

# Ensaio clínico: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas

*Clinical Trials: Brazilian capability to evaluate drugs and vaccines*

**Cristiane Quental<sup>1</sup>**  
**Sérgio Salles Filho<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz

<sup>2</sup> Departamento de Política Científica e Tecnológica, Instituto de Geociências, Universidade Estadual de Campinas

Correspondência: Cristiane Quental. Rua Leopoldo Bulhões, 1.480 s. 703 – Cep 21041-210 - Rio de Janeiro, RJ, CEP 21041-210. E-mail: cquental@fiocruz.br

## Resumo

O trabalho apresenta uma análise da capacitação dos centros de pesquisa clínica brasileiros para realizar ensaios voltados para a avaliação de medicamentos e vacinas, como suporte ao desenvolvimento de novos produtos. Utiliza bases de dados públicas para a quantificação dos ensaios realizados e entrevistas com patrocinadores e centros de pesquisa clínica para a análise das competências envolvidas na sua realização.

Conclui que, embora a capacitação nacional seja alta na realização de ensaios na fase III e razoável nas fases II e IV, ainda é incipiente na fase I, na qual existem poucos centros com experiência. É maior na execução da pesquisa do que no seu desenho. Este perfil foi forjado em resposta à demanda das multinacionais farmacêuticas, majoritária nos últimos anos. Entretanto, é diferente daquele demandado pelos empreendimentos nacionais, que inclui competências no desenho do ensaios, e precisaria ser ajustado para atendê-los, no caso da demanda nacional aumentar, seja por estudos de avaliação tecnológica governamentais (para subsidiar a política de assistência – área que está sendo enfatizada pelo governo federal), seja pelo desenvolvimento de novos medicamentos, seja até para a regularização da situação dos produtos similares atualmente no mercado.

No caso dos medicamento genéricos e, mais recentemente, dos medicamentos similares, a regulamentação criou uma firme demanda por testes de bioequivalência e biodisponibilidade por parte das empresas nacionais. Poucos centros, entretanto, a estão atendendo: 78% dos estudos realizados em 2005 foram realizados por 5 dos 24 centros nacionais credenciados pela Anvisa para tal.

São apresentadas propostas para o fortalecimento do setor.

**Palavras-chave:** Ensaio clínico. Bioequivalência. Avaliação tecnológica. Desenvolvimento de medicamentos.

## Abstract

This paper presents an analysis of the capability of Brazilian clinical research centers to evaluate drugs and vaccines in the process developing new products. It uses public databases to quantify the trials, and interviews with sponsors and research centers to assess the competencies involved in their performance.

It concludes that Brazilian capability in phases II, III and IV – specially III – is high, but the same does not apply to phase I trials. Capacity is higher in research execution than in design. These characteristics were developed in response to the demands of pharmaceutical multinationals, dominant in the past few years. Brazilian producers have demand specificities, such as trial design competence, that research centers will have to adjust to, if national demand grows, either through government-funded technological evaluation studies (to support healthcare policies, as now emphasized by the federal government), or through new drug development projects, or even for the adjustment to drug policy legislation.

As to generic drugs, national legislation created demand for bioequivalence and bioavailability trials that is not met by laboratories and research centers.

Governmental actions are suggested to strengthen the sector.

**Keywords:** Clinical trials. Bioequivalence. Technological evaluation. Drug development.

## Introdução

Ações sanitárias básicas, como o controle da eficácia e da qualidade dos medicamentos e vacinas oferecidos no mercado nacional, dependem de haver capacitação nacional em pesquisa clínica voltada para a avaliação desses produtos. Decisões importantes, como de adoção de diferentes tratamentos baseados em estudos de custo-efetividade, que podem ter grande impacto sobre os custos da assistência farmacêutica, dependem igualmente da existência de capacitação adequada no País. Esta capacitação é tão mais importante quanto maiores as evidências de que a eficácia dos produtos farmacêuticos é diferente entre populações distintas e fundamental para o desenvolvimento da fármaco-genômica, uma das apostas da pesquisa em saúde para o futuro.

A capacitação em ensaios clínicos para avaliação de medicamentos, como elo do processo de desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos, permite ocupar um espaço bastante rarefeito no Brasil entre a pesquisa científica e a produção (embora outras lacunas permaneçam, especialmente com relação aos testes toxicológicos pré-clínicos e infra-estrutura para produção dos medicamentos a serem testados), facilitando a inovação com base nos conhecimentos gerados nas instituições nacionais. É, ainda, o único caminho para o desenvolvimento de medicamentos para enfermidades de importância nacional e negligenciadas pela indústria farmacêutica internacional.

Pelo lado econômico, a pesquisa clínica pode constituir uma alternativa para as empresas farmacêuticas nacionais competirem no terreno da inovação, através de estratégias menos custosas e arriscadas, como o desenvolvimento de novos medicamentos associando moléculas já no mercado e novos usos para medicamentos já no mercado, entre outras. Vários medicamentos apresentam faturamento maior para indicações terapêuticas diferentes daquela para a qual foram original-

mente aprovados<sup>1</sup>, inclusive o Viagra<sup>2</sup>. Mais da metade (54%) dos novos medicamentos aprovados pelo FDA no período de 1989-2000 foram moléculas conhecidas com algum tipo de modificação ou forma farmacêutica diferente<sup>3</sup>.

Marandola et al.<sup>4</sup> destacam ainda o potencial da *translational research* ou pesquisa de tradução: através da maior integração entre cientistas e médicos que realizam pesquisa clínica, pode-se testar mais diretamente em humanos avanços e hipóteses ainda em experimentação na pesquisa básica e vice-versa. Os autores utilizam-se de Mankoff et al.<sup>5</sup> para explicar seu potencial para a inovação farmacêutica: “a expectativa é que a pesquisa de tradução possa capturar resultados de interesse que algumas moléculas escondem devido ao processo de desenvolvimento e exigências regulatórias tradicionais focarem somente nas indicações principais ou porque os pesquisadores de bancada desconhecem informações de doenças e terapias observadas pelos médicos da pesquisa clínica, deixando de pesquisar e propor novas estratégias”<sup>4</sup>.

Neste caso também, por partirem de produtos que já passaram por ensaios clínicos, novos testes de segurança poderiam ser evitados, reduzindo assim os custos do processo.

Vale notar que a falta de competitividade e capacidade de inovação nas indústrias da saúde no Brasil têm levado a que o maior investimento governamental na assistência à saúde da população observado nos últimos anos seja suprido basicamente por importações, ameaçando a própria continuidade da política social em razão dos crescentes déficits da balança comercial do setor farmacêutico<sup>6</sup>.

Assim, embora a capacitação nacional em ensaios clínicos seja um ativo importante no apoio a avaliações de naturezas diversas, todas fundamentais para a saúde e o bem-estar da população brasileira, focou-se no desenvolvimento da indústria farmacêutica nacional, pública e privada.

## O trabalho realizado

No presente trabalho buscou-se avaliar a capacitação nacional em ensaios clínicos - dimensionando e caracterizando a demanda para avaliação de medicamentos e vacinas no Brasil e a capacitação nacional para atendê-la - de forma a fornecer subsídios para políticas e ações de fortalecimento desta capacitação, como forma de apoiar o processo de inovação farmacêutica.

Para a quantificação dos ensaios clínicos realizados no Brasil foram utilizadas bases de dados públicas:

- da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, disponíveis em [www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa) (e dados adicionais, obtidos a partir de maior abertura destes, produzidos pela Anvisa especialmente para esta pesquisa) e [www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos), especificamente para os ensaios de bioequivalência. Estas bases registram todos os ensaios clínicos realizados no Brasil.
- do National Institutes of Health (NIH), do governo americano, através da National Library of Medicine, disponível em [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Esta base de dados cadastra projetos de pesquisa clínica patrocinados por organizações públicas e privadas, desde que aprovados por comitês de ética e elaborados de acordo com as normas legais do país onde serão realizados. Vale como registro público para aprovação para publicação em revistas que seguem a iniciativa do International Committee of Medical Journal Editors e exigem este registro.

A caracterização da demanda e da oferta de ensaios clínicos em termos das competências envolvidas foi feita de forma exploratória, tomando por base as competências levantadas na literatura, através de entrevistas semi-estruturadas junto a 9 empresas/associações de empresas/pro-

dutores públicos contratantes e 11 “sites” de pesquisa clínica. As organizações entrevistadas foram selecionadas de forma a incluir organizações que atuam nos diversos segmentos do setor.

Foram ainda consultados, de forma complementar, representantes da Anvisa, do Ministério da Saúde e da OMS para ensaios clínicos, além de uma empresa de análises clínicas que atende o segmento de ensaios clínicos.

### A “economia” dos ensaios clínicos e os movimentos recentes na organização da atividade

Segundo o ICH<sup>7</sup>, um ensaio clínico é “qualquer investigação em seres humanos voltada para descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou farmacodinâmicos de um produto sob investigação, e/ou identificar quaisquer reações adversas a um produto sob investigação, e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um produto sob investigação com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia”.

Os ensaios clínicos são realizados majoritariamente no processo de desenvolvimento de novos medicamentos. Envol-

vem, numa primeira etapa – Fase I, a avaliação da tolerância/segurança do medicamento, em um número restrito de voluntários sadios; a partir de resultados satisfatórios nesta primeira etapa, passa-se a uma segunda etapa – Fase II – onde são realizados testes em voluntários portadores da patologia, ainda em número restrito, para avaliar a eficácia terapêutica; o sucesso nesta fase permite que se passe à Fase III, onde são realizados estudos terapêuticos ampliados, para determinação do risco-benefício do tratamento. Na fase IV acompanha-se o produto já no mercado.

O Quadro 1 descreve os ensaios clínicos em termos de objetivos e atividades envolvidas, tempo médio de duração e taxa de sucesso em cada fase do processo.

Tomando como base o levantamento realizado pelo Tufts Center for the Study of Drug Development<sup>9</sup>, o valor desembolsado em cada fase do desenvolvimento clínico, considerando cada droga individualmente, seria de US\$ 172,1 milhões em média, distribuídos conforme o Quadro 2. O alto desvio padrão, entretanto, ressalta, que os custos de desenvolvimento são diferentes para cada droga, sendo útil trabalhar com classes de produtos para estimativas mais precisas.

**Quadro 1** – O processo de desenvolvimento de novos medicamentos.

**Table 1** – The development process of new drugs.

	Descoberta/ testes pré-clínicos	Testes clínicos			Fase IV
		Fase I	Fase II	Fase III	
No. de anos	6,5	1,5	2	3,5	Pesquisa pós-comercialização
População testada	Estudos <i>in vitro</i> e em animais	20 a 100 voluntários sadios	100 a 500 pacientes voluntários	1000 a 5000 pacientes voluntários	
Objetivo	Acessar segurança, atividade biológica e formulação	Determinar segurança e dosagem	Avaliar eficácia, investigar efeitos colaterais	Confirmar eficácia, monitorar reações adversas	
Tx de sucesso	500 compostos avaliados	5 entram em testes			1 entra no mercado

Fonte/Source: Spilker<sup>8</sup>

**Quadro 2** – Desembolso realizado a cada fase do processo de avaliação clínica de novas drogas. Estimativa para o ano 2001 ( US\$ milhões de 2000)

**Table 2** – Expenses by clinical trial phase. Estimates for 2001 (2000 US\$ million)

Fase	Drogas aprovadas		
	Média	Mediana	Desvio padrão
Fase I	15,2	11,7	14,3
Fase II	41,7	31,5	30,2
Fase III	115,2	78,7	95,0

Fonte/Source: DiMasi et al.<sup>9</sup>

Os custos dos testes clínicos representariam mais da metade dos custos totais do desenvolvimento de novos medicamentos<sup>9</sup> e mais da metade dos gastos totais com P&D em medicamentos realizados no mundo<sup>10</sup>. Segundo as mesmas fontes, os custos dos ensaios clínicos teriam crescido, nos anos 90, muito mais rápido do que os custos para os estudos pré-clínicos. Este aumento seria devido ao tamanho e complexidade dos estudos, aumento na condução de estudos comparativos e o desenvolvimento de drogas para doenças crônicas. Além do número de estudos realizados, o custo por paciente também teria se elevado. O Quadro 3 e a Figura 1 ilustram estas afirmações.

Em relatório de 2001, a Mercer Management Consulting<sup>11</sup> aponta que o crescimento no número e no tamanho dos ensaios clínicos está tornando o recrutamento de pacientes um fator crítico para a pesquisa. Com 600 mil pacientes engajados em ensaios clínicos no ano de 2000, as empresas já começam a competir por investigadores e pacientes, especialmente no caso de doenças menos prevalentes. Várias têm sido as estratégias da indústria

para lidar com esta questão, incluindo maior divulgação de seus ensaios, maior investimento no recrutamento de investigadores, incorporando um maior número de centros, em um maior número de países, para expandir sua base de participantes potenciais.

Os ensaios clínicos também estão sendo crescentemente terceirizados, contratados junto a empresas que organizam e gerenciam sua execução – as chamadas *Contract Research Organizations* (CROs). Ganhando força em meados da década de 90, o valor contratado teria chegado a 26% do valor empregado em testes clínicos, em 2004<sup>10</sup>. As razões seriam a maior flexibilidade que proporcionam às empresas farmacêuticas para driblar as oscilações no *pipeline* de P&D, representando uma capacidade que pode ser mobilizada rapidamente e desmobilizada ao fim do projeto, e a chegada de um maior número de produtos desenvolvidos por empresas de biotecnologia à fase clínica, sem que estas tenham experiência na atividade<sup>12</sup>.

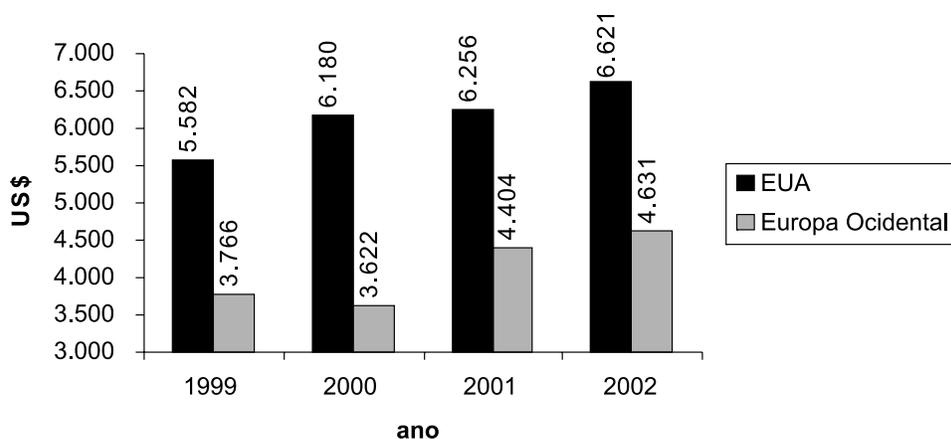
Entretanto, usando as palavras de Zago<sup>13</sup>, esta situação tem deixado as relações entre a academia e a indústria cada

**Quadro 3** – Número total de ensaios clínicos ativos no mundo por ano

**Table 3** – Total number of active trials in the world per year

Fase	Março 2001	Março 2002	Março 2003	Março 2004	Março 2005	Taxa de crescimento anual (2001/2005)
Fase I	1076	1139	1218	1371	1539	7,4%
Fase II	1449	1485	1486	1647	1694	3,2%
Fase III	770	705	701	781	754	-0,4%
Total (Fases I-III)	3295	3329	3405	3802	3987	3,9%

Fonte/ Source: Parexel<sup>10</sup>



Fonte/ Source: Parexel<sup>10</sup>

**Figura 1** - Custo médio por paciente em estudos de Fase II/III nos Estados Unidos e Europa Ocidental (US\$), 1999–2002.

**Figure 1** – Mean cost per patient in Phase II/III studies in United States and Western Europe (US\$), 1999-2002.

vez mais intranquias. Segundo este autor, os pesquisadores das instituições acadêmicas, antes participantes privilegiados do processo de planejamento dos testes, ficam com papel mais operacional. O controle da indústria sobre a atividade sai fortalecido.

O controle da indústria sobre a atividade é também quantitativo: 70% dos ensaios clínicos para novos medicamentos são financiados pela indústria<sup>14</sup>.

### Capacitação para a realização de ensaios clínicos para avaliação de medicamentos e vacinas: base conceitual

O estudo das competências organizacionais tem ganho força nos últimos anos, como resultado da consolidação da abordagem teórica desenvolvida inicialmente por Penrose<sup>15</sup> na década de 1950, que relaciona o potencial competitivo das organizações aos seus recursos e ao uso que deles se faz (denominada “visão baseada em recursos” / *resource based view of the firm*). Os recursos a que se refere a teoria podem ser entendidos de forma mais ou menos ampla, segundo os diferentes autores. Como em Barney<sup>16</sup>, entende-se aqui que, “em ge-

ral, os recursos das firmas são todos os ativos, competências, capacitações, processos organizacionais, informação, conhecimento e tudo o mais que é controlado pela firma e que lhe permite conceber e implementar estratégias que aumentem sua eficiência e efetividade”. Neste contexto, as competências poderiam ser definidas como “habilidades específicas da organização como um todo ou suas partes, que nascem de complexas combinações de ativos, pessoas, processos das organizações, estando relacionadas também à cultura e às rotinas da firma.” (Alves *et al.*<sup>17</sup>).

Operacionalmente o conceito de *competência* é empregado como em Hasegawa e Furtado<sup>18</sup>: envolvendo a combinação de vários tipos de conhecimentos e a infraestrutura que permite a aplicação destes conhecimentos. O conceito de *capacitação*, embora freqüentemente empregado como sinônimo de competência, será usado aqui significando um conjunto de competências.

No caso das competências para inovar, a análise tem, necessariamente, de levar em conta que o processo de inovação ocorre de forma sistêmica, ainda mais presente no segmento em estudo, do qual participam empresas, organizações governamentais e

não governamentais patrocinando pesquisas, gerenciadas pelos próprios patrocinadores ou por CROs, executadas por uma variedade de centros de pesquisa – em hospitais universitários, de assistência, em clínicas particulares e centros de pesquisa especializados –, num setor altamente regulado pelo governo. Nesse sentido deve-se buscar acessar não só as competências científicas, tecnológicas e organizacionais das instituições, mas também suas competências relacionais (Munier<sup>19</sup>).

Ao buscarmos na literatura as competências necessárias para a realização de ensaios clínicos, foram identificadas 3 atividades envolvidas no processo – o desenho do protocolo de pesquisa e a análise dos resultados, a gestão do processo e a execução dos testes – e algumas competências envolvidas na realização de cada uma delas, explicitadas a seguir.

### **Desenho da pesquisa e análise dos resultados**

A arte no desenho dos ensaios clínicos de novos medicamentos está em conciliar o interesse dos vários usuários de seus resultados: a indústria, as agências reguladoras e a prática clínica. Assim, será tão melhor para a empresa inovadora quanto melhor apoiar o posicionamento que se quer para o produto no mercado, comprovando cientificamente este posicionamento. Os marcos e indicadores selecionados vão mostrar a tecnologia em seus aspectos mais favoráveis. Garantindo o interesse social, as agências reguladoras vão exigir, assim, provas da segurança e da eficácia do produto. Os médicos, por outro lado, querem informações sobre a eficácia relativa do produto<sup>20</sup>.

As próprias variáveis que traduzem os conceitos de segurança e de eficácia dos novos medicamentos podem ser de diversas naturezas, refletindo pontos mais intermediários do tratamento ou mais finalísticos, dependendo da letalidade da doença, da disponibilidade de tecnologias alternativas, do tempo até que resultados

mais finais sejam produzidos, e da correlação entre os resultados intermediários obtidos e os finais e do interesse dos envolvidos<sup>20</sup>.

A competência no manejo destas variáveis precisa estar associada, ainda, a uma competência técnica *stricto sensu* – o conhecimento e manejo de métodos e técnicas envolvidos nas diversas etapas da pesquisa clínica.

Esta competência é fundamentalmente tácita – técnica e relacional, dependente da experiência. Deveria ser dominada pelo patrocinador. É preciso que ele conduza o desenho da pesquisa.

### **Gestão da pesquisa pelo patrocinador**

#### *· Diferentes fases:*

Seriam diferentes as competências envolvidas nas diferentes fases de testes clínicos – com ênfase nas organizacionais e relacionais: as pesquisas de fase I e II possuem forte colaboração com investigadores médicos de universidades e institutos de pesquisa no planejamento e gerência dos ensaios. As pesquisas de fase III representam as competências de organização interna da empresa, pois possuem relacionamentos com departamentos de *marketing*, regulatório e de desenvolvimento farmacêutico. As pesquisas de fase IV demandam capacidades de coordenação e monitoramento de medicamentos já em fase de comercialização<sup>4</sup>.

Ainda, ao longo das fases do desenvolvimento o número de sites envolvidos aumenta (em média 3 na fase I, 23 na II e 67 na III), assim como o número de pacientes (em média 54 na fase I, 277 na II, 1417 na III)<sup>10</sup>, implicando diferentes necessidades de gestão.

#### *· Gestão de projetos*

O universo das disciplinas envolvidas na P&D farmacêutica é altamente complexo e imbricado. Sua gestão requer a organização das múltiplas fases que compõem a cadeia de atividades que sustentam o desenvolvimento orientado dos projetos

em direção aos produtos. O mesmo vale para os ensaios clínicos. Também podemos identificar aqui uma competência necessária em gestão de projetos.

· *Terceirização: geração de informação x geração de conhecimento/flexibilidade*

Azoulay<sup>12</sup> entende que duas tarefas estão envolvidas na realização de testes clínicos: a produção de dados – manipulação, armazenamento e transferência rotineira de informação dentro de determinadas categorias – e a produção de conhecimento – o estabelecimento de novas categorias conceituais, hipóteses e associações causais. Analisando dados de 6.826 ensaios clínicos, patrocinados por 53 empresas entre 1995 e 1999, encontra que projetos intensivos em conhecimentos têm maior probabilidade de serem designados a grupos internos, enquanto os projetos intensivos em dados são mais facilmente terceirizados para CROs.

Azoulay captura a medida em que o projeto é intensivo em conhecimento pela proporção de investigadores acadêmicos envolvidos. A geração de conhecimento é o principal interesse desses pesquisadores, o que, inclusive, tenderia a desviar sua atenção da qualidade dos dados gerados. Pesquisadores de CROs, por sua vez, ten-

dem a alocar seu esforço na produção de dados de qualidade.

Também de forma a manter algum grau de flexibilidade, as empresas farmacêuticas têm optado crescentemente pela contratação de CROs para a gestão dos ensaios clínicos, driblando as oscilações no *pipeline* de P&D, representando uma capacidade que pode ser mobilizada rapidamente e desmobilizada ao fim do projeto<sup>12</sup>.

**Execução da pesquisa**

O trabalho da associação de empresas farmacêuticas francesas *Les entreprises du médicament*<sup>21</sup>, “O lugar da França na pesquisa clínica internacional”, ao buscar identificar a competitividade da França em ensaios clínicos para fins de registro de novos medicamentos e extensão de indicações, nos traz a versão da indústria para as competências desejáveis na realização de ensaios clínicos (Quadro 4).

Estudo realizado junto a empresas farmacêuticas norte-americanas<sup>22</sup> que levantou os critérios usados pelos patrocinadores para selecionar países para a realização de ensaios clínicos, destaca alguns dos critérios mencionados acima:

- Disponibilidade de sujeitos de pesquisa – 94%

**Quadro 4** - Critérios para selecionar países para participar de um estudo clínico internacional.

**Table 4** – Criteria to select countries to participate in an international clinical trial.

Indicadores	País mencionado em 1ª posição no mundo
Produtividade da Pesquisa Clínica	
Custo do desenvolvimento clínico	Índia, Europa Leste (Polônia, Romênia, Rússia)
Qualidade dos investigadores	Estados Unidos, Europa Leste (Polônia, Hungria)
Rapidez de recrutamento	Europa Leste (Rússia)
Coerência com os objetivos do recrutamento	Europa Leste (Polônia, Lituânia, Rússia, Hungria)
Potencial de recrutamento	
No. e disponibilidade de pacientes / sujeitos	Estados Unidos
Importância do mercado	Estados Unidos
Qualidade da infra-estrutura e do sistema de saúde	
Importância das autoridades regulatórias	Estados Unidos
Importância dos líderes de opinião	Estados Unidos
Qualidade da assistência médica do país	França
Organização em pesquisa clínica do país	Estados Unidos
Simplicidade das autorizações administrativas	França

Fonte/Source: Courcier-Duplantier e Bouhours<sup>21</sup>

- Boas práticas clínicas – 88%
- Qualidade dos profissionais de pesquisa – 81%
- Qualidade do sistema de revisão ética – 63%
- Flexibilidade das agências regulatórias – 50%
- Tamanho do mercado – 31%

Do ponto de vista empresarial é importante que o grupo que realiza a pesquisa seja formador de opinião, com base em sua credibilidade junto à classe médica por sua competência profissional e ética. Isso seria mais importante na fase IV, onde, após a aprovação das autoridades regulatórias, o objetivo seria ganhar a aceitação dos médicos alvo. É também importante para credenciar o pesquisador principal junto às autoridades regulatórias<sup>12</sup>.

A seleção individual dos centros que participarão de cada pesquisa, entretanto, baseia-se em critérios muito mais específicos aos ensaios que serão realizados.

## Ensaios clínicos com medicamentos e vacinas no Brasil

### Ensaios clínicos das fases I, II, III e IV

A maior parte dos ensaios clínicos realizados no Brasil refere-se à participação de centros de pesquisa brasileiros na condução de pesquisas clínicas para o desenvolvimento de novos fármacos, integrando redes internacionais de ensaios clínicos sob a supervisão de instituições de pesquisa estrangeiras<sup>23</sup>. As condições de atratividade do Brasil são interessantes:

bons médicos, boas escolas médicas, boas estruturas médicas; a existência de um sistema público de saúde, que permite o recrutamento rápido e o posterior acompanhamento dos pacientes de forma mais natural; as características da população brasileira, quase virgem em termos de tratamentos medicamentosos; normas éticas de pesquisa compatíveis com aquelas do mundo desenvolvido; e custos menores que no mundo desenvolvido, tanto no que diz respeito à remuneração dos técnicos quanto aos pacientes. A infra-estrutura exigida não é alta, bastando geralmente um laboratório básico e, quando necessário, o contratante aporta tecnologia/equipamentos ao centro.

Segundo a Anvisa<sup>24</sup>, foram aprovados, nos 3 últimos anos, 516 estudos, 64% deles patrocinados diretamente pela indústria e 30% por CROs (Organizações Representativas de Pesquisa Clínica – ORPC's para a Anvisa), como mostra o Quadro 5.

Dos estudos patrocinados por empresas farmacêuticas, 95% o foram por empresas multinacionais (Quadro 5). Dos patrocinados por ORPCs, além de empresas farmacêuticas multinacionais, encontra-se também um grande número de empresas de biotecnologia estrangeiras<sup>24,25</sup>. Os dados apresentados a seguir refletem, assim, o caráter majoritário dos ensaios patrocinados por empresas multinacionais.

Cada centro envolvido com um estudo aprovado recebe da Anvisa um Comunicado Especial – CE, para que possa importar e/ou armazenar e manipular o produto que ainda não recebeu registro para comercialização. O número de projetos

**Quadro 5** - Número de estudos aprovados pela Anvisa por tipo de patrocinador.

**Table 5** – Number of studies approved by Brazilian National Authority by type of sponsor.

Patrocinador	2003	2004	2005*	Total
Indústria	127	133	72	332
Emp. multinacionais	120	130	64	314
Emp. nacionais	7	3	8	18
Universidades/Fundações	7	7	13	27
Total	192	214	110	516

\* até nov 2005. \* up to Nov 2005. Fonte/Source: Anvisa<sup>24</sup>

realizados por centros nacionais de pesquisa subiu rapidamente na segunda metade da década de 90, para estacionar um pouco acima dos 800 projetos/ano nesta década. Os dados apresentados no Quadro 6 mostram que estes projetos são majoritariamente de fase III.

Levantamento realizado junto à base de dados disponível em [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)<sup>25</sup> mostra que, dentre os 23.724 estudos registrados na base em setembro 2005, 219 envolviam centros brasileiros. Com uma média de 4,23 centros em cada estudo, 927 ensaios foram listados, mais de 2/3 relativos a ensaios de fase III e II/III e, em 81% dos casos, patrocinados por empresas farmacêuticas.

Embora os números envolvidos não sejam diretamente comparáveis aos da base de dados da Anvisa – neste caso referindo-se a um estoque de projetos e no caso da Anvisa a um fluxo de autorizações - a distribuição bem similar dos tipos de ensaios realizados e dos patrocinadores levou à sua utilização para identificar e caracterizar os centros executantes dos ensaios, informação não disponível em outro lugar. Para 538 dos 927 ensaios realizados, foi possível identificar o centro que os realiza/realizou, totalizando 112 organizações. Os centros que concentram os ensaios clínicos estão localizados em algumas das maiores universidades e institutos de pesquisa nacionais. O Quadro 7 mostra que as 10 organizações que mais realizam ensaios clínicos somam, juntas, 40% do total dos 538 projetos onde foi identificado o centro realizador. As 20 pri-

meiras, 60%. As outras 40% são muito dispersas, sendo os ensaios realizados por um grande número de organizações. As organizações maiores, especialmente as universitárias, possuem vários centros independentes realizando ensaios (vários “sites” de pesquisa), sendo difícil identificá-los todos a partir da base de dados utilizada. Como são descentralizados, é difícil até mesmo para as organizações a que pertencem enumerá-los com precisão.

Estes centros desenvolveram, além da competência médica que lhes serve de base e de sua fonte de pacientes, uma estrutura de pesquisa, com maior ou menor grau de especialização de pessoal por função nas equipes envolvidas (p.ex., gerente de projeto, responsável pelos assuntos regulatórios, controle de qualidade etc.), mas com ênfase nas Boas Práticas de Pesquisa Clínica - BPC. O Brasil dispõe hoje de um razoável número de centros com nível de competência na execução de ensaios fases II/III, atendendo plenamente à indústria.

Em geral, realizam a parte clínica dos ensaios fases II/III para as multinacionais contratantes a partir de protocolos vindos do exterior. A análise do material dos pacientes é centralizada em um único laboratório – na maioria dos estudos fora do país - para homogeneidade de leitura. Alguns centros fazem um primeiro processamento neste material antes de entregá-lo ao serviço de *courrier* que vem buscá-lo.

Apesar do desenvolvimento tecnológico limitado, o domínio da execução desta fase é fundamental em qualquer proces-

**Quadro 6** - Número de Comunicados Especiais por fases de estudo, 2002 – 2005\*.

**Table 6** – Number of Research Allowances by study phase, 2002 – 2005\*\*.

FASES	2003	%	2004	%	2005*	%
Fase 1	9	1	23	3	17	2
Fase 2	131	16	111	13	165	19
Fase 3	572	70	629	71	600	70
Fase 4	107	13	116	13	80	9
Estudo Observacional			2	-	1	-
Total	819	100	881	100	863	100

\*até nov 2005. \*\* up to Nov 2005. Fonte/Source: Anvisa<sup>24</sup>

**Quadro 7** – Organizações que abrigam os sites de ensaios clínicos identificados (n=538).

**Table 7** – Organizations hosting the clinical trials sites identified (n=538).

Centro	Estado	No. de ensaios	% sobre o total
Universidade de São Paulo	SP	39	7,2
Universidade Federal do Rio Grande do Sul	RS	32	5,9
Universidade Federal do Paraná	PR	27	5,0
Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre	RS	21	3,9
Instituto Nacional do Câncer	RJ	19	3,5
UNICAMP	SP	18	3,3
Universidade Federal de São Paulo	SP	16	3,0
Universidade Federal do Rio de Janeiro	RJ	15	2,8
Universidade Federal de Minas Gerais	MG	15	2,8
Fundação Oswaldo Cruz	RJ	14	2,6
Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul	RS	14	2,6
Instituto de Infectologia Emilio Ribas	SP	13	2,4
Hospital Israelita Albert Einstein	SP	12	2,2
Hospital Nossa Senhora da Conceição	RS	11	2,0
Universidade Federal da Bahia	BA	11	2,0
Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto	SP	11	2,0
Complexo Hospitalar Heliópolis	SP	10	1,9
Hospital Vera Cruz - Clínica de Oncologia	MG	10	1,9
Universidade Estadual do Rio de Janeiro	RJ	8	1,5
Núcleo de Oncologia de Bahia	BA	8	1,5

Fonte/Source: elaboração própria a partir de [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) <sup>25</sup>

so de ensaio clínico com medicamentos e, é importante destacar, tem sido a base para alavancar o processo de acumulação de competências em ensaios clínicos, como foi observado nos casos estudados:

- trazem desenvolvimento ao serviço contratado, com aporte de recursos e implantação de BPC.
- os recursos arrecadados permitem a manutenção e o treinamento permanentes da equipe especializada e sua disponibilidade para empreender projetos de maior interesse para a equipe e para o país;
- a capacitação adquirida na execução tem permitido aos investigadores brasileiros começar a participar da elaboração dos protocolos de pesquisa, seja por convite do investigador principal do projeto multicêntrico, seja por submissão de projeto próprio à indústria para financiamento; é interessante apontar movimentos observados de submissão de projetos até de fase I

(propondo investigar novos usos para o produto, diferentes dos estudados pela patrocinadora, voltados para a realidade nacional);

- espalham as Boas Práticas por toda a organização.

A análise das bases de dados mostrou, entretanto, uma grande quantidade de centros de pesquisa com muito poucos projetos sendo executados. Embora não disponham de infra-estrutura e especialização mencionadas acima, estes laboratórios são em geral escolhidos por razões muito específicas: a doença é rara e o médico especialista; o médico específico é escolhido por razões de *marketing*; por questão de prazos: nova experiência quando centros mais tradicionais já têm muitos projetos parecidos, utilizando os mesmos pacientes, acarretando demora no início do estudo.

O número de centros realizando a fase II é menor, mas ainda relevante. Já a

capacitação para fazer a fase I é bem mais rara e restringe-se a alguns centros de excelência, não estando disponível para todas as patologias. As competências envolvidas são bem diferentes daquelas para as fases II/III, incluindo a farmacologia, mais especificamente para o desenvolvimento de metodologias analíticas de farmacocinética e farmacodinâmica. Exige também infra-estrutura laboratorial sofisticada, além da capacitação médica para a fase I, que inclui identificação de efeitos colaterais, identificação de dose adequada etc. Esta capacitação, mais tácita, tem sido mais difícil de desenvolver, não estando disponível facilmente no mercado brasileiro.

### Os projetos nacionais

A indústria farmacêutica nacional é pouco inovadora. Os ensaios clínicos aqui realizados o são, na maioria das vezes, para regularizar a situação de medicamentos que já estão no mercado, em função da modificação da legislação sanitária e da política de medicamentos.

O maior número de testes clínicos realizados pela indústria nacional são os estudos de bioequivalência para alcance do status de medicamento genérico. A regulamentação recente do medicamento similar, que exige que ele faça testes de segurança e eficácia (ou apresente estudos publicados sobre o produto) se for único no mercado, ou de bioequivalência/biodisponibilidade relativa caso se posicione como similar a algum medicamento de referência, também está impulsionando o setor. Os testes de bioequivalência serão discutidos na próxima seção.

As empresas nacionais a registrar ensaios das fases I, II, III e IV na Anvisa nos 3 últimos anos foram apenas 5, registrando um total de 18 estudos. Durante a pesquisa, entretanto, tivemos notícias de outros projetos não reportados. Os projetos realizados por organizações nacionais podem, realmente, estar sub-representados. Até setembro de 2004, a legislação em vigor

visava basicamente regularizar a entrada no país de produtos destinados à pesquisa clínica, em geral ainda não registrados aqui, e dispunha sobre “os documentos necessários à instrução de pedidos de autorização para a realização de pesquisa clínica com fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos”<sup>26</sup>. Com isso, muitas organizações nacionais não se sentiam obrigadas a apresentar o projeto para a aprovação da Anvisa. Esta situação muda com a Resolução 219/2004 da Anvisa<sup>26</sup>, que explicita que todos os protocolos de ensaios clínicos a serem realizados com medicamentos e produtos para a saúde no país devem ser submetidos à Agência para aprovação. Com isso a Anvisa já nota um aumento no número de projetos apresentados por empresas e universidades/institutos de pesquisa nacionais.

Realmente, a estratégia mais comum de inovação das empresas nacionais é baseada em ensaios clínicos – seja para novas combinações de moléculas já no mercado ou para testar no Brasil moléculas em parceria com empresas estrangeiras. Assim, tanto no caso dos produtores quanto das CROs nacionais entrevistados, ficou evidenciada uma maior capacitação nas fases II, III e IV e uma menor capacitação na fase I. Nas fases em que esta capacitação é menor, é bastante comum a parceria entre indústria e centro de pesquisa/pesquisador para o aprendizado conjunto. Muitas vezes a Anvisa acaba participando também, ao interagir para a apreciação/aprovação do projeto.

Mas, enquanto as empresas estrangeiras enfatizam a experiência e capacitação da equipe, para as nacionais, especialmente nas fases mais adiantadas da pesquisa, conta mais o *curriculum* do médico e seu poder de formador de opinião. Os testes clínicos são usados na empresa para divulgar o produto e lhe dar credibilidade, através de sua realização próxima aos médicos consumidores. Nesse sentido, toda uma rede de médicos precisa ser treinada e incorporada e bastante energia ser aplicada no monitoramento dos centros.

Ganham destaque as competências relacionais.

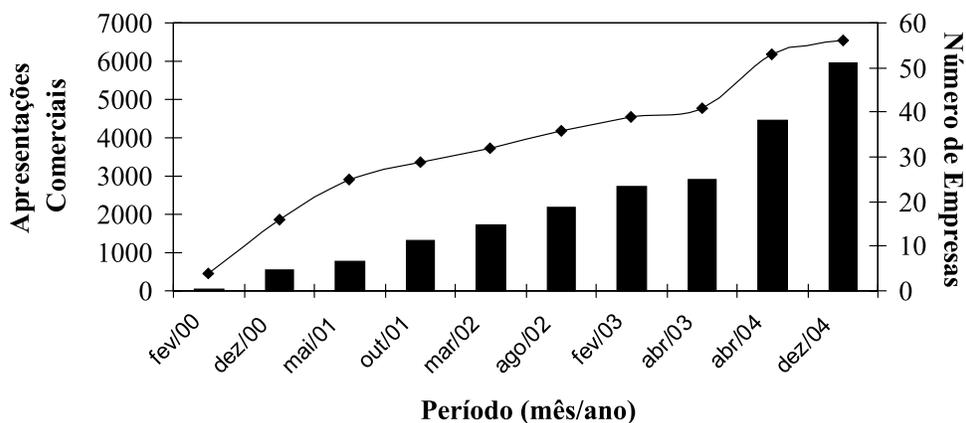
### Estudos de bioequivalência e biodisponibilidade para genéricos e similares

Com o intuito de assegurar a oferta de medicamentos de qualidade e baixo custo no mercado e de fomentar o acesso da população a estes medicamentos, foram estabelecidos, em 1999, os medicamentos genéricos. Sua intercambialidade com o medicamento de referência é assegurada por testes de equivalência farmacêutica (onde se procura mostrar que o medicamento genérico contém o mesmo fármaco, na mesma quantidade e forma farmacêutica que o medicamento de referência) e bioequivalência (onde se procura mostrar que o medicamento genérico e o medicamento de referência, ao serem administrados na mesma dose e nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade, avaliada a partir da velocidade e extensão de absorção do princípio ativo, a partir de sua circulação sistêmica ou sua excreção pela urina) realizados por laboratórios credenciados pela Anvisa. Sua qualidade é buscada pelo monitoramento das unidades

produtivas quanto ao atendimento das Boas Práticas de Fabricação – BPF.

O apoio do governo aos medicamentos genéricos, através do esclarecimento da população e da sua promoção junto aos seus diversos públicos e junto às farmácias, levou ao seu sucesso no mercado. A Figura 2 mostra o crescimento da entrada de novas empresas e novos produtos genéricos no mercado.

Para o registro dos medicamentos genéricos, a Anvisa contabilizou, até dezembro de 2005, 849 estudos de bioequivalência realizados. Este número é crescente: em 2002 foram 114 os estudos realizados, em 2003 160, em 2004 139 e em 2005 192<sup>29</sup>. As empresas do setor entrevistadas para este trabalho mostraram programação que aponta a manutenção do crescimento no número de testes de bioequivalência a serem realizados. A demanda por testes de bioequivalência e biodisponibilidade está ganhando impulso também com a implementação da regulamentação da Anvisa, que estende aos medicamentos similares que se assemelhem a um medicamento de referência, a realização destes testes, até então só cabíveis para os medicamentos genéricos. O Brasil teria hoje 4.230 medicamentos similares vendidos em mais de 12 mil apresentações. Os principais fabricantes destes medicamen-



Fonte/Source: Pró-genéricos<sup>28</sup>

**Figura 2** – Evolução do Mercado de Medicamentos Genéricos (Fev/2000 - Dez/2004): Empresas x Apresentações.

**Figure 2** – Generic drug market evolution (Feb/2000 – Dec/2004): Firms x Presentations.

tos são empresas nacionais<sup>30</sup>.

Embora toda uma infra-estrutura de pesquisa e serviços tecnológicos para apoio a esta indústria tenha sido criada a partir da exigência dos estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência, inclusive com o apoio da Anvisa, esta ainda é frágil e insuficiente.

Em fevereiro de 2006 havia 24 centros nacionais certificados pela Anvisa para a realização de testes de bioequivalência, apenas 7 realizando todas as etapas do estudo<sup>29</sup>: etapa clínica (onde os medicamentos são administrados a voluntários sadios, em número superior a 24 indivíduos, e amostras de sangue – e eventualmente de urina – são colhidas periodicamente para quantificação do fármaco ou de seu metabólito ativo), analítica (onde é feito o processamento laboratorial dessas amostras) ou estatística (onde se busca determinar os parâmetros farmacocinéticos a partir das curvas de concentração sanguínea e analisar estatisticamente sua variância para avaliar se há bioequivalência). Dezesesseis deles (67%) estão localizados no Estado de São Paulo. Cerca de metade são laboratórios privados e metade centros localizados em universidades ou hospitais universitários.

Mas a oferta é concentrada não só geograficamente. Conforme o Quadro 8, no ano de 2005 os 5 maiores centros executa-

ram 78% de todos os estudos registrados. Os 10 maiores, 91%. Segundo a Anvisa, esta concentração só não foi maior porque 2 dos maiores centros foram fechados no final do ano. A concentração é ainda maior na etapa analítica<sup>29</sup>.

Esta concentração na oferta pode estar refletindo uma concentração na capacitação técnica do segmento, especialmente quanto ao desenvolvimento das metodologias analíticas a serem utilizadas, mas também uma concentração nas competências organizacionais e relacionais necessárias para atender a indústria.

Ressalte-se que a Anvisa certifica também centros estrangeiros, em virtude dos gargalos ainda existentes no Brasil, contando, em fevereiro de 2006, com 16 centros estrangeiros certificados, mais da metade deles localizados na Índia.

### Comentários finais: capacitação nacional para ensaios clínicos e ações para fortalecê-la

A realização de ensaios clínicos envolve um grande número de atores, que estabelece um grande número de relações entre si. Assim, do ponto de vista adotado neste trabalho – da importância do fortalecimento do setor, em benefício dos interesses nacionais – é necessário ter todos os elementos do sistema fortes e suas

**Quadro 8** – Número de estudos realizados pelos 10 principais centros de bioequivalência.

**Table 8** – Number of studies by the 10 more productive bioequivalence centres.

Centros	2002	%	2003	%	2004	%	2005	%
Total de estudos realizados	114	100	160	100	139	100	192	100
A	25	22	55	34	63	45	70	37
B	15	20	24	9	17	8	21	14
C	23	4	15	6	11	5	27	13
D	4	13	10	15	7	12	25	11
E	13	1	12	7	1	4	1	3
F	0	0	14	3	6	1	4	3
G	1	4	11	1	5	1	6	3
H	3	0	4	0	5	0	4	3
I	0	0	4	9	1	4	6	2
J	5	3	1	3	1	4	6	2

Fonte/Source: Anvisa<sup>29</sup>

interações virtuosas, minimizando os obstáculos para tal. Nesse sentido, algumas capacitações precisam ser desenvolvidas.

Foi identificada grande demanda por ensaios de bioequivalência/biodisponibilidade para medicamentos genéricos e similares, por parte principalmente das empresas nacionais, sendo a oferta nacional concentrada. Esta restrição de oferta dificulta o controle de qualidade dos produtos oferecidos no mercado nacional – resalte-se que esta razão contribuiu para que os produtos similares hoje no mercado tenham até o ano de 2014 para se regularizarem. Ainda, num mercado onde “chegar cedo” faz toda uma diferença, como no dos genéricos<sup>31</sup>, esta restrição pode estar prejudicando empresas nacionais, *vis-a-vis* os novos entrantes estrangeiros, especialmente os indianos, que contam inclusive com laboratórios credenciados pela Anvisa em seu país.

Parte da dificuldade de resposta dos grupos de pesquisa/empresas de serviços nacionais no seu atendimento parece ser função da escassez de recursos humanos capacitados para o desenvolvimento de metodologias analíticas, capacitação esta que depende muito da experiência. Nesse sentido, parecem ser necessárias medidas no sentido de apoiar a formação/ fortalecimento de grupos de pesquisa e empresas de serviços para atendimento a esta demanda. Seria preciso, entretanto, um maior entendimento das dificuldades envolvidas na formação de recursos humanos tecnicamente qualificados. No caso das organizações públicas há também a dificuldade de retenção dos recursos humanos formados.

Este apoio serviria para dar um impulso, por transbordamento, à capacitação de alguns destes centros na fase I, facilitando uma eventual resposta à demanda dos produtores, estrangeiros e nacionais, que dá sinais de crescimento.

A demanda por ensaios da fase III por parte de empresas estrangeiras tem também impulsionado o setor: demandando competência técnica mais disseminada no

Brasil – competência médica –, além de competências organizacionais, encontrou resposta mais rápida. Considera-se, entretanto, que os centros brasileiros poderiam estar atendendo a uma demanda maior. Neste caso, porém, o gargalo seria o prazo para a aprovação do projeto imposto pela forma atual de funcionamento do sistema regulatório: no Brasil, o tempo de aprovação de um projeto para testes com novos medicamentos levaria em média 24 semanas, contra um período médio de 6 a 10 semanas no mundo desenvolvido – com exceção do Reino Unido, onde este prazo é de 20 semanas<sup>32</sup>. Minorar este problema seria benéfico tanto sanitariamente – com medicamentos sendo desenvolvidos levando em conta as características da população brasileira e benefícios para os voluntários – como para o fortalecimento das equipes de pesquisa que, para sua especialização, precisam de uma certa escala de operação que a demanda nacional não tem condições de sustentar. Esta questão, aparentemente, não seria de difícil solução – dependendo apenas de ajustes operacionais dos órgãos regulatórios para fazer frente ao crescimento no número de ensaios realizados no País.

Há espaço, entretanto, para o desenvolvimento das competências contratuais. No nível operacional pode se tratar de fazer o dinheiro chegar mais facilmente à equipe de pesquisa, de reduzir o tempo de tramitação do contrato, em geral longo para a indústria; entre outros, facilitando a contratação e a prestação do serviço. O desenvolvimento das competências contratuais, entretanto, pode ultrapassar este nível e buscar a realização dos ensaios de acordo com a política institucional, contemplando os interesses institucionais. Existe muito pouca discussão e política institucional a este respeito, dado que a maior parte dos ensaios é realizada nas grandes universidades públicas, ambiente propício à diversidade dos grupos. Um primeiro impulso a esta discussão foi dado pelo edital do Ministério da Saúde/Finep para o financiamento de infra-estrutura para uma rede nacional de centros de pesquisa em

hospitais de ensino, que levou muitas das organizações envolvidas, talvez pela primeira vez, a analisar sua situação e formular uma proposta de regulação e desenvolvimento. Esta discussão precisa ser incentivada, disseminada e aprofundada.

A questão central, entretanto é o incentivo à inovação farmacêutica no Brasil. As questões acima não resolvem o pouco investimento das organizações brasileiras em inovação. Como incentivar a inovação farmacêutica no Brasil, incentivando as estratégias baseadas em ensaios clínicos? Embora este problema seja de difícil solução, esta é uma alternativa a ser considerada. As empresas que mais vêm buscando a inovação e investindo em pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos,

vêm fazendo uso intensivo de estratégias baseadas em ensaios clínicos: testando moléculas conhecidas para novos usos ou em novas associações, testando moléculas novas em associação com parceiros estrangeiros ou testando moléculas novas descobertas em organizações de pesquisa. O incentivo e financiamento a estas empresas e a estas atividades poderia ser uma alternativa válida para fomento do setor.

## Agradecimentos

Os autores agradecem a colaboração de Jislaine Guilhermino, Jussanã Cristina de Abreu e Flávia Chaves Alves. Agradecem também o apoio do Projeto Inovação/Fiocruz.

---

## Referências

1. Gelijns AC, Rosemberg N, Moskowitz AJ. Capturing the unexpected benefits of medical research. *N Engl J Med* 1998; 339(10): 693-8.
2. Kling J. From hypertension to angina to Viagra. *Mod Drug Discovery* 1998; 1: 31-8.
3. Hunt M. *Changing Patterns of Pharmaceutical Innovation: a research report*. National Institute of Health Management. Washington, 2002. Disponível em [www.nihm.org](http://www.nihm.org). Acesso em agosto de 2005.
4. Marandola W, Castaldeli F, Pereira M, 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.
5. Mankoff SP, Brander C *et al*. Lost in Translation: Obstacles to Translational Medicine. *J Transl Med* 2004; 2(1): 14-22. Apud Marandola W. *et al*, 2004. p. 1545.
6. Gadelha CAG. O complexo industrial da saúde e a necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde. *Ciência e Saúde Coletiva* 2003; 8(2): 521-35.
7. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *Guideline for Good Clinical Practice*. Disponível em [www.ich.org](http://www.ich.org). Acesso em 19 novembro 2004.
8. Spilker BA. The drug discovery, development and approval process. *New Drug Approvals in 2001*. Washington, DC.: PhARMA; 2001.
9. DiMasi J, Hansen R, Grabowski H. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics* 2003; 22. (falta número das páginas)
10. Parexel. *Parexel's Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2005/2006*. Waltham, MA: Parexel International Corporation; 2005.
11. Mercer Management Consulting. *Where are the next profit zones in pharmaceuticals?* [www.mercermc.com](http://www.mercermc.com) – Perspectives/Commentaries; 2001.
12. Azoulay P. Acquiring Knowledge within and across firm boundaries: evidence from clinical development. *NBER Working Paper*, n. 10083, nov. 2003. Disponível em <http://www.nber.org/papers/w10083>. Acesso em agosto de 2005.
13. Zago MA. A pesquisa clínica no Brasil. *Ciência e Saúde Coletiva*, (falta o ano) 9(2): 375-87.
14. Bodenheimer T. Uneasy alliance. Clinical investigators and the pharmaceutical industry. *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 1516-8.
15. Penrose E. *The theory of the growth of the firm*. New York: John Willey; 1959.

16. Barney J. *Gaining and sustaining competitive advantage*. (falta a cidade): Addison-Wesley; 1996.
17. Alves F, Bomtempo JV, Coutinho P. Competências para inovar na indústria petroquímica brasileira. In: XXVIII ENANPAD, *Anais...* Curitiba, setembro 2004.
18. Hasegawa M, Furtado, A. How R&D programs create spinoffs? The case of Ambicana. In: *10<sup>th</sup> ISS Conference – Schumpeter* 2004. Milano: Center for Research on Innovation and Internationalization, 2004 (www.schumpeter2004.uni-bocconi.it/papers.php)
19. Munier F. *Taille de la firme et innovation: approches théoriques et empiriques fondées sur le concept de compétence* [tese de doutorado]. Strasbourg: Université Louis Pasteur; 1999.
20. Gelijns AC, Thier SO. Medical technology development: an introduction to the innovation-evaluation nexus. In: Gelijns AC (ed.) *Modern methods of clinical investigation*. Washington, DC: National Academy Press; 1990.
21. Courcier-Duplantier S, Bouhours P. *Place de la France dans la Recherche Internationale, Résultats de l'Enquête 2004: Rapport Final*. Paris: Les entreprises du médicament, 2004.
22. KEN GETZ, CenterWatch; 2002. (nota estranha)
23. Lousana G (org.). *Pesquisa Clínica no Brasil*. Rio de Janeiro: Ed. Revinter; 2002.
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br) [acessado em dezembro de 2005].
25. National Institutes of Health (NIH). *ClinicalTrials.gov*. Disponível em [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) [acessado em setembro de 2005].
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Disponível em [www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/avaliacao.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/avaliacao.htm) [acessado em 2 de dezembro de 2005].
27. Resolução RDC no. 219/2004 da Anvisa. *Diário Oficial da União*; 21 de setembro de 2004.
28. Progenéricos. Disponível em [www.progenericos.com.br](http://www.progenericos.com.br) [acessado em 2004].
29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Relatório de Produtividade dos Centros de Bioequivalência 2002-2005*. Disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br) [acessado em maio de 2006].
30. Remédios similares terão que passar por teste. *O Globo*; 24 de outubro de 2004.
31. Abreu JC. *Competitividade e análise estrutural da indústria de medicamentos genéricos brasileira* [dissertação de mestrado]. Rio de Janeiro: Escola de Química da UFRJ; 2004.
32. INTERFARMA - Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. Disponível em [www.interfarma.org.br](http://www.interfarma.org.br) [acessado em 7 de outubro de 2004].