

# Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial

## Medicine based on evidences and hypertension

Editor: Álvaro Avezum

### Processos de iniciação em pesquisa clínica: responsabilidades do investigador e do patrocinador

#### Starting procedures in clinical research: investigator and sponsor's responsibilities

Marina Braga Cesar<sup>1</sup>, Lígia Nasi Laranjeira<sup>1</sup>, Hélio Penna Guimarães<sup>2</sup>, Álvaro Avezum<sup>3</sup>, Leopoldo Soares Piegas<sup>4</sup>

#### RESUMO

A execução de ensaios clínicos com medicamentos, no Brasil, requer aprovação prévia dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) e, em certos casos, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por meio de sua Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos (Gepec). Afora instâncias regulatórias, há a óbvia necessidade de financiamento do projeto (patrocinadores) e equipe responsável por sua exe-

cução (investigadores e equipe). O investigador-patrocinador atualmente também faz parte desse cenário, sendo o responsável pela condução e pela coordenação de estudos com medicamentos, de forma independente.

Este artigo visa a explicar as funções tanto do investigador quanto do patrocinador, na condução de um estudo clínico que envolva novo medicamento, nova indicação ou novo produto para saúde perante as instâncias regulatórias nacionais e internacionais.

#### INTRODUÇÃO

De forma pragmática, a pesquisa clínica poderia ser considerada com claro objetivo acadêmico ou comercial. Em geral, no ambiente acadêmico de universidades e organizações acadêmicas de pesquisa clínica, o maior foco costuma ser em pesquisas, primariamente, de aplicabilidade puramente científica e, por vezes, com descuidos em documentação regulatória e consolidação de patentes que são frequentemente colocadas em segundo plano, como no Brasil. Essas pesquisas também envolvem patrocínio de iniciativa privada ou agências nacionais de fomentos, como o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) etc.

No cenário das *Contract Research Organizations* (CRO), ou Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (ORPC), e das indústrias farmacêuticas, há adicionalmente, além dos princípios de boas práticas de pesquisa que se mantêm, o interesse na geração de novos produtos/patentes que possam ter aplicabilidade clínica e conseqüente geração de dividendos financeiros. Nesse tipo de pesquisa, prepondera o patrocínio da iniciativa privada.

Para ambos os ambientes e "tipos" de pesquisa, há sempre a absoluta necessidade da clara definição de atribuições e responsabilidades de investigadores e patrocinadores bem como absoluto respeito e atendimento às normatizações nacionais e internacionais de pesquisa clínica.

1 Coordenadoras e monitoras de Pesquisa e Estudos Clínicos da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

2 Médico-Assistente da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, coordenador do Setor de Urgências Clínicas e UTI da disciplina de Clínica Médica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM).

3 Diretor da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

4 Diretor técnico do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Correspondência para: Marina Braga Cesar. Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Av. Dante Pazzanese, 500, 1º andar – 04012-909 – São Paulo, SP. Fone: (11) 5085-6352. Fax: (11) 5085-6240. E-mail: mbcesar@yahoo.com.br

Entre 1986 e 2006, as indústrias farmacêuticas e companhias de biotecnologia submeteram 8.759 aplicações de novos medicamentos para comercialização à Food and Drug Administration (FDA). Durante o mesmo período, instituições acadêmicas e seus pesquisadores submeteram 26.941 novas indicações de medicamentos, quase o triplo de submissões comparadas às da área comercial<sup>1</sup>, o que demonstra que a despeito de objetivos comerciais ou puramente acadêmicos, o volume anual de geração de conhecimento e novas patentes é elevado, e a necessidade de regulamentação rígida e adequada torna-se imperiosa.

O objetivo desta revisão é apresentar as principais atribuições e responsabilidades entre pesquisadores e patrocinadores, com base nas normatizações nacionais e internacionais vigentes.

## DENOMINAÇÕES E ATRIBUIÇÕES: INVESTIGADORES E PATROCINADORES

De acordo com a Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde (CNS/MS), no Brasil, define-se o investigador como “pessoa responsável pela coordenação e realização da pesquisa e pela integridade e bem-estar dos sujeitos da pesquisa”; ainda, de acordo com normatização internacional de Good Clinical Practice/Manual para a Boa Prática Clínica, considera-se o investigador como pessoa responsável pela condução do estudo clínico em uma instituição ou um centro de estudo. Quando um estudo é conduzido por um grupo de pessoas em um centro de pesquisa, o investigador passa a ser também o coordenador responsável pelo grupo e poderá ser denominado como investigador principal<sup>2,3,4</sup>.

O patrocinador, de acordo com o Manual Tripartite Harmonizado da Conferência Internacional de Harmonização, International Conference on Harmonisation (ICH), para Boa Prática Clínica, Good Clinical Practice (GCP), pode ser considerado um indivíduo, uma empresa, uma instituição ou uma organização responsável pela implementação, pelo gerenciamento ou pelo financiamento de um estudo clínico<sup>2</sup>. A Resolução nº 196/96, brasileira, descreve patrocinador como pessoa física ou jurídica que apóia financeiramente a pesquisa<sup>2,3,4</sup>.

Com base na Resolução nº 39/2008, da Anvisa, existe uma definição adicional para investigador-patrocinador, caracterizada como “pessoa física responsável pela condução e coordenação de pesquisas clínicas com medicamentos, isoladamente ou em grupo, realizadas mediante a sua direção imediata de forma independente, sem patrocínio ou patrocinadas por entidades nacionais ou internacionais de fomento à pesquisa, e outras entidades nacionais e internacionais sem fins lucrativos. As obrigações de um investigador-patrocinador inclui tanto aquelas de um patrocinador como as de um investigador”<sup>5</sup>.

Ao pesquisador-investigador, portanto, cabem como atribuições:

- submeter o projeto ao CEP;
- desenvolver o projeto conforme delineado;
- elaborar e apresentar os relatórios parciais e o final;
- apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento;
- manter em arquivo a documentação do estudo;
- encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto;
- justificar ao CEP interrupção do projeto ou a não-publicação dos resultados.

Para a execução dessas funções, o investigador deve ser qualificado, treinado e experiente para assumir a responsabilidade e conduzir adequadamente o projeto, de acordo com as GCPs, além de estar familiarizado com o protocolo apropriado para o uso do produto sob investigação e conhecer todas as normas vigentes de pesquisa clínica<sup>1,2</sup>.

O patrocinador é o responsável pela implementação e pela manutenção dos sistemas de garantia e controle de qualidade com o Procedimento Operacional-Padrão (POP), para assegurar adequada condução, geração e documentação dos dados, de acordo com o protocolo, as GCPs e as normas regulatórias aplicáveis<sup>2,6,7</sup>.

Ressalta-se, também, que o patrocinador deverá firmar acordos entre todas as partes envolvidas para garantir acesso direto a todos centros de pesquisa do estudo, dados, documentos-fonte, relatórios para monitoria e auditoria do patrocinador e inspeção de autoridades regulatórias nacionais e estrangeiras. Os acordos feitos pelo patrocinador com o investigador/a instituição e com quaisquer outras partes envolvidas no estudo clínico devem ser feitos por escrito, como parte do protocolo ou em contrato separado.

Em alguns casos, o patrocinador poderá transferir suas funções e alguns ou todos seus deveres relativos ao estudo para uma ORPC, mas a responsabilidade final por qualidade e integridade dos dados do estudo sempre pertencerá ao patrocinador<sup>1,2,8,9</sup>.

## ADESÃO E CONSEQÜÊNCIAS

Os patrocinadores e investigadores devem assegurar que o protocolo se desenvolva de acordo com as resoluções e normas de condução de pesquisa clínica. Devem ser relatadas alterações e riscos ao Comitê de Ética em Pesquisa; também não são permitidas mudanças no protocolo, sem a aprovação do CEP, além de notificação a Conep, Anvisa ou FDA. A submissão às inspeções das autoridades regulatórias nacionais, como Anvisa,

e internacionais, como FDA, deve ser permitida pelo patrocinador e investigador sempre que solicitada.

Os desvios de seguimento ou execução do protocolo podem caracterizar violações, sendo as mais comumente detectadas:

- não adesão ao protocolo;
- falha na obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- inconsistências entre os dados preenchidos na ficha clínica e os encontrados nos documentos-fonte;
- controle inadequado na contabilidade;
- não-notificação dos eventos adversos e eventos adversos sérios (EAS) ao CEP<sup>1,2,3,4 5,6</sup>.

A monitoria em pesquisa clínica realiza auditoria nos centros de pesquisa, com o intuito de auxiliar o investigador na prevenção e na erradicação de erros de condução do estudo. A orientação adequada na condução do protocolo e, em alguns casos, o treinamento da equipe do centro investigador contribuem mais na condução do estudo<sup>2,3,8,9,10</sup>.

## PROCESSOS PARA COMERCIALIZAÇÃO DO MEDICAMENTO

Algumas instituições foram criadas para controlar e assegurar que os medicamentos comercializados apresentem qualidade, segurança e eficácia. Uma dessas instituições é a FDA, criada em 1906. Desde essa época, o processo de aprovação de medicamentos sofreu várias alterações, de modo a acompanhar a evolução técnica e as exigências bioéticas.

O investigador que participa de estudos internacionais multicêntricos deve submeter seu protocolo de pesquisa à FDA, completando os formulários nºs 1.572 e 1.571 – do investigador.

Esses formulários foram elaborados a fim de o patrocinador e o investigador assumirem suas obrigações de investigador clínico. Portanto, ao assinar um formulário FDA nº 1.572, o investigador cumprirá exigências de conduzir o estudo de acordo com o protocolo, pessoalmente ou delegando função de forma supervisionada, informar aos sujeitos o *status* do estudo, reportar os EAS ao patrocinador, que os notificará à FDA.

A FDA nº 1.571 é utilizada para procedimentos que envolvam a utilização de novas drogas investigacionais, biológicas ou botânicas. Esse formulário se emprega às regulamentações aplicáveis a toda investigação clínica de produtos submetidos à seção nº 505 da Food, Drug, and Cosmetic Act<sup>1</sup>.

No Brasil, a Anvisa é responsável pela aprovação do medicamento para registro e comercialização, por meio de suas resoluções. Em acordo com a Política Nacional de Medicamentos do Ministério da Saúde e com a Lei de criação da Anvisa, no

ano de 2003, a agência redefiniu as regras para o registro de medicamentos no Brasil e sua renovação.

O papel da Anvisa na regulação da pesquisa clínica tem base nas competências atribuídas à Gepec, destacando-se:

- Análise e emissão de pareceres conclusivos nos processos referentes ao registro de medicamentos novos;
- Autorização de projeto de pesquisa clínica a ser conduzido em território nacional.

Cabe destacar as peculiaridades da sistematização das análises dos dossiês de pesquisa clínica na Gepec, considerando sua ocorrência apenas após aprovação pelo CEP (em nível local) e Conep (em nível nacional), caso da grande maioria dos ensaios clínicos com patrocínio internacional<sup>5</sup>.

O registro de medicamentos novos na Anvisa é atualmente regulamentado pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa nº 136, de 29 de maio de 2003.

É importante salientar que a Portaria nº 911/98 abrange todos os estudos conduzidos com quaisquer produtos sob vigilância sanitária (medicamentos, produtos para a saúde, cosméticos, saneantes, alimentos), mas, na prática, a maioria dos estudos avaliados pela Gepec são protocolos de pesquisa com medicamentos e, em menor escala, produtos para a saúde<sup>5,11</sup>.

Para os protocolos submetidos à Gepec, além da comprovação da apresentação do protocolo e demais documentos exigidos pela Portaria nº 911/98, exige-se o cumprimento das resoluções do CNS<sup>5,11</sup>.

É de interesse da Anvisa, também, receber informações sobre estudos a serem realizados, no Brasil, com medicamentos e outros produtos aqui desenvolvidos. Nesse sentido, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 136/03, que dispõe sobre o registro de medicamentos novos, prevê, em suas medidas antecedentes ao registro para produtos, que se faça estudo fase III no Brasil<sup>5,11</sup>.

## CONCLUSÃO

O investigador e o patrocinador de um estudo clínico possuem responsabilidades diferentes diante de normatizações e resoluções vigentes, entretanto, ambos são de extrema importância para a condução do protocolo com base em boas práticas clínicas, com o intuito de garantir a segurança do sujeito de pesquisa e obter adequada qualidade de dados e resultados fidedignos.

## REFERÊNCIAS

1. Harvey M. Investigator-Initiated Research. *J Clin Res Best Practices* 2008;4(6):1-6.
2. ICH Good Clinical Practice Manual/Manual para a Boa Prática Clínica. Versão Harmonizada Tripartite (Estados Unidos, Europa e Japão). Conferência Internacional de Harmonização (ICH), 1997.

3. Laranjeira LN, Marcílio CS, Guimarães HP, *et al.* Boas práticas clínicas: padrão de pesquisa clínica. *Rev Bras Hipertens* 2007;14(2):121-3.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nacional 196/96. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/comissao/conesp/resolucao.html>
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução – RDC nº 39, de 5 de junho de 2008. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=31279&word=RDC%20and%2039>
6. Cook DJ, Blythe D. Enrollment of intensive care unit patients into clinical studies: AS Trinational survey of research's experience, beliefs and practices. *Crit Care Med* 2008;36(7):1-7.
7. Emanule E. The NIH and Bioethics: What should be done? *Academic Medicine* 2008;83(6):529-31.
8. Barbosa LM, Laranjeira LN, Cesar MB, *et al.* Monitoria em estudos clínicos. *Rev Bras Hipertens* 2008;15(1):39-41.
9. Gallin J, Ognibene P. Principles and Practice of Clinical Research, second edition. *J Clin Res Best Practice* 2008;4(6):1-2.
10. Shuchman M. Commercializing Trials – Risk and Benefits of the CRO room. *Massachusetts Medical Society* 2007;357(14):1365-68.
11. Nishioka SA, Guimarães PF. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a Pesquisa Clínica no Brasil. *Rev Assoc Med Bras* 2006;52(1):60-2.