenta

³ Modelo que sustenta um processo de inovação permeável, e não verticalmente integrado: os projetos podem entrar e sair da empresa em diferentes graus de amadurecimento, por meio de parcerias, licenciamentos de patentes, aquisições e *joint ventures*, de forma a ampliar a utilização dos conhecimentos internos e alavancar os mercados de atuação [Chesbrough (2003)].

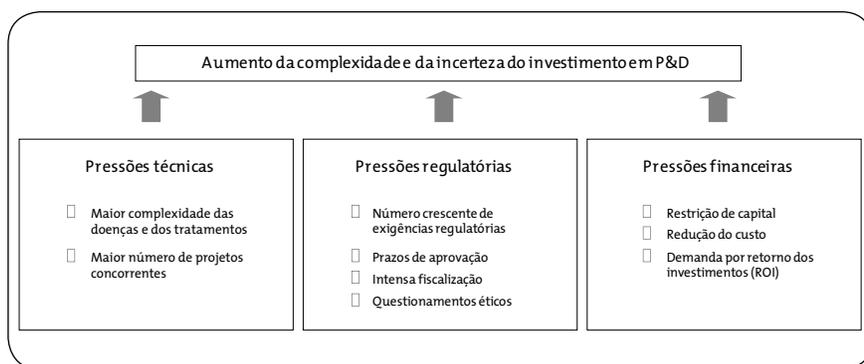
⁴ Dados se referem ao mercado norte-americano.

⁵ O número de procedimentos exigidos pela Food and Drug Administration (FDA) por protocolo clínico cresceu 50% na última década [CISCRP (2012)].

anos, as agências reguladoras norte-americana e europeia retiraram mais de 130 medicamentos do mercado [GBI Research (2011)].

Por fim, a oferta de crédito para projetos de saúde caiu de forma significativa.⁶ Os agentes financiadores – principalmente empresas e fundos de *venture capital* – têm se tornado mais criteriosos, buscando conter custos e demandando maior segurança na análise do retorno dos investimentos.

Figura 2 | Principais pressões de P&D farmacêutica



Fonte: Elaboração própria.

Concretamente, as principais estratégias observadas para enfrentar as pressões regulatórias e de custo têm sido o deslocamento de etapas de P&D para países emergentes, denominado internacionalização⁷ (*offshoring*), e a terceirização⁸ (*outsourcing*), que podem ocorrer isolada ou simultaneamente.

Os processos de internacionalização e terceirização são ainda mais intensos nas etapas clínicas, principalmente as finais, por serem as mais longas, dispendiosas e intensivas em mão de obra. De fato, estima-se que a condu-

⁶ O menor interesse dos investidores de risco nos projetos da indústria farmacêutica se refletiu na queda da participação dessa indústria no total do *venture capital*, de 18%, em 2007, para 12%, em 2011. Na mesma direção, o número de ofertas públicas iniciais (*initial public offering* – IPO) em biotecnologia caiu de 50, entre 2004 e 2007, para 18, entre 2008 e 2011, e o valor captado passou de US\$ 2,8 bilhões para US\$ 1,1 bilhão no mesmo período [Ernst & Young (2012)].

⁷ Uma empresa transfere a infraestrutura responsável por realizar determinada atividade para o exterior, onde a executará da mesma forma, aproveitando vantagens de custo, regulatórias, tributárias e de mão de obra, entre outras [Huijstee e Schipper (2011)].

⁸ Uma empresa contrata outra, em geral especializada, para realizar em seu lugar uma determinada função ou atividade, que é, em seguida, reintegrada ao conjunto de suas operações. Ocorre, geralmente, em atividades-meio das empresas, embora atividades-fim possam ser também terceirizadas em situações em que as tarefas sejam bem definidas e existam padrões de qualidade estabelecidos e verificáveis [GBI Research (2011)].

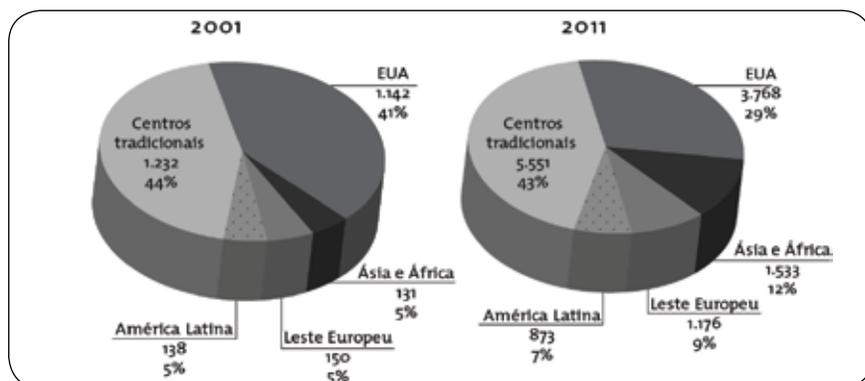
ção de metade dos testes clínicos seja terceirizada e que entre 40% e 50% dos dossiês de registro submetidos às agências reguladoras norte-americana e europeia contenham dados gerados em países em desenvolvimento [Huijstee e Schipper (2011)].

Movimento em direção aos países emergentes – internacionalização

Historicamente, os países desenvolvidos concentravam as atividades de P&D, por serem as mais intensivas em conhecimento e tecnologia. A recente tendência à internacionalização de P&D farmacêutica altera uma estrutura consolidada na indústria, representando uma oportunidade de inserção para os países em desenvolvimento em uma cadeia de elevada densidade tecnológica e alto valor agregado.

O Gráfico 1 mostra que a participação dos Estados Unidos e dos demais centros tradicionais⁹ em número de testes clínicos iniciados caiu de 83% para 70% entre 2001 e 2011, com um crescimento acentuado de centros considerados emergentes. Destaque para Ásia e África,¹⁰ que passaram da última colocação em 2001 para a terceira em 2011 em número de testes clínicos iniciados, ultrapassando, inclusive, o Leste Europeu.¹¹

Gráfico 1 | Número de testes clínicos,* por data de início, em regiões selecionadas (2001 e 2011)



Fonte: ClinicalTrials.gov.

* Testes multicêntricos contados por país.

⁹ Foram considerados “centros tradicionais” Canadá, Japão, Austrália e Europa Ocidental (Alemanha, França, Reino Unido, Itália, Espanha, Holanda, Bélgica, Suécia, Dinamarca, Suíça, Finlândia e Noruega).

¹⁰ Foram considerados “Ásia e África” China, Israel, Coreia do Sul, Taiwan, Tailândia e África do Sul.

¹¹ Foram considerados “Leste Europeu” Polônia, República Tcheca, Hungria, Rússia, Romênia e Grécia.

Quanto ao valor, no entanto, os Estados Unidos e os centros tradicionais têm participação atual ainda menor, de cerca de 50%, por concentrarem a maior parte dos testes de fases I e II, mais rápidos e com menor número de participantes, embora com maior conhecimento envolvido. Estima-se que a participação dos investimentos em testes clínicos fora desses centros tenha passado de 29%, em 2001, para mais de 50%, em 2011, com maior concentração em testes de fase III.

Os principais destinos da internacionalização dos testes clínicos têm sido Coreia do Sul, China, Índia, Leste Europeu e América Latina [Huijstee e Schipper (2011)], cujas principais vantagens competitivas relacionam-se à alta velocidade na captação de pacientes e ao menor custo do teste por paciente, condicionada à disponibilidade de recursos humanos capacitados e regulação adequada.

A alta velocidade na captação de pacientes é fruto, entre outros aspectos, da fragilidade dos sistemas de saúde desses países, pois cria uma população sem acesso a tratamento de saúde específico que vê na participação nos testes clínicos uma forma de obter melhor atendimento de saúde. Essa característica levanta uma série de questões éticas ligadas à internacionalização de testes clínicos [Mroczkowski (2012); GBI Research (2011)].

Com o crescimento mais acelerado desses mercados, os agentes reguladores têm, ainda, ampliado a exigência para o controle de variações étnicas na resposta aos medicamentos testados. Para registro de novos medicamentos, algumas agências reguladoras, como as da Coreia do Sul, Índia, China e Taiwan, exigem que um percentual dos testes clínicos seja realizado com população nativa [Edwards (2010)].

A análise desagregada dos dados (Tabela 1) mostra também que as etapas finais do processo são as mais internacionalizadas, com destaque para a fase III, em que as principais características do novo medicamento estão, em sua maior parte, definidas.

De modo geral, os testes internacionalizados são multicêntricos, liderados pelas matrizes e com baixa interveniência dos profissionais dos países em desenvolvimento, que se dedicam principalmente a executar os testes dentro de padrões preestabelecidos e monitorar a geração de dados. Apesar de mais simples em relação às demais atividades de P&D farmacêutica,

essas competências envolvem um considerável desafio e constituem um passo necessário para capacitar os centros e criar a cultura de pesquisa clínica, permitindo que eles realizem atividades mais complexas quando demandados.

Tabela 1 | Número de testes clínicos¹ em fase III, por data de início, em regiões selecionadas (2001 e 2011)

	Quantidade		%		%
	2001	2011	2001	2011	CAGR**
Ásia e África	92	664	7	13	22
Leste Europeu	119	716	9	15	20
América Latina	98	499	8	10	18
Centros tradicionais	710	2.264	56	46	12
EUA	259	794	20	16	12
Total	1.278	4.937	100	100	14

Fonte: Clinicaltrials.gov, junho de 2012.

* Testes multicêntricos são contados por país.

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

Os testes em fases I e II, por sua vez, ainda são muito concentrados nos Estados Unidos, na Europa e no Japão, mas nos últimos anos houve queda da participação dos Estados Unidos diante do crescimento das demais regiões (Tabela 2).

Tabela 2 | Número de testes clínicos¹ em fases I e II, por data de início, em regiões selecionadas (2001 e 2011)

	Quantidade		%		%
	2001	2011	2001	2011	CAGR**
Ásia e África	26	590	2	9	37
Leste Europeu	14	342	1	5	38
América Latina	27	245	2	4	25
Centros tradicionais	418	2.547	33	40	20
EUA	796	2.571	62	41	12
Total	1.281	6.295	100	100	17

Fonte: Clinicaltrials.gov, junho de 2012.

* Testes multicêntricos são contados por país.

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

De qualquer forma, apesar do movimento de internacionalização e do crescimento acelerado dos países emergentes, o *ranking* de testes clínicos ainda registra forte concentração – entre os dez primeiros países, oito estão entre os centros tradicionais (Tabela 3).

Tabela 3 | Estoque de testes clínicos registrados desde 1990, por país

Posição	País	Estudos	Part. (%)	Posição	País	Estudos	Part. (%)
1	EUA	62.013	33,5	11	Coreia do Sul	3.415	1,8
2	Canadá	9.673	5,2	12	Austrália	3.344	1,8
3	Alemanha	8.950	4,8	13	Dinamarca	3.211	1,7
4	França	7.782	4,2	14	China	2.979	1,6
5	Inglaterra	6.684	3,6	15	Brasil	2.843	1,5
6	Itália	5.066	2,7	16	Polônia	2.741	1,5
7	Espanha	4.537	2,4	17	Suécia	2.665	1,4
8	Holanda	4.077	2,2	18	Suíça	2.634	1,4
9	Bélgica	3.810	2,1	19	Taiwan	2.587	1,4
10	Israel	3.564	1,9	20	Áustria	2.394	1,3
Total 10 maiores		116.156	62,7	Total 20 maiores		144.969	78,2
Total mundo*		185.341	100,0				

Fonte: Clinicaltrials.gov, junho de 2012.

* Testes multicêntricos contados em cada país; o total de testes únicos foi 127.527.

Terceirização

O processo de internacionalização, por envolver o relacionamento com um conjunto muito heterogêneo de atores (hospitais, clínicas e pesquisadores), vem, em geral, acompanhado da terceirização da condução ou das atividades ligadas a testes clínicos. A maior parte das atividades terceirizadas de P&D da indústria farmacêutica é executada pelas CROs, que podem oferecer serviços de ensaios pré-clínicos, análises laboratoriais, formulação, assessoria regulatória, ensaios clínicos e estudos pós-comercialização. No caso de ensaios clínicos, atuam desde etapas mais complexas, como a elaboração do protocolo clínico, até a seleção de investigadores e centros para os testes, recrutamento dos pacientes e monitoramento e controle de dados.

Há duas formas básicas para a contratação de pesquisa: total (*one-stop-shop*) ou por tarefa (*functional*). No primeiro caso, a empresa patrocinadora contrata uma CROs para realizar todas as etapas necessárias para registrar o novo produto em desenvolvimento; já no segundo, a empresa patrocinadora mantém a condução do processo, contratando uma ou mais empresas para realizar etapas específicas e bem definidas do desenvolvimento. A grande maioria das empre-

sas farmacêuticas utiliza ambas as modalidades, a depender da relevância do produto em seu portfólio [Huijstee e Schipper (2011)].

Entre as vantagens do processo de terceirização, destacam-se a redução estimada de 30% do tempo total dos testes e o acesso a conhecimentos de diversas fontes externas à empresa, contribuindo para a taxa de sucesso e para a identificação mais rápida dos prováveis insucessos [Frost & Sullivan (2010)].

Além da prestação de serviços, observa-se, também, a terceirização da produção dos lotes-piloto necessários para a realização dos testes, pois tais atividades necessitam de parques industriais flexíveis, capazes de se adequar a diferentes tipos de molécula e a diferentes escalas. Essas atividades, bem como a terceirização da produção comercial das empresas, são realizadas por CMOs.¹²

Mercado mundial de ensaios clínicos

Atualmente, os processos de terceirização e internacionalização das atividades de P&D já estão tão consolidados na indústria farmacêutica, que é possível distinguir um mercado de serviços tecnológicos com características, dinâmica e atores próprios. A maioria das estimativas desse mercado varia entre US\$ 20 bilhões e US\$ 28 bilhões, o que representa cerca de um terço do investimento privado total em P&D. Como tendência relativamente recente, o mercado de pesquisa contratada teve um crescimento médio de 15% a.a. entre 2000 e 2008 [Mansell (2011); Frost & Sullivan (2010); Huijstee e Schipper (2011)].

Esse mercado, assim como o farmacêutico, apresenta-se como um oligopólio diferenciado, onde as cinco maiores CROs respondem por 47% do mercado global. Das oito maiores empresas, apenas a Icon não tem origem norte-americana (Tabela 4). As grandes empresas geralmente atuam em todos os serviços da cadeia de P&D,¹³ enquanto as demais buscam estratégias de nicho, especializando-se em poucas tarefas ou em países específicos [Mansell (2011); Huijstee e Schipper (2011)].

¹² Não será abordado neste trabalho, cujo escopo se concentra nas atividades de P&D.

¹³ A única grande CROs que não atua em todas as etapas é a Charles River, focada em serviços de laboratório e testes pré-clínicos.

Tabela 4 | Maiores CROs com atuação global em relação ao faturamento (2011)

Empresa	Origem	US\$ milhões	Participação (%)
Quintiles	EUA	3.000	15
Covance	EUA	2.100	11
PPD	EUA	1.900	10
Parexel	EUA	1.212	6
Charles River	EUA	1.143	6
Icon	Irlanda	946	5
INC Research	EUA	802	4
Pharmanet	EUA	277	1
Total 8 maiores		11.380	57
Mercado mundial estimado		20.000	100

Fonte: Elaboração própria, com base em relatórios anuais das empresas.

Até 2008, projetava-se a continuidade do acelerado crescimento desse mercado. No entanto, a crise financeira iniciada no segundo semestre de 2008 reduziu drasticamente a disponibilidade de recursos para investimentos em P&D, tanto dos fundos de *venture capital* quanto das empresas farmacêuticas, com impactos significativos sobre o mercado de CROs [Getz e Zuckerman (2010)].

Como resposta à contração da demanda, muitas das maiores CROs buscaram reduzir custos fixos e aumentar o foco, principalmente por meio da consolidação da mão de obra e da infraestrutura. A Charles River, por exemplo, suspendeu as operações em um de seus maiores centros de testes pré-clínicos. Já a Covance fechou uma unidade de testes pré-clínicos e clínicos de fase I.

Logo depois da crise, muitos estudos apontaram que a tendência a terceirização de P&D teria começado a se reverter: o percentual de testes clínicos fase III terceirizados, por exemplo, caiu para 46% em 2009, depois de ter chegado a quase 60% em 2006. Entre os fatores, destacaram-se o alto custo de monitoramento dos contratos e, por se tratar de atividade-fim da indústria, o elevado impacto negativo de erros e falhas para o contratante [Huijstee e Schipper (2011)].

Entretanto, recentemente, o que se observa é a maior aproximação de algumas CROs com as empresas farmacêuticas, de modo a compartilhar os riscos e os benefícios dos projetos, saindo de relacionamentos meramente transacionais para a formação de parcerias, alianças estratégicas, *joint ventures* e até mesmo fusões. Nesse sentido, por exemplo, algumas CROs têm adquirido as instalações de P&D das grandes farmacêuticas

por preços mais baixos em troca de contratos de serviço de longo prazo [Getz e Zuckerman (2010)].

Aspectos éticos e regulatórios

Desde a publicação dos resultados dos primeiros estudos clínicos, estes se tornaram a base da pesquisa médica e são, atualmente, fundamentais no processo de aprovação regulatória, como forma de garantir segurança e efetividade dos produtos para saúde humana. Por sua relevância e características, é importante considerar que, independentemente da instituição financiadora, há sempre motivações comerciais, de carreira ou científicas envolvidas, que podem eventualmente entrar em conflito com questões ligadas à proteção do paciente de pesquisa. Essa discussão torna-se ainda mais necessária, à medida que a terceirização e a internacionalização dos testes para países em desenvolvimento se intensificam e as empresas farmacêuticas delegam às CROs o papel de condutoras do processo.

Dessa forma, o principal desafio da regulação é assegurar a proteção dos direitos humanos essenciais sem reduzir desnecessariamente o ritmo dos avanços científicos e tecnológicos. Embora possam ser interpretadas e implementadas de forma diferente nos diversos países, as normas éticas e regulatórias vigentes baseiam-se em princípios gerais aplicáveis a todos os estudos.

A discussão mundial sobre os aspectos éticos de experiências envolvendo seres humanos começou em 1947, depois da Segunda Guerra Mundial, com a elaboração do Código de Nuremberg.¹⁴ Esse código versa, basicamente, sobre a proteção dos sujeitos de pesquisa e a ponderação entre riscos e benefícios para o participante e para a sociedade, sendo considerado um marco, uma vez que estabeleceu a necessidade de consentimento voluntário para participação nos testes.

A partir do Código de Nuremberg, a legislação internacional foi aprimorada e adaptada ao avanço da tecnologia e do método científico, sem abandonar suas premissas de proteção ao indivíduo. Atualmente, as duas principais diretrizes internacionais de pesquisa em seres humanos são a Declaração de Helsinque¹⁵ e as Normas Éticas Internacionais para Pesquisa Biomédica envolvendo Seres Humanos (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects), ambas revisadas periodicamente.

¹⁴ Texto disponível em: <<http://www.invitare.com.br>>.

¹⁵ Texto disponível em: <<http://www.invitare.com.br>>.

A Declaração de Helsinque teve como principal contribuição a introdução da figura dos Comitês de Ética,¹⁶ instituídos com o objetivo de garantir que os benefícios do estudo se sobrelevam a seus riscos, que os participantes foram informados sobre seus direitos e sobre os riscos envolvidos e que não houve pressões para participação. São normalmente estabelecidos nas instituições que executarão os estudos, congregando, além de profissionais médicos, consumidores e especialistas em legislação e ética.

Já as Normas Éticas Internacionais para Pesquisa Biomédica envolvendo Seres Humanos constituem parte de uma série de diretrizes de ética internacionais elaboradas, desde 1982, pelo Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), em colaboração com a Organização Mundial de Saúde (OMS). Essas diretrizes refletem as condições e as necessidades da pesquisa biomédica em países em desenvolvimento, bem como as implicações para pesquisa multinacional, no qual eles podem ser parceiros.

Além da aprovação ética, os testes clínicos também devem receber aprovação formal de uma autoridade regulatória. A complexidade dos estudos e das exigências das agências regulatórias levou à formulação de padrões internacionais para realização dos estudos clínicos. A mais importante são as Boas Práticas Clínicas (BPC), do inglês Good Clinical Practice (GCP-ICH),¹⁷ que fornecem os princípios padronizados para a fiscalização regulatória dos testes clínicos no mundo. Desde 1996, tornou-se a referência internacional de qualidade para a grande maioria dos países.

Aspectos técnicos

Os testes clínicos¹⁸ constituem um dos tipos de estudo epidemiológico experimental e compreendem o estágio mais caro e demorado do processo de desenvolvimento de um medicamento, respondendo por mais da meta-

¹⁶ Os Comitês de Ética têm várias denominações no mundo. No Brasil, é chamado de Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

¹⁷ Instituído pela Conferência Internacional para Padronização dos Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH – International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use).

¹⁸ Na literatura consultada, os termos ensaios, estudos ou testes clínicos são utilizados como sinônimos. É importante ressaltar que o termo “pesquisa clínica” é, também, muitas vezes utilizado em referência à etapa de ensaios clínicos. Alguns textos principais e mais completos, no entanto, procuram diferenciar os dois termos, por meio de definições mais rigorosas – a pesquisa clínica pode ser observacional (sem intervenção do pesquisador) ou experimental (com intervenção do pesquisador – ensaios clínicos). Assim, todo teste clínico faz parte da pesquisa clínica, mas nem toda pesquisa clínica é um teste clínico.

de do pessoal empregado em atividades de P&D na indústria farmacêutica norte-americana e quase 70% de seus investimentos [PhRMA (2012)]. Somente com base nos resultados obtidos nessa etapa, é possível a elaboração de um dossiê completo de informações necessárias para a obtenção do registro para comercialização dos medicamentos.

Podem ser divididos em quatro fases. Normalmente, três fases são realizadas como pré-condição para registro e uma solicitada depois do registro do novo medicamento.

Fase I

A fase I tem como objetivo principal verificar a tolerância e a segurança do novo medicamento. Durante essa fase, várias dosagens do medicamento em estudo são administradas a um pequeno número de voluntários (20-100), normalmente saudáveis, sob supervisão de um investigador, para avaliação da sua ação metabólica e farmacológica.

Essa é a etapa de maior desafio tecnológico, pois exige treinamento específico do investigador para identificar e manejar eventos adversos, além de uma infraestrutura dedicada, já que os exames necessários para acompanhamento dos voluntários são diferentes dos exames disponíveis na rede assistencial. A elaboração de protocolo clínico de fase I é complexa, em função da dificuldade de determinar a causalidade dos efeitos adversos.

Fase II

A fase II tem como objetivo verificar a efetividade de curto prazo do medicamento para tratar a doença-alvo, gerando informações sobre segurança, efeitos adversos e riscos potenciais. Nessa fase, os pesquisadores esperam determinar as dosagens mais efetivas, além do método e da frequência mais apropriados de administração em função da velocidade de liberação necessária. Envolve um maior número de voluntários (100-500), que normalmente apresentam a doença a ser tratada. Nessa fase, deve ser possível estabelecer as relações dose-resposta, visando obter dados para seguir à fase III.

Fase III

A fase III tem como objetivo testar de forma mais ampla a segurança e a eficácia do medicamento. Os testes duram em média um a quatro anos e podem

envolver milhares de voluntários (1.000-5.000), a depender da incidência da doença-alvo e do tipo de substância em teste. Os testes em fase III geralmente fornecem a base para a avaliação de risco-benefício de um novo medicamento e a maior parte da informação incluída nas bulas dos medicamentos.

Fase IV

Também chamada de estudo pós-comercialização, a fase IV é opcional e pode ser exigida pela agência reguladora depois da concessão do registro do novo produto. É desenhada de forma a estabelecer o valor terapêutico, verificar a ocorrência de novas reações adversas e determinar as estratégias de tratamento a serem utilizadas. À medida que a regulação se torna mais rigorosa, essa fase ganha importância na etapa de ensaios clínicos, constituindo uma oportunidade relevante para as CROs [GBI Research (2011)].

Desenho do estudo clínico

Antes de serem iniciados, os estudos clínicos devem necessariamente ter seu desenho definido, submetido e aprovado pela agência reguladora, sob a forma de um protocolo – documento que define o planejamento do estudo e seus objetivos, além de uma metodologia e considerações estatísticas que possibilitem avaliação e acompanhamento dos testes.

A maioria dos protocolos define procedimento duplo-cego, em que nem o investigador nem o participante sabem quem está no grupo teste (novo medicamento) e no grupo controle (tratamento usual, padrão-ouro ou placebo¹⁹). Eventualmente, pode-se optar por um ensaio triplo-cego, no qual até mesmo a pessoa responsável pela análise estatística desconhece a distribuição por grupos, sendo de responsabilidade de um agente externo acompanhar os resultados para identificar situações que levem à modificação do estudo.

Um dos elementos mais delicados do desenho de protocolo são os critérios para inclusão ou exclusão dos pacientes, que definem em grande parte a estratégia de registro do novo medicamento, ou seja, as indicações terapêuticas e os potenciais tratamentos alternativos. Há uma ampla lista de

¹⁹ No Brasil, conforme será abordado mais adiante, o uso do placebo é vedado caso exista tratamento alternativo disponível.

possíveis critérios, desde os mais simples, como idade, gênero e etnia, até a existência de doenças não relacionadas, por exemplo.

Os ensaios e seus protocolos terão condições bem distintas, dependendo de uma série de fatores, sendo significativamente diferentes em função do tipo de medicamento e da indicação terapêutica a que se destina – não apenas em relação ao número de participantes, mas também quanto à obrigatoriedade da execução das fases, à escolha por pacientes saudáveis ou doentes e aos tipos de desenho adotados.

A título de exemplo, um medicamento para doença rara pode envolver um número bem menor de voluntários, enquanto uma nova vacina, cujo objetivo final é imunizar toda a população, requer uma amostra significativamente grande. No caso de testes clínicos em vacinas, os participantes recrutados serão sempre saudáveis e, no caso de medicamentos oncológicos, serão sempre doentes, independentemente da fase. Já para o desenvolvimento de biossimilares, poderá haver simplificação ou dispensa da fase II.

O desafio na elaboração de um protocolo de ensaio clínico, dessa forma, é conciliar questões comerciais, regulatórias, éticas e médicas. A capacitação para elaboração de protocolos não é trivial, envolvendo equipes multidisciplinares e experientes, e seu desenho pode ser determinante para o sucesso ou o fracasso da nova molécula.

Quanto ao desenho, os dois principais tipos são o Estudo em Grupos Paralelos e o Estudo Cruzado (Figura 3).

O Estudo em Grupos Paralelos, desenho mais comum, consiste na distribuição aleatória dos participantes em diferentes tipos de tratamento. As comparações são feitas entre o grupo teste e o grupo controle. Embora os pressupostos que caracterizam esse desenho sejam menos complexos, algumas características, como abandono do estudo, suspensões do tratamento e interações não previstas, podem complicar a análise e a interpretação dos dados.

No segundo tipo mais comum, o Estudo Cruzado, os participantes recebem ambos os tratamentos em sequência. De forma aleatória, alguns participantes recebem o tratamento usual primeiro, seguido pelo produto em estudo e outros recebem o produto em estudo primeiro. Esse desenho

é menos usado que o paralelo por pressupor que as doenças não mudam ao longo do tempo e que os efeitos do primeiro tratamento desaparecerão antes da aplicação do seguinte, condições que não necessariamente são verdadeiras. É muito utilizado nos casos em que é preciso testar novos medicamentos em populações que já têm acesso ao tratamento-padrão.

Em razão das mudanças ocorridas no processo de P&D da indústria farmacêutica, as abordagens tradicionais de condução de testes clínicos, no entanto, não têm se mostrado tão eficientes. Em função da quantidade de dados gerados durante a execução do teste, há uma tendência recente de adotar abordagens flexíveis e adaptativas, que permitam utilizá-los para melhorar continuamente o estudo.

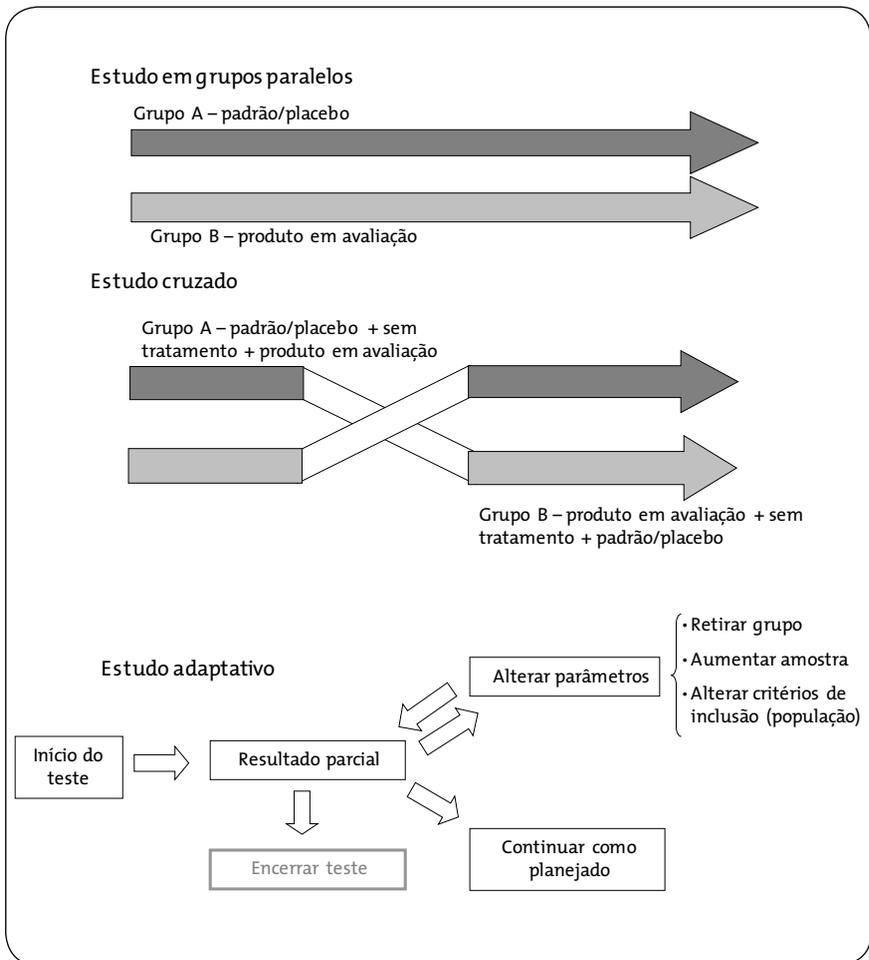
O Estudo Adaptativo é uma abordagem em que os dados são avaliados uma ou múltiplas vezes ao longo da execução do protocolo, de forma a verificar a possibilidade de alterar a forma de condução do estudo. Em função de novas tecnologias de seleção existentes, é possível ter mais conhecimento sobre eficácia e segurança de um medicamento, o que permite melhorias periódicas nos testes ou encerramento dos estudos que se mostrem não efetivos mais cedo, possibilitando reduções substanciais nos gastos e no tempo despendido.

É importante ressaltar, contudo, que a gestão desses estudos é mais complexa e exige monitoramento mais frequente, maior controle dos dados, agilidade e flexibilidade das instituições. Dessa forma, apesar de atraente, a mudança para o desenho adaptativo não é tarefa trivial para a indústria e para o regulador, principalmente em países em que não há experiência acumulada e tradição no desenho de protocolos.

A Food and Drug Administration (FDA), órgão regulador americano, tem apoiado novos desenhos que visem tornar os testes clínicos mais efetivos, como é o caso dos testes adaptativos. Além de rever os desenhos adotados pelas empresas, a agência decidiu, recentemente, elaborar documentos de orientação para a indústria farmacêutica e de biotecnologia de forma a regulamentar e facilitar a adoção desse tipo de desenho.²⁰

²⁰ “Guidance for Industry – Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics”, publicado em 2010.

Figura 3 | Tipos de desenhos de estudo clínico



Fonte: Elaboração própria, com base em dados de GBI Research (2011).

Mercado brasileiro

Refletindo a estrutura mundial, a indústria farmacêutica brasileira apresenta-se como um oligopólio diferenciado, no qual as dez maiores empresas respondem por cerca de 42% do mercado, que atingiu US\$ 26 bilhões em 2011. Entre 2003 e 2011, este teve expressivo crescimento, superior a 20% a.a. No mesmo período, registrou-se o fortalecimento dos laboratórios nacionais, cuja participação no mercado brasileiro passou de 32,5% para mais de 50% [IMS Health (2012)].

Apesar dos números significativos de crescimento e participação, os investimentos em P&D do setor farmacêutico brasileiro (superiores à média da indústria) ainda estão abaixo do que se verifica no resto do mundo – considerando os conceitos da Pintec, o setor investe 4,9% de seu faturamento em atividades inovativas; no conceito mais restrito, referente a atividades internas de P&D, esse percentual é de 1,4% [Pintec (2008)]. Entre as grandes empresas globais, o investimento em P&D é superior a 17% do total de vendas [PhRMA Industry Profile (2011)]. Há, portanto, uma 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% [Interfarma (2010)].

Nos últimos anos, contudo, o Brasil vem se tornando o destino preferencial para a condução de testes clínicos na América Latina. Em 2011, foi iniciado o maior número de ensaios entre todos os países do bloco, registrando o maior crescimento médio no período considerado (Tabela 5). Em 2010, o mercado brasileiro de testes clínicos foi de US\$ 320 milhões [GBI Research (2011)].

Tabela 5 | Número de testes clínicos* na América Latina (2001-2011)

	Quantidade		%		%
	2001	2011	2001	2011	CAGR**
Argentina	25	118	27	17	17
Chile	14	71	15	10	18
México	20	168	22	25	24
Peru	8	55	9	8	21
Brasil	25	269	27	40	27
América Latina	92	681	100	100	22

Fonte: Clinicaltrials.gov, junho de 2012.

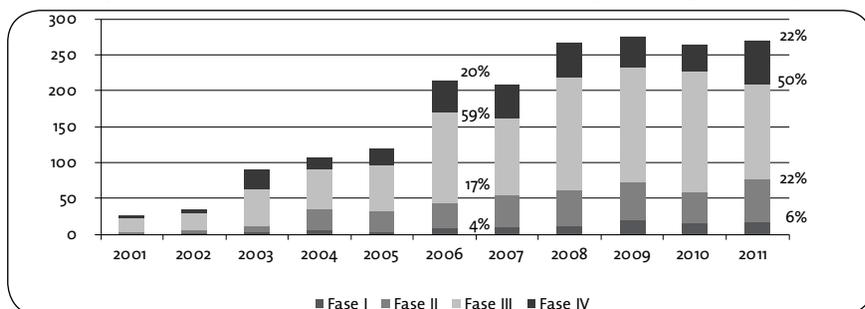
* Testes multicêntricos são contados por país.

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

No mercado brasileiro, embora ainda prevaleça a participação de empresas multinacionais, parcela relevante dos testes aprovados pela Anvisa em 2010 (cerca de 27% do total) foi patrocinada por laboratórios públicos (principalmente vacinas) e por empresas de capital nacional.

Os testes realizados no país, no entanto, concentram-se ainda em etapas de menor densidade e risco tecnológico, como os de fase III. Essa tendência é histórica e vem se mantendo relativamente constante desde 2001, o que reforça a necessidade de, por um lado, buscar meios para promover a inovação nas empresas farmacêuticas nacionais e, por outro, criar condições para atrair para o país as fases I e II de empresas multinacionais (Gráfico 2).

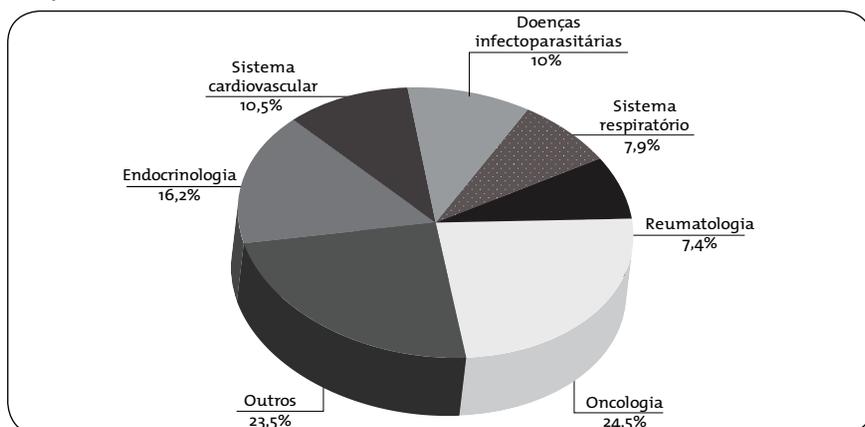
Gráfico 2 | Número de testes clínicos iniciados no Brasil, por fase (2001-2011)



Fonte: Elaboração própria, com base em ClinicalTrials.gov.

As principais classes terapêuticas dos testes executados no Brasil são oncologia (especialmente câncer de mama e pulmão), endocrinologia e cardiologia, refletindo um padrão mundial de busca por medicamentos para essas enfermidades. É importante destacar, ainda, a elevada participação das doenças infectoparasitárias (principalmente HIV/Aids e hepatite C), tendo em vista o baixo interesse privado por essa classe terapêutica (Gráfico 3).

Gráfico 3 | Número de testes clínicos aprovados pela Anvisa, por classe terapêutica (2010)



Fonte: Elaboração própria, com bases em dados fornecidos pela Anvisa.

É importante ressaltar que, independentemente do perfil dos estudos ou da origem do capital, o Brasil também vem sentindo os efeitos da terciarização e da internacionalização de serviços de P&D. Embora as primeiras CROs de capital nacional só tenham se estabelecido no Brasil no fim da década de 1990, a maior parte foi adquirida posteriormente por grupos multinacionais, que atualmente são maioria no país. O Quadro 1 mostra um

levantamento não exaustivo das CROs atuando no Brasil em 2012, a maior parte localizada no estado de São Paulo.

Quadro 1 | CROs com atuação no Brasil

Atuação global – 10 maiores		Atuação internacional		Atuação local	
Nome	Origem	Nome	Origem	Nome	Origem
Quintiles	EUA	PRA*	Inglaterra	Vigium**	Brasil
Covance	EUA	Chiltern**	EUA	IPCSP/Unifesp***	Brasil
PPD	EUA	AAI Pharma***	Portugal	Newco Trials	Brasil
Icon	Irlanda	Eurotrials	Suíça	PHC Pharma Consulting	Brasil
Parexel	EUA	Genexion	EUA	PGS Medical Statistics	Brasil
INC Research	EUA	i3	EUA	Inca	Brasil
Kendle	EUA	Omnicare/Theorem	EUA	GC2	Brasil
Pharmanet	EUA	Oncopartners*	EUA		
		Pharm-Olan	EUA		
		RPS	EUA		
		Medpace	Argentina		
		ECLA	Argentina		
		Activa	Brasil		
		HRPC	Brasil		
		Intrials	Brasil		

Fonte: Elaboração própria, com base em Huijstee e Shipper (2011) e GBI Research (2011).

* A PRA fez parceria com a Oncopartners, e sua parceira exclusiva, o Instituto Brasileiro de Pesquisa em Câncer (IBPC), em 2010.

** A Chiltern adquiriu a Vigium em 2009.

*** Anteriormente chamada AAI Pharma. Adquiriu em 2007 o Instituto de Pesquisa Clínica de São Paulo (IPCSP).

Com a intensificação da procura pelo Brasil como local para execução de ensaios clínicos, a expectativa é que de até 2015 o segmento cresça cerca de 10,5% no país, alcançando US\$ 526 milhões [GBI Research (2011)]. Espera-se que esse processo, inicialmente capitaneado pelas multinacionais, se expanda nos próximos anos com a participação crescente das empresas de capital nacional no mercado de produtos de base biotecnológica.

Apesar dos resultados expressivos verificados, a taxa de crescimento no número de testes clínicos no Brasil entre 2001 e 2011 (27%) fica aquém da verificada nos demais países dos BRICs (39%), principais representantes dos centros emergentes de pesquisa clínica no mundo. Como consequência,

enquanto em 2001 o Brasil era o líder do grupo em número de testes clínicos, atualmente é a China quem assume essa posição (Tabela 6).

Tabela 6 | Número de testes clínicos* nos BRICs (2001-2011)

	Quantidade		%		%
	2001	2011	2001	2011	CAGR**
China	14	354	26	34	38
Índia	9	158	17	15	33
Rússia	5	263	9	25	49
RIC	28	775	53	74	39
Brasil	25	269	47	26	27
BRICs	53	1.044	100	100	35

Fonte: Clinicaltrials.gov, junho de 2012.

* Testes multicêntricos são contados por país.

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

Aspectos éticos e regulatórios no Brasil

A pesquisa clínica no Brasil está sujeita à regulação de dois órgãos principais, o Conselho Nacional de Saúde (CNS) e a Anvisa.

O CNS é um órgão colegiado de caráter permanente e deliberativo, composto de representantes do governo, prestadores de serviço, profissionais de saúde e usuários, responsável pela formulação de estratégias e controle da execução de políticas de saúde no Brasil e regulamentação de questões ligadas a aspectos éticos da pesquisa clínica no país.

Já a Anvisa é a autoridade responsável por formular e executar a regulação sanitária²¹ para condução de testes clínicos no país. Suas principais atribuições nesse segmento são implementar e monitorar os ensaios clínicos alinhados às BPC, notificar eventos adversos, conceder licença de importação, aprovar o estudo e locais de execução, além de avaliar critérios metodológicos do protocolo clínico.

Embora a primeira tentativa de regulamentar aspectos éticos da pesquisa clínica no Brasil tenha ocorrido em 1988, a realização e o acompanhamento de estudos clínicos passaram a ser regulados somente em 1996,

²¹ A principal diferença entre a regulação ética e a sanitária é que a primeira avalia qualquer estudo epidemiológico, enquanto estão sujeitos à regulação sanitária apenas aqueles que visem ao registro de um produto. Já do ponto de vista da análise, a finalidade comum – proteção ao sujeito da pesquisa – pode conduzir à sobreposição de competências. Na prática, eventuais questões éticas identificadas pela Anvisa geralmente são encaminhadas à Conep.

com a publicação da Resolução 196/96.²² Além de ter criado a Conep e de ter estabelecido a exigência de aprovação prévia do estudo pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs), essa resolução também estabeleceu critérios essenciais para a execução dos estudos, muitos ainda hoje discutidos, como a vedação de remuneração ao voluntário e a garantia de acesso deste aos benefícios resultantes do estudo.

Os CEPs são comitês responsáveis pela análise, em primeira instância, das implicações éticas da pesquisa clínica. As instituições de pesquisa são responsáveis por constituir um ou mais comitês, de acordo com suas necessidades, dentro da própria instituição. Quando a instituição em que a pesquisa será realizada não contar com CEP, a Conep pode indicar o de outra instituição para análise do protocolo.

A Conep é uma instância colegiada vinculada ao CNS, responsável pela análise, em segunda instância, dos aspectos éticos da pesquisa clínica, nos casos previstos pela Resolução 196/96. É também responsável pelo registro dos CEPs e por criar e rever as normas pertinentes. Atualmente, tem um corpo multidisciplinar composto de trinta membros efetivos que se reúnem mensalmente, sob a coordenação do Ministério da Saúde.

O sistema CEP-Conep é considerado um importante avanço em relação à situação anteriormente existente no Brasil. À implementação desse sistema é atribuído importante papel no desenvolvimento da capacidade de pesquisa clínica no país e sua inserção no mercado internacional de P&D de novos produtos farmacêuticos no fim da década de 1990 e início dos anos 2000.

Entre as regulamentações do CNS, cabe destacar a Resolução 292/99, que complementou a 196/96 e regulamentou a pesquisa clínica coordenada do exterior ou com participação estrangeira. A partir de sua publicação, todos os testes clínicos que envolvem financiamento estrangeiro passaram a ser avaliados pela Conep.

Questões ligadas a critérios e vedações quanto ao uso de placebo foram abordadas nas resoluções CNS 301/00 e 404/08. A Resolução 404/08 teve como objetivo, também, reforçar a garantia de acesso de todos os participantes, no fim do estudo, aos melhores métodos comprovados, identificados no estudo. Embora tal direito já estivesse expresso pela Resolução 196/96,

²² Um resumo das principais Resoluções do CNS pode ser encontrado em www.conselho.saude.gov.br.

havia, ainda, discussões no âmbito internacional sobre exceções a esse direito, além de questionamentos por parte da indústria.

No que diz respeito à regulação sanitária, desde 1998 foi regulamentada a entrada no país de produtos não registrados para fins de pesquisa clínica, mas somente em 2004, com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 219/04 da Anvisa, foi determinado que estudos com medicamentos e produtos correlatos para a saúde fabricados no Brasil deveriam ser submetidos à avaliação sanitária.²³

Em 2008, por meio da RDC 39/08, que revogou a RDC 219/04, foi aprovado novo regulamento sanitário para a realização de pesquisa clínica em todas as fases. Sua principal contribuição foi determinar que a aprovação por parte da Anvisa, bem como a autorização de licença de importação, fosse única para o projeto, estando condicionada apenas ao recebimento do parecer do CEP coordenador. Assim, a partir dessa norma, a Anvisa passou a analisar os protocolos clínicos em paralelo à análise da Conep, o que simplificou e agilizou o processo.

Mais recentemente, foi aprovada a RDC 36/2012, que instituiu a análise simplificada, a critério da Anvisa, de protocolos clínicos já aprovados pelas agências reguladoras de referência mundial (Estados Unidos, União Europeia, Canadá, Japão e Austrália) ou cujo recrutamento de sujeitos de pesquisa já tenha sido iniciado em outras partes do mundo. Dessa forma, a Anvisa avaliará a sinopse do protocolo com relação ao risco à segurança do sujeito de pesquisa e ao mérito metodológico para gerar resultados que subsidiem o registro, podendo convocar diligências para esclarecer dúvidas.

Cabe ressaltar que, do ponto de vista das BPC, o Brasil se baseia formalmente em uma adaptação do GCP-ICH, elaborado pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS), denominado Documento das Américas. O documento tem como objetivo propor guias de BPC que possam servir como fundamento para as agências reguladoras, assim como para investigadores, comitês de ética, universidades e empresas. As inspeções de BPC no Brasil são de responsabilidade da Anvisa, segundo os parâmetros estabelecidos pela Instrução Normativa 4, de 2009. Diferentemente das Boas Práticas de Laboratório (BPL) e das Boas Práticas de Fabricação (BPF), por depender muito mais do treinamento de pessoal do que de infraestrutura, não existe uma

²³ A lista completa de resoluções da Anvisa pode ser encontrada em <http://www.anvisa.gov.br>.

certificação BPC para o centro – todos os ensaios clínicos em andamento em qualquer centro estão sujeitos à inspeção.

Fluxo de tramitação

Antes do início de qualquer estudo clínico, o protocolo, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), deve ser analisado pelo CEP. Segundo a legislação vigente,²⁴ o CEP coordenador do estudo deve, em trinta dias, emitir um parecer consolidado, por escrito, sobre os protocolos submetidos à sua apreciação. Na prática, em função da autonomia dos CEPs para elaborar suas normas de funcionamento e das eventuais pendências a serem solucionadas pelo pesquisador, o tempo de aprovação pode ser bem maior.

Quadro 2 | Áreas temáticas especiais para avaliação da Conep

Áreas temáticas especiais
1. Genética humana
2. Reprodução humana
3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que em fase IV) ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações
4. Equipamentos, insumos e dispositivos para a saúde novos, ou não registrados no país
5. Novos procedimentos ainda não consagrados na literatura
6. Populações indígenas
7. Projetos que envolvam aspectos de biossegurança
8. Pesquisas coordenadas no exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior
9. Projetos que, a critério do CEP, devidamente justificado, sejam julgados merecedores de análise pelo Conep

Fonte: Resolução 196/96 do CNS disponível em www.conselho.saude.gov.br.

Caso o projeto se enquadre nas chamadas áreas temáticas especiais (Quadro 2), instituídas pela Resolução CNS 196/96, o projeto aprovado pelo CEP precisará ser encaminhado para nova análise pela Conep. Assim como no caso dos CEPs, o foco de avaliação são os aspectos éticos, mas pode haver ainda questionamentos sobre aspectos metodológicos. Dentro da Conep, o prazo máximo para permanência de um protocolo, até que seja emitido um parecer final, é de sessenta dias. No entanto, esse prazo, com frequência, varia entre oito e 12 meses.

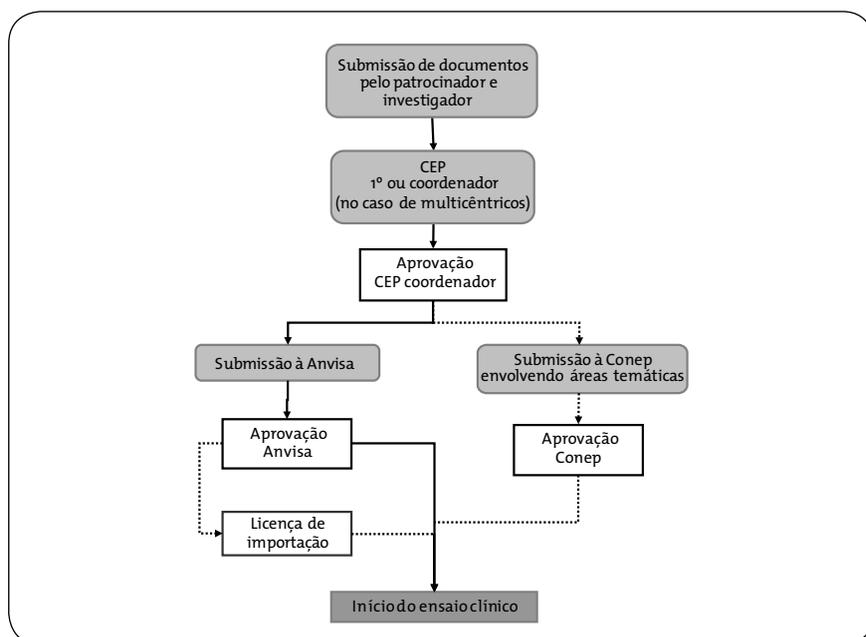
²⁴ Resolução CNS 196/96.

Atualmente, como apenas o centro coordenador, eleito pelo patrocinador, precisa submeter o protocolo à Conep, o processo tornou-se mais ágil. Em paralelo, alguns CEPs revisam os documentos apresentados e esperam a resposta formal da Conep para aprovação final. Em 2012 o sistema CEP-Conep tinha 419 CEPs coordenados por meio de sua plataforma eletrônica, o Sisnep.²⁵

Do ponto de vista sanitário, depois da aprovação pelo CEP coordenador, a Anvisa inicia a avaliação do protocolo quanto a seu mérito metodológico e quanto a questões que possam impactar o registro futuro dos produtos em investigação. Em linhas gerais, é verificado se o desenho está correto e se objetivos e critérios de inclusão e exclusão de participantes estão definidos, além de ser exigida a apresentação de resultados de estudos não clínicos e de estudos clínicos de fases anteriores. Atualmente, esse processo de aprovação pode levar até seis meses.

Depois da aprovação do CEP/Conep e da Anvisa, o estudo pode ter início. A Figura 4 apresenta, em linhas gerais, o fluxo de aprovação de um protocolo.

Figura 4 | Fluxo e prazos de tramitação – aprovação de protocolo clínico



Fonte: Elaboração própria.

²⁵ Consulta feita em <http://portal2.saude.gov.br/sisnep>, em 23.6.2012.

Desafios e oportunidades

Estima-se que, nos últimos dez anos, mais de cem mil brasileiros participaram de estudos clínicos. Cerca de 550 instituições médicas e centros de pesquisa no Brasil estão qualificados para fazer os testes em medicamentos [Interfarma (2010)].

A escolha de um país, entre tantos outros, para participar de um ensaio clínico baseia-se em critérios como velocidade do recrutamento de pacientes, custos, infraestrutura e capacitação de pessoal, além de ambiente ético e regulatório e potencial comercial para o produto. Para avaliar a competitividade internacional do Brasil, esses fatores são discutidos a seguir.

Recrutamento de pacientes

A dificuldade no recrutamento de pacientes é uma das principais causas de atrasos nos testes clínicos realizados em países desenvolvidos, principalmente em função do acesso facilitado da população a tratamentos de saúde e da concorrência por voluntários. No Brasil, assim como em outros países em desenvolvimento, a facilidade no recrutamento de pacientes é considerada uma das principais vantagens. Essa característica é função, principalmente, do número de pessoas sem o adequado tratamento de saúde em praticamente todas as áreas terapêuticas e do baixo número de testes *per capita* realizados, gerando menor competição por pacientes.

O Brasil destaca-se, ainda, entre os países emergentes, por ser de cultura ocidental, falar um só idioma e contar com centros urbanos estruturados, com grande densidade populacional. A grande diversidade do país leva, também, à possibilidade de realizar estudos complementares, que dependem de variações étnicas, sociais e climáticas. Cabe ressaltar como importante ponto positivo que, em função da forte relação de confiança entre o paciente e o médico, o Brasil tem excelentes taxas de conformidade e retenção de voluntários.

Custos

Os custos para realização de testes clínicos no Brasil também são uma vantagem competitiva. Além da questão mais direta, relacionada a salários, honorários profissionais e valor de procedimentos médicos mais atrativos que nos centros tradicionais, o país proporciona otimização de custos de deslocamento, seja em função da alta densidade demográfica dos grandes centros urbanos, seja por concentrar, em centros de referência, pacientes com doenças pouco prevalentes.

Embora sejam consideradas positivas do ponto de vista ético e social, a garantia de acesso aos melhores tratamentos disponíveis aos voluntários depois do término do estudo e a limitação no uso de placebo,²⁶ definidas pela legislação brasileira, são elencados pela indústria como condições que elevariam os custos dos testes realizados no país.

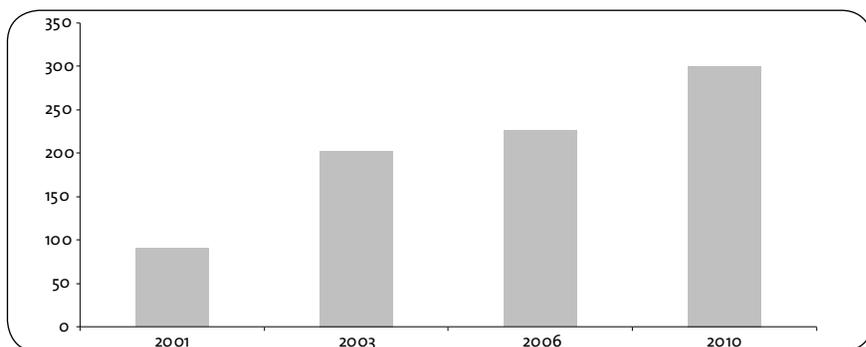
Infraestrutura e pessoal

O Brasil conta com fornecedores regionais para oferecer serviços de suporte (armazenagem, entrega, serviços laboratoriais, por exemplo), universidades e profissionais qualificados, CROs e centros de pesquisa clínica com infraestrutura relativamente adequadas para a quantidade de testes atualmente realizadas no país, com perfil concentrado na fase III.

Conforme pode ser observado no Gráfico 4, em relação ao número de investigadores certificados pelo FDA, de 2001 a 2010 o Brasil registrou a mais alta taxa de crescimento entre todos os países – 14%. Os EUA, por exemplo, registraram 3% de aumento no mesmo período.

Em se tratando das fases I e II, no entanto, o país ainda precisa se capacitar. São poucos os testes realizados, e as instituições brasileiras não dominam, de forma geral, o conhecimento para elaboração e planejamento dos protocolos. As principais justificativas para essa situação baseiam-se na incipiente demanda interna da indústria brasileira, na falta de infraestrutura e no lento processo regulatório, que tornam o país pouco atrativo na escolha por empresas multinacionais para a realização desse tipo de ensaio.

Gráfico 4 | Número de pesquisadores com certificação do FDA



Fonte: GBI Research (2011).

²⁶ Esses aspectos, embora citados em tratados internacionais sobre ética em pesquisa clínica, ainda têm entendimento e tratamento muito distintos em função do país onde o estudo é realizado, sendo constantemente incluídos na pauta de discussões sobre o segmento.

Com o recente movimento das empresas nacionais em direção a produtos inovadores, essa questão torna-se ainda mais relevante. O desejável movimento de mudança do perfil dos testes realizados no país, com ampliação dos testes de fase I e II, exigirá a capacitação para realização de ensaios em fases iniciais de empresas e profissionais brasileiros, principalmente no desenho de protocolos clínicos.

O fortalecimento da pesquisa clínica no Brasil implica, ainda, a criação, a expansão ou a consolidação de novos centros. Uma das ações adotadas há alguns anos com essa finalidade foi a criação da Rede Nacional de Pesquisa Clínica (RNPC). Essa rede tem como objetivo principal direcionar a pesquisa clínica no âmbito dos hospitais de ensino para o atendimento das necessidades da Política Nacional de Saúde, priorizando o desenvolvimento de ensaios clínicos de medicamentos, procedimentos, equipamentos e dispositivos diagnósticos de interesse para o Sistema Único de Saúde (SUS).

Atualmente, a RNPC é formada por 32 centros vinculados a instituições de ensino, que já receberam, desde 2005, investimento de R\$ 75 milhões a partir de editais da Finep e do Ministério da Saúde. Segundo relatório final do 5º EniFarmed, no entanto, ainda existem entraves a seu efetivo funcionamento, como a dificuldade para o estabelecimento de uma agenda de pesquisa e, principalmente, adequação de algumas das instituições participantes às BPC.

Os desafios atuais dessa rede estão relacionados à sustentabilidade financeira e ao gerenciamento dos centros. Nesse ponto, a atração de empresas privadas para a realização de testes clínicos pode contribuir para o financiamento de suas atividades, além de promover o aprimoramento da gestão e da execução dos projetos nas unidades.

Ambiente ético e regulatório

Em termos de adequação e qualidade, o ambiente ético e regulatório brasileiro é considerado exemplar por ser controlado, experiente e substancialmente alinhado às normas ICH-GCP. Além disso, a legislação é continuamente revista, em função de mudanças no panorama mundial e de necessidades locais, e mantém-se atualizada aos padrões e tecnologias mais recentes.

Apesar disso, uma das críticas recorrentes de empresas farmacêuticas, CROs e hospitais diz respeito à redundância na avaliação de estudos enquadrados como áreas temáticas especiais e o consequente tempo necessário para aprovação de protocolos e inclusão do primeiro paciente em relação a outros países.

O questionamento não está na participação da Conep no processo, mas sim em sua forma de atuação. Diversos atores sugerem que a atuação da comissão deveria ser menos deliberativa e mais consultiva e fiscalizadora, se estendendo ao longo da execução dos testes. Argumenta-se que o formato atual de revisão dos protocolos aprovados pelos CEPs locais apenas amplia os prazos de tramitação, sem assegurar o cumprimento das normas éticas no decorrer dos ensaios.

No entanto, a assunção de responsabilidade pelos CEPs locais é controversa, uma vez que o grau de qualidade de avaliação dos comitês é muito diverso, o que poderia representar um risco para o tratamento de algumas questões éticas envolvidas.

Com relação à questão sanitária, também há críticas relacionadas aos prazos para aprovação de estudos na Anvisa, derivados, nesse caso, principalmente da falta de capacidade de processamento operacional – historicamente, há sobrecarga dos técnicos para análise de um grande conjunto de documentos.

Embora seja difícil avaliar com precisão a eficiência do sistema regulatório brasileiro, já que não há estatísticas oficiais disponíveis, segundo algumas fontes consultadas,²⁷ enquanto nos Estados Unidos o tempo médio de aprovação de um protocolo é de três meses e nos países da América Latina está entre quatro e seis meses, o mesmo processo no Brasil leva de oito a 12 meses.

Essa situação prejudica a competitividade internacional do país para condução de testes clínicos. Para as fases I e II, como a velocidade de processamento é essencial, o país não é procurado para testes de empresas multinacionais que, necessariamente, passam pelo processo completo de aprovação (envolvendo a Conep). Já para a fase III, como o país raramente consegue aprovação em tempo hábil, pode ser excluído no fim da fase de recrutamento, sem ter conseguido iniciar o teste, ou pode ser incluído no

²⁷ GBI Research (2011); Blanchard & Associados (2012) e entrevistas.

fim dessa fase, quando não se consegue incluir pacientes em quantidade suficiente nos demais países do mundo.

É importante ressaltar, contudo, que a Anvisa e a Conep têm realizado ações com o objetivo de minimizar alguns dos gargalos regulatórios existentes.

Nesse sentido, a possibilidade de tramitação simultânea do protocolo de pesquisa na Anvisa e na Conep, instituída pela RDC 39/2008, foi essencial. Em maio de 2012, a Anvisa iniciou processo de revisão de seu normativo com o objetivo de passar a analisar projetos de pesquisa, acompanhando de forma integrada as diversas etapas de testes (fases I, II e III) necessárias para obtenção do registro. Atualmente, cada etapa é analisada como um processo individual, e não como parte de um projeto.

Com a publicação da RDC 36/12 (análise simplificada de pesquisas clínicas já avaliadas e aprovadas em países selecionados), a expectativa é de que o tempo de aprovação desses estudos pela Anvisa seja reduzido pela metade. Atualmente, essa resolução atinge 80% dos 107 pedidos de aprovação que estão na fila de análise da Anvisa, com prazo médio de seis meses para análise.

Do ponto de vista ético, uma mudança importante foi a implantação da Plataforma Brasil – base nacional e unificada de registros de pesquisas envolvendo seres humanos. O objetivo é permitir o envio de documentação por meio digital e o acompanhamento dos processos pela *internet* por todos os envolvidos. A plataforma entrou em vigor em 15 de janeiro de 2012. No entanto, como há obrigatoriedade de cadastro de todos os testes em andamento e como não se estabeleceu prazo para adaptação, o sistema ainda vem encontrando dificuldades para funcionar plenamente.

Importância de mercado

Atualmente, a realização de testes clínicos no Brasil não representa uma condição essencial para o registro de produtos para a saúde no país. Existem, contudo, discussões sobre uma possível mudança desse quadro, com a inclusão da exigência, assim como ocorre em outros países em desenvolvimento, como China, Índia e Rússia.

Para a indústria, a condução de testes no país pode ser considerada uma vantagem de acesso ao mercado, uma vez que contribui para a construção de relacionamentos com órgãos governamentais e entes com elevada representatividade em saúde. O envolvimento da classe médica no desenvol-

vimento clínico, por exemplo, permite que os profissionais tenham maior conhecimento dos produtos, o que pode favorecer sua aceitação no mercado e o fortalecimento da reputação das companhias. O relacionamento com as agências reguladoras pode, ainda, contribuir para a redução dos prazos para aprovação de testes e do registro, permitindo que os produtos cheguem ao mercado em menor tempo.

A atuação do BNDES

O BNDES tem atuado no apoio à consolidação da pesquisa clínica no Brasil por meio, principalmente, de financiamento às atividades de inovação das empresas farmacêuticas brasileiras. Utilizando dois instrumentos principais, o Programa de Apoio ao Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde – (BNDES Profarma) e o Fundo Tecnológico (BNDES Funtec), a instituição tem buscado induzir a atividade de inovação e adensar a cadeia de P&D brasileira.

Conforme pode ser observado na Tabela 7, desde 2004 o BNDES apoiou 16 projetos de inovação que abrangiam, em seu escopo, etapas de testes clínicos. O valor total dessas operações é expressivo (R\$ 440 milhões), representando cerca de 60% do apoio total à inovação em saúde pelo BNDES. No entanto, com exceção dos projetos apoiados pelo Funtec, que por sua natureza normalmente contemplam testes clínicos, nas demais operações a parcela dedicada a esse objetivo é pequena.²⁸

Tabela 7 | Projetos apoiados pelo BNDES que contemplam pesquisa clínica

	Financiamento	%	Projetos
BNDES Profarma Inovação	377.553.913	52	12
BNDES Funtec (não reembolsável)	64.380.103	9	4
Projetos que incluem pesquisa clínica	441.934.016	60	16
Total de projetos de inovação	732.202.319	100	41

Fonte: BNDES.

Além do estímulo à demanda por testes clínicos, o BNDES também tem financiado projetos de investimentos dos principais hospitais pri-

²⁸ Não foi possível calcular exatamente os valores para os testes clínicos, que são considerados em conjunto com demais atividades de P&D.

vados filantrópicos e hospitais públicos, principalmente por meio dos Programas BNDES de Apoio a Instituições de Saúde – BNDES Saúde e BNDES – Estados. Embora não seja específico para testes clínicos, esse apoio resulta em impactos positivos na capacitação de pessoal e no aumento da disponibilidade de infraestrutura para o segmento, já que, em muitos casos, há compartilhamento de recursos entre atendimento assistencial e pesquisa.

Mesmo apresentando resultados satisfatórios, o apoio do BNDES pode ser aprimorado. Na pauta do processo de revisão do programa BNDES Profarma, discutem-se diversas medidas que visam à ampliação da demanda por serviços de testes clínicos e ao apoio à estruturação da cadeia de P&D no país.

Entre as principais medidas, estuda-se o apoio a planos estruturados de P&D, em lugar da atuação em projetos isolados, com o objetivo de tornar sistemática a inovação na indústria farmacêutica brasileira e, assim, fortalecer a demanda por pesquisa clínica. Ao mesmo tempo, pelo lado da oferta, o escopo de atuação do BNDES Profarma poderá ser ampliado, passando a contemplar o apoio a instituições prestadoras de serviços da cadeia de desenvolvimento em saúde no país – empresas de base tecnológica, clínicas privadas e CROs que prestam serviços tecnológicos –, bem como capacitação de recursos humanos e ampliação de infraestrutura.

Para estimular de forma mais adequada e ágil o investimento de pequenas e médias empresas de base tecnológica, está em estudo também a inclusão de serviços da cadeia de P&D de saúde no Cartão BNDES. Atualmente, já é possível a contratação de serviços tecnológicos por meio do Cartão, mas a maior parte das instituições dessa cadeia não está cadastrada em sua base de fornecedores. Embora os testes clínicos possam superar o limite do Cartão, há testes específicos, em geral em fases iniciais, que poderiam se beneficiar desse instrumento.

Por fim, com base nas reflexões deste trabalho, o BNDES pretende participar ativamente da articulação de políticas públicas que visem ao desenvolvimento da pesquisa clínica no Brasil, com destaque para a participação em fóruns de discussão com a Anvisa e com o Ministério da Saúde e aproximação da RNPC.

Considerações finais

A indústria farmacêutica internacional encontra-se em um período incerto. A redução das fontes de financiamento, o aumento da rigidez regulatória e as pressões técnicas para o desenvolvimento de produtos têm colocado em xeque o tradicional modelo de P&D. Algumas alternativas têm sido a terceirização da gestão e da execução dos testes clínicos e a internacionalização da pesquisa clínica para países emergentes, abrindo a possibilidade de inserção desses países, até mesmo do Brasil, nas cadeias de desenvolvimento internacional.

Nesse sentido, nos últimos dez anos, o país consolidou-se como a principal referência de pesquisa clínica na América Latina, crescendo a taxas superiores a 20% a.a. Contudo, mesmo com números expressivos, os demais países do BRIC têm avançado de forma ainda mais rápida.

Ao mesmo tempo, a indústria brasileira tem ampliado seus esforços em direção ao desenvolvimento e à produção de medicamentos de maior valor agregado, como os de origem biotecnológica, que vão demandar, cada vez mais, uma cadeia de P&D interna estruturada.

Como resultado desse trabalho, é possível afirmar que o país tem boa estrutura de hospitais e centros de referência para testes clínicos de fase III. Além de um ágil recrutamento de pacientes, os pesquisadores brasileiros também são qualificados para o atual volume de pesquisa realizado, sendo uma das forças importantes do país.

Os aspectos éticos e regulatórios no Brasil são aderentes à legislação internacional, embora o prazo de aprovação seja, em média, superior aos demais países. Esse fator, em conjunto com a baixa capacidade de inovação da indústria brasileira e a incipiente infraestrutura para testes de fase I e II, constitui um dos principais desafios para o fortalecimento da pesquisa clínica no Brasil.

O Quadro 3, na forma de matriz SWOT,²⁹ resume as principais características da pesquisa clínica no Brasil.

²⁹ Forças (*strengths*) – recursos e capacidades da empresa em relação a seus competidores; fraquezas (*weaknesses*) – pontos vulneráveis da empresa em comparação aos concorrentes; oportunidades (*opportunities*) – forças do ambiente que podem favorecer a ação estratégica da empresa; e ameaças (*threats*) – forças do ambiente que criam obstáculos à ação estratégica da empresa.

Quadro 3 | Matriz SWOT do mercado de pesquisa clínica no Brasil

	Positivo	Negativo
	Forças	Fraquezas
Interno	<ul style="list-style-type: none"> Recrutamento de pacientes Existência de centros de referência Profissionais de saúde qualificados Custos menores que centros tradicionais Legislação ética e regulatória compatível com a internacional 	<ul style="list-style-type: none"> Prazo de análise regulatória e ética Capacidade de elaboração de protocolos clínicos Infraestrutura para fase I Demanda nacional incipiente
	<p>Oportunidades</p> <ul style="list-style-type: none"> Potencial de crescimento do mercado farmacêutico brasileiro Processos de internacionalização e terceirização de P&D Desenvolvimento de biossimilares e de moléculas novas no país 	<p>Ameaças</p> <ul style="list-style-type: none"> Concorrência internacional, principalmente China, Índia e Rússia
Externo		

Fonte: BNDES.

Essas características resultam na hegemonia das empresas farmacêuticas multinacionais como patrocinadoras dos ensaios clínicos (75% do total) realizados no Brasil, com base em moléculas desenvolvidas no exterior. Correlacionado a esse movimento, o Brasil tem se especializado na execução de ensaios clínicos de fases III e IV (cerca de 70% do total). Embora importante para capacitação de profissionais de saúde e acesso da população a medicamentos, esse é um estágio que envolve menor conhecimento aplicado.

Tendo em vista o adensamento da cadeia de P&D farmacêutica no Brasil, é desejável tornar sustentáveis os ensaios clínicos em fases I e II. Para isso, fortalecer o país na competição internacional por testes multicêntricos de empresas multinacionais pode cumprir um papel importante na ampliação da demanda. Na mesma direção, o maior interesse de empresas de capital nacional e laboratórios públicos por produtos inovadores e de maior valor agregado, ressaltado em todas as entrevistas, apresenta uma perspectiva promissora para o adensamento da cadeia de P&D no país.

Pelo lado da oferta, a adequação da infraestrutura e a capacitação de pessoal, em particular na concepção e no desenho de protocolos clínicos, também devem ser estimulados.

Nesse sentido, as políticas públicas para apoio ao investimento em pesquisa clínica têm avançado. Recentes medidas da Conep e, em particular, da Anvisa, como o fluxo de análise em paralelo e o reconhecimento de protocolos já aprovados por agências regulatórias internacionais, são avanços importantes que visam tornar mais ágil a aprovação de estudos clínicos no Brasil.

Em um cenário de necessidade de ampliação dos investimentos de inovação na indústria farmacêutica brasileira, a participação do BNDES torna-se fundamental. As alterações do BNDES Profarma em discussão caminham no sentido de fortalecer a cadeia de P&D, induzir atividades de inovação nas empresas brasileiras e atrair centros de pesquisa de empresas multinacionais. A consolidação de uma cadeia de P&D no Brasil, em particular de estudos clínicos, com produtos desenvolvidos no país, pode contribuir para o desenvolvimento tecnológico e a ampliação do acesso da população a produtos e serviços de saúde.

Referências

- BERNDT, E.; GOTTSCHALK, A.; STROBECK, M. Opportunities for improving the drug development process: results from a survey of industry and the FDA. Working Paper, 11425. Cambridge: National Bureau of Economic Research, jun. 2005.
- BLANCHARD & ASOCIADOS. Clinical research opportunities in Latin America. Buenos Aires: Blanchard & Asociados, jan. 2012.
- CHESBROUGH, H. Open innovation: the new imperative for creating and profiting from technology. Boston: Harvard Business School Press, 2003.
- CISCRP – CENTER FOR INFORMATION AND STUDY ON CLINICAL RESEARCH PARTICIPATION. Clinical trial facts & figures for health professionals. CISCRP, 2012.
- CORIAT, B.; ORSI, F. Establishing a new intellectual property rights regime in the United States: origins, content and problems. Research Policy, n. 31, p. 1.491-1.507, 2002.

EDWARDS, M. R&D in emerging markets: a new approach for a new era. In: MCKINSEY. Invention reinvented: McKinsey perspectives on pharmaceutical R&D. Londres: McKinsey & Company, 2010. Disponível em: <http://www.mckinsey.com/~media/McKinsey/dotcom/client_service/Pharma%20and%20Medical%20Products/PDFs/RDEmergingmarkets.ashx>.

ERNST & YOUNG. Beyond borders, Super Session, BIO, 2012.

FDA – FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Innovation, stagnation: challenge and opportunity to the critical path to new medical products. FDA, 2004. Disponível em: <<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/ucm077262.htm>>. Acesso em: 23 jun. 2012.

FROST & SULLIVAN. Singapore shifting to a specialized CROs market. Frost & Sullivan Market Insight, nov. 2010.

GBI RESEARCH. Emerging market for clinical trials in Brazil: improved guidelines from Anvisa and Conep are shortening the regulatory approval process and advancing the market. GBI Research, jul. 2011.

GETZ, K.; ZUCKERMANN, R. Anticipating structural change in the CROs market: sponsor crises lead to an unstable landscape, Contract Pharma, out. 2010.

HUIJSTEE, M.; SHIPPER, I. (eds.) Putting contract research organizations on the radar: an exploratory study on outsourcing of clinical trials by pharmaceutical companies to contract research organizations in non-traditional trial regions. Holanda: Somo, 2011.

IMS HEALTH. Top-Line Market Data. EUA: IMS Health, 2012. Disponível em: <www.imshealth.com>. Acesso em: 18 jul. 2012.

INTERFARMA. Inovação e pesquisa clínica no Brasil. São Paulo: Interfarma, out. 2010. Disponível em: <<http://www.interfarma.org.br/site2/images/Site%20Interfarma/Inovacao%20e%20Pesquisa%20Clinica%20-%20digital.pdf>>. Acesso em: 10 jul. 2012.

MANSELL, P. Over 50% growth to 2015 seen in global clinical trials market. Pharma Times Online, jul. 2011.

MROCKOWSKI, T. The new players in life science innovation: best practices in R&D from around the world. New Jersey: Upper Saddle River, N.J.: Financial Times Press, 2012.

MSF – MÉDICOS SEM FRONTEIRAS. Desequilíbrio fatal: a crise em pesquisa e desenvolvimento de drogas para doenças negligenciadas. Suíça, 2001.

PhRMA – PHARMACEUTICAL RESEARCH AND MANUFACTURES OF AMERICA. Pharmaceutical industry profile 2012. Washington, DC: PhRMA, 2012. Disponível em: <www.phrma.org>. Acesso em: 15 mai. 2012.

RADAELLI, V. A nova conformação setorial da indústria farmacêutica mundial: redesenho nas pesquisas e ingresso de novos atores. Revista Brasileira de Inovação, n. 7 v. 2, p. 445-482, jul./dez. 2008. Disponível em: <<http://www.ige.unicamp.br/ojs/index.php/rbi/article/view/343/261>>. Acesso em: 15 mai. 2012.

REIS, C.; LANDIM, A.; PIERONI, J. P. Lições da experiência internacional e propostas para a incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira. BNDES Setorial, n. 34, p. 5-44, BNDES, Rio de Janeiro, set. 2011.

Sites consultados

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – <www.anvisa.org.br>.

CLINICAL TRIALS – <www.clinicaltrials.gov>.

INVITARE – INVITARE PESQUISA CLÍNICA – <www.invitare.com.br>.

CONEP – COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA – <www.conselho.saude.gov.br>.