

## ESTUDO COMPARATIVO DOS PRAZOS REGULAMENTARES DA PESQUISA CLÍNICA DE MEDICAMENTO DO BRASIL, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, ARGENTINA E FRANÇA

*Me. Acúrcio Castelo David<sup>1</sup>  
João Policarpo Rodrigues Lima<sup>2</sup>*

### RESUMO

A pesquisa e desenvolvimento de um medicamento novo requer o cumprimento do rigoroso processo científico, regulatório e ético. Este trabalho teve o objetivo de comparar os prazos regulamentares para aprovação do projeto de pesquisa clínica de medicamento entre Brasil, Estados Unidos da América, Argentina e França e apontar os impactos causados por esta variável em relação os países. Adotou-se o método descritivo e comparativo. Os dados foram coletados nos portais oficiais das autoridades reguladoras através de seleção de documentos junto a ANVISA, FDA, ANMAT e ANSM (leis, decretos, resoluções, portaria, atos administrativos, comunicados) e de publicações de artigos e teses. Os resultados revelaram que no Brasil e na Argentina os prazos (regulatórios, máximo, mínimo, médio) são mais elevados quando comparados com os Estados Unidos da América a França. Esse fato se deve a excesso de burocracia, reduzido número de funcionários, falta de visão estratégica dos governantes entre outros. Com isso pode-se concluir que os países, Brasil e Argentina mesmo tendo fatores favoráveis a realização de pesquisa clínica, o fato de terem tempo maiores para avaliação dos projetos, perdem na competitividade e na atratividade para investimento neste setor ao contrário dos Estados Unidos da América e França.

**Palavras-chave:** *Regulação; Pesquisa clínica; Prazos; Medicamento novo.*

### ABSTRACT

*The research and development of a new drug requires rigorous scientific, ethical and regulatory compliance. The objective of this study was to compare the regulatory deadlines for approval of the clinical drug research projects in Brazil, the United States of America, Argentina and France and to point out the impacts caused by this variable. The descriptive and comparative method was used. Data were collected from the official websites of the regulatory authorities through the selection of documents with ANVISA, FDA, ANMAT and ANSM (laws, decrees, resolutions, ordinances, administrative acts, communiqués) and publications of articles and thesis. Results showed that in Brazil and Argentina the deadlines (regulatory, maximum, minimum, average) are higher when compared with the United States of America and France – this is because in these countries there is excessive bureaucracy, less employees working in the field, lack of strategic view of the government, among other reasons. Because of this Brazil and Argentina, despite having other favorable factors for conducting clinical research, such as longer time for project evaluation, lose competitiveness and attractiveness for investment compared to the USA and France.*

**Keywords:** *Regulation; Clinical research; Deadlines; New medication.*

<sup>1</sup> Universidade federal de Alagoas - UFAL

<sup>2</sup> Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

## CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A pesquisa clínica ou estudo clínico é uma investigação realizada a partir da utilização de um novo medicamento em seres humanos, para descobrir ou verificar a eficácia e o risco de sua utilização (PINTO; BARREIRO, 2010). É uma área de atuação relativamente nova no Brasil, com crescente interesse de pesquisadores inseridos nas instituições acadêmicas, sobretudo nas universidades públicas, como também, por parte da iniciativa privada, principalmente das indústrias farmacêuticas que vêm desenvolvendo novos fármacos para o mercado, através das pesquisas científicas (PEDROLO; et. al., 2012).

Atualmente, indústrias estrangeiras estão utilizando os centros de pesquisa do território brasileiro para a execução dos protocolos de estudos clínicos de novos medicamentos, e para que esse processo se multiplique é necessário um marco regulatório claro, consistente e permanente. Esse processo tende a fortalecer a pesquisa clínica no Brasil e com isso a expansão e/ou consolidação de novos Centros Nacionais de Pesquisa (CNP) beneficiando a Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), promovendo e assim, fortalecendo, o ensino e a pesquisa (ZAGO, 2004). De acordo com o Ministério da Saúde (MS) existem inúmeros protocolos de pesquisa clínica em andamento no país e a maioria destes, são protocolos relativos às prioridades dos laboratórios contratantes, sobretudo das empresas multinacionais. Nesses estudos, a participação dos pesquisadores brasileiros, tem se restringido à execução de protocolos desenvolvidos em outros países, e além desses aspectos, a análise dos dados, bem como a sua apropriação estão integralmente no âmbito das firmas contratantes (BRASIL, 2011).

Os centros de pesquisa clínica no país possuem hoje, maior experiência na execução dos testes clínicos, devido à necessidade de atender às demandas de multinacionais farmacêuticas, fato que tem prejudicado a capacitação dos centros de pesquisa e dos órgãos no planejamento, execução e avaliação destes estudos (QUENTAL; FILHO, 2006). Nesse contexto, a importância da pesquisa clínica reside no fato de verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos decorrentes de produtos e de identificar reações adversas ao produto investigado, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia (LOUSANA, 2002; ZAGO, 2004). Constata-se que o Brasil necessita de estudos para fomentar a geração de inovação em saúde e que é de fundamental importância a qualificação da atuação do Estado no que tange à adequação de seu aparato regulatório, à acentuação do uso de seu poder de compra, à qualificação de seu modelo de gestão e o fortalecimento das instituições (GADELHA, 2007; 2008). A regulação brasileira sobre pesquisa clínica, ou seja, o conjunto de

resoluções do Conselho Nacional de Saúde (CNS) sob o foco ético é bastante avançada, podendo ser considerada em nível de igualdade com os países mais desenvolvidos.

Por outro lado, a regulação sanitária realizada através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) começou muito tímida, com uma visão restrita ao controle de entrada de insumos no Brasil, para fins de pesquisa clínica, de produtos sobre vigilância sanitária não registrada no país e hoje apresenta evolução no seu monitoramento, fiscalização, acompanhamento, análise documental e avaliação do projeto com vista a fornecer o parecer para início da pesquisa (LOUSANA; ACCETURI, 2008; NYSHIOKA, 2006; NYSHIOKA; SÁ, 2006). A regulamentação da pesquisa clínica é um processo importante nessa busca pela segurança, qualidade e a eficácia dos produtos de saúde, mas não pode ser obstáculo para desestímulo ao investimento e a inovação. O Brasil assim como a Argentina, respeitam as BPC e agem dentro da harmonização internacional de procedimentos, mas isso por se só não é suficiente em um mercado que se configura como globalizado, onde a competitividade, previsibilidade e agilidade são fatores determinantes. Diante destas constatações, este estudo teve o objetivo analisar e comparar os prazos regulatórios estabelecidos pelas normas éticas e sanitárias para aprovação do projeto de pesquisa clínica de medicamento, no Brasil, Estados Unidos da América, Argentina e França e apresentar principais causas e impacto dessa realidade para os países investigados.

## **Revisão da Literatura**

### **Considerações gerais sobre a teoria da regulação**

O termo regulação significa regular, estabelecer regras, independentemente de quem as dite, seja o legislativo ou o executivo, ainda que por meio de órgãos da administração direta ou de entidades da administração indireta. Trata-se de um vocábulo de sentido amplo, que abrange, inclusive, a regulamentação, que tem um sentido mais restrito, enquanto que regulamentar significa ditar regras jurídicas. Porém, no direito brasileiro, é competência exclusiva do poder executivo. A regulação consiste no modo de intervenção do Estado na melhoria do funcionamento de determinados setores da atividade econômica e social (SILVA, 2006). A atividade regulatória é uma das atribuições do Estado, que a exerce diretamente, provendo bens e serviços públicos, ou indiretamente por meio de estrutura de órgãos a ele subordinados (CRUZ, 2009). Pela regulação, o Estado objetiva coibir que certos comportamentos em determinado ambiente variem além dos limites predefinidos pela sociedade, visando a assegurar o adequado funcionamento do mercado e alcançar a máxima eficiência na busca pelo bem-estar

social (SILVA, 2006; PLACHA, 2010). A regulação inclui leis, ordens e regras de sujeição emitidas por todos os níveis de governo, regras emitidas por órgãos não governamentais ou auto regulatórias a quem o governo delegou poderes regulatórios. Regulação econômica é uma forma de intervenção do Estado na economia com objetivo de fazer garantir a eficiência e diminuir riscos aos cidadãos.

A teoria da regulação da economia estuda a interferência do Estado nos mercados, que ocorre através dos instrumentos das agências reguladoras com a finalidade de corrigir mercados que se apresentam imperfeitos. Para isso, são construídas medidas que podem variar de setor para setor da economia, definindo condutas necessárias para o bom equilíbrio tais como (número mínimo de empresas no setor, padrões de qualidade, normas para produção, limite de produção) e para apresentação de bens, limites geográficos, entre outros (OLIVEIRA, 2008). Para Noll (1989), a pesquisa econômica sobre regulação possui três principais eixos. O primeiro e mais antigo trata das falhas de mercado e as ações corretivas que os governos adotam para superá-las, o segundo examina os efeitos das políticas regulatórias e analisa a efetividade de sua intervenção e o terceiro, que dominou uma importante parte da literatura nos anos 1970, investiga as razões políticas da regulação. Baldwin (1999) descreveu quatro modelos de ação da regulação econômica, considerando a intervenção direta do Estado: modelo eletivo, imposto somente para corrigir as falhas de mercado; modelo diretivo, onde o Estado é comprador ou o regulador para estimular certos tipos ou padrões de serviço; modelo restritivo, que limita o que é disponibilizado no mercado; e o modelo prescritivo, que define o critério de oferta de serviços no mercado. De acordo (OCDE, 1997), a regulação pode ser: Regulação econômica - atividade regulatória que intervém diretamente sobre as decisões de mercado, tais como preço, competição, entrada e saída do mercado; Regulação social - atividade regulatória que visa a proteger os interesses públicos como a saúde, segurança, meio ambiente e coesão social; Regulação administrativa - atividade regulatória pela qual os governos estabelecem procedimentos administrativos para coletar informações e intervir nas decisões econômicas individuais.

A partir do referencial da economia política, a regulação denota um processo dinâmico de adaptação da produção e da demanda social, resultantes da conjugação de ajustamentos econômicos ligados a uma dada configuração de relações sociais. A regulação expressa a ideia de coerência e compatibilidade entre as estruturas de oferta e demanda, em interação dinâmica. Logo, a regulação não é simplesmente um estado de equilíbrio estático, alcançável por mecanismos de mercado, como é defendido nas abordagens mais tradicionais da teoria

econômica. Por outro lado, a ausência da intervenção estatal na economia, característica principal do Estado liberal, tem implicado no aumento das desigualdades sociais dos países; e este fato, talvez seja um dos motivos pelo qual os Estados intervencionistas têm buscado garantir os direitos básicos para sobrevivência da população, especificamente direito de primeira geração.

A Regulação Econômica está relacionada ao controle do funcionamento de determinados setores da economia, considerados essenciais ou básicos para a vida econômica e social nas sociedades capitalistas (MAURANO, 2006). Segundo Viscusi et al. (2005) a necessidade de regulação nas atividades econômicas está caracterizada pela ausência de mercados perfeitos ou concorrência perfeita.

Para Airt (2012), o direito à saúde é considerado como um direito social e demanda do Estado interventivo, que proporciona transformações reais na sociedade. Nesse sentido, a regulação sanitária ganha destaque especial, configurando-se como uma função estatal primordial para a garantia de um direito social expresso na Constituição Federal, sendo entendida como uma função do Estado, necessária para o cumprimento dos deveres a ele atribuídos. A atividade de regulação estatal diz respeito a qualquer ação desenvolvida pelo Estado para impor limites à liberdade das pessoas e para determinar deveres e obrigações específicas. A Constituição Federal de 1988 definiu como responsabilidade do Estado o controle de produtos e substâncias que se relacionam, direta ou indiretamente, com a saúde. Portanto, a realização de pesquisa clínica requer uma autorização, que é obtida após a análise do projeto de pesquisa pelo Sistema CEP/CONEP (Comitês de Ética em Pesquisa/ Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), que pertence ao Conselho Nacional de Saúde (CNS), e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio de sua Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos (GEPEC) e pela coordenação de pesquisa clínica – (COPEC), (BRASIL, 2008).

De acordo com Mattos (2004) as agências são dotadas de autonomia financeira e administrativa e podem decidir sobre as questões de mercado. A primeira agência reguladora federal, a *Interstate Commerce Commission* (ICC) foi criada nos Estados Unidos da América, em 1887. Ainda de acordo com o mesmo autor, as agências com as características atuais, foram criadas na década de 1930, nos EUA, motivadas pelo colapso da Bolsa de Nova Iorque, que simbolizou o momento do descontrole que as atividades econômicas capitalistas vivenciavam naquele período.

## Pesquisa clínica

A pesquisa clínica pode ser definida como uma experiência que se destina a testar um tratamento médico em seres humanos. Segundo o Departamento de Saúde e Serviços Humanos (DHHS) dos Estados Unidos da América, a pesquisa clínica é qualquer experimento no qual o medicamento em estudo é administrado, dispensado ou usado, envolvendo, um ou mais seres humanos (EUA, 2014).

Na visão de Gomes e colaboradores (2012) a pesquisa clínica é uma das fases do processo de desenvolvimento e consiste na investigação sobre os efeitos da administração desse novo produto em grupos de seres humanos, tendo como finalidade comprovar a segurança, eficácia, e avaliar a dosagem recomendada e verificar a ocorrência de efeitos adversos. A pesquisa clínica é um estudo que envolve a participação de seres humanos, com o objetivo de validar e viabilizar medicamentos, produtos e insumos na área da saúde. É um tipo de pesquisa que segue protocolos rigorosos, é normatizada por diversas resoluções nacionais e internacionais e só pode ser realizada após a conclusão da pesquisa pré-clínica.

No Brasil, os estudos clínicos ainda são considerados recentes e certamente os sistemas reguladores nacionais estão buscando um melhor acompanhamento e entrosamento com o processo de condução de um protocolo de pesquisa clínica como um todo, de forma que, questões como os fluxos operacionais e a própria legislação, possam ser revistos (ACCETTURI; LOUSANA, 2002). No entanto, a globalização da pesquisa clínica tem um importante papel na sociedade, uma vez que é patrocinada pela indústria e tem reflexos importantes, que vai desde a transferência do conhecimento, a instrução, promessas de acesso a tratamentos novos, colaborações internacionais e impactos financeiros (KARLBERG, 2009). A escolha de um país, para participar de uma pesquisa clínica passa por vários critérios: nível de conhecimento científico e administrativo, boas práticas clínicas (GCP - *Good Clinical Practices*), quantidade de pacientes, tempo para o assim chamado FPI (*First Patient In*), isto é, o tempo gasto entre o recebimento do protocolo e a inclusão do primeiro paciente no estudo, custos locais competitivos, dados de morbimortalidade e potencial de mercado para o produto no país (DAINESI, 2005).

A regulamentação da pesquisa clínica surgiu a partir de 1947, com o Código de Nuremberg, que estabeleceu os primeiros parâmetros para o desenvolvimento de estudos envolvendo seres humanos, seguido pela Declaração de Helsinki, de 1964. Foi elaborada pela Associação Médica Mundial (AMM) que estabeleceu princípios éticos para esse tipo de estudo. As normas e regulamentações das autoridades reguladoras sobre pesquisa clínica de

medicamento em vigor no mundo têm por base a exigência de rigor científico, a ética e o respeito às questões sanitárias, ou seja, avaliação de risco/benefício (BHUTTA, 2002; GIORGIUTTI, 2013). Assim, a condução de qualquer projeto de pesquisa clínica precisa ser analisada, avaliada e aprovada por um órgão regulador e acompanhada por um Comitê de Ética.

## Metodologia

A pesquisa foi realizada na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), através do Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica (PPGIT/UFPE), no período de 2015 a 2018. Trata-se de uma pesquisa documental, exploratória, descritiva e comparativa (ANDRADE, 2002; GIL, 2010). A coleta de dados foi realizada com a investigação de documentos oficiais como normas, portarias, resoluções, atos administrativos, instrumentos normativos, que foram consultados em sítios eletrônicos (*Science Direct; Scientific Electronic Library Online; Department of Health & Human Services*) das autoridades reguladoras da pesquisa clínica (Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); Administração Nacional de Medicamento, Alimento e Tecnologia Médica (ANMAT); Agência Americana de Vigilância Sanitária (FDA) e a Autoridade reguladora Francesa (ANSM) e das instituições responsáveis pela análise ética: Brasil - Comitê de Ética e Pesquisa (CEP); Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP); Argentina - Comitê de Ética Institucional (CEI); Comitê Central de Ética (CCE); Estados Unidos da América (IRB) – *Institutional Review Board* e da França o (CPP) e (ANSM).

A busca documental foi realizada através dos seguintes descritores: pesquisa clínica, aprovação regulatória, aprovação ética, estudo clínico, regulatório, processo regulatório, regulação medicamento. Para atingir os objetivos propostos, foram selecionadas entre os regulamentos sanitários e éticos dos países as seguintes variáveis: Prazo regulamentar ético e prazo regulamentar sanitário em cada país estudado; Prazos (máximo, mínimo, médio) alcançados do ponto de vista ético; Prazos (máximo, mínimo, médio) alcançados do ponto de vista sanitário. Os dados foram analisados mediante estudo comparativo, a partir dos documentos regulamentares exigidos pelo Brasil, Estados Unidos da América, Argentina e França para regulamentação da pesquisa clínica, mediante interpretação das normas, resoluções, leis, atos administrativos e portarias exigidas por cada país. As informações foram comparadas com pesquisas científicas (artigos, teses, relatórios técnicos, etc.) e de instituições ligadas à pesquisa em saúde: (Organização Mundial da Saúde (OMS); Organização Pan-americana de Saúde (OPAM); Associação Brasileira das Organizações Representativas da

Pesquisa Clínica (ABRACRO) e pela Associação da Indústria Farmacêutica da Pesquisa (INTERFARMA)). O protocolo experimental desta pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas (CEP/UFAL) certificado pelo CAAE - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética, sob o registro de Nº 50425315.7.00005013.

## Resultados

### Prazos regulamentares e prazos reais para aprovação da pesquisa clínica

Consideram-se como prazos regulamentares, os prazos definidos pelas agências reguladoras e pelas definições feitas pelo comitê de ética de cada país. Em relação aos prazos regulamentares para aprovação da pesquisa clínica de medicamento novo no Brasil, os dados coletados na Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) que é a agência reguladora do Brasil, RDC nº 09 de 20 de fevereiro de 2015, revelaram que no Brasil, existem diferenças nos prazos exigidos pelas instâncias ética e sanitária (CEP/CONEP e ANVISA) de regulação para emissão do parecer de aprovação do projeto de pesquisa clínica.

Para emissão do parecer de aprovação ou rejeição do projeto, o prazo regulamentar do comitê de ética (CEP) é de 30 dias e do (CONEP) 60 dias, mas, dependendo da natureza do projeto, pode atingir um total de 90 dias. Porém, para emissão do parecer final, a ANVISA determina que o prazo é de 90 dias, o que significa que para aprovação do projeto de pesquisa clínica em termos regulamentares, que o Brasil precisa de 180 dias para aprovação/autorização do projeto. Já em termos de prazos reais, dados da ABRACRO (2014) revelam que o Brasil demora entre 240 dias (máximo) e 150 dias (mínimo) para aprovação do projeto de pesquisa clínica, perfazendo uma média 165 dias para emissão do comunicado especial (CE) de aprovação/autorização do projeto, como demonstra o Quadro 1.

Nos Estados Unidos da América, dados da INTERFARMA (2016) revelaram que o prazo regulamentar para emissão do parecer final após análise e avaliação do projeto de pesquisa clínica é de 30 dias e que neste país, não há um prazo regulamentar definido na legislação para avaliação ética pelos IRBs – Institutional Review Boards, que são grupos independentes de pessoas designadas para proteger os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos participantes de pesquisa clínica (PPD, 2014). A análise sanitária regulatória dos estudos clínicos é feita através do FDA (*Food and Drug Administration*). Para os prazos reais, constatou-se que este país alcança os prazos de 42 dias/máximo; 14 dias/mínimo) e uma média de 28 dias para aprovação/autorização do projeto. Esta análise é regida pela normatização CRF

Title 21 (Cod eof Federal Regulations Title 21) porém, caso o FDA não cumpra os prazos, o protocolo pode ser considerado aprovado (Barbosa, 2009). Na Argentina, a agência reguladora ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica*) é a autoridade responsável pela fiscalização da pesquisa clínica neste país. Dados apresentados pela Provisión nº 6677/10 é de 90 dias e o pesquisador tem mais 60 dias para responde-las, sendo o total estabelecido por lei de 150 dia Na Argentina, a análise ética feito pela *Comités de ética em Investigación* (CEI) revelou que não existe um prazo definido por lei. Entretanto, o prazo alcançado máximo é de 180 dias e o mínimo de 60 dias perfazendo em média 105 dias para aprovação do projeto de pesquisa ABRACRO (2014) como demonstra o Quadro 1.

Na França, constatou-se que o prazo regulamentar para emissão do parecer sanitário é emitido pela agência reguladora ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé). A ANSM emitirá seu parecer no prazo de 35 dias para aprovação do projeto de pesquisa clínica, enquanto que, para a CPP- Comissão de Proteção de Pessoas, o prazo para avaliação da pesquisa clínica é de 40 dias, sendo o prazo real de 68 dias/máximo e 32 dias/mínimo, perfazendo uma média 50 dias para aprovação do projeto de pesquisa, como demonstra o Quadro 1.

**QUADRO 1:** Comparação entre os prazos regulamentares e reais para aprovação do projeto de pesquisa clínica no Brasil, Argentina, Estados Unidos da América e França.

PAÍS	Autoridade Reguladora	Prazos normatizados		Prazos Reais / Dias			Fonte
		Ético	Sanitário	Máx.	Mín.	Médio	
Brasil	ANVISA	90	90	240	150	165	RDC 09/2015
EUA	FDA	--	30	42	14	24	CRF Title 21
Argentina	ANEMAT	--	150	180	60	105	Provision n 6677/2010.
França	ANSM	40	60	68	32	50	Art. L 1122-1-1 Cód. Saúde Pública

Fonte: ABRACRO, 2014

Ao comparar os prazos regulamentares e alcançados (éticos, sanitários) para aprovação do projeto de pesquisa clínica, observou-se que nos países investigados, estes prazos são diferentes e que entre estes países, o Brasil (90 dias) e a Argentina (150 dias) apresentam os prazos regulamentares sanitários mais elevados quando comparado com os Estados Unidos da América (30 dias) e a França (40 dias).

Quanto aos prazos éticos, verificou-se que o Brasil (90 dias) e a França (30 dias) apresentam prazos (tempo/dias) diferentes e que na Argentina e nos Estados Unidos da América, os prazos não são normatizados. Quando analisarmos o tempo para início de pesquisa clínica após aprovação do comitê de ética percebe-se que existe caso de até 5 meses e casos

como mais de 1 ano e 10 meses. Figura 01. Isso mostra quanto é lento o nosso processo de avaliação sanitária do projeto por parte da ANVISA.

Figura 1: Tempo de início da pesquisa clínico após parecer do comitê de ética



Fonte: Adaptada da ANVISA (2016).

Já em relação aos prazos reais, o Brasil alcança (240 dias/máximo; 90 dias/mínimo e 165 dias/média) e a Argentina (180 dias/máximo; 120 dias/mínimo e 150 dias/média). Estes países apresentam prazos mais elevados quando comparado com os prazos reais dos Estados Unidos da América (45 dias/máximo; 22 dias/mínimo) e da França (40 dias/máximo; 17 dias/mínimo). A partir destas constatações, pode-se afirmar que em relação aos prazos regulamentares e reais alcançados, no Brasil e na Argentina a emissão do parecer de aprovação dos projetos de pesquisa clínica, são emitidos com prazos (tempo/dias) muito superiores aos dos Estados Unidos da América e da França, como pode ser observado no Quadro 1.

Sobre o prazo regulamentar para aprovação dos projetos e a competitividade na indústria farmacêutica, constatou-se que, o Brasil definiu na sua regulamentação o prazo de (90 dias) e Argentina (150 dias), prazos estes, muito elevados quando comparado com o prazo regulamentar dos Estados Unidos da América (30 dias) e da França (40 dias). Mesmo assim, o Brasil e a Argentina não cumprem os prazos determinados.

De acordo com Marques (2014) o não cumprimento destes prazos que são estabelecidos pelas autoridades reguladoras responsáveis pela análise sanitária (ANVISA) e pela análise ética no Brasil (CEP/CONEP) contribui para morosidade do parecer final, além da perda de tempo, uma vez que este elemento é muito importante para empresas competitivas. Estudo realizado por Swan e Robertson (2009) no Reino Unido, para verificar que fatores mais influência na hora de escolher e onde realizar a pesquisa clínica, também constataram que a demora no processo de aprovação do projeto de pesquisa pelo conselho de ética e agências reguladoras, levam em média de 91 e 77 dias respectivamente. Neste sentido, Quental (2006) comenta que para haver o fortalecimento do setor, em benefício dos interesses nacionais, é necessário que todas as instituições do sistema trabalhem de forma integrada e virtuosas, para minimizar os obstáculos do prazo e das burocracias. Para este autor, é necessário capacitar os colaboradores, uma vez que, a dificuldade está relacionada a escassez de recursos humanos capacitados, medidas de apoio para contratação de novos funcionários, formação de técnicos de regulação; fortalecimento de grupos de pesquisa, e empresas de serviços relacionadas para que os prazos estabelecidos possam ser reduzidos.

Para D'Souza e Sadana (2006) os principais desafios para que o sistema de pesquisa clínica possa funcionar adequadamente são: a falta de coordenação entre as instituições de pesquisa; de integração entre produtores e usuários da pesquisa científica; de demanda por parte dos formuladores das políticas de saúde, e de acesso a fundos de pesquisa e inovação. Para estes autores, a indústria farmacêutica precisa garantir seus interesses e principalmente as margens de lucro que lhe permita realizar investimentos necessários à concretização dos seus objetivos. A investigação de novos medicamentos implica em investir recursos volumosos, envolve riscos financeiros muito elevados, por longo período de tempo e está sujeita a uma forte competição. Por esses motivos, o setor da indústria farmacêutica procura países e mercados, onde as respostas para os aspectos regulatórios, jurídicos, técnico e éticos sejam claros e rápidos.

A competitividade por ser um processo inerente no mercado, é de interesse do governo manter preços baixos e acessíveis à população, não permitindo aumento excessivo dos preços, a qualidade e segurança dos produtos ofertados. Contudo a percepção de qualidade é diferente para produtos diferentes (KAHN,1988). Quando a qualidade não é facilmente percebida pela população, o governo atua como um incentivador, regulando o nível de qualidade ou influenciando no controle dos custos. Por isso, a regulamentação como intervenção de Estado

no setor específico visa inibir as falhas do mercado independente do setor como a saúde, família, a educação, a trabalho (DI PIETRO, 2004).

## **Principais causas e impactos do processo de regulação da pesquisa clínica**

Ao investigar as causas e impactos do processo de regulação da pesquisa clínica de medicamento novo, constatou-se que as causas que dificultam o processo de regulação no Brasil (ANVISA) e na Argentina (ANMAT), são semelhantes, ou seja, o processo administrativo é lento, burocrático, além do número de funcionários serem reduzidos. Enquanto um protocolo de pesquisa é avaliado entre 30 a 90 dias em países como Austrália, EUA, Coreia, Canadá e em alguns países da União Europeia, no Brasil, um processo similar demora entre 12 a 15 meses. Ao analisar o cenário global da pesquisa clínica, constatou-se que a burocracia no processo de aprovação se reflete de forma diferenciada, ou seja, o Brasil é apenas o décimo quinto colocado no ranking mundial de registros de pesquisa clínica, estando distante dos líderes mundiais (EUA, Canadá, Alemanha, França, Reino Unido) e também de países de menor porte econômico (Bélgica, Dinamarca, Israel) e isso tem como impacto, a má colocação dos país no Índice de Inovação Global. O Brasil ocupa o 64º lugar, atrás de países como Luxemburgo (12º), Estônia (25º), Costa Rica (39º), Chile (46º) e Uruguai (52º) e esta situação só é diferente quando nos comparamos com os BRICS (Grupo de países como Brasil, Rússia, Índia, China e a África do Sul), pois é o único país do grupo a registrar redução no número de pesquisa para novos medicamentos ao contrário dos demais, que registram aumento destas pesquisas. Além destes aspectos, a lentidão e morosidade burocrática, contribui para o atraso no desenvolvimento da ciência brasileira que se dá através da redução do interesse da indústria farmacêutica em incluir o Brasil nos estudos multicêntricos e também, pela necessidade de uma regulação mais rígida, capaz de acelerar o processo de aprovação das pesquisas clínicas ([www.sbmf.org.br](http://www.sbmf.org.br)).

Quanto ao número reduzido de funcionários, Quental; Filho (2006) comenta que é necessário investir na capacitação de profissionais na área de pesquisa clínica, na infraestrutura de centros de pesquisa universitários e na adoção de uma política rígida para direcionamento das pesquisas para doenças de relevância nacional. Em relação aos estudos clínicos autorizados em 2017 pelos EUA e a França os dados revelam que quanto mais simples for o processo de trâmite dos projetos para sua avaliação, que fatores como (tempo, rapidez, agilidade, número de funcionários, etc.) contribuem para aumentar o número de pesquisas clínicas como demonstra o Quadro 2.

Quadro 02: Variáveis que contribuem para o desempenho da pesquisa clínica nas agências reguladoras ANVISA, FDA, ANMAT, ASNM.

Variáveis	Brasil (ANVISA)	EUA (FDA)	Argentina (ANMAT)	França (ASNM)
-----------	-----------------	-----------	-------------------	---------------

Ano de criação	1999	1938	1995	1993
Objetivos	Proteção da saúde da população	Proteção da saúde população	Proteção da saúde população	Proteção da saúde população
Vínculo	MS	DHH	Sec. política da saúde	MS
Número de Funcionário	2462	4633	1674	3567
Pesquisa Clínica autorizada-2017	6.268/2%	110.326/41%	3.256	19.419
Ranking	14	1	22	2
Participação global	2%	41%	0,86	7%

Fonte: Guia da INTERFARMA, 2017.

Para Marandola et al, (2004) no âmbito da ANVISA os processos para solicitar a realização da pesquisa clínica, são incompatíveis com os padrões mundiais. Para esta autora, o Brasil precisa considerar a pesquisa clínica como uma área estratégica, caso queira receber os crescentes investimentos internacionais, aproveitar os avanços biomédicos para a população e fomentar o desenvolvimento tecnológico do setor.

Para Portella et al., (2011) o Brasil tem potencialidades (diversidade de população, grande mercado farmacêutico, laboratórios, mão-de-obra qualificada, baixo custo para recrutamento de sujeito da pesquisa) para reverter esta situação e contribuir com o setor farmacêutico, para uma política industrial e tecnológica, mais competitiva. Para estes autores, as indústrias farmacêuticas mundiais desse setor, tem visto o Brasil como um país competitivo, em função do baixo custo para manufatura de base, e também, por estar próximo geograficamente, de grandes populações da América do Norte, Central e do Sul.

Para Gomes et al. (2011) essas potencialidades podem ser transformadas em vantagens competitivas, ao afirmar que o Brasil, mesmo sendo um país emergente e em desenvolvimento, apresenta vantagens no recrutamento de pacientes, devido ao elevado número de pessoas sem adequado tratamento de saúde, e também, pelo seu baixo número de teste clínico per capita. Para estes autores, a cultura ocidental, o idioma, centros urbanos estruturados e com densidade populacional, também propicia estudos complementares (étnicos, sociais, climáticos) e contribui para boas relações entre paciente e médico. Além desses aspectos, é um país, que tem bom suporte de armazenagem, entrega e serviços laboratoriais, profissionais qualificados e centros de pesquisa clínica com infraestrutura para estudos clínicos (fase III).

Para Portella et al., (2011) o Brasil pode reverter esta situação pois tem vantagens competitivas, que podem ser potencializadas por uma política industrial e tecnológica para o setor farmacêutico. Para Dainesi e Goldbaum (2012) um dos fatores que aumenta o prazo de aprovação de protocolos de pesquisa clínica internacional no nosso país é a avaliação ética

dupla enquanto que os projetos multicêntricos de origem estrangeira, essa avaliação é quádrupla. Nos demais países existe a necessidade de no máximo duas aprovações sendo uma ética e outra sanitária. Por esse motivo, quando se analisa o processo, percebe-se, que grande parte dos estudos na fase 1 estão concentrados nos principais centros de pesquisa do mundo (EUA e Europa). Ao investigar as causas e consequências do processo de regulação dos Estados Unidos da América e da França, constatou-se que nestes países, o número de funcionários vinculado ao serviço de vigilância sanitária de forma expressiva. Outro aspecto relevante é que a agência reguladora dos EUA (FDA) tem aproximadamente 4.689 funcionários e seis centros de avaliação do projeto de pesquisa clínica espalhados pelo país que avaliam as suas atividades. O processo de pesquisa clínica e desenvolvimento de medicamentos novos é longo, tem alto custo e precisa passar por um conjunto de regulamentações técnicas para garantir a sua eficácia e qualidade. A responsabilidade de prover medicamento é principalmente do Estado, entretanto, outros atores e instituições, como a indústria farmacêutica, comitê de ética e as agências reguladoras, também dividem essa responsabilidade, por meio do desenvolvimento e comercialização dos medicamentos. Estas agências reguladoras, contribuem para melhorar a qualidade de vida das pessoas, e ajudam a salvar vidas (Editorial, 2009). Neste sentido, Dainesi e Goldbaum (2012) comentam que estudos clínicos e pesquisas na área da saúde, tem contribuído para aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos e desenvolvimento de várias doenças, ampliando medidas preventivas, e auxiliado nos recursos de diagnósticos, bem como o tratamento das enfermidades humanas através de novas terapêuticas, que tem contribuído para minimizar o sofrimento e melhorar a qualidade de vida das pessoas.

## **Considerações Finais**

Nos últimos anos, o Brasil tem avançado na realização de pesquisa clínica de medicamento, sobretudo para atender as demandas das indústrias farmacêuticas multinacionais e esse crescimento, tem pouca participação de capital nacional, embora o potencial do mercado farmacêutico brasileiro seja um dos fatores que atraí as empresas do setor farmacêuticos.

A burocracia excessiva no processo regulamentar, o reduzido número de funcionários na agência reguladora, atraso na análise e avaliação dos projetos e falta de visão estratégica dos governantes em relação ao setor como um todo, são fatores que colaboram para o reduzido número de estudos clínico realizado pelo país. Estes fatores têm sido um dos entraves que dificulta o crescimento sustentado da pesquisa clínica no país. Embora o Brasil e a Argentina liderem em números de pesquisa clínica na América Latina, caso esses fatores estivessem

resolvidos poderiam atrair mais indústrias e patrocinadores para realização de suas pesquisas clínicas nesses países.

Os prazos elevados para avaliação dos projetos de pesquisa clínica, não contribuem de forma satisfatória para atrair as indústrias farmacêuticas, sendo necessário, uma maior interação-comunicação das autoridades reguladoras do sistema desses países no sentido de buscar eficiência na organização e na gestão da regulamentação para garantir o crescimento de pesquisa clínicas no país.

Os Estados Unidos da América e a França, por serem países mais eficientes na avaliação e aprovação dos projetos de pesquisa clínica, trabalham com prazos (regulatórios, reais) menores, desenvolvem suas atividades de forma previsível, e por isso, lideram o Ranking deste mercado. Com esta atuação, estes países ganham previsibilidade, pela rapidez na aprovação dos projetos, pela organização e gestão de projetos regulamentados, tornando-se assim, países competitivos e atrativos para investimentos.

## Referências

ABRACRO. *Garantia de acesso a medicamentos pós-estudos clínicos*. 2011. Disponível em: [http://www.abracro.org.br/images/artigos/Garantia\\_de\\_acesso\\_pos-estudo\\_clinico.pdf](http://www.abracro.org.br/images/artigos/Garantia_de_acesso_pos-estudo_clinico.pdf). Acesso em: 08 jun. 2016.

ABRACRO, *Prazos médios Brasil*, 2014. Disponível em: <http://abracro.org.br/informacoes-utilidades/relatorios-do-setor>. Acesso em: 08 mar. 2016.

ACCETTURI, C.; LOUSANA, G. *Pesquisa Clínica no Brasil*. Revinter, São Paulo, 2002.

AITH, F. *O princípio da legalidade e o poder normativo da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no âmbito do Estado Democrático de Direito*. In: DELDUQUE, M. C.; ROMERO, L. C. (Orgs.). *Produção normativa em saúde: políticas setoriais e regulação*. Brasília: Senado Federal, 2012.

ANDRADE, M. M. *Como preparar trabalhos para cursos de pós-graduação: noções práticas*. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2002.

ANDRADE, M. M. *Introdução à metodologia do trabalho científico: elaboração de trabalhos na graduação*. São Paulo: Atlas, 2002.

ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. *Listado de Aranceles Vigentes: Medicamentos*. 2014. Disponível em: [http://www.anmat.gov.ar/listados/Aranceles\\_Vigentes\\_Medicamentos.pdf](http://www.anmat.gov.ar/listados/Aranceles_Vigentes_Medicamentos.pdf). Acesso em: 24 mar. 2017.

ANVISA, *Resolução da diretoria colegiada – RDC N9*. Agência Nacional de Vigilância sanitária, Ministério da saúde. Brasília, 2015.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED)*. 2014. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Agencia/Assunto+de+Interesse/Estrutura+Organizacional/Gerencias+Gerais+de+Processos+Organizacionais/Gerencia-Geral+de+Medicamentos>. Acesso em: 06 abr. 2017.

ARGENTINA. ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. *Disposición No 6677 de 01 de noviembre de 2010 - Apruébase el Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología*. Buenos Aires, Argentina: Boletín Oficial de la República Argentina, 2010.

ARGENTINA. *Argentina - Sistema de Gobierno*. 2014.

ARGENTINA. MSAL. Ministerio de Salud de la Nación. *Resolución n° 1480/2011 - Apruébase la Guía para Investigaciones con Seres Humanos*. Buenos Aires Ciudad: Boletín Oficial de la República Argentina, 2011.

BALDWIN R, C. M. *Understanding regulation: theory, strategy and practice*. Oxford University Press, New York, 1999.

BARBOSA, L.M.; LARANJEIRA, L.N.; CESAR, M.B.; *et al.* *Monitoria em estudos clínicos. Ver Bras Hipertens*, São Paulo, 2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sala de imprensa. [Notícia do dia 9 ago. 2014]. *Anvisa divulga perfil de pesquisa clínica de medicamentos no Brasil*. Disponível em <http://migre.me/61iBq>>. Acesso em: 19, Ago. 2017.

BHUTTA, Z.A. *Ethics in international health research: a perspective from the developing world*. Genebra, *Bull World Health Organ*, v. 80, 2002.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. *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, 2011. Disponível em: <http://www.marketresearch.com/product/sample-6428746.pdf>. Acesso em: 28 set. 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. *Resolução da Diretoria Colegiada no 39, de 5 de junho de 2008*. Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências. Brasília, DF: Diário Oficial da República Federativa do Brasil: 147, Seção 1, 2008.

BRASIL. CNS. Conselho Nacional de Saúde. *Resolução no 196 de 09 de outubro de 1996*. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, DF: Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 201, Seção 1, 1996.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Indicadores sociodemográficos e de saúde no Brasil*. São Paulo: IBGE; 2009. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indic\\_sociosaude/2009/indic\\_saude.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indic_sociosaude/2009/indic_saude.pdf)>. Acesso em: 19, ago. 2017.

BUENOS AIRES PROVÍNCIA. *Lei n° 11044, de 06 de dezembro de 1990. Reglamentando Actividades de Investigación em Seres Humanos*. Buenos Aires Província, Argentina. Boletín Oficial de la Província de Buenos Aires, 1990.

CALIXTO, J.; SIQUEIRA, Jr. JM. Desenvolvimento de Medicamentos no Brasil: Desafios. *Gazeta Médica da Bahia*, Salvador, v. 78, 2008.

CRUZ, V. *Estado e regulação: fundamentos teóricos*. In: RAMALHO, P.I.S. (Org.). *Regulação e Agências Reguladoras: governança e análise de impacto regulatório*. Brasília: Anvisa, 2009.

DAINESI, S. M. Agilizando o processo regulatório de estudos clínicos no Brasil. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v. 51, n. 3, 2005.

D'SOUZA, C.; SADANA, R. Why do case studies on national health research systems matter? Identifying common challenges in low-and middleincome countries. Cambridge, *Social Science & Medicine*, v. 62, n. 8, 2006.

DAINESI, S. M.; GOLDBAUM, M. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 58, n. 1, 2012.

DI PIETRO, Maria Sylvia Zanello. Limites da função reguladora das agências diante do princípio da legalidade. In: DI PIETRO, Maria Sylvia Zanello (Coord.) *Direito regulatório: temas polêmicos Fórum*, Belo Horizonte, 2. ed. 2004.

ESTADOS UNIDOS. DHHS. Department of Health and Human Services. *Code of Federal Regulations*, Title 21 Part 312, 2014.

ESTADOS UNIDOS. Food and Drug Administration. *Guidances - Cooperative Research - Information Sheet*. 2011.

FDA. Food and Drug Administration. *Improving Public Health: Promoting Safe and Effective Drug Use*. No. FS 01-3, 2003.

GADELHA, C. A. G.; MALDONADO, J. M. D. V. *O papel da inovação na indústria farmacêutica: uma janela de oportunidade no âmbito do complexo industrial da saúde*. In: BUSS, P. M; CARVALHEIRO, J. R.; CASAS, C. P. R (Org.). *Medicamentos no Brasil: inovação e acesso*. Editora Fiocruz, Rio de Janeiro, 2008.

GADELHA, C. A. G; MALDONADO, J. M. S. V. *Complexo industrial da saúde: dinâmica de inovação no âmbito da saúde*. In.: GIOVANELLA, L.; ESCOREL, S.; LOBATO, L. V. C.; NORONHA, J. C.; CARVALHO, A. I. (Orgs.). *Políticas e sistema de saúde no Brasil*. Editora Fiocruz, Rio de Janeiro, 2008.

GEHING, Marta et al. *Factors influencing clinical Trial site selection in europe: the survey of attitudes towards. Trial sites in Europe*, *BMJ Open*, 2014.

GIL, A. C. *Como elaborar projetos de pesquisa*. 5. ed. Atlas, São Paulo, 2010.

GIORGIUTTI, M. P. D. Regulaciones bioéticas en investigaciones con seres humanos. BAG, Buenos Aires, *J. basic appl. genet*, v. 24, n. 1, 2013.

GOMES, R. D. P. *et al*. Ensaio clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. Rio de Janeiro, *BNDES Setorial*, v. 36, 2012.

GONÇALVES, A. Testes de medicamentos movimentam R\$ 1,4 bilhão, mas burocracia atrapalha. *Jornal Estadão online*. Disponível em: <http://www.estadao.com.br/noticias/impresso, testes-de-medicamentos-movimentam-r-14-bilhao-mas-burocracia-atrapalha, 758277, 0.htm>. Acesso em: 19, set. 2017

HASHIMOTO, Marcos. *Espírito Empreendedor nas organizações: Aumentando a competitividade através do intra-empendedorismo*. 3 ed. Saraiva, São Paulo, 2006.

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 nontraditional trial regions*. Somo, Holanda, 2011.

KARLBERG, J. Uninterrupted Globalization of Industry Sponsored Clinical Trials. Hong Kong, *Rev. Clinical Trials Magnifier*, v.2, n.2, 2009.

KASTLER, F. *O marco regulatório de ensaios clínicos na França e na União Instituto de Direito e Saúde*. Universidade de Paris Descartes, Paris – França, 2015.

KATZUNG, B G; MASTERS, S B; TREVOR, A J. *Farmacologia Básica e Clínica*. 12ª edição. AMGH, Porto Alegre, 2014.

LANG, D. *Brasil perde oportunidades no setor de pesquisa clínica, valor econômico*, 2014. Disponível em: <http://www.abracro.org.br/informacoes-utilidades/noticias/168-brasil-perde-oportunidades-no-setor-de-pesquisa-clinica>. Acesso em: 03 Dez. 2017.

LOUSANA, G. *Pesquisa clínica no Brasil*. Revinter, Rio de Janeiro, 2002.

LOUSANA, G. *Pesquisa clínica: Fluxo regulatório no Brasil*. Revinter, Rio de Janeiro, 2013.

MARANDOLA, W.; PEREIRA, M. F. T.; CASTALDELI, F.F.; FALCI, M. A pesquisa clínica como caminho para o desenvolvimento do medicamento inovador: experiência de uma empresa nacional. *Anais do XXIII Simpósio de Gestão da Inovação Tecnológica*, 2004.

MARQUES FILHO, J. Ética em pesquisa: dez anos da resolução CNS 196/96. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 47, n. 1, 2007.

MATTOS, P. *Regulação Econômica e Democracia*. Editora, São Paulo, 2004.

MAURANO, A. *A função normativa das agências reguladoras no Brasil e o princípio da legalidade*. Scortecci, São Paulo, 2006.

NISHIOKA, S. A.; SÁ, P. F. G. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, vol.52 n.1, 2006.

NISHIOKA, S. D. A. Regulação da pesquisa clínica no Brasil: Passado, presente e futuro. São Paulo, *Revista Prática Hospitalar*, v. 8, n. 48, p.18-26, 2006.

NOLL, R. G. *Economic perspectives on the politics of regulation*, (In) SCHMALENSEE, R.; WILLIG, R. D. (eds), *Handbook of Industrial Organization II*. Amsterdam, North Holland, 1989.

NUNES, O. *Inovação e pesquisa clínica no Brasil*. Interfarma, São Paulo, 2010.

OCDE. *Oslo Manual – Proposed Guidelines for Collecting and Interpreting Technological Innovation Data*. OECD/Eurostat, 2005.

OLIVEIRA, G. G. *Ensaio clínicos: Princípios e prática*. Brasília: ANVISA, Ministério da Saúde, 2008.

OMS. Organização Mundial da Saúde. *WHO | About Registries*. WHO, 2013. Disponível em: <http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/>. Acesso em: 19, jun 2017.

OPAS. Organização Panamericana de Saúde. *Documento das Américas em Boas Práticas Clínicas*, 2005.

ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES (OCDE), *Innovation in Pharmaceutical Biotechnology: Comparing National Innovation Systems at the Sectoral Level*. OECD Publishing, 2006.

ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES (OCDE). *Reviews of Regulatory Reform Brazil: Strengthening Governance for Growth*. Paris, 2008.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Combate às doenças não transmissíveis. 2005. Disponível em: <http://www.opas.org.br/mostrant.cfm?codigodest=278>. Acesso em: 19 set. 2017.

PALMEIRA FILHO, P. L.; CAPANEMA, L. X. L. *Indústria Farmacêutica Brasileira: Reflexões sobre sua Estrutura e Potencial de Investimentos*. In: BNDES. *Perspectivas do Investimento*. 2007.

PAVITT, K. *What do firms learn from basic research?* In: FORAY, D.; FREEMAN, C. *Technology and the Wealth of Nations: The Dynamics of Constructed Advantage*. New York, St. Martin's Press, 1993.

PEDROLO, E. et al. Pesquisa clínica em enfermagem: contribuições para inovação tecnológica. Belo Horizonte, *Revista Mineira de Enfermagem*, v. 16, n. 3, 2012.

PINTO, A.C.; BARREIRO, E.J.L. Como chegar aos fármacos verde-amarelos? Campinas, *J Braz Chem. Soc*. 2010.

PLACHA, G. Os impactos e as perspectivas da regulação estatal sobre as atividades econômicas. Curitiba, *Rev. Direito Econ. Socioambiental*, v. 1, n. 2, 2010.

PORTER, Michael E. *Vantagem Competitiva: Criando e sustentando um desempenho superior*. 15ª ed. Rio de Janeiro, Campus, 1989.

PPD, IRB/EC in *Clinical Trials*. Disponível em: <http://www.ppd.com/Participate-In-Clinical-Trials/Become-an-Investigator/Institutional-Review-Board.aspx>. Acesso em: 06 dez. 2017.

QUENTAL, C.; FILHO, S. Ensaio clínicos: capacitação nacional para avaliação medicinal e vacinas. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v.9, n.4, 2006.

RIZZO, L. V. CAMARGO, LUIS, F.A. Clinical research in Brazil. São Paulo, *Einstein* v. 11, n. 1, 2013.

SANTOS, A. C. M. Z. *O desenvolvimento da Inovação Social- Inibidores e Facilitadores do processo: o caso de um projeto Piloto da ONG Parceiros Voluntários*. Tese (doutorado em administração). São Leopoldo: Universidade do Vale do Rio dos Sinos UNISINOS, 2012.

SANTOS, E. C.; FERREIRA, M. A. A indústria farmacêutica e a introdução de medicamentos genéricos no mercado brasileiro. *Revista Nexo Econômico*, UFBA, v. 6, n. 2, dez. 2012.

SBMF - Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica. Pesquisa Clínica no Brasil II. *Análise crítica do sistema CEP/CONEP e propostas de aperfeiçoamento*. São Paulo, SBMF; 2009.

SILVA, G.H.T. *Regulação Sanitária no Brasil: singularidades, avanços e desafios*. In: PROENÇA, J.D.; COSTA, P.V.; MONTAGNER, P. (Org). *Desafios da Regulação no Brasil*. Brasília, ENAP, 2006.

SWAN, Jacky, ROBERTSON, Maxine e EVANS, Sarah. *Managing Clinical Research in the UK: Evidence on the challenges of conducting clinical research projects in the UK*. Reino Unido, Innovation, Knowledge & Organisational Networks (IKON), 2009.

THIERS, Fabio A., SINSKEY, Anthony J. and BERNDT, Ernst R. Trends in the globalization of clinical trials. *Nature Reviews Drug Discovery* | AOP, [online], 2007.

VASCONCELLOS, Marco Antonio Sandoval de. *Economia: Micro e Macro*. 4. ed. São Paulo, Atlas, 2006.

VISCUSI, W.K; Harrington, Joseph E.; Vernon, John M. *Economics of Regulation and Antitrust*. Cambridge, *The Mit Press*, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *International drug monitoring: the role of national centers*. Geneva, *WHO-Technical Reports Series*, 1972.

ZAGO, M. A. A pesquisa clínica no Brasil. Rio de Janeiro, *Revista Ciência e Saúde Coletiva*, v.9, n.2, 2004.