



ACTUALIZACIÓN

Evaluación de ensayos clínicos en Brasil: historia y actualidad

Cíntia M. Lanzarini Gouy¹, Tiago F. Porto², Carmen Penido²

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca), Rio de Janeiro/RJ 2. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

Resumen

Los ensayos clínicos deben ser aprobados y acompañados por autoridades reguladoras y éticas con el fin de garantizar que la conducta ética y los aspectos técnicos de las investigaciones cumplan con los estándares exigidos. El conocimiento de este proceso es fundamental para que los estudios sean delineados y conducidos de acuerdo con los estándares aplicables, siendo una parte esencial para la capacitación técnica y científica nacional. En Brasil, la evaluación de los estudios es realizada por los Comités de Ética en Investigación, la Comisión Nacional de Ética en Investigación y por la agencia reguladora nacional, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Los investigadores y patrocinadores sostienen que el tiempo para la aprobación y el inicio de ensayos clínicos es un factor limitante para nuevos estudios. No obstante, las normas brasileñas están en continuo perfeccionamiento, lo que demuestra el interés y la capacidad para mejorar los trámites, sin perder calidad en la evaluación ética.

Palabras clave: Ética en investigación. Experimentación humana. Ensayo clínico. Comités de ética en investigación. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria.

Resumo

Avaliação de ensaios clínicos no Brasil: histórico e atualidades

Ensaios clínicos devem ser aprovados e acompanhados por autoridades éticas e regulatórias para garantir que a conduta ética e os aspectos técnicos das pesquisas estejam em conformidade com os padrões exigidos. O conhecimento desse processo é primordial para que estudos sejam delineados e conduzidos de acordo com os padrões aplicáveis, sendo parte essencial para a capacitação técnica e científica nacional. No Brasil, a avaliação dos estudos é realizada pelos comitês de ética em pesquisa, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Pesquisadores e patrocinadores alegam que o tempo para aprovação e início de ensaios clínicos limita novos estudos. No entanto, as normas brasileiras estão em contínuo aperfeiçoamento, o que demonstra interesse e capacidade em aprimorar os trâmites, sem perder a qualidade na avaliação ética.

Palavras-chave: Ética em pesquisa. Experimentação humana. Ensaio clínico. Comitês de ética em pesquisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Abstract

Evaluation of clinical trials in Brazil: history and current events

Clinical trials must be approved and monitored by ethical and regulatory authorities to ensure that the ethical conduct and technical aspects of the research are in compliance with required standards. The in-depth understanding of this process is crucial for studies to be delineated and conducted in accordance with applicable standards, being an essential part of national technical and scientific training. The evaluation of the studies in Brazil is performed by the research ethics committees, by the National Research Ethics Commission and by the Brazilian regulatory agency, the Agência Nacional de Vigilância Sanitária (National Health Surveillance Agency). Researchers and sponsors claim that the time taken for approval and initiation of clinical trials limits further studies. However, Brazilian standards are constantly improving, demonstrating the interest and ability to improve procedures, without losing quality in ethical evaluation.

Keywords: Ethics research. Human experimentation. Clinical trial. Ethics committees research. Brazilian Health Surveillance Agency.

Declararam não haver conflito de interesse.

La realización de ensayos en seres humanos contribuye con la comprensión y la capacidad del tratamiento de enfermedades, siendo una parte esencial para el progreso de la práctica clínica. La investigación clínica procura responder preguntas y generar conocimiento, pudiendo beneficiar a futuros pacientes y, a partir de la medicina basada en evidencias y su jerarquía de niveles de evidencia, puede colaborar en la mejora de los cuidados médicos. La práctica médica tiene como objetivo ofrecer la mejor asistencia a un paciente o un grupo^{1,2}.

Las pruebas clínicas dependen de la infraestructura de los centros de investigación participantes, de la calificación profesional, de la oferta de voluntarios y de las exigencias regulatorias^{3,4}. Las industrias farmacéuticas han adoptado estrategias de internacionalización, en las que los ensayos clínicos se realizan, en general, de forma simultánea en diversos centros de investigación de diferentes países. Muchas cuestiones éticas que envuelven la internacionalización de los ensayos clínicos deben ser tomadas en consideración, principalmente debido a la vulnerabilidad de la población en los países en desarrollo.

La tendencia a la participación de diversos países en un mismo estudio se ve influenciada por la necesidad de reducir costos, ya sea por la posibilidad de utilizar una infraestructura y una mano de obra calificada de costo relativamente más bajo (principalmente cuando se lo compara con los valores practicados en países europeos y norteamericanos) o por la mayor rapidez y facilidad para incluir voluntarios en los estudios. Esta cuestión puede verse influida por la vulnerabilidad de las poblaciones y la epidemiología de las condiciones a ser tratadas.

También se han adoptado estrategias de tercerización por medio de las denominadas organizaciones representativas de investigación clínica (ORPC), contratadas para desarrollar o administrar partes de proyectos de investigación o su totalidad⁵. Como consecuencia, se formó un mercado internacional y bastante competitivo, particularmente en países en desarrollo, como Brasil, caracterizando así la globalización de los ensayos clínicos⁴.

Los protocolos de ensayos clínicos deben ser aprobados por instancias de evaluación ética y regulatorias, cuando correspondan, antes de su inicio. La conducta ética es la guía principal para dirigir todos los proyectos de investigación y está garantizada por la evaluación y aprobación previa de los protocolos y el acompañamiento continuo de su realización por parte de las autoridades éticas, en consonancia con las acciones de los investigadores para seguir el protocolo de investigación y todos los preceptos de las reglamentaciones y normas nacionales e internacionales aplicables.

Las autoridades éticas son las responsables del examen de los aspectos éticos de las investigaciones que involucran seres humanos y deben salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes de la investigación^{6,7}. El carácter técnico de los proyectos de investigación es evaluado por las autoridades regulatorias, lo que incluye la evaluación de las características físicas y de seguridad de los medicamentos en estudio y de la autorización para la importación de medicamentos.

A pesar de que la evaluación de las cuestiones éticas sea una atribución de la Comisión Nacional de Ética en Investigación y el Comité de Ética en Investigación (Sistema CEP/Conep), las cuestiones técnicas y científicas no pueden dissociarse de los aspectos éticos de una investigación científica. Cabe recordar que, aunque sea una prerrogativa de las instancias ético-regulatorias evaluar y acompañar la ejecución de estos proyectos, el investigador y la institución en la que la investigación será realizada (personificada en la persona de su representante legal), por fuerza de las normativas, son los responsables de garantizar que tales investigaciones sigan los principios éticos y los niveles técnicos de excelencia. Aunque estos entes no sean los proponentes primarios del proyecto, el estudio sólo tendrá lugar en el centro de investigación en cuestión mediante el acuerdo con su diseño por parte del investigador y de la institución. Siendo así, se tornan corresponsables de la génesis del proyecto.

El ambiente ético y regulatorio brasileño está en consonancia con los cambios en el panorama mundial y con las necesidades locales, manteniéndose actualizado respecto de los estándares éticos y las tecnologías. En este contexto se destaca el reciente debate sobre la reglamentación de la investigación clínica en el país, a cargo del Proyecto de Ley del Senado 200 (PLS 200) y de la reciente inclusión de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) en el conjunto de integrantes del Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH). Esta inclusión denota el reconocimiento internacional de la capacidad técnica de la agencia y del país. Además, Brasil tiene investigadores con un elevado nivel de competencia en investigación clínica, muchos considerados formadores de opinión⁴.

El proceso regulatorio de la investigación clínica desempeña una etapa importante para la realización de ensayos clínicos. El entendimiento del proceso para realizar ensayos clínicos en el país, incluyendo sus aspectos regulatorios, ayuda a la capacitación de investigadores y al desarrollo nacional de nuevos medicamentos, siendo una de las formas de romper posibles barreras entre investigación básica e investigación clínica⁸. Aun así, es interesante que los patrocinadores entiendan el proceso de aprobación de los ensayos

clínicos en Brasil, dado que el país se encuentra inserto en el contexto de globalización de estos ensayos y que el proceso regulatorio es una etapa que puede interferir en la selección de países y de centros de investigación.

A lo largo de este trabajo, presentaremos la evolución de la regulación de la investigación clínica en Brasil, sus marcos históricos y las últimas actualizaciones. Se verificó la necesidad de publicar trabajos sobre el tema en el país, principalmente contemplando los cambios ocurridos a partir de 2012. El objetivo del artículo es contribuir a la comprensión del proceso de aprobación de estudios en el país y a la reflexión sobre las recientes propuestas y actualizaciones reglamentarias.

La investigación sobre estos estudios fue realizada en las bases de datos PubMed, Medline y SciELO, a partir de los siguientes descriptores: ética en investigación, ensayo clínico, experimentación humana, Comités de Ética en Investigación y Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, en portugués, español e inglés.

Los criterios para la selección de artículos fueron: publicaciones entre 2010 y 2016, y la identificación de artículos que trataran sobre la regulación de la investigación clínica en Brasil, su historia y las formas de evaluación. Se realizó además una búsqueda de artículos referidos al proyecto de ley del Senado PL 200 – posteriormente trasladado para tratamiento en la Cámara de Diputados con la denominación PL 7.082/2017 –, publicados hasta diciembre de 2017.

Además de artículos, también se utilizaron las normas y reglamentaciones relacionadas con el tema, tanto las vigentes como las obsoletas. Ninguno de los artículos identificados presentó la historia de la evolución de la investigación clínica en el país, englobando los recientes acontecimientos que, por ser de carácter bastante relevante, pueden tener gran impacto en la realización y aprobación de ensayos clínicos en el país. No se incluyeron en esta revisión artículos sobre regulaciones relacionadas con el almacenamiento de muestras biológicas, dado que dicho tema no pertenece al alcance de este trabajo.

Historia de la regulación de la investigación en Brasil

El Código de Deontología Médica de 1984⁹, en sus artículos 30, 31 y 32, ya abordaba de forma amplia cuestiones éticas en la realización de investigaciones, considerando, por ejemplo, como infracción, el uso de tratamientos no liberados en el país, y estudios sin las debidas autorizaciones y sin el

consentimiento informado del paciente o de su responsable.

No obstante, la regulación de la ética en investigación con seres humanos en Brasil tuvo su inicio con la Resolución 1 del 13 de junio de 1988. Esta deliberación creó comités para el análisis ético en cualquier institución de salud que realizase investigación con seres humanos, siendo responsabilidad de los comités emitir pareceres sobre los aspectos éticos de la investigación^{10,11}. Sin embargo, como no tuvo un impacto práctico relevante en la investigación científica, fue revocada por la Resolución del Consejo Nacional de Salud (CNS) – Resolución CNS 196¹² del 10 de octubre de 1996, que instituyó el sistema compuesto por los Comités de Ética en Investigación (CEP) y la Comisión Nacional de Ética en Investigación (Conep), el denominado Sistema CEP/Conep.

Esta resolución aprobó las “Directrices y normas reguladoras de investigaciones con seres humanos”, creando y normando el sistema de evaluación ética constituido por instancias regionales, los CEP, y una instancia federal, la Conep, órgano nacional de control de las investigaciones con seres humanos^{4,10,11}. Con la publicación de la norma, considerada uno de los principales marcos de la investigación clínica en el ámbito nacional, y principalmente debido a la creación de un sistema sólido de evaluación ética, esencial para el desarrollo de la investigación con seres humanos y de otras que la complementan, comenzó a consolidarse la investigación clínica en Brasil¹¹⁻¹⁴.

Luego de la vigencia de más de 15 años, la Resolución CNS 196/1996¹² fue revocada y sustituida por la CNS 466¹⁵, del 12 de diciembre de 2012 (actualmente vigente), cuyo objetivo sería consolidar el Sistema CEP/CONEP por medio de un trabajo cooperativo entre los integrantes del sistema, coordinado de manera descentralizada, tendiendo a la protección de los participantes de investigación en Brasil.

De esta forma, las instituciones que realizan investigación con seres humanos deben constituir un CEP, o utilizar el de otra institución, siendo éste el responsable de analizar el aspecto ético de la investigación, emitir parecer de análisis, además de tener un papel educativo y consultivo para los investigadores, la comunidad institucional, los participantes de investigación y la comunidad en general como agente corresponsable del desarrollo del estudio¹⁶.

La Conep, además de ser responsable de los aspectos éticos, emitir pareceres y encargarse del aspecto normativo, coordina y supervisa los CEP, siendo su competencia la acreditación y registro de estos comités, conforme la Resolución CNS 370 del 8 de marzo de 2007. Este proceso verifica si el CEP atiende a las condiciones mínimas de

funcionamiento: 1) envió semestral de informes sobre los proyectos aprobados a la Conep; 2) existencia de un espacio físico exclusivo adecuado, de forma tal que mantenga la confidencialidad de las documentaciones; y 3) la existencia de un reglamento interno luego del primer año de funcionamiento, entre otras.

Algunos comités de ética pueden además ser habilitados por la Conep, lo que se dio con la Resolución CNS 506¹⁸ del 3 de febrero de 2016, que aprueba el proceso de acreditación de los CEP que componen el sistema. Esta norma tiene como objetivo descentralizar el reconocimiento del CEP institucional, pues los comités acreditados serían aptos para evaluar protocolos de riesgo elevado, es decir, aquellos que se encuadran en las áreas temáticas de la Resolución CNS 466/2012 (Cuadro 1)^{17,18}.

Los aspectos técnicos y sanitarios de los ensayos clínicos, así como la autorización para eventuales importaciones de materiales y medicamentos necesarios para el estudio, son evaluados por la agencia reguladora de medicamentos en Brasil. La Anvisa fue creada por la Ley 9.782 del 26 de enero de 1999, tiene patrimonio propio y autonomía administrativa y financiera¹⁹. Anteriormente a la creación de la agencia, la regulación técnica de los ensayos clínicos estaba relacionada con los pedidos de importación de productos no aprobados en el país para fines de investigación, incluyendo medicamentos, vacunas y productos para diagnóstico, y no se aplicaba a estudios realizados con productos fabricados en Brasil.

Luego de la creación de la agencia se promulgó la Resolución de la Dirección Colegiada (RDC) 219, del 20 de septiembre de 2004, que comenzó a abarcar todos los estudios clínicos con productos pasibles de registro en la Anvisa, incluyendo los fabricados en el país, además de reconocer las ORPC e introducir elementos de las buenas prácticas clínicas, a la luz del camino normativo sanitario²⁰. No obstante, esta resolución presentaba algunas limitaciones que, en consecuencia, llevaban a la demanda excesiva de tiempo para la evaluación de un estudio por parte de la Anvisa y a la demora para iniciar un estudio clínico en el país.

Durante la vigencia de la RDC 219/2004, en el caso de los ensayos clínicos con más de un centro de investigación, era necesaria la emisión de documentos de aprobación, denominado comunicado especial (CE), para cada centro participante. En este formato, la evaluación de la Anvisa era realizada para cada petición específica de determinado centro de investigación participante del estudio. Además, la recepción de un dossier específico de un centro de investigación estaba condicionado a la aprobación ética del estudio, siendo obligatorio aguardar la aprobación ética por parte del CEP institucional y por la Conep para entonces

iniciar la evaluación de la Anvisa de determinado centro participante.

El formato de evaluación exigido por la RDC 219/2004 permitía que los aspectos de cada centro de investigación fuesen evaluados con mayor rigor por la agencia reguladora antes del inicio del estudio en el centro de investigación en cuestión, tomando en consideración las peculiaridades y las características de cada lugar en que el estudio sería realizado. Además, evitaba una evaluación técnica sin una reflexión ética completa del estudio, desperdiçando tiempo y personal de la agencia en estudios que podrían no ser iniciados, dada la posibilidad de no obtener aprobaciones éticas.

No obstante, los patrocinadores argumentaban que la evaluación segregada, es decir, la evaluación específica para cada centro de investigación, resultaría ocasionalmente en pareceres divergentes para el mismo estudio. Y que, además, la exigencia de aguardar la aprobación ética por parte del CEP institucional y la CONEP, cuando fuera aplicable, para recién entonces enviar el dossier para la evaluación de la ANVISA, dilataba el período para iniciar estudios multicéntricos, los cuales eran en su mayoría patrocinados por industrias farmacéuticas.

La RDC Anvisa 219/2004 fue revocada por la RDC 39 del 5 de junio de 2008, que definió que la evaluación de la agencia debería tener lugar simultáneamente para todos los centros y que fuese emitido sólo un CE para cada estudio. Esta resolución tuvo gran impacto en la realización de estudios multicéntricos y permitió que la evaluación de la Anvisa quedase condicionada a la recepción del parecer ético sólo del CEP del centro coordinador.

Para los estudios multicéntricos se determina un centro coordinador y su respectivo CEP es denominado "CEP coordinador". Así, el análisis de la Anvisa podría ser realizado de forma concomitante al análisis de la CONEP, cuando correspondiera. Complementaria a la RDC Anvisa 39/2008, en 2012 se publicó una RDC 36²¹ del 27 de junio de 2012. De forma general, esta resolución permitió el análisis simplificado de estudios que ya hubiesen iniciado la inclusión de pacientes en otro país o que ya hubieran sido analizados y aprobados por otra agencia regulatoria, entre las cuales se admitieron: Food and Drug Administration (FDA), de Estados Unidos; European Medicines Agency (EMA), de la Unión Europea; Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA), de Japón; o Health Canadá, de Canadá.

Además, se comenzó a exigir la sumisión de los ensayos clínicos a las bases del Registro Brasileño de Ensayos Clínicos (ReBEC). También se aceptarían estudios que hubiesen sido registrados antes de la vigencia de la resolución en bases de

registros primarios de la International Clinical Trials Registration Platform (ICTRP) de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²¹. El ReBEC es de propiedad pública y es gestionado por la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz), principal organización de investigación gubernamental brasileña que opera sin fines de lucro e integra la red de la ICTRP/OMS como registro primario. Por ese motivo, el registro en el ReBEC atiende, consecuentemente, a los requerimientos del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)^{22,23}.

Más recientemente, la Anvisa publicó la RDC 9²⁴ del 20 de febrero de 2015, revocando las resoluciones RDC 39/2008 y la RDC 36/2012. Esta resolución modificó considerablemente el procedimiento de análisis de la Anvisa para ensayos clínicos en Brasil. Anteriormente, cada ensayo clínico era evaluado separadamente. Con la RDC 9/2015 se comenzó a evaluar el Dossier de Desarrollo Clínico del Medicamento (DDCM), en el cual estarían insertos todos los ensayos clínicos realizados en el país con el fin de registrar el medicamento en la ANVISA, no aplicándose a los estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad.

Desde la promulgación de esa resolución, la agencia ha buscado implementar la nueva norma, trabajando de forma clara e instructiva, mediante la elaboración de manuales y de aproximaciones entre los sectores de la propia agencia involucrados en los procesos de ensayos clínicos y registro de medicamentos. La RDC 9/2015 es considerada un nuevo marco regulatorio para la investigación clínica en Brasil.

Como resultado, el plazo regulatorio tuvo una reducción significativa de aproximadamente cinco meses para evaluación, conforme lo informado por la agencia. La Anvisa remarca que el tiempo de análisis es un factor relevante para atraer estudios clínicos a Brasil y para dar más credibilidad y reconocimiento nacional e internacional a la Agencia. No obstante, destaca que esa reducción no compromete la calidad de la evaluación técnica²⁴.

Flujo regulatorio de la investigación clínica en Brasil

El proceso para analizar ensayos clínicos incluye la evaluación ética, que en Brasil es realizada por los CEP y la Conep, y la evaluación regulatoria por la Anvisa. En el país, todo el trámite de comunicación y envío de documentos para la evaluación ética es realizado por la plataforma *online* llamada "Plataforma Brasil". Se trata de una base nacional y unificada de registros de investigación con seres humanos. El objetivo es asegurar agilidad y transparencia al permitir el envío de documentación por un medio digital y el acompañamiento de los procesos a través de internet⁴.

En cada institución en la que será dirigido el ensayo clínico, la documentación exigida para la evaluación ética, denominada dossier ético, debe ser enviada por el investigador responsable o por la persona que éste delegue al CEP institucional. En caso de que la institución no tenga CEP, podrá solicitar a la CONEP la evaluación por parte del CEP de otra institución. En los casos de estudios multicéntricos, la investigación debe inicialmente ser aprobada por el CEP coordinador y, si correspondiera, por la CONEP, y posteriormente ser replicada a los demás centros participantes y sus respectivos CEP. Cada CEP deberá aprobar el protocolo para evaluar tanto los aspectos éticos como la viabilidad del proyecto en la institución (aspectos de infraestructura y recursos disponibles).

Luego de la emisión del parecer de aprobación del estudio por parte del CEP, en algunos casos, el proyecto debe además ser evaluado por la Conep, dependiendo del área temática en que se encuadre. Conforme la resolución vigente, cualquier proyecto que se encuadre en una de las áreas presentadas en el Cuadro 1 debe ser derivado para análisis de la Conep.

Cualquier patrocinador que tenga interés en hacer ensayos clínicos en el territorio nacional con medicamentos con fines de registro, debe enviar a la Anvisa el Dossier de Desarrollo Clínico de Medicamento (DDCM), acompañado de al menos un dossier específico de ensayo clínico con el medicamento en estudio. El DDCM es el conjunto de documentos con informaciones sobre las etapas de desarrollo de una medicación que está siendo investigada, incluyendo el plan de desarrollo y el prospecto del investigador, y debe ser evaluado por la Anvisa en 90 días corridos o 180 días, para casos de desarrollo nacional, de productos biológicos y de estudios Fase I o II. En caso de que no haya un pronunciamiento de la agencia en este período, el desarrollo clínico podrá ser iniciado, cuando las aprobaciones éticas correspondientes hayan sido obtenidas²⁴.

El dossier específico de ensayo clínico es único para cada caso y contiene detalles específicos del estudio como protocolo de investigación, comprobante de registro en base de datos, parecer de aprobación del estudio por parte del CEP, y en el caso de estudios multicéntricos, por parte del CEP coordinador. La manifestación de la Anvisa en cuanto a la autorización de estos ensayos se da con la emisión de un CE, mencionando aquellos que podrán ser realizados en el país para cada DDCM. En caso de que el pronunciamiento no tenga lugar, puede emitirse un documento que permita la importación o exportación del/los producto/s en investigación, el Documento para Importación del/los producto/s bajo investigación del Dossier de Desarrollo Clínico de Medicamento²⁴.

Cuadro 1. Áreas de los proyectos de investigación que deben ser evaluados por la Conep

Áreas temáticas especiales
Genética humana
Si hubiera envío hacia el exterior de material genético o cualquier material biológico humano para obtención de material genético, salvo en los casos en los que hubiera cooperación con el gobierno brasileño
Si hubiera almacenamiento de material biológico o datos genéticos humanos en el exterior y en el país, cuando fuera de forma convenida con instituciones extranjeras o en instituciones comerciales
Si hubiera alteraciones de la estructura genética de células humanas para utilización <i>in vivo</i>
Si fueran investigaciones en el área de la genética de la reproducción humana (reprogenética)
Si fueran investigaciones en genética del comportamiento
Si fueran investigaciones en las cuales esté prevista la disociación irreversible de los datos de los participantes de la investigación
Reproducción humana
Investigaciones que se ocupan del funcionamiento del aparato reproductor, procreación y factores que afectan la salud reproductiva de humanos, siendo que en esas investigaciones se considerarán “participantes de la investigación” todos quienes fueran afectados por los procedimientos de éstas
Reproducción asistida
Manipulación de gametos, pre-embriones, embriones y feto
Medicina fetal, cuando implicara procedimientos invasivos
Equipamientos y dispositivos terapéuticos, nuevos o no registrados en el país
Nuevos procedimientos terapéuticos invasivos
Estudios con poblaciones indígenas
Proyectos de investigación que involucren organismos genéticamente modificados, células madre embrionarias y organismos que representen alto riesgo colectivo, incluyendo organismos relacionados con ellos, en los ámbitos de: experimentación, construcción, cultivo, manipulación, transporte, transferencia, importación, exportación, almacenamiento, liberación en el medioambiente y descarte
Protocolos de constitución y funcionamiento de biobancos para fines de investigación
Investigaciones con coordinación y/o patrocinio originados fuera de Brasil, exceptuadas aquellas con copatrocinio del gobierno brasileño
Proyectos que, a criterio del Comité de Ética en Investigación (CEP) y debidamente justificados, sean juzgados merecedores de análisis por la Comisión Nacional de Ética en Investigación (CONEP), serán clasificados como “A criterio del CEP”

Fuente: Adaptado de la Resolución CNS 466/2012

El patrocinador debe dirigir a la Anvisa los informes de acompañamiento de ensayos clínicos, conteniendo informaciones sobre la realización de la investigación en Brasil, incluyendo datos de análisis estadístico, desvíos de protocolo, eventos adversos y resultados obtenidos, entre otros. La documentación debe ser protocolizada en la agencia, anualmente, dentro del plazo de hasta 60 días luego de completar cada año a contar desde la fecha de inicio del estudio en Brasil, que corresponde a la fecha de inclusión del primer participante de investigación en el país. Todo el proceso de esta tramitación para la ANVISA debe ser realizado por el patrocinador del estudio o por una ORPC contratada²⁴. Los plazos determinados en las normativas, relacionados con el trámite regulatorio para la aprobación de ensayos clínicos, son presentados en el Cuadro 2.

Además de los plazos y trámites determinados por las resoluciones brasileñas, cabe destacar que, para que el estudio inicie, es necesario cumplir diversas etapas del desarrollo e implementación del proyecto, lo que requiere mano de obra calificada y recursos financieros.

Cualquier documentación para análisis en instancias éticas y regulatorias brasileñas debe ser entregada en portugués y, en el caso de estudios con un país de origen fuera de Brasil, el tiempo para que se realice una traducción de calidad debe ser tomado en consideración en el momento en que se planifica realizar el estudio en el territorio nacional.

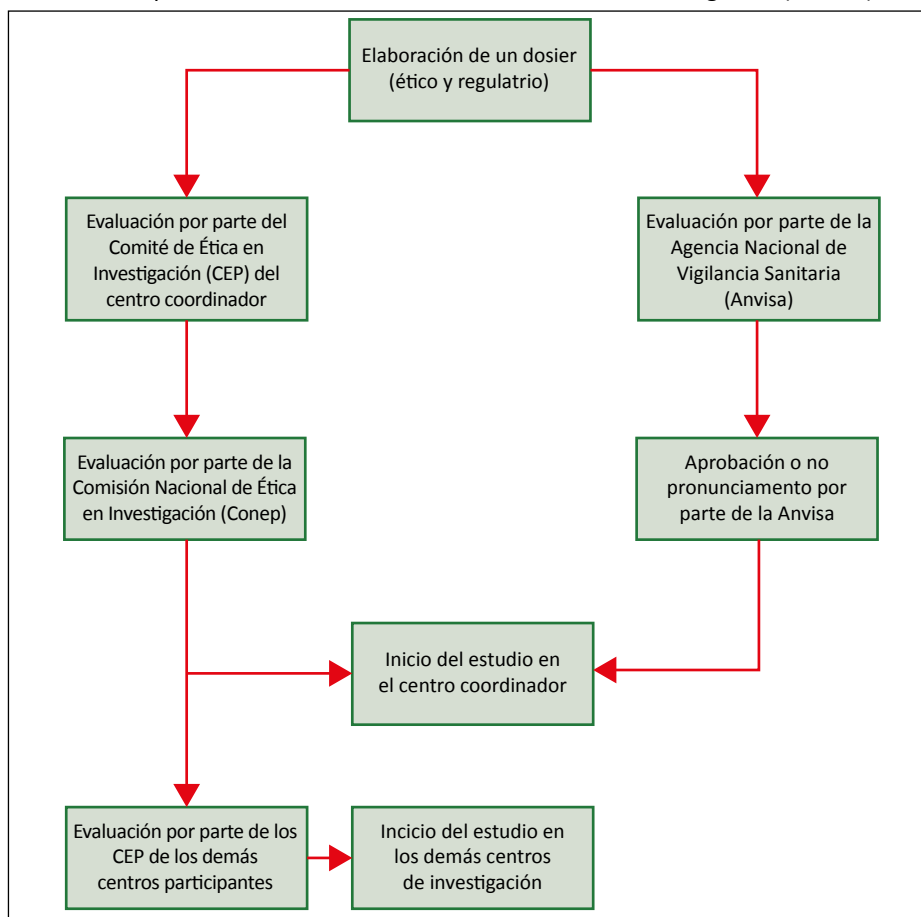
Otra etapa importante es la selección de centros de investigación participantes del estudio. Para ello, deben evaluarse parámetros específicos, como infraestructura adecuada, disponibilidad de mano de obra calificada, equipamientos calibrados necesarios y laboratorio/s de análisis. Por último, el inicio de inclusión de pacientes en el estudio está marcado por la visita de entrenamiento, denominada visita de iniciación en el centro de investigación. En esta ocasión, los miembros del equipo del estudio son debidamente entrenados por el patrocinador o el investigador-patrocinador y entonces, luego de la resolución de cualquier pendencia, el centro estará apto para iniciar el reclutamiento. La Figura 1 presenta el diagrama de flujo del proceso de aprobación de ensayos clínicos en Brasil.

Cuadro 2. Plazos establecidos por reglamentación para los trámites regulatorios para la aprobación de proyectos de investigación con seres humanos en Brasil

Acciones	Plazos	Determinado por
Revisión documental del protocolo por parte del Comité de Ética en Investigación (CEP)	15 días (contados a partir de la fecha de sumisión del protocolo)	Norma operacional 1 del 30 de septiembre de 2013
Emisión del parecer por parte del CEP	30 días (contados a partir de la aceptación de la documentación)	
Sumisión de respuesta al parecer CEP	30 días	
Revisión documental del protocolo por parte de la Comisión Nacional de Ética en Investigación (CONEP)	15 días (contados a partir de la fecha de sumisión del protocolo)	Resolución de la dirección colegiada 9 del 20 de febrero de 2015
Emisión del parecer por parte de la CONEP	60 días (contados a partir de la aceptación de la documentación)	
Sumisión de respuesta al parecer de pendencia de la CONEP	30 días	
Emisión del comunicado especial por parte de la ANVISA	Desarrollo nacional y de productos biológicos, y fase I y II en hasta 180 días; demás estudios en hasta 90 días. Si la Anvisa no se expresa dentro de ese período, el desarrollo clínico puede iniciarse	
Informes a la ANVISA	Informes anuales de acompañamiento. Informe final en hasta 12 meses desde la finalización del ensayo clínico	
Informes al CEP	Cada 6 meses	Resolución CNS 466/2012

Fuente: Adaptado de la Resolución CNS 466/12, RDC 9/15 y de la Norma Operacional 1/2013.

Figura 1. Proceso de aprobación de ensayos clínicos en Brasil para estudios multicéntricos que se encuadran en las áreas temáticas especiales de la Comisión Nacional de Ética en Investigación (CONEP).



Cambios recientes y perspectivas

Tanto la Conep como la Anvisa han procurado elaborar medios y herramientas para mejorar el proceso de análisis de los proyectos, en lo que se refiere al tiempo de análisis y orientación a los investigadores, patrocinadores y ORPC. La comunicación con los grupos de investigación es esencial, dado que los protocolos presentados con falta de datos y cuestiones técnicas deficientes demandan más tiempo de análisis²⁵.

En 2015, la Conep publicó un manual de peticiones frecuentes en protocolos de investigación, brindando orientaciones claras para el llenado y la elaboración de los documentos del estudio, así como para las relacionadas con las respuestas a exigencias, correlacionándolas con las normativas que justifican esas obligaciones. Por parte de la agencia reguladora, las guías técnicas y los manuales pasaron a ser una nueva herramienta de trabajo.

A partir de la publicación de la RDC 9/2015, la Anvisa lanzó publicaciones con orientaciones técnicas específicas para la sumisión y análisis de los ensayos clínicos, como el “Manual para Sumisión de Dossier de Desarrollo Clínico de Medicamento y Dossier Específico de Ensayos Clínicos” y la guía “Preguntas & Respuestas: Principales interrogantes sobre la RDC 9/2015”²⁶. Además, de acuerdo con Jarbas Barbosa, actual director de la agencia, se han realizado reuniones previas con grupos de investigación²⁵.

Barbosa ya ha destacado, en ocasiones, que la centralización del análisis en el Sistema CEP/Conep debe ser revisado y considera como una referencia la determinación del plazo para la manifestación de un análisis, semejante al determinado por la agencia reguladora por la RDC 9/2015²⁵. Una de las propuestas de la CONEP para reforzar la descentralización y disminuir el tiempo de tramitación de los estudios sería la acreditación de algunos comités de ética que pasarían a desempeñar la función de la Conep. En este modelo, los estudios serían analizados por el CEP autorizado y sólo los aspectos locales serían analizados por cada comité participante del estudio. Estos aspectos incluyen el análisis de documentos locales, la adaptación de documento de consentimiento libre e informado (TCLE), conforme las necesidades de la región, el análisis de la capacidad de la institución de realizar el estudio y de la competencia del investigador responsable, o incluso si el CEP cree necesarias más informaciones, mientras que no requiera alteraciones en el proyecto o en el TCLE detallado, existiendo la posibilidad de no aprobación, conforme lo regulado por la Resolución 506/2016^{18,20}.

En 2015, se presentó el proyecto de ley 200 de la senadora Ana Amélia y de los senadores Waldemir Moka y Walter Pinheiro. Anteriormente,

en 2003 y 2006, se habían creado otros proyectos de ley, sin embargo, fueron archivados. Si, por un lado, el proyecto de ley actual ganó fuerza por parte de algunos investigadores – muchos de ellos asociados a la industria farmacéutica y a patrocinadores, que afirman que la burocracia aleja la investigación y el desarrollo de tecnologías y del conocimiento de la salud –, por otro, una parte significativa de la comunidad académica acusa a la propuesta de atender principalmente a intereses comerciales, favoreciendo a la industria farmacéutica²⁷ en detrimento de la seguridad de los participantes de investigación. La Conep también consideró la propuesta como un retroceso que extingue el sistema de análisis ético y no toma en consideración las dimensiones éticas esenciales, colocando en riesgo a los participantes de investigación²⁸.

Desde que fue protocolizado en el Senado, el proyecto sufrió diversas enmiendas, con posicionamientos en contra y a favor del texto por parte de los órganos, las instituciones y las asociaciones importantes directamente relacionados con la investigación clínica. Entre las alteraciones en la propuesta inicial se puede destacar el hecho de que el PL pasó a abarcar todas las investigaciones clínicas y no sólo los ensayos clínicos^{29,30}.

Además, el texto sobre los comités de ética independientes (CEI) fue retirado, como también se excluyó la propuesta de vinculación de la instancia denominada “Sistema Nacional de Revisión Ética de las Investigaciones Clínicas” con la Anvisa, manteniendo la instancia directamente ligada al Ministerio de Salud. Permanece aún el debilitamiento del Sistema CEP/Conep y la posibilidad de fragilizar o suprimir conquistas alcanzadas con el sistema, por la extinción de la Conep y la transferencia de responsabilidades al Ministerio de Salud^{29,30}.

El proyecto de ley fue aprobado por el Senado Federal, en 2017. A pesar de las críticas que recibió, el texto fue encaminado a la Cámara de Diputados para su análisis, dado que pasó por alteraciones, donde continúa en trámite con la denominación de PL 7.082/2017³¹. Conforme los datos de la Asociación Brasileña de Organizaciones Representativas de Investigación Clínica (ABRACRO), en un informe de 2016, el escenario regulatorio de la investigación clínica en Brasil presentó una mejora significativa tanto en relación con el tiempo de análisis por parte de la Conep, como por parte de la Anvisa. En septiembre de 2016, por ejemplo, el tiempo promedio de aprobación por parte de la Conep, incluyendo el tiempo de respuesta de peticiones, fue de un promedio de cuatro meses y medio. En 2013, el tiempo bajo análisis por parte de la Conep llegaba, en algunos casos, a 322 días, comparado con el tiempo promedio de 81 días en el segundo trimestre de 2016. En cuanto a la Anvisa, en 2013 el tiempo de análisis utilizado en promedio por la agencia fue de 342 días y, luego

de la RDC 9/2015, pasó a 177 días³². La significativa reducción del tiempo de análisis se debe en gran parte a los esfuerzos realizados por la Conep, y se espera que sea aún más relevante con el proceso de acreditación de los CEP³⁰.

Consideraciones finales

Brasil tiene un ambiente ético y regulatorio bien establecido, alineado con normas universales. Y se encuentra abierto a revisiones, orientaciones e informaciones en cuanto a las propias normas. Las instancias éticas y regulatorias brasileñas están en continuo perfeccionamiento, con revisiones recientes de normas, como en el caso de la Resolución CNS 466/2012 y RDC 9/2015. No obstante, sufren presión tanto por parte de investigadores como por parte de patrocinadores para que el proceso del trámite para evaluación de ensayos clínicos sea más “eficiente”, en lo que se refiere al tiempo de análisis. Cabe considerar, por lo expuesto, que ya hubo una reducción significativa en ese tiempo entre 2013 y 2016, cerca del 25%. Según la Conep, actualmente este período de evaluación es de menos de un trimestre.

La búsqueda de una mayor agilidad en el proceso de revisión ético-regulatoria es saludable y benéfica para mejorar la investigación clínica en el país, tendiendo a una mayor competitividad de Brasil en relación con otros países. No obstante, no se puede perder de vista la necesidad de mantener la protección de los voluntarios de los estudios, mejorando el proceso sin desatender a los preceptos éticos esenciales. El conjunto de mecanismos de protección a los participantes, instituido a lo largo de los años, fue fruto de muchos debates de la comunidad científica – construcción plural y

equilibrada que contó con investigadores, especialistas, representantes de “usuarios”, entre otros actores del proceso.

Todo ese esfuerzo no debe ser ignorado o atropellado por las ansias de “velocidad”, que puede, en algunos casos, sólo ser conveniente para la industria. La ponderación del binomio “agilidad” *versus* “protección” de los voluntarios debe ser valorada en este momento actual de revisión de las normas, para traer a tono a la discusión acerca del costo/beneficio de cada proposición. No obstante, se debe tener en mente que ciertas cuestiones deben ser tratadas con condiciones rígidas, de modo tal que la integridad de los derechos de los voluntarios no sea desvirtuada por otros intereses.

Los órganos involucrados pueden continuar abiertos a cambios y demandas de los investigadores y de la sociedad, como se demostró en este artículo, que sintetiza los procesos de alteración de las RDC y las resoluciones de CNS. Este movimiento continuo de discusión y mejora tiende a garantizar la protección de los participantes de investigación y la celeridad de los procesos de análisis. No obstante, conviene destacar que, a pesar del mérito proclamado de que la creación de una ley será un nuevo marco para las investigaciones clínicas en Brasil, en la forma en que es presentada, va a fragilizar los mecanismos regulatorios vigentes y a retirar de las manos de los órganos ética y técnicamente competentes – CNS y Anvisa – las atribuciones de actualizar normas y resguardar buenas prácticas en todos los estudios realizados en el país.

Referências

1. Gallin JI, Ognibene FP. Principles and practice of clinical research [Internet]. London: Elsevier; 2007 [acceso 13 out 2016]. Disponível: <https://bit.ly/2lkczHF>
2. Kim WO. Institutional review board (IRB) and ethical issues in clinical research. *Korean J Anesthesiol.* 2012;62(1):3-12.
3. Pieroni JP, Capanema LXL, Reis C, Souza JOB, Silva LG. Terceirização da P&D de medicamentos: panorama do setor de testes pré-clínicos no Brasil. *BNDES Setorial* [Internet]. 2009 [acceso 13 out 2016];(29):131-58. Disponível: <https://bit.ly/2MFT0Gf>
4. Gomes RP, Pimentel VP, Landim AB, Pieroni JP. Ensaios clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. *BNDES Setorial* [Internet]. 2012 [acceso 13 out 2016];(36):45-84. Disponível: <https://bit.ly/2MEr3yr>
5. Zoboli E, Oselka G. Conflito de interesses na pesquisa clínica. *Rev. Bioética* [Internet]. 2007 [acceso 13 out 2016];15(1):65-76. Disponível: <https://bit.ly/2llunlw>
6. Dainesi SM, Goldbaum M. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58(1):2-6.
7. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: guideline for good clinical practice E6(R1) [Internet]. Geneva: ICH; 1996 [acceso 3 fev 2017]. Disponível: <https://bit.ly/2C9S5LV>
8. Quental C, Salles Filho S. Ensaios clínicos: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. *Rev Bras Epidemiol.* 2006;9(4):408-24.

9. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1.154, de 13 de abril de 1984. Aprova o código brasileiro de deontologia médica [Internet]. Diário Oficial da União. Brasília; 9 maio 1984 [acesso 24 abr 2018]. Disponível: <https://bit.ly/2tmjRyh>
10. Silva-Barbosa A, Boery RNSO. Entraves e potencialidades para estudar comitês de ética em pesquisa (CEP): uma experiência vivenciada na pós-graduação. *Pers Bioét.* 2013;17(1):58-67.
11. Barbosa AS, Boery RNSO, Boery EN, Gomes Filho DL, Sena ELS, Oliveira AAS. A Resolução 196/96 e o sistema brasileiro de revisão ética de pesquisas envolvendo seres humanos. *Rev. bioét. (Impr.)* [Internet]. 2011 [acesso 13 out 2016];19(2):523-42. Disponível: <https://bit.ly/2JYgeFv>
12. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União. Brasília; nº 201, p. 21081-5, 16 out 1996. Seção 1.
13. Nishioka SA, Sá PFG. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52(1):60-2.
14. Lousana G. Pesquisa clínica no Brasil. Rio de Janeiro: Revinter; 2002.
15. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União. Brasília; nº 12, p. 59-61, 13 jun 2013. Seção 1.
16. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Manual operacional para comitês de ética em pesquisa [Internet]. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2008 [acesso 13 out 2016]. Disponível: <https://bit.ly/2MC1aPE>
17. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 370, de 8 de março de 2007. Registro e credenciamento de comitês de ética em pesquisa. Diário Oficial da União. Brasília; p. 65, 3 set 2007. Seção 1.
18. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 506, de 3 de fevereiro de 2016. Aprova a resolução referente ao processo de acreditação de comitês de ética em pesquisa (CEP) que compõem o Sistema CEP/Conep. Diário Oficial da União. Brasília; nº 56, p. 65-6, 23 mar 2016. Seção 1.
19. Sandri MM, Seta MH, Luiza VL. Drug regulatory authorities in South America: an analysis based on organizational rules. *Rev Panam Salud Pública.* 2013;34(3):169-75.
20. Nishioka SA. Regulação da pesquisa clínica no Brasil: passado, presente e futuro. *Prat Hosp.* 2006;8(48):17-26.
21. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 36, de 27 de junho de 2012. Altera a RDC nº 39, de 5 de junho de 2008, e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília; p. 207, 28 jun 2012. Seção 1.
22. Martins A. ReBEC: plataforma on-line divulga pesquisas e ensaios clínicos feitos no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 20 jul 2012 [acesso 13 out 2016]. Disponível em: <https://bit.ly/2K0Cgrl>
23. World Health Organization. Primary registries [Internet]. Geneva: WHO; 2010 [acesso 13 out 2016]. Disponível: <https://bit.ly/1tsUJBM>
24. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União. Brasília; nº 41, p. 69, 3 mar 2015. Seção 1. Disponível: <https://bit.ly/2ITla38>
25. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Avaliação ética de novas drogas precisa ser descentralizada, diz diretor da Anvisa [Internet]. 30 mar 2016 [acesso 13 out 2016]. Disponível: <https://bit.ly/2JYitsp>
26. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Perguntas e respostas sobre a RDC 09 de 2015 [Internet]. Brasília: Anvisa; 2015 [acesso 13 out 2016]. Disponível em: <https://bit.ly/2K3TJCE>
27. Duarte AC, Resende CC, Murahovschi D, Vasconcelos FJ. Análise da indústria farmacêutica: perspectivas e desafios [Internet]. Brasília: Núcleo de Estudos e Pesquisas da Consultoria Legislativa; 2015 [acesso 13 out 2016]. (Texto para Discussão 183). Disponível: <https://bit.ly/2ME65jb>
28. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Carta aberta à sociedade: "Projeto de Lei nº 200/2015: um desserviço à sociedade brasileira" [Internet]. Brasília; 14 maio 2015 [acesso 17 out 2016]. Disponível: <https://bit.ly/2lvS8Vi>
29. Zanetti CHG, Tannous GS. Sob a pele do PL-200/2015 do Senado Brasileiro. *Epidemiol Serv Saúde.* 2015;24(4):789-94.
30. Palácios M, Rego S. A proposta de regulamentação ética da pesquisa clínica apresentada ao Senado Brasileiro não interessa aos participantes de pesquisa. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2015 [acesso 13 ago 2018];31(8):1583-5. Disponível: <https://bit.ly/2z3kWba>
31. Brasil. Senado Federal. Projeto de Lei do Senado nº 200, de 2015. Dispõe sobre a pesquisa clínica [Internet]. Senado Federal; 2015 [acesso 20 dez 2017]. Disponível: <https://bit.ly/1LJ4Bel>
32. Associação Brasileira de Organizações Representativas de Pesquisa Clínica. A melhora do cenário regulatório da pesquisa clínica no Brasil [Internet]. 1º set 2016 [acesso 6 dez 2016]. Disponível: <https://bit.ly/2M2Vq0q>

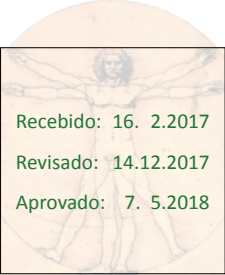
Correspondência

Cíntia Maria Lanzarini Gouy – Rua André Cavalcanti, 37, Centro CEP 20231-050. Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

Cíntia M. Lanzarini Gouy – Mestre – cintia.gouy@inca.gov.br
 Tiago F. Porto – Mestre – tiago.porto@ini.fiocruz.br
 Carmen Penido – PhD – cpenido@cdts.fiocruz.br

Participación de los autores

Cíntia Maria Lanzarini Gouy escribió la primera versión de este artículo, revisada por Tiago Porto y Carmen Penido. Las revisiones se sucedieron hasta llegar a la versión final consensual.



Recebido: 16. 2.2017

Revisado: 14.12.2017

Aprovado: 7. 5.2018