Dissertação de Mestrado Profissional

ESTRATÉGIAS DE APOIO À CAPTAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS PATROCINADOS

FERNANDO ARAÚJO RODRIGUES DE OLIVEIRA

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA

ESTRATÉGIAS DE APOIO À CAPTAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS PATROCINADOS

Autor: Fernando Araújo Rodrigues De Oliveira
Orientador: Prof. Dr. Guilherme Becker Sander

Dissertação submetida como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre ao Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Brasília, DF
2018

CIP - Catalogação na Publicação

Oliveira, Fernando Araújo Rodrigues de
ESTRATÉGIAS DE APOIO À CAPTAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS PATROCINADOS / Fernando Araújo Rodrigues de Oliveira. -- 2018.
166 f.
Orientador: Guilherme Becker Sander.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Seleção de Centros de Pesquisa Clínica. 2. Pesquisa Clínica Patrocinada. 3. Centros de Pesquisa Clínica e Infraestrutura. 4. Centros de Pesquisa Clínica e Fatores de Atratividade. I. Sander, Guilherme Becker, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

À minha esposa, Anna Heliza, e aos meus filhos, Gustavo e Mariana, pelo amor, apoio e compreensão na minha rotina diária.

Aos meus pais, Eurípedes Raulinson Araújo de Oliveira Costa e Anedilce Rodrigues de Oliveira, pelo amor, orientação, incentivo e apoio incondicional à minha formação.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Guilherme Becker Sander, pelo estímulo e orientação durante o desenvolvimento do projeto.

Ao Prof. Rafael Mota Pinheiro, pelo apoio e incentivo ao desenvolvimento desse trabalho.

Aos professores e colegas do Programa de Mestrado em Pesquisa Clínica, pela batalha diária na aquisição de conhecimentos.

Às professoras Dra. Dayde Lane Mendonça Silva e Dra. Noemia Urruth Leão Tavares, pelo apoio e compreensão durante o desenvolvimento da dissertação.

Ao Hospital Universitário de Brasília, pelo apoio ao desenvolvimento deste projeto.

À Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares e o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, pela oportunidade e incentivo a formação em Pesquisa Clínica.

RESUMO

Os ensaios clínicos ocorrem cada vez mais em uma escala global e as pesquisas patrocinadas vem mudando para as regiões emergentes. A condução desses estudos traz benefícios para centros de pesquisa, pacientes e para o país como um todo. No entanto, a alocação de ensaios clínicos por companhias farmacêuticas multinacionais é um processo complexo determinado por múltiplos fatores e o conhecimento de quais fatores as companhias farmacêuticas valorizam mais ao alocar ensaios clínicos é escasso. Assim, compreender melhor esse processo é essencial para governos e centros de pesquisa que desejam atrair mais ensaios clínicos patrocinados por companhias farmacêuticas multinacionais. O objetivo deste trabalho é apresentar os atributos de centros de pesquisa clínica necessários para melhorar a captação de estudos clínicos patrocinados. Para identificar os fatores considerados determinantes da seleção de centros de pesquisa por patrocinadores e organizações representativas de pesquisa clínica foi desenvolvido um estudo descritivo-exploratório por meio da revisão da literatura através de buscas em bases de dados. As buscas resultaram na seleção de 16 materiais bibliográficos que abordaram a questão seleção de centros de pesquisa. Os fatores considerados mais críticos para a seleção foram disponibilidade de população alvo e capacidade de recrutamento, tempo de *start-up* e interesse e motivação da equipe do centro. Além disso, a infraestrutura é considerada um pré-requisito que pode inviabilizar a seleção e a qualidade de dados também é muito valorizada. Os custos diretos de execução do ensaio não foram considerados muito importantes, ao contrário dos custos indiretos. A partir do conhecimento dos pré-requisitos e dos fatores determinantes da seleção de um centro para um ensaio clínico multicêntrico patrocinado por companhias farmacêuticas, a Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares poderá promover e direcionar os esforços para organizar uma rede de centros de pesquisa que pode ser muito atrativa.

Palavras-chave: Seleção de centro. Estudo clínico. Indústria farmacêutica.

ABSTRACT

Clinical trials are increasingly occurring on a global scale and sponsored research has been shifting to emerging regions. Conducting these studies brings benefits to research centers, patients, and the country as a whole. However, the allocation of clinical trials by multinational pharmaceutical companies is a complex process determined by multiple factors and the knowledge of what factors pharmaceutical companies value most when allocating clinical trials is scarce. So, better understanding this process is essential for governments and research centers wishing to attract more clinical trials sponsored by multinational pharmaceutical companies. The objective of this work is to present the attributes of clinical research centers necessary to improve the capture of sponsored clinical studies. To identify the factors considered as determinants of the selection of research centers by sponsors and clinical research organizations, a descriptive-exploratory study was developed through the review of the literature through searches in databases. The search resulted in the selection of 16 bibliographic materials that addressed the issue of selection of research centers. The factors considered most critical for center selection were target population availability and recruiting capacity, *start-up* time, and interest and motivation of the center staff. In addition, infrastructure is considered a prerequisite that can make selection unfeasible and data quality is also highly valued. The direct costs of running the trial were not considered very important, as opposed to indirect costs. From the knowledge of the prerequisites and determinants of the selection of a center for a multi-center clinical trial sponsored by pharmaceutical companies, the Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares can promote and direct efforts to organize a network of research centers that can be very attractive.

Keywords: Site selection. Clinical study. Drug industry.

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	–	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEP	–	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	–	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
Ebserh	–	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
EUA	–	Estados Unidos da América
FDA	–	U.S. Food and Drug Administration
FPR	–	First Participant Randomization
GCP	–	Good Clinical Practices
ICH	–	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IP	–	Investigador principal
LPR	–	Last Participant Randomisation
ORPC	–	Organização Representativa de Pesquisa Clínica
PI	–	Produto Investigado
SAE	–	Serious Adverse Event
SUS	–	Sistema Único de Saúde

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Fluxo de aprovação de ensaios clínicos para o desenvolvimento de medicamentos novos no Brasil 18

FIGURA 2 - Cronologia, efetividade e custo do desenvolvimento de novos medicamentos 24

FIGURA 3 - Instituições federais de ensino superior com hospitais universitários federais 27

FIGURA 4 - Fatores mais abordados nos materiais encontrados nessa revisão 36

FIGURA 5 - Hipóteses levantadas no *SAT-EU Study* sobre os critérios de seleção do centro de pesquisa 48

FIGURA 6 - Eixos e fatores considerados determinantes da seleção de centro no *SAT-EU Study* 49

FIGURA 7 - Matriz de categorização contendo categorias de qualidade relacionadas ao centro por meio das quais as empresas farmacêuticas teoricamente avaliam o centro de pesquisa clínica durante a visita de seleção 51

FIGURA 8 - Caracterização do período de *start-up* e das avaliações éticas e/ou regulatórias por região 56

FIGURA 9 - Métricas de recrutamento – tempo da abertura do centro até à randomização do primeiro participante e até à randomização do último participante 56

FIGURA 10 - Recrutamento atual *versus* estimado por região 57

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 11

2 REVISÃO DA LITERATURA 13

2.1 EVOLUÇÃO ÉTICA E REGULATÓRIA DA PESQUISA CLÍNICA 13

2.1.1 Avaliação ética e regulatória no Brasil 17

2.2 CONCEITOS IMPORTANTES NA PESQUISA CLÍNICA 18

2.2.1 Ensaio Clínico 19

2.2.2 Centro de Pesquisa Clínica 19

2.2.3 Pesquisa Clínica Patrocinada 20

2.2.4 Patente de Fármacos e Produtos para Saúde 20

2.3 PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS 21

2.4 ALOCAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS PATROCINADOS 24

3 JUSTIFICATIVA 26

4 OBJETIVOS 30

4.1 OBJETIVO GERAL 30

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 30

5 MÉTODO 31

5.1 CENÁRIO DO ESTUDO 31

5.2 INSTRUMENTOS E TÉCNICAS 31

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO 32

5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO 33

6 RESULTADOS 34

6.1 RESULTADOS DAS BUSCAS 34

6.2 REVISÃO DOS MATERIAIS SELECIONADOS 37

6.2.1 Infraestrutura 37

6.2.2 Determinantes da Seleção de Centro 43

6.2.3 Métricas de Desempenho 53

7 DISCUSSÃO 62

8 PRODUTO 74

8.1 DESCRIÇÃO 74
8.2 APLICABILIDADE DO PRODUTO 74
8.3 INSERÇÃO SOCIAL 75
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS 76
REFERÊNCIAS 78
APÊNDICES 85

1 INTRODUÇÃO

As pesquisas clínicas patrocinadas pelas companhias farmacêuticas são tradicionalmente realizadas em locais desenvolvidos da América do Norte, Europa Ocidental e Oceania. No entanto, os ensaios clínicos ocorrem cada vez mais em uma escala global e as pesquisas patrocinadas vem mudando para as chamadas regiões emergentes, especialmente para países da Europa Oriental, da América Latina e da Ásia (DOMBERNOWSKY et al., 2017; THIERS; SINSKEY; BERNDT, 2008).

Apesar da globalização da pesquisa clínica proporcionar benefícios claros, como fomentar relações positivas entre investigadores clínicos de todo o mundo, responder as perguntas sobre segurança e eficácia de fármacos e dispositivos que são de interesse global, e facilitar o estudo de doenças raras, os fatores que motivaram a busca de centros de pesquisa em países com menor tradição em pesquisa clínica foram o ambiente regulatório cada vez mais exigente nos países desenvolvidos, o menor custo de pesquisa e a maior velocidade de recrutamento em centros de países em desenvolvimento, a maior possibilidade de expansão de mercado para o produto de investigação e a adoção generalizada das diretrizes de Good Clinical Practice (GCP; Boas Práticas Clínicas) da International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH; Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para o Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano). Parece que estes fatores continuarão a ser motores proeminentes do processo de globalização, resultando na solidificação das tendências e no aumento da dispersão geográfica das operações de desenvolvimento de fármacos (ECCARD et al., 2016; GLICKMAN et al., 2009; LANG; SIRIBADDANA, 2012).

Segundo Richter (2014), dados extraídos das bases do ClinicalTrials.gov, em 2014, mostram que 11,0% dos estudos clínicos eram multinacionais e incluíam 185 países diferentes, que representavam 95,0% de todos os países do mundo. Uma análise da tendência temporal no número de estudos multinacionais iniciados anualmente revelou um crescimento explosivo no número de estudos multinacionais iniciados no início da década de 1990, que persistiram por aproximadamente duas décadas. O número de estudos multinacionais iniciados por ano atingiu um pico de 1.472 em 2009, refletindo uma taxa média de crescimento anualizada de 71,9% para

o período de 1990 a 2009. Apesar da estabilização do ritmo de crescimento do número de estudos multinacionais desde 2009, a globalização da pesquisa clínica continua e envolve em média seis a sete países por estudo.

A maior taxa média de crescimento anual entre 2005 e 2012 ocorreu nas regiões da Ásia (30,0%) e da América Latina/Caribe (12,0%), enquanto outras regiões geográficas apresentaram taxas de crescimento inferiores à média global (8,0%). O crescimento na participação em estudos multinacionais colocou a América do Sul (5,3%) na quarta colocação em número de estudos, atrás de Europa (58,1%), América do Norte (18,5%) e Ásia (11,8%) (DRAIN et al., 2014; RICHTER, 2014).

A alocação de ensaios clínicos por companhias farmacêuticas multinacionais é um processo complexo determinado por múltiplos fatores. A escolha dos países que participarão de um ensaio clínico multinacional é realizada pela sede da companhia farmacêutica, mas a seleção do centro de pesquisa é conduzida principalmente por suas subsidiárias em cada país ou, em casos de ensaios clínicos totalmente terceirizados, pelas Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (ORPCs) que as representam (DOMBERNOWSKY et al., 2017).

Os ensaios clínicos patrocinados atraem o interesse de países e centros de pesquisa, pois a injeção de recursos externos, acesso a novas tecnologias e o seguimento de diretrizes de GCP-ICH podem resultar no aumento da capacidade de investimento e desenvolvimento, com potencial difusão do conhecimento médico e prática médica eficaz, e um maior acesso do paciente a cuidados médicos de alta qualidade, o que contribui para melhora da qualidade da assistência prestada aos usuários dos serviços de saúde e para a evolução tecnológica do país (DOMBERNOWSKY et al., 2017; ECCARD et al., 2016; GLICKMAN et al., 2009; LANG; SIRIBADDANA, 2012; THIERS; SINSKEY; BERNDT, 2008).

Apesar de serem conhecidas as razões que estão alterando a distribuição geográfica global dos ensaios clínicos patrocinados em direção aos países em desenvolvimento, o conhecimento de quais fatores as companhias farmacêuticas valorizam mais ao alocar ensaios clínicos é escasso. Assim, compreender melhor esse processo é essencial para governos e centros de pesquisa que desejam atrair mais ensaios clínicos patrocinados por companhias farmacêuticas multinacionais (DOMBERNOWSKY et al., 2017; ECCARD et al., 2016; GLICKMAN et al., 2009; LANG; SIRIBADDANA, 2012; THIERS; SINSKEY; BERNDT, 2008).

2 REVISÃO DA LITERATURA

Buscando criar sustentação argumentativo sobre o tema abordado, foram desenvolvidos os seguintes temas: evolução ética e regulatória da pesquisa clínica; conceitos importantes na pesquisa clínica; pesquisa e desenvolvimento de medicamentos; e alocação de ensaios clínicos patrocinados.

2.1 EVOLUÇÃO ÉTICA E REGULATÓRIA DA PESQUISA CLÍNICA

O avanço científico e tecnológico ocorrido no século XX levaram ao desenvolvimento de princípios éticos e ao aprimoramento de normas regulatórias com a finalidade de proteger os participantes de pesquisa. A falta de exigência de comprovação da segurança de novos medicamentos permitiu a ocorrência de desastres como o do elixir de sulfanilamida, em 1937, que causou morte de pessoas devido à presença em sua fórmula de um componente tóxico chamado dietilenoglicol. Esse fato levou o Senado americano a aprovar, no ano seguinte, o Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, o que tornou obrigatória a comprovação da segurança de medicamentos novos antes da liberação de comercialização, sendo o marco de início de um novo sistema de regulação de medicamentos (NAKAMURA et al., 2018).

O desenvolvimento científico ocorrido no século XX ficou marcado pelo desastre da experimentação humana desenvolvida nos campos de concentração nazistas alemães durante a Segunda Guerra Mundial (1939-1945). Em um cenário sem limites legais e éticos, motivados especialmente por um regime político totalitário e pelo paradigma de higiene social que emergia de movimentos políticos e sociais, médicos e pesquisadores colocaram o progresso da ciência acima de tudo e praticaram experimentos brutais com prisioneiros da população judaica, demonstrando completo desprezo pela vida e sofrimento humano. Em 1947, em resposta a esses experimentos foi criado um conjunto de princípios éticos para reger a pesquisa com seres humanos, denominado Código de Nuremberg, que contemplava aspectos como a voluntariedade de participação, a liberdade para sair do estudo, a necessidade de estudos pré-clínicos em animais, a segurança do participante, a

necessidade de treinamento e habilitação da equipe de pesquisa, a autonomia do pesquisador para encerrar o estudo em caso de risco a integridade do participante entre outros (NAKAMURA et al., 2018).

No início da década de 1960, a talidomida, considerado por todos um medicamento efetivo e seguro, era um sucesso de vendas na Europa, com indicações para tratamento de condições diversas, que incluía insônia e enjoo matinal em gestantes. No entanto, a Dra. Frances Kathleen Oldham Kelsey (1914-2015), revisora da U.S. Food and Drug Administration (FDA), a agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América (EUA) responsável pela proteção e promoção da saúde pública, ao avaliar um requerimento de registro de talidomida para comercialização nos EUA, suspendeu o processo ao perceber a baixa qualidade dos estudos apresentados e a pouca importância dada pela indústria farmacêutica aos relatos de segurança relacionados ao uso do medicamento, especialmente por identificar o risco de neuropatia periférica irreversível e por saber que estudos em animais haviam levantado a suspeita de teratogenicidade. Em 1961, novos relatos de eventos adversos da talidomida evidenciaram seu potencial teratogênico e estudos epidemiológicos identificaram sua potencial relação com cerca de 10.000 casos de focomelia ocorridos ao redor do mundo. Assim, a tragédia da talidomida tornou-se pública e resultou em sua retirada do mercado mundial. Essa experiência evidenciou a fragilidade do modelo regulatório vigente naquele momento e mostrou a necessidade de maior controle das agências reguladoras sobre os estudos de eficácia e segurança dos medicamentos (KATSUNG; TREVOR, 2017; NAKAMURA et al., 2018; YANG; WEST-STRUM, 2013).

A tragédia da talidomida resultou em mudanças regulatórias e éticas nos EUA e no mundo. Em 1962, ela motivou a aprovação da Emenda Kefauver-Harris (Emenda da Eficácia dos Medicamentos), que estabeleceu a exigência de evidência substancial de eficácia e segurança para aprovação de registro de novos medicamentos, limitou a publicidade de medicamentos e marcou o início do processo de empoderamento e controle da FDA, que viria a se tornar referência para todo o mundo (KATSUNG; TREVOR, 2017; NAKAMURA et al., 2018; YANG; WEST-STRUM, 2013). Em 1964, para assegurar que a saúde, a dignidade, a integridade e a privacidade de pacientes e participantes de pesquisas clínicas fossem preservadas, a World Medical Association estabeleceu limites claros para a condução de pesquisas clínicas ao

definir princípios éticos que foram promulgados na Declaração de Helsinque e que deveriam ser seguidos por todos os médicos e pesquisadores do mundo. Em 1975, a World Medical Association reafirmou a importância de se conduzir uma revisão prévia concisa e séria de qualquer protocolo de pesquisa clínica ao atualizar a Declaração de Helsinque para incluir a necessidade de revisão dos protocolos de pesquisa por um conselho de revisão independente. Posteriormente, a Declaração de Helsinque foi atualizada para contemplar questões como o uso de placebo, o fornecimento de medicamento pós-estudo e a importância da publicação dos resultados de todos os estudos clínicos realizados, inclusive os com resultados desfavoráveis.

O estudo *Tuskegee* desenvolvido no estado americano do Alabama também marcou a história da pesquisa mundial. Realizado entre 1932 e 1972, conduzidos por United States Public Health Service e Tuskegee Institute, manteve por 40 anos uma coorte de centenas de homens afro-americanos, de grupos vulneráveis, portadores de sífilis sem tratamento com o objetivo de documentar o curso natural da doença. Durante o período de estudo muitos participantes morreram devido a infecção e muitos dos seus descendentes nasceram com sífilis congênita. Apesar da comprovação da efetividade do tratamento com uso de penicilina, evidenciada em 1947, o estudo continuou privando os participantes da opção de tratar. Esse estudo demonstrou que os princípios éticos previstos no Código de Nuremberg e promulgados na Declaração de Helsinque continuavam a ser desrespeitados, o que motivou a aprovação do National Research Act pelo Congresso dos EUA, em 1974, especialmente para garantir uma estrita regulação e controle dos ensaios clínicos. Esse decreto determinou que todos os protocolos de estudos clínicos deveriam ser submetidos a avaliação prévia de um Conselho de Revisão Institucional, além de estabelecer a obrigatoriedade de obtenção de consentimento informado dos participantes (NAKAMURA et al., 2018).

O National Research Act ainda resultou, em 1979, no *Belmont Report*, que estabeleceu três princípios éticos centrais para guiar o desenho e as revisões dos ensaios clínicos: respeito às pessoas, beneficência e justiça. O *Belmont Report* assegura a autonomia dos participantes e a proteção dos vulneráveis, torna mandatória a obtenção do consentimento informado e reforça o princípio básico de não prejudicar e os conceitos de maximizar os benefícios possíveis e minimizar os possíveis danos (NAKAMURA et al., 2018; NATIONAL COMMISSION FOR THE

PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH, 1979).

Esse processo de evolução regulatória, muitas vezes motivado por desastres como o da talidomida, resultou em exigências mais rígidas e complexas para o desenvolvimento e registro de novos medicamentos. No entanto, essa evolução não ocorreu com a mesma velocidade em todos os países e a implementação de um modelo de avaliação independente dos pedidos de registro de medicamentos novos aconteceram em momentos diferentes em diferentes regiões do mundo. Nas décadas de 1960 e 1970, a indústria estava se tornando mais internacional e buscava novos mercados globais, mas a existência de divergência de requisitos técnicos entre os países tornava necessário duplicar muitos procedimentos, o que causava atrasos, aumentava os custos e dificultava a comercialização internacional de novos medicamentos. Assim, a preocupação com os custos crescentes dos cuidados de saúde, a escalada de custo de Pesquisa & Desenvolvimento e a necessidade de atender a expectativa pública de que novos tratamentos, seguros e eficazes não deveriam demorar a chegar ao mercado reforçaram a necessidade de racionalizar e harmonizar a regulamentação entre os países (INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 1990).

Em 1990 ocorreu um dos marcos mais importantes na busca da harmonização da regulamentação entre os países. Com o propósito de eliminar as diferenças de exigências para o desenvolvimento de novos medicamentos existentes entre União Europeia, Japão e EUA, foi criada a ICH, que reuniu as autoridades regulatórias e a indústria farmacêutica para discutir aspectos científicos e técnicos do registro de medicamentos, de forma a construir um padrão para alcançar uma maior convergência nos entendimentos e aplicações de requisitos técnicos de medicamentos, para assegurar que produtos seguros, eficazes e de alta qualidade sejam desenvolvidos e registrados com eficiência de recursos. Os guias ou diretrizes da ICH são resultados de consensos técnicos entre os especialistas que participam dos grupos de trabalho, sendo os guias resultantes posteriormente implementados pelos governos de seus países membros, podendo ser adotados como normas. Desde a sua criação, o ICH evoluiu gradualmente, para responder ao cenário cada vez mais global do desenvolvimento de medicamentos e possibilitou a adesão de outros países

às suas diretrizes e recomendações. Em novembro de 2016, o comitê gestor do ICH reconheceu que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Brasil cumpre satisfatoriamente os requisitos estabelecidos e, desde então, a Agência ocupa uma vaga de membro do ICH, o que pode tornar o Brasil mais atrativo para estudos clínicos multinacionais globais (BRASIL, 2016; INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 2016).

Em 1996 foi lançada a primeira versão das diretrizes GCP-ICH, que descreve as responsabilidades e expectativas de todos os participantes na condução de ensaios clínicos, incluindo pesquisadores, monitores, patrocinadores e Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), abrangendo aspectos de monitoramento, relatórios e arquivamento de ensaios clínicos e incorporando adendos sobre os Documentos Essenciais e sobre a Brochura do Investigador, com o objetivo de garantir a proteção do participante humano e a confiabilidade dos resultados dos ensaios clínicos. O objetivo dessa diretriz é fornecer um padrão unificado para os países membros, de forma a facilitar a aceitação mútua de dados clínicos pelas autoridades reguladoras desses países. O cumprimento dessas diretrizes permite que os resultados de estudos clínicos realizados no Brasil possam compor pedidos de registro de medicamentos novos submetidos a avaliação de agências reguladoras de países signatários das GCP-ICH, como FDA, European Medicines Agency e outras (CHIN; BAIRU, 2011; INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 2016).

A sequência de desastres resultou no estabelecimento de diretrizes éticas e regulatórias internacionais que possibilitaram aumento da efetividade do controle exercido pelos órgãos reguladores em todo o mundo, tornando o processo mais seguro para os usuários das novas tecnologias e assegurando o respeito aos direitos dos participantes de pesquisa.

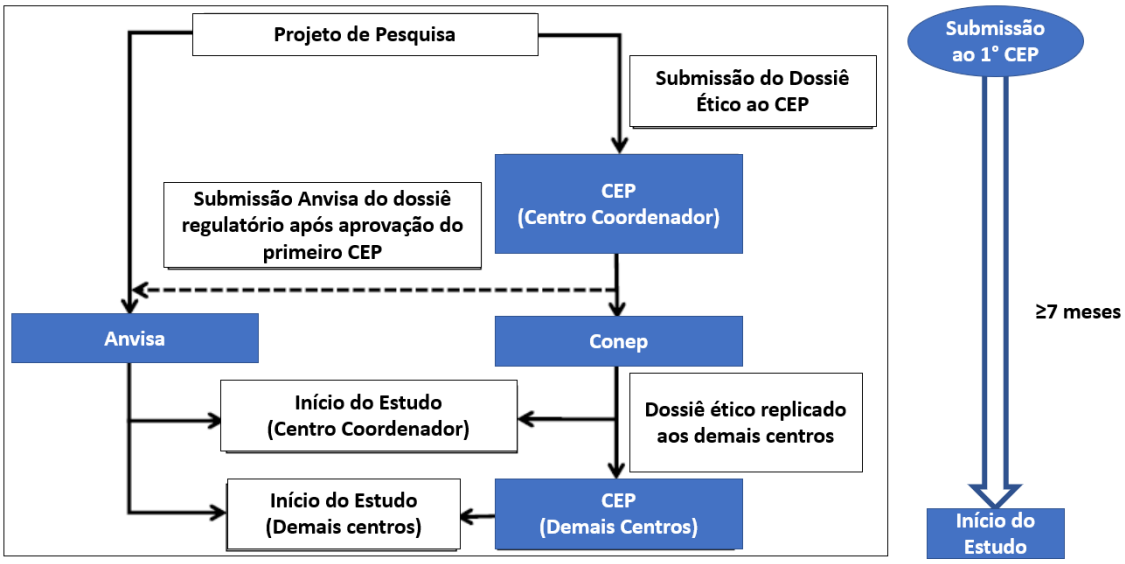
2.1.1 Avaliação ética e regulatória no Brasil

O marco regulatório da pesquisa clínica no Brasil foi a Resolução n. 1, de 13 de junho de 1988, do Conselho Nacional de Saúde, mas a regulação efetiva só ocorreu a partir de 1996, com a criação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

(CONEP) por meio da publicação da Resolução n. 196, de 10 de outubro de 1996, que abordou aspectos éticos da pesquisa em seres humanos, e suas resoluções complementares (BRASIL, 1996a; BARBOZA, 2015). Em 2012, o Conselho a substituiu pela Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012 (BRASIL, 2013).

Atualmente a avaliação ética é feita por CEPs e, em certos casos, pela CONEP. Além disso, sempre que o estudo envolver teste de medicamentos e produtos para a saúde com finalidade de registro o ensaio clínico deverá ser aprovado pela Anvisa, conforme estabelece a Resolução da Diretoria Colegiada Anvisa n. 9, de 20 de fevereiro de 2015, seguindo o fluxo de aprovação apresentado na Figura 1 (BRASIL, 2015; RAMOS, 2015).

FIGURA 1 - Fluxo de aprovação de ensaios clínicos para o desenvolvimento de medicamentos novos no Brasil



Legenda: CEP, Comitês de Ética em Pesquisa; CONEP, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa; ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
Fonte: adaptado de Ramos (2015, p. 3).

2.2 CONCEITOS IMPORTANTES NA PESQUISA CLÍNICA

Nessa seção serão descritos conceitos importantes para a compreensão do processo de pesquisa clínica.

2.2.1 Ensaio Clínico

Segundo definições do manual de GCP-ICH, um ensaio ou estudo clínico é qualquer investigação em seres humanos realizada com a intenção de descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de um produto sob investigação, e/ou identificar quaisquer reações adversas, e/ou estudar os processos farmacocinéticos, como absorção, distribuição, metabolismo e excreção, de um produto sob investigação com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia (INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 2016; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2005).

Complementando o conceito estabelecido nas diretrizes de GCP-ICH, a Organização Mundial de Saúde (2018) estabelece que um ensaio clínico é qualquer estudo que designe prospectivamente participantes humanos ou grupos de seres humanos a uma ou mais intervenções relacionadas à saúde para avaliar os efeitos nos resultados de saúde. Estes estudos também podem ser denominados ensaios de intervenção e podem avaliar a segurança e a eficácia do uso de medicamentos, células e outros produtos biológicos, procedimentos cirúrgicos, procedimentos radiológicos, dispositivos, tratamentos comportamentais, mudanças no processo de cuidado, cuidados preventivos, entre outros.

Os termos ensaio clínico, estudo clínico e pesquisa clínica serão considerados sinônimos no desenvolvimento desta dissertação.

2.2.2 Centro de Pesquisa Clínica

O centro de pesquisa clínica é o local onde o ensaio clínico é conduzido e deve apresentar infraestrutura, equipamentos, procedimentos operacionais padrão, fluxos de processos e pessoal devidamente qualificado para a condução de ensaios clínicos, em conformidade com as diretrizes de GCP-ICH e com a Instrução Normativa Anvisa n. 20, de 2 de outubro de 2017, de forma a garantir a qualidade dos resultados de eficácia e segurança obtidos nos estudos, bem como assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade cientifica, aos participantes de pesquisa e ao Estado (BRASIL, 2017; INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF

TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 2016; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2005).

2.2.3 Pesquisa Clínica Patrocinada

Com a finalidade de facilitar a compreensão, no escopo desta dissertação, denomina-se Pesquisa Clínica Patrocinada os ensaios clínicos que são conduzidos em hospitais da rede Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (Ebserh) com o apoio financeiro de empresas privadas, que contratam o hospital para esse fim.

Em geral, o patrocinador é uma empresa ou companhia farmacêutica que apoia financeiramente o estudo. Essa empresa contrata o hospital para executar um protocolo de estudo que se destina a avaliar a efetividade e a segurança de uma determinada tecnologia. No escopo desta dissertação, são considerados sinônimos os termos Farmacêutica e Biofarmacêutica.

2.2.4 Patente de Fármacos e Produtos para Saúde

A patente de fármacos ou produtos para saúde é um título de propriedade concedido pelo Estado aos seus inventores ou a outras pessoas físicas ou jurídicas detentoras de direitos sobre a sua criação, que confere a seu detentor o direito exclusivo de impedir que terceiros, sem autorização, produzam, usem e comercializem (coloquem à venda, vendam ou importem) uma invenção ou um modelo de utilidade. No entanto, para conseguir esse título, o objeto da patente tem que ser novo, envolver um passo inventivo e ser passível de aplicação industrial, conforme estabelece a Lei n. 9.279, de 14 de maio de 1996, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial (BRASIL, 1996b).

Ao longo de mais de 50 anos o Brasil não permitiu a concessão de patente para fármacos e produtos para saúde, especialmente por considerá-los bens essenciais a vida. No entanto, após adesão à Organização Mundial do Comércio, o Brasil assinou o Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio) e adotou as regras do sistema de propriedade intelectual ao lançar a Lei n. 9.279/1996, passando a conceder

títulos de patente para medicamentos e produtos para saúde. Em contrapartida, passou a obrigar o inventor a revelar detalhadamente todo o conteúdo técnico da matéria protegida pela patente, o que torna público o conhecimento, garante seu compartilhamento e permite a evolução da ciência e da Humanidade (BRASIL, 1996b; GRANGEIRO et al., 2006).

No Brasil, conforme Lei n. 9.279/1996, o período de validade da patente de um fármaco ou produto para saúde é de 20 anos, e começa a ser contado a partir da data do depósito do seu pedido junto ao Instituto Nacional de Propriedade Industrial (BRASIL, 1996b). Além disso, em caso de produtos patenteados em países signatários de tratados ou convenções em vigor no Brasil, o período de patente é contado a partir da data do seu depósito no exterior, ficando assegurada à patente concedida pelo prazo remanescente de proteção no país onde foi depositado o primeiro pedido.

2.3 PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

Investir em Pesquisa & Desenvolvimento para descobrir e desenvolver medicamentos, vacinas, produtos para saúde e outras intervenções terapêuticas é fundamental para manutenção da qualidade de vida e da saúde das pessoas. No entanto, o desenvolvimento de medicamentos é um processo longo e oneroso, e as empresas farmacêuticas lutam para cumprir os prazos e reduzir os custos desse processo.

O desenvolvimento clínico de novos medicamentos é precedido dos estágios de descoberta e de desenvolvimento pré-clínico. A partir da identificação de alvos farmacológicos, no estágio de descoberta ou pesquisa básica são identificados ou sintetizados compostos farmacológicos capazes de agir sobre esses alvos e promover alteração de suas atividades. Caso seja necessário, esses compostos ainda são submetidos a processos químico farmacêuticos para melhorar sua atividade farmacológica e os considerados promissores passam para o estágio pré-clínico. No estágio pré-clínico o perfil farmacológico do novo composto é traçado e os parâmetros de segurança e de eficácia são checados por meio de estudos de toxicologia e de atividade in vitro e in vivo, através de testes com células vivas, bactérias ou culturas de tecidos em laboratório e em animais. Se o composto for aprovado nos testes pré-

clínicos, demonstrando seu perfil de segurança e de eficácia, após autorização regulatória (Investigational New Drug, nos EUA) e ética, ele poderá ser submetido a testes em seres humanos através de ensaios clínicos (KATSUNG; TREVOR, 2017).

Durante os estágios de desenvolvimento pré-clínicos são identificados os principais candidatos à fármacos de sucesso e são depositados os pedidos de patente para esses compostos líderes. No entanto, um número muito pequeno desses compostos chega ao estágio de desenvolvimento clínico e menos de um terço dos medicamentos novos em investigação superam essa fase e alcançam o mercado (KATSUNG; TREVOR, 2017).

O estágio de desenvolvimento clínico é dividido em quatro fases. Nas três primeiras fases é definido o perfil farmacológico do medicamento em seres humanos e são avaliadas suas características de segurança, eficácia e efetividade.

Os estudos de Fase I geralmente são realizados com 20 a 100 voluntários sadios e apresentam como principal objetivo determinar os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos do medicamento e sua segurança em seres humanos. No entanto, nos casos em que se espera que o medicamento apresente toxicidade significativa, como nos casos de antineoplásicos, os testes são feitos em pacientes voluntários portadores da doença. Nessa fase são identificados os prováveis limites de segurança da variação de dosagem clínica. O principal parâmetro que determina a progressão para a Fase II é a comprovação da segurança do medicamento investigado, especialmente da ausência de efeitos tóxicos severos. A Fase I tem duração de alguns meses e cerca de 70,0% dos medicamentos avaliados passam para a próxima fase (NAKAMURA et al., 2018; U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018).

Na Fase II ou fase de “prova de conceito” ou pesquisa terapêutica piloto, o medicamento é estudado em um grupo de até 300 voluntários com a doença-alvo para que seja determinada sua eficácia. Os estudos dessa fase devem ser controlados para possibilitar a comparação dos resultados do uso do medicamento novo com o uso de placebo ou de qualquer terapia padrão. Nessa fase a segurança do medicamento continua sendo avaliada e é possível identificar uma faixa mais ampla de efeitos tóxicos e reações adversas de curto-prazo. A Fase II tem duração de até 2 anos e apresenta uma das maiores taxas de falha, o que condiciona que somente 25,0% a 33,0% dos medicamentos em desenvolvimento alcancem a Fase III (NAKAMURA et

al., 2018; KATSUNG; TREVOR, 2017; U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018).

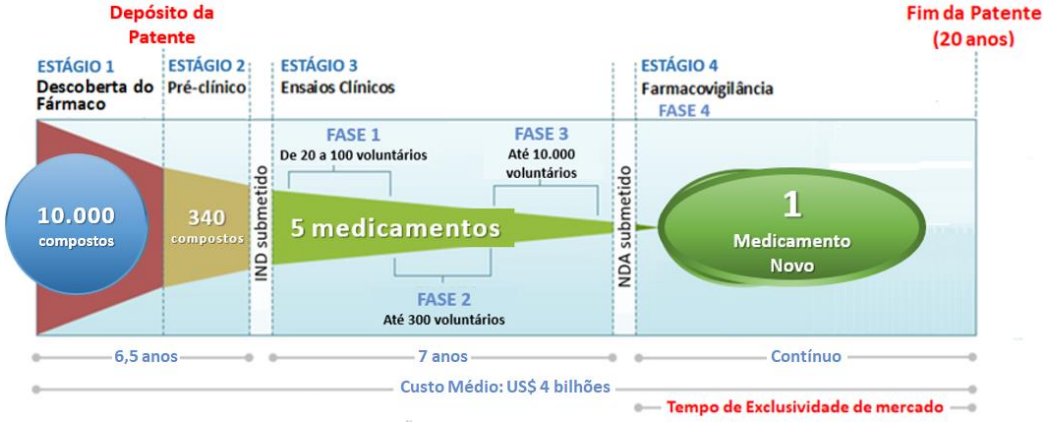
Na Fase III os estudos são desenhados para avaliar a eficácia e a segurança do medicamento em condições que imitam a “vida-real”, de modo a assegurar a validade interna do estudo sem comprometer a validade externa e a possibilidade de generalização de seus resultados. Nessa fase são realizados estudos pivotais com amostras de até 10.000 participantes voluntários com a doença-alvo para investigar o comportamento do medicamento quando administrado em diferentes doses, em populações heterogêneas ou em comparação ao cuidado padrão. Esses estudos podem ser difíceis de planejar e executar, e costumam ser dispendiosos por causa do grande número de pacientes envolvidos e do volume de dados que devem ser coletados e analisados. Os estudos de Fase III duram de 1 a 4 anos e se os resultados satisfizerem as expectativas poderão compor o processo de pedido de registro de medicamento novo (New Drug Application, nos EUA) ou de produto biológico novo (Biologic License Application, nos EUA), conforme regulamentação de cada país, para que possa ser comercializado e avance para a Fase IV. No entanto, apenas 25,0% a 30,0% dos medicamentos que chegam nessa fase passam para a Fase IV (KATSUNG; TREVOR, 2017; NAKAMURA et al., 2018; U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018).

Após esse estágio de desenvolvimento propriamente dito, o medicamento novo entra no mercado e tem início a Fase IV, conhecida como fase de farmacovigilância, que compreende o monitoramento de segurança do medicamento novo sob condições reais de uso e em grande número de pacientes. Esse monitoramento pós-comercialização é essencial para identificar reações adversas de baixa incidência ou raras ou as ocasionadas pelo uso crônico, que geralmente não são detectadas antes da Fase IV, independentemente da qualidade do estudo ou de sua execução, e que pode resultar em atualização dos dados de segurança, restrição de uso ou até na suspensão do registro de comercialização e retirado do medicamento novo do mercado (KATSUNG; TREVOR, 2017; NAKAMURA et al., 2018; U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018).

A duração das fases clínicas de desenvolvimento de novos medicamentos continua aumentando e a taxa de sucesso continua caindo, o que influencia de forma significativa o custo global desta etapa (KAITIN, 2010). Em 2017, uma avaliação do

investimento realizado no desenvolvimento de novos fármacos nos últimos 10 anos demonstrou que o gasto médio por medicamento novo é de US$ 4 bilhões (EVALUATE, 2017). No entanto, este custo varia significativamente entre as empresas farmacêuticas e pode ser influenciado pela complexidade dos protocolos e pela área terapêutica estudada. As empresas farmacêuticas com melhores resultados nesse processo gastam cerca de US$ 2 bilhões a US$ 2,5 bilhões por cada medicamento novo aprovado enquanto outras empresas gastam de US$ 5 bilhões a US$ 8 bilhões (FIGURA 2) (ALLIANCE FOR CLINICAL RESEARCH EXCELLENCE AND SAFETY, 2018; CENTERWATCH, 2017; EVALUATE, 2017; DIMASI; GRABOWSKI; HANSEN, 2016; SERTKAYA et al., 2016).

FIGURA 2 - Cronologia, efetividade e custo do desenvolvimento de novos medicamentos



Legenda: IND, medicamento novo em investigação; NDA, pedido de registro de medicamento novo.
Fonte: adaptada de Alliance Research Centers (2018).

2.4 ALOCAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS PATROCINADOS

A alocação de ensaios clínicos por empresas farmacêuticas multinacionais é um processo complexo determinado por múltiplos fatores. O processo contém duas etapas fundamentais. Primeiro, os ensaios clínicos são distribuídos para diferentes regiões geográficas durante um processo de seleção do país conduzido pela sede da empresa. Posteriormente, um processo de seleção de centros de pesquisa é conduzido e nesta etapa as subsidiárias das regiões envolvidas contatam centros

potenciais e fazem uma avaliação. Com base nessa avaliação, a empresa seleciona os centros que participarão do estudo. A seleção do país depende de fatores como disponibilidade de pacientes, práticas de tratamento nacionais e potencial de vendas do medicamento, mas também no desempenho de subsidiárias e centros de pesquisa em ensaios anteriores (DOMBERNOWSKY et al., 2017).

Muitos governos nacionais e centros de pesquisa estão interessados em realizar ensaios clínicos patrocinados pelas companhias farmacêuticas, já que muitas vezes são considerados benéficos para os pacientes incluídos, para os centros envolvidos e para o país como um todo. No entanto, o conhecimento de quais fatores as empresas farmacêuticas valorizam mais ao alocar ensaios clínicos é escasso e uma melhor compreensão desse processo é essencial para governos e centros de pesquisa que desejam atrair e reter mais ensaios clínicos patrocinados pelas companhias farmacêuticas (DOMBERNOWSKY et al., 2017).

O Brasil é um país de alto potencial para se fortalecer no mercado global de pesquisas clínicas, pois apresenta características atrativas, como tamanho da população com alta disponibilidade de potenciais participantes de pesquisa e com alta variabilidade genética, alta prevalência de doenças predominantes em países desenvolvidos, o Sistema Único de Saúde (SUS), baixos custos de pesquisa, potencial para expansão de mercado de empresas farmacêuticas e de dispositivos médicos, e ser membro do ICH e signatário das diretrizes de GCP. Além disso, as taxas bem-sucedidas de recrutamento e retenção de pacientes e a proximidade com as empresas farmacêuticas ocidentais são fatores adicionais que favorecem o Brasil (BERTHON-JONES et al., 2015; ECCARD et al., 2016; VIRK, 2010).

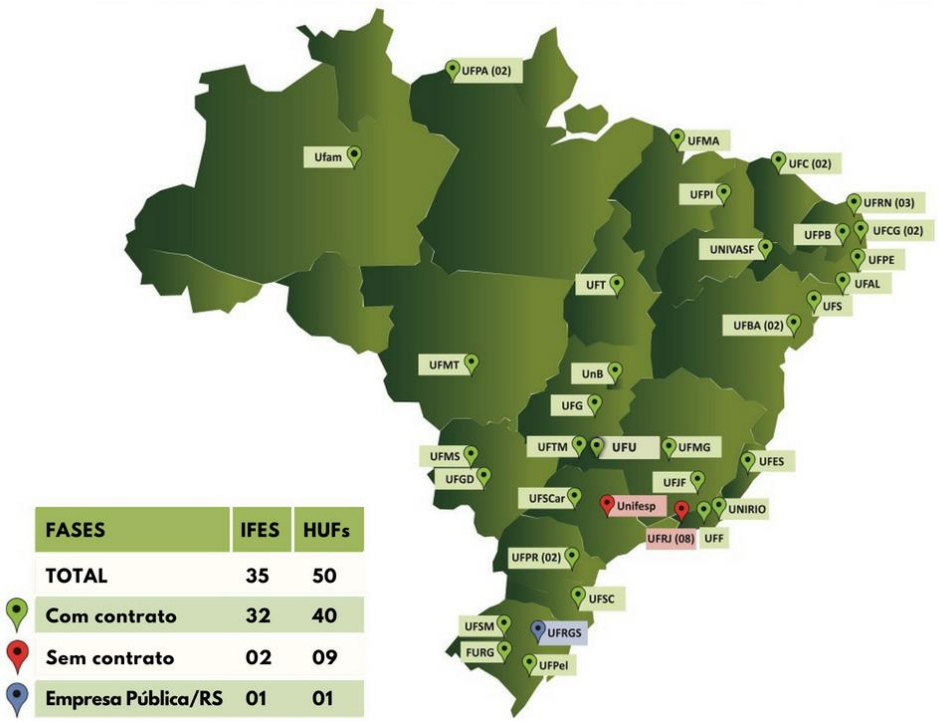
No entanto, precisamos compreender melhor quais fatores são considerados mais importantes para o patrocinador na etapa de seleção de centros de pesquisa para a condução do estudo. Assim, este estudo se propõe a identificar, a partir da melhor evidência disponível, as características de centros de pesquisa mais valorizadas pelas companhias farmacêuticas na etapa de alocação de ensaios clínicos, além de identificar indicadores e métricas que possibilitem que governos e gestores de centros de pesquisa possam criar estratégias e direcionar esforços para alcançar esses valores e, assim, contribuir para o fortalecimento da pesquisa clínica no país.

3 JUSTIFICATIVA

No Brasil há 50 hospitais universitários federais vinculados a 35 universidades federais (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES, 2018e). Esses hospitais são importantes centros de formação de recursos humanos na área de saúde e prestam apoio ao ensino, à pesquisa e à extensão das instituições federais de ensino superior às quais estão vinculados. Além disso, no campo da assistência à saúde, eles são centros de referência de média e alta complexidade para o SUS (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES, 2018a, 2018c).

Vinculada ao Ministério da Educação, a Ebserh, criada pela Lei n. 12.550, de 15 de dezembro de 2011, integra um conjunto de medidas adotadas pelo Governo Federal para a reestruturação dos hospitais vinculados às instituições federais de ensino superior (BRASIL, 2011; EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES, 2018b). Por meio do Programa Nacional de Reestruturação dos Hospitais Universitários Federais, instituído pelo Decreto n. 7.082, de 27 de janeiro de 2010, foram realizadas ações no sentido de garantir a recuperação física e tecnológica e também de atuar na reestruturação do quadro de recursos humanos das unidades (BRASIL, 2010). A partir da sua criação, passou a ser a instituição responsável pela gestão dos hospitais universitários federais. Entre as atribuições assumidas pela empresa, estão a coordenação e avaliação da execução das atividades dos hospitais; o apoio técnico à elaboração de instrumentos de melhoria da gestão e a elaboração da matriz de distribuição de recursos para os hospitais (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES, 2018d). Sendo responsável pela gestão de 40 hospitais universitários federais, distribuídos conforme o mapa apresentado na Figura 3 (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES, 2018a, 2018c).

FIGURA 3 - Instituições federais de ensino superior com hospitais universitários federais



Fonte: Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (2018c).

No campo de ensino e pesquisa, a Ebserh vem fomentando a gestão, o desenvolvimento, a estruturação e a institucionalização da pesquisa clínica nos 40 hospitais universitários que compõem sua rede (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES, 2018c). Em 13 de agosto de 2014 foi lançado o Programa Ebserh de Pesquisas Clínicas Estratégicas para o SUS por meio da Portaria Interministerial n. 9, resultado da parceria entre Ministério da Educação, Ministério da Saúde e Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. O Programa apresenta como objetivo geral contribuir com desenvolvimento científico e tecnológico e formação profissional em saúde, em consonância com as políticas de Educação, de Saúde e de Ciência, Tecnologia e Inovação, e como objetivo específico implementar um modelo de gestão de pesquisas clínicas para hospitais universitários federais que assegure sua institucionalização, efetividade e transparência no processo de aprovação, desenvolvimento, execução orçamentária e monitoramento, em consonância com as GCP-ICH (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES, 2014).

A rede Ebserh é representada nas regiões do Brasil por unidades de média e alta complexidade com grande volume de atendimento distribuído em diversas

especialidades, como oncologia, endocrinologia, reumatologia, infectologia, pneumologia, dermatologia, que compreendem condições de saúde que estão entre as mais estudadas em todo o mundo (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES, 2018a; RICHTER, 2014).

Além do potencial de recrutamento em áreas de interesse em pesquisa clínica, a Ebserh vem promovendo ações para fortalecer a pesquisa clínica em suas unidades, motivando o aprimoramento da infraestrutura, o redimensionamento e a capacitação dos recursos humanos, a definição de fluxos e a institucionalização dos processos de pesquisa, para cumprir os pré-requisitos éticos e regulatórias, os interesses estratégicos do SUS e tornar a rede mais atrativa para os patrocinadores de ensaios clínicos (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES, 2014).

O fortalecimento da pesquisa clínica pode trazer benefícios como o aumento da capacidade de investimento e desenvolvimento, a potencial difusão do conhecimento médico e de prática médica eficaz, e um maior acesso do paciente a cuidados médicos de alta qualidade, o que contribui para melhora da qualidade da assistência prestada aos usuários dos serviços assistenciais, além de contribuir para evolução tecnológica do país.

A seleção de um centro de pesquisa é um ponto crítico para o sucesso de um estudo e diversos fatores podem influenciar a escolha de países e centros participantes de estudos multinacionais. Além disso, considerando os potenciais benefícios proporcionados, é importante que a rede Ebserh seja considerada nessa etapa do processo como um importante atrativo de estudos para o Brasil.

Os hospitais universitários sob gestão da Ebserh são bastante heterogêneos em relação infraestrutura e atuação em pesquisa clínica. Poucos hospitais apresentam alguma tradição em pesquisa, mas em outros a pesquisa clínica é insipiente. Assim, estruturar as unidades de pesquisa é importante. No entanto, as medidas de promoção do fortalecimento adotadas pela Ebserh podem não ser capazes de tornar seus centros de pesquisa clínica atrativos para estudos clínicos patrocinados por companhias farmacêuticas, pois falta informação sobre os atributos valorizados por essas companhias e sobre mecanismos de controle e acompanhamento desses atributos, que permita um benchmarking de indicadores que possibilite classificar o desempenho dos centros de pesquisa clínica na condução de ensaios clínicos patrocinados, que oriente a gestão e direcione os investimentos da

Ebserh em cada unidade e que possa resultar em maior captação de estudos clínicos patrocinados em toda a rede.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Identificar e descrever os atributos de centros de pesquisa clínica necessários para melhorar a captação de estudos clínicos patrocinados.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar os fatores mais valorizadas pelos patrocinadores de pesquisas clínicas na etapa de seleção de centros de pesquisa para condução de um estudo.

Identificar indicadores e métricas de acompanhamento do desempenho de centros de pesquisa.

Propor um guia de estruturação de centros de pesquisa clínica, descrevendo a infraestrutura necessária e sugerindo métricas e indicadores de desempenho. Contendo, ainda, um documento de orientações para elaboração de carta de apresentação de centro de pesquisa para rede Ebserh.

5 MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo-exploratório, que visa identificar os fatores considerados determinantes da seleção de centros de pesquisa por patrocinadores e ORPC, desenvolvido por meio da revisão narrativa da literatura com buscas em bases de dados.

5.1 CENÁRIO DO ESTUDO

A rede Ebserh, com 40 hospitais universitários federais integrantes do SUS, com atendimento 100,0% SUS, dispõe de um cenário de pesquisa que pode ser atrativo para estudos clínicos multicêntricos patrocinados, pois apresenta abrangência nacional em um país continental, com acesso a população com alta disponibilidade de potenciais participantes de pesquisa e com alta variabilidade genética e alta prevalência de doenças e condições de saúde de interesse para pesquisa clínica, que podem fortalecer a validade do estudo e facilitar a generalização dos resultados.

Compreendendo os benefícios que a pesquisa clínica pode proporcionar aos centros de pesquisa da rede Ebserh, como a qualificação da assistência, possibilidade de acesso dos pacientes às novas tecnologias e aumento da receita da instituição, a gestão da Ebserh Sede tem promovido medidas para consolidação de uma rede de centros de pesquisa, que facilite o apoio à gestão, à tomada de decisão, à harmonização dos processos e que se torne realmente atrativa para os patrocinadores de ensaios clínicos.

5.2 INSTRUMENTOS E TÉCNICAS

O levantamento dos fatores que proporcionam maior atratividade a um centro de pesquisa clínica foi realizado por meio de uma revisão da literatura. A busca foi realizada nas bases de dados Medline/PubMed, Web of Science, Scopus e ScienceDirect. Conforme recursos técnicos disponíveis nessas bases de dados, foram montadas chaves de busca associando os seguintes termos na língua inglesa: *clinical trial*, *clinical research*, *clinical study*, *site selection*, *center selection* e *centre selection*.

Os termos foram associados por meio do uso de operadores booleanos para otimizar a busca de estudos descritivos ou analíticos que identificam os atributos de um centro de pesquisa que são mais valorizadas por companhias farmacêuticas patrocinadoras de ensaios clínicos na etapa de seleção de centros para condução do estudo.

As chaves de busca e os limites utilizados em cada base estão listados no Quadro 1.

QUADRO 1 - Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados

Base de dados	Chave de busca	Limites
Medline/PubMed	((“clinical trial” OR “clinical research” OR clinical study) AND (“site selection” OR “center selection” OR “centre selection”))	Nenhum
Web of Science	((“clinical trial” OR “clinical research” OR “clinical study”) AND (“site selection” OR “center selection” OR “centre selection”))	Nenhum
Scopus	(((“clinical trial” OR “clinical research” OR “clinical study”) AND (“site selection” OR “center selection” OR “centre selection”)))	Título, resumo, palavras-chave e subárea (Farmacologia, Toxicologia e Farmacêutica)
ScienceDirect	(“clinical trial” OR “clinical research” OR “clinical study”) and (“site selection” OR “center selection” OR “centre selection”)	Título, resumo e palavras-chave

Fonte: Fernando Araújo Rodrigues de Oliveira, 2018.

Os materiais bibliográficos resultantes da busca inicial foram submetidos a uma triagem por meio da leitura de títulos e resumos para identificar quais atendiam aos critérios de elegibilidade. Então, foi realizada a leitura dos textos completos dos materiais selecionados para o desenvolvimento do trabalho.

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram selecionados estudos que identificam, discutem e/ou avaliam critérios de seleção utilizados pelas companhias farmacêuticas ou seus representantes na etapa de seleção de centros de pesquisa para condução de ensaios clínicos.

5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os materiais bibliográficos que abordavam principalmente:

a) questões relacionadas aos resultados clínicos dos estudos;

b) questões éticas da seleção de centro;

c) seleção de centros para estudos pragmáticos.

6 RESULTADOS

A partir dos critérios de elegibilidade estabelecidos foram selecionados os materiais bibliográficos que continham estudos que identificam, discutem e/ou avaliam critérios de triagem utilizados pelas companhias farmacêuticas, ou seus representantes, na etapa de seleção de centros de pesquisa para condução de ensaios clínicos.

6.1 RESULTADOS DAS BUSCAS

As buscas nas bases de dados foram realizadas no dia 12 de maio de 2018 e resultaram na identificação de 532 materiais bibliográficos (QUADRO 2).

QUADRO 2 - Resultado da busca nas bases de dados

Base de dados	Resultado da busca	Triagem	Duplicata	Selecionado
Medline/PubMed	116 (21,8%)	13	11	16
Web of Science	56 (10,5%)	8		
Scopus	45 (8,5%)	4		
ScienceDirect	315 (59,2%)	5		

Fonte: Fernando Araújo Rodrigues de Oliveira, 2018.

Dos 532 materiais, 11 eram duplicatas e 505 (95,0%) foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Assim, foram selecionados 16 materiais bibliográficos para a revisão (QUADRO 3).

QUADRO 3 - Materiais bibliográficos selecionados para revisão

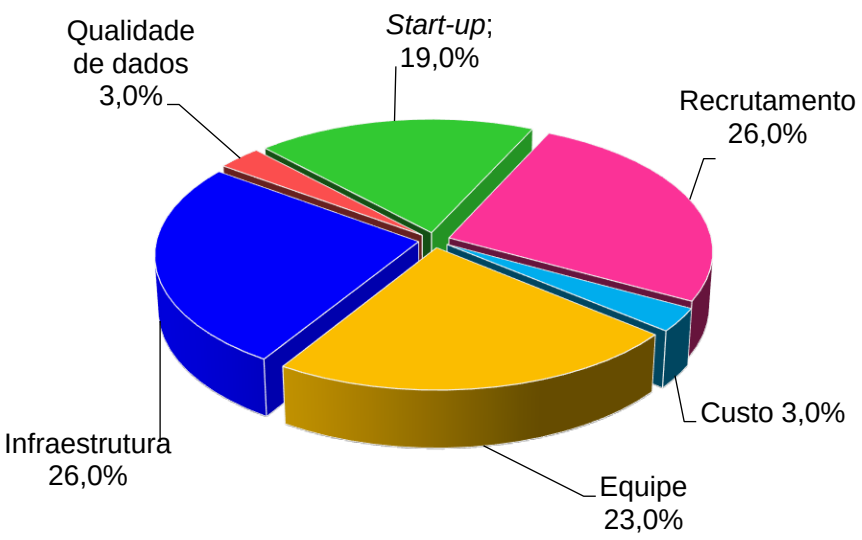
Autor	Título	Determinantes de seleção discutidos (n)
Yang et al. (2018)	*Quantifying and visualizing site performance in clinical trials*	Métricas de desempenho (1)
Metra et al. (2018)	*Site enrollment rate, outcomes, and study drug effects in a multicenter trial. Results from RELAX-AHF*	Métricas de desempenho (1)
Lamberti et al. (2018)	*Assessing study start-up practices, performance, and perceptions among sponsors and contract research organizations*	Tempo de *start-up;* métricas de desempenho (2)
Hurtado-Chong et al. (2017)	*Improving site selection in clinical studies: A standardised, objective, multistep method and first experience results*	Interesse do investigador; recrutamento; tempo de *start-up* (3)
Dombernowsky et al. (2017)	*Clinical trial allocation in multinational pharmaceutical companies – a qualitative study on influential factors*	Recrutamento; Tempo de *start-up*; Infraestrutura; Equipe; Qualidade de dados (5)
Wright (2017)	*Setting up of site, site assessment visits, and selection* [Em *A comprehensive and practical guide to clinical trials*]	Infraestrutura (1)
Mehta, Goyal e Singh (2015)	*Phase I (first-in-man) prophylactic vaccine's clinical trials: Selecting a clinical trial site*	Infraestrutura; equipe (1)
Berthon-Jones et al. (2015)	*Assessing site performance in the Altair study, a multinational clinical trial*	Métricas de desempenho (1)
Gehring, Jommi et al. (2015)	*Towards a more competitive Italy in clinical research: The Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (The SAT-EU Study™)*	Tempo de *start-up* (1)
Gheorghiade et al. (2014)	*Site selection in global clinical trials in patients hospitalized for heart failure: Perceived problems and potential solutions*	Recrutamento; equipe; apoio institucional (3)
Gehring, Taylor et al. (2013)	*Factors influencing clinical trial site selection in Europe: The Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study)*	Recrutamento; tempo de *start-up*; infraestrutura; equipe; custos indiretos ("ocultos"); visibilidade do centro (6)

Autor	Título	Determinantes de seleção discutidos (n)
Warden et al. (2012)	*Rationale and methods for site selection for a trial using a novel intervention to treat stimulant abuse*	Recrutamento; infraestrutura; equipe; tempo de *start-up*; número de estudos concorrentes (5)
Potter et al. (2011)	*Site selection in community-based clinical trials for substance use disorders: strategies for effective site selection*	Recrutamento; métricas de desempenho (2)
Maggon (2004)	*Investigator and site selection and performing GCP clinical studies in India*	Infraestrutura; recrutamento; equipe; comitê de ética (3)
De Silva (1998)	*Site selection for clinical trials*	Ambiente político e econômico; ambiente regulatório; infraestrutura (3)
McFarlan (1996)	*Optimizing clinical site selection*	Equipe; infraestrutura; recrutamento (3)

Fonte: sistematizado por Fernando Araújo Rodrigues de Oliveira, 2018.

Na Figura 4 são apresentados os fatores mais abordados nos materiais revisados. Entre eles destacam-se os fatores relacionados ao recrutamento e à infraestrutura.

FIGURA 4 - Fatores mais abordados nos materiais encontrados nessa revisão



Fonte: Fernando Araújo Rodrigues de Oliveira, 2018.

6.2 REVISÃO DOS MATERIAIS SELECIONADOS

A apresentação dos 16 materiais bibliográficos selecionados foi organizada partindo de critérios gerais e básicos para critérios mais complexos por meio da distribuição nos três tópicos relacionados: infraestrutura; determinantes da seleção; métricas de desempenho.

6.2.1 Infraestrutura

Segundo Wright (2017), antes de selecionar um centro de pesquisa os patrocinadores da indústria conduzirão primeiro um estudo de viabilidade (*feasibility*), seguido de uma visita ao centro onde o ensaio será conduzido para determinar se o local potencial atende a todos os requisitos do estudo. Eles analisariam não apenas a funcionalidade do centro para fins de pesquisa, mas também se atenderiam aos requisitos básicos para a maioria dos ensaios clínicos. O departamento de marketing do patrocinador e/ou a empresa ORPC decidirão quais países escolher e quantos centros em cada país serão usados. Todos os detalhes sobre os centros potenciais são apresentados ao patrocinador para que ele tome a decisão final sobre quais centros selecionar. Devendo ser considerados: a) infraestrutura básica; b) infraestrutura para estudos mais complexos:

a) Infraestrutura básica:

Wright (2017) coloca que na avaliação de um potencial centro de pesquisa para participar de um ensaio clínico serão observados os seguintes requisitos básicos:

a.1) Requisitos gerais – a área onde os participantes são vistos e onde atividades de pesquisa serão desenvolvidas deve ser limpa e bem organizada. A área de espera deve ser confortável e bem iluminada;

a.2) Sala de armazenamento de medicamento/produto investigado (PI)/sala da farmácia – o centro deve adotar medidas para garantir a segurança do PI. O PI deve ser mantido em um ambiente seguro, em uma sala trancada com acesso limitado e temperatura controlada. Se mais de um estudo for conduzido no centro simultaneamente, o produto sob investigação deve ser mantido em armários trancados separados na sala de armazenamento

de PI, claramente marcados com o número do protocolo de estudo. Não deve ser exibido na identificação do produto o nome do patrocinador ou códigos/nome do PI. Além de agregar segurança, o uso de armários trancados contribui para organização e reduz o acúmulo de poeira. Os centros devem ser capazes de fornecer provas de monitoramento contínuo da temperatura, bem como planos de *backup* em caso de falha de eletricidade e/ou mau funcionamento do ar condicionado.

Todo os equipamentos usados na sala de armazenamento de PI devem ser calibrados de acordo com as especificações do fabricante e a prova da calibração deve estar disponível;

Processamento de amostras laboratoriais/trânsito laboratorial – o processamento de amostras de materiais biológicos para envio para laboratórios centrais deve ser realizado em uma sala com temperatura controlada. Amostras processadas armazenadas em geladeiras e freezers devem estar em uma sala com acesso seguro. Os centros devem ser capazes de fornecer provas de monitoramento contínuo de temperatura, bem como planos de *backup* em caso de falha de eletricidade e/ou mau funcionamento do ar condicionado. No caso de uma falha de energia ou erro no freezer, deve haver um sistema no centro para alertar o pessoal-chave por meio de mensagens telefônicas.

Todo o equipamento usado na sala do laboratório deve ser calibrado de acordo com as especificações do fabricante. Prova de calibração regular deve estar disponível.

O pessoal responsável pela preparação de amostras perigosas para embarque (por exemplo, carregamentos com gelo seco) deve ter a certificação IATA, acrônimo de International Air Transport Association, ou outra certificação internacional equivalente;

a.3) Áreas de arquivo – armários de arquivamento à prova de fogo devem estar disponíveis para armazenar os documentos dos estudos (arquivos do centro, documentos fonte, suprimentos, entre outros). Estes devem ser claramente marcados com o número do protocolo, mas não com o nome do patrocinador e/ou com o código do PI.

Os documentos do estudo deverão ser arquivados por período prolongado em local que apresente proteção contra incêndio, enchente, pragas ou outros fatores que possam danificá-los, conforme diretrizes de GCP-ICH e normas regulatórias do país de origem do estudo. Caso esse espaço não esteja disponível, o centro deverá providenciar;

a.4) Área de trabalho para coordenador de estudo, captadores de dados e monitor – o coordenador do estudo e o capturador de dados (se aplicável) precisarão de uma área de trabalho dedicada para concluir as tarefas administrativas. Eles precisarão de acesso à Internet e computadores//*laptops* para planejamento, comunicação e captura eletrônica de dados. Às vezes, *hardware* e *software* específicos do patrocinador serão usados e, portanto, espaço suficiente deve ser criado para acomodar o equipamento. Os computadores do centro com dados do participante devem ser seguros e protegidos por senha.

Alguns ensaios podem exigir frequentes visitas ao centro pelo monitor do patrocinador ou da ORPC. Eles vão exigir uma localização tranquila, onde a confidencialidade não seja comprometida. O espaço da mesa deve ser grande o suficiente para acomodar vários arquivos abertos e livros de relatos de casos e/ou laptops, quando aplicável. O acesso a telefone, copiadora e fax é opcional, mas é benéfico.

b) Infraestrutura para estudos mais complexos:

Um estudo realizado na Índia descreveu a infraestrutura necessária para um centro de pesquisa conduzir estudos de Fase I de desenvolvimento de vacinas (MEHTA; GOYAL; SINGH, 2015). Segundo os autores, em estudos de Fase I, as instalações adequadas para estudos de medicamentos também podem ser usadas para estudos de vacinas. Por uma questão didática os autores dividiram os critérios de seleção de centros para estudos de Fase I em parâmetros críticos e não críticos, mas reconheceram que a criticidade de um parâmetro pode mudar conforme necessidade do protocolo do estudo. Os parâmetros de avaliação são:

b.1) Parâmetros obrigatórios, caso não seja necessário pernoitar:

- Áreas de seleção/aconselhamento do participante para administrar e registrar o consentimento informado;

- Sala(s) de exame físico com equipamento qualificado para realizar procedimentos (por exemplo, esfigmomanômetro, fita métrica, escala de pesagem, outros);
- Sistemas informatizados seguros com acesso controlado para a equipe, para registrar e acessar dados coletados durante o estudo;
- Espaço para coleta de amostras de sangue (estações de flebotomia/ cadeiras);
- Espaço destinado ao processamento das amostras, capaz de realizar centrifugação refrigerada e não refrigerada nas especificações necessárias e posterior armazenamento ou envio de amostras;
- Farmácia/área de armazenamento de PI com processos de manuseio adequados bem definidos em procedimentos operacionais padrão. Deve haver provisão para refrigeradores e freezers com especificações de temperatura e opções de *backup* em caso de falha;
- Instalações de emergência que incluem uma cama, carrinhos de emergência, medicamentos de emergência e instruções claras para a realização de procedimentos de emergência. O carrinho de parada deve ser equipado com desfibrilador cardioversor, equipamento para garantir a via aérea e restaurar a respiração (como laringoscópio, tubos endotraqueais, máscara e saco AMBU, ressuscitador auto inflável, outros.), suprimento de oxigênio, tubo de sucção, medicamentos de emergência para resgatar o paciente de anafilaxia ou colapso circulatório (como injeção de epinefrina, líquidos intravenosos, solução de bicarbonato de sódio, esteroides de alta potência, anti-histamínicos, amiodarona, gluconato de cálcio). A disponibilidade de equipamento de suporte ventilatório, fácil de usar, pode agregar valor ao centro por oferecer mais segurança aos participantes nos casos de eventos adversos sérios que necessitarem de Unidade de Terapia Intensiva (UTI);
- Armários à prova de fogo para armazenamento de documentos em uma área dedicada;
- Serviço de lanchonete/restaurante para fornecer refeições aos participantes, caso seja necessário;

- Laboratório com certificado de GCP-ICH com credenciamento de pelo menos uma agência nacional;
- Laboratório de imagem (raios-X, ecografia, outros), se não estiver disponível dentro da unidade, deve ser acessível através de um hospital associado ou um centro de diagnóstico próximo;
- Todas as atividades na unidade devem ser cronometradas. Todo o tempo deve ser observado a partir dos relógios eletrônicos de parede sincronizados com sistema de posicionamento global. É desejável que todos os relógios sejam sincronizados;
- Equipamento (câmera de vídeo de resolução apropriada, mídia de armazenamento, conector USB) para realizar, gravar e armazenar gravação de áudio e vídeo do processo de consentimento informado;
- Local seguro e dedicado no centro ou fora para armazenar os documentos de estudo de forma adequada, protegidos contra incêndio, água, pragas, temperaturas extremas e umidade e que só seja acessível a pessoal autorizado.

b.2) Parâmetros obrigatórios adicionais, caso seja necessário pernoitar:

- Disponibilidade de armários para guardar os pertences dos participantes;
- Alojamento para participantes, incluindo disponibilidade de camas especializadas adequadamente colocadas de forma a permitir movimentos rápidos e fáceis;
- Áreas de lazer para os participantes com equipamentos e/ou artigos de recreação e com supervisão contínua da equipe do centro. É desejável que os participantes tenham acesso à televisão e à Internet na área de recreação, além de material impresso (jornal, revista, outros) e jogos de tabuleiro;
- Salas das equipes de estudo próximas aos banheiros e com espaço e mobiliário adequados.

b.3) Parâmetros não críticos:

- Área de recepção com um processo bem definido de manutenção de registros de entrada e saída de pessoal da unidade, incluindo participantes, equipes e outros visitantes;

- Área designada para realizar discussões em grupo com os participantes;
- Fornecimento de uma área de jantar separada;
- Espaço de armazenamento dedicado e separado para documentos e suprimentos de ensaios clínicos. Deve haver um sistema no local para lidar com todos os suprimentos de ensaios clínicos (recebimento, armazenamento, distribuição e disposição);
- Laboratório credenciado pelo College of American Pathologists;
- Na área de alojamento do participante, disponibilidade de rede central de oxigênio e sucção atrás de cada cama, além de tomada de energia elétrica e campainha de emergência/extensão de telefone.

Além do já apresentado, os seguintes aspectos devem ser avaliados, ao qualificar a unidade:

Para lidar com qualquer emergência médica, a unidade deve estar próxima ou dentro das instalações de um hospital de cuidados terciários. O centro de pesquisa deve ter um acordo formal com o hospital para o uso de suas instalações de UTI e um procedimento claro que detalhe o modo e o horário para transferência de participantes em caso de emergência (MEHTA; GOYAL; SINGH, 2015).

Ao avaliar a revisão da infraestrutura, deve-se observar a disponibilidade dos procedimentos operacionais padrão, como: administração e registro do consentimento informado (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido); responsabilidade e armazenamento do PI; monitoramento; auditoria; relatórios de eventos de segurança; controle de qualidade.

A unidade de pesquisa deve ser associada a um CEP com registro regular. O centro deve ser adequadamente equipado para coletar e eliminar os resíduos perigosos, como os resíduos químicos ou infectantes. O patrocinador também deve avaliar a carga de trabalho no centro, de modo a evitar a concorrência no recrutamento de pacientes (MEHTA; GOYAL; SINGH, 2015).

Além desses pré-requisitos de infraestrutura, os centros considerados no processo de seleção devem disponibilizar serviço de UTI. Caso contrário, o centro deverá firmar contrato de retaguarda que permita acesso imediato a este serviço. A equipe do centro também deve ser treinada e experiente no atendimento de eventos

adversos sérios. Deve-se avaliar ainda as qualificações, experiência, disposição e habilidade dos investigadores e da equipe do centro em ensaios clínicos de Fase I para testar vacina.

6.2.2 Determinantes da Seleção de Centro

Segundo Wright (2017), a seleção do centro de pesquisa para um ensaio clínico é definida pelo patrocinador após a realização de uma visita de avaliação do centro para identificar se as características do centro em potencial são compatíveis com as necessidades do estudo. A autora também discute o que seria um centro ideal para um ensaio clínico e lista os fatores que poderiam compor esse centro:

a) Qualificação da equipe de pesquisa, preferencialmente a equipe deve ser treinada e experiente, especialmente o investigador principal (IP) e o coordenador de estudo, o que ganha importância à medida que a complexidade do protocolo aumenta;

b) Capacidade de recrutamento e inscrição e robustez do banco de dados de pacientes;

c) Cronograma de avaliação regulatória e ética. Países com prazos de submissão e aprovação mais curtos serão mais atrativos e terão mais chance de serem selecionados;

d) Área segura para armazenamento do medicamento com o necessário controle de temperatura;

e) Centros com habilidade para fazer procedimentos especializados, coleta de sangue, processamento e envio de amostras;

f) A identificação de estudos concorrentes que podem comprometer a condução do estudo novo pode inviabilizar a seleção de um centro;

g) Experiência na condução de ensaios envolvendo captura eletrônica de dados e sistemas interativos de resposta na Internet;

h) A influência do IP sobre a indústria (isto é, o principal líder de opinião na área), parcerias do centro ou do IP (seja com um consórcio maior ou uma instituição acadêmica), e se o centro ou IP passou por alguma auditoria regulatória, identificação de problemas, cartas de advertência ou violações;

i) Os centros são avaliados em relação a carga de trabalho da equipe para identificar se os investigadores e o restante da equipe têm condição de conduzir o estudo;

j) Os custos por paciente que conclui o estudo e outros custos associados ao estudo.

Além disso, Wright (2017) destaca o ponto de vista dos envolvidos no processo de seleção de centro:

a) Na perspectiva do patrocinador/departamento de marketing: eles precisam de um produto de alta qualidade com características únicas para competir com o resto do mundo. Eles também necessitam fazer um ensaio o mais rápido possível para encurtar o período de tempo para chegar ao mercado;

b) Na perspectiva do patrocinador/departamento clínico: o departamento terá um orçamento definido para trabalhar. Para eles, é de vital importância que o ensaio seja conduzido a tempo, mas que os dados sejam de alta qualidade, limitando assim as dúvidas;

c) Na perspectiva da ORPC: será gasto pouco tempo na etapa de avaliação de viabilidade (*feasibility*), visto que normalmente esse processo não é remunerado. Eles têm os mesmos objetivos que o departamento clínico da indústria;

d) Na perspectiva do centro investigador: não se pode gastar muito tempo na etapa de *feasibility* durante o processo de avaliação de seleção, visto que essa etapa é rápida e não é remunerada. Os centros precisam entregar dados de alta qualidade dentro do prazo de tempo, uma vez que essa pode ser uma importante ferramenta de marketing para futuros negócios.

Segundo McFarlan (1996), quatro componentes de um centro de pesquisa precisam ser avaliados antes de sua seleção. O primeiro componente é o pessoal do centro. Não apenas o IP e os subinvestigadores precisam ser avaliados, mas o centro deve ter uma equipe de apoio adequada (pesquisadores para condução dos ensaios clínicas, enfermeiras de pesquisa, bolsistas, pessoal de secretariado) para executar o trabalho necessário definido no protocolo. Se testes laboratoriais específicos forem necessários, o centro deve ter técnicos treinados certificados para a execução do

teste. Uma visita ao escritório comercial pode fornecer uma avaliação das considerações orçamentárias. A escolha entre diferentes tipos de centros deve considerar o tipo de população de pacientes necessária para o estudo.

McFarlan (1996) recomenda estratégias para investigar o centro de pesquisa, que inclui a busca de informações disponibilizadas pela FDA dos EUA, busca em bases de dados *on-line* e nos registros do centro. Essas buscas permitem a identificação de dados de desempenho e condutas relacionadas ao centro. O uso de entrevistas telefônicas de contato inicial e visitas de seleção permitem a coleta de dados necessários, enquanto se obtém um sentimento “prático” do centro e dos investigadores. Depois que um centro é selecionado, o monitoramento contínuo e a avaliação do seu desempenho também podem ser valiosos.

Devido à natureza global dos ensaios clínicos, a seleção do centro depende cada vez mais do ambiente político, econômico e regulatório do local considerado para conduzir o estudo clínico. Centros localizados em regiões com alta estabilidade política e econômica, boa infraestrutura e um ambiente regulador propício têm uma vantagem competitiva. Há um esforço conjunto de agências reguladoras para facilitar a realização de ensaios clínicos globais em suas respectivas regiões (DE SILVA, 1998).

Maggon (2004), em seu relato de experiência na seleção de centros de pesquisa indianos para participar de ensaio clínicos globais que seguem diretrizes de GCP-ICH exigidas internacionalmente, considerou como pré-requisitos para o centro de pesquisa os seguintes fatores: boa comunicação e comunicação sem fio; população acessível disponível em número adequado no local; serviço de emergência e outros especialistas; ter CEP; disponibilidade de dados epidemiológicos do hospital com histórico de cura, sobrevida e mortalidade; proximidade do laboratório central.

Além disso, Maggon (2004) considera que o IP do estudo deva ser qualificado, experiente na área estudada, apresente publicações, currículo e boa reputação, treinamento em GCP-ICH e sem histórico de problemas éticos.

Durante mais de 10 anos o National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network/National Institute on Drug Abuse se esforçou para realizar estudos clínicos de alta qualidade e bem gerenciados. Isso incluiu o desenvolvimento de métodos de seleção de centros a serem usados por pesquisadores que conduzem estudos do

National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network. Potter et al. (2011) analisaram as estratégias de seleção de centros de dois ensaios clínicos multicêntricos baseados na comunidade conduzidos sob os cuidados do National Institute on Drug Abuse. Eles demonstraram que a seleção do centro depende do desenho do estudo, dos atributos do programa comunitário de tratamento do abuso de drogas e da disponibilidade de população elegível no local.

Os critérios como qualificação, experiência e reputação do investigador; disponibilidade de pacientes elegíveis, laboratórios e presença e qualidade de um CEP no local são necessários e devem ser considerados na seleção de centros de pesquisa, mas acrescenta que não são suficientes para assegurar o bom desempenho do estudo em relação a possibilidade de generalização dos seus resultados para o mundo real, mesclando eficácia e efetividade, para apoiar adequadamente a mudança da conduta médica (BERTHON-JONES et al., 2015; MAGGON, 2004; WARDEN et al., 2012).

Warden et al. (2012) desenvolveram um relatório com o objetivo de contribuir para o desenvolvimento de um modelo de ferramenta para uso pelos pesquisadores na seleção de centros de pesquisa para estudos específicos, além de descrever o raciocínio para determinar os critérios de seleção do centro de pesquisa usando como base o estudo *Stimulant Reduction Intervention using Dosed Exercise*. Eles dividiram os critérios de seleção em dois grupos, os critérios básicos, relacionados a maioria dos estudos, e os critérios relacionados às características específicas do estudo.

Os critérios básicos foram vistos como essenciais para a condução de um ensaio clínico por um centro de pesquisa e contemplaram os seguintes fatores: acesso a população alvo do estudo; disponibilidade de espaço para a equipe de pesquisa; equipamentos e área de armazenamento; IP e equipe qualificados; acesso a um CEP; inexistência de estudos ou outras demandas concorrentes que possam prejudicar a condução do estudo.

Em 2012, diante das repetidas falhas de estudos clínicos para mostrar os benefícios do uso de novos medicamentos no tratamento de insuficiência cardíaca e do crescimento da importância de um método de seleção de centro de pesquisa com qualidade para conduzir esses estudos, a FDA, dos EUA, em 12 janeiro de 2012, em Silver Spring, organizou uma mesa redonda para discutir a seleção de centros de pesquisa para condução desses estudos, que contou com a participação de membros

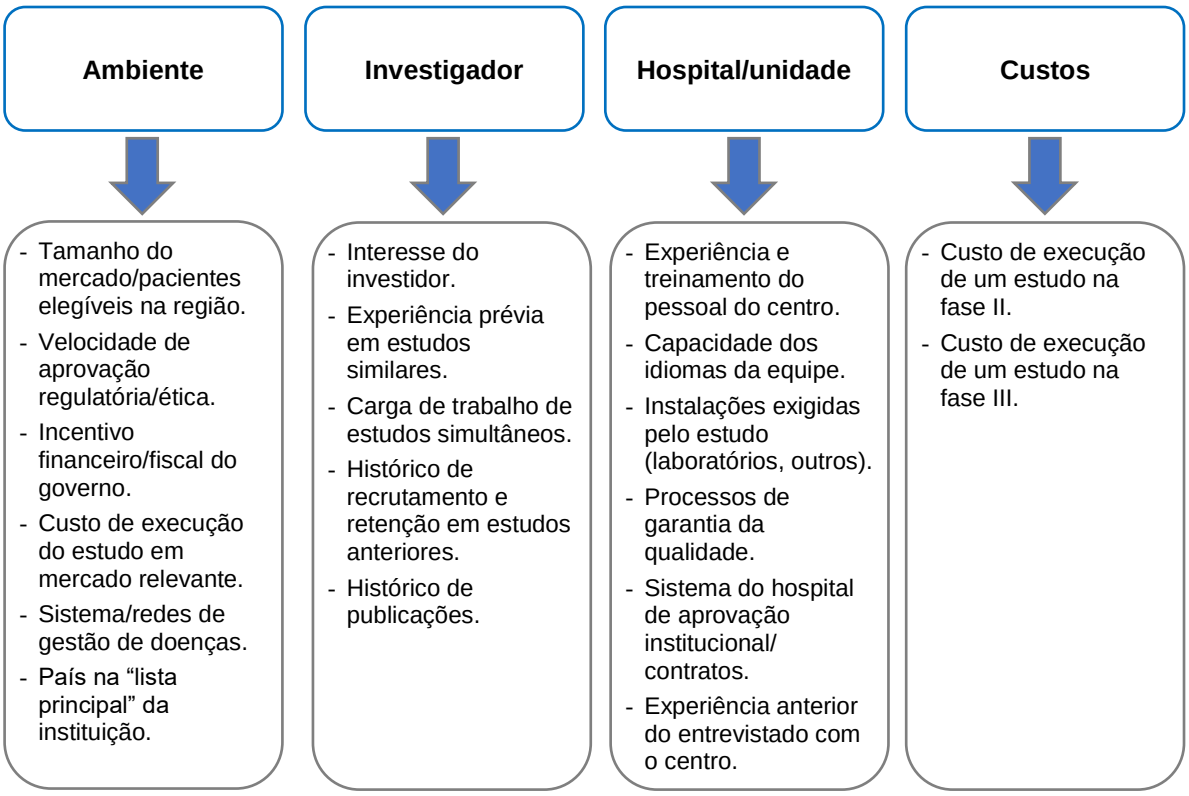
da academia, de Institutos Nacionais de Saúde, vários parceiros da indústria, organizações de contrato de pesquisa (ORPC) e organizações acadêmicas de pesquisa sobre a importância de selecionar centros ideais para um ensaio bem-sucedido (GHEORGHIADE et al., 2014).

Conforme discussões realizadas nessa mesa redonda, uma das principais dificuldades enfrentadas pelos centros de pesquisa na condução de um ensaio clínico é a capacidade de recrutamento, que envolve, além da disponibilidade de pacientes elegíveis, a estrutura de condução do estudo, os recursos disponíveis (médicos para conduzir, profissionais coordenadores de estudo), a experiência e capacitação da equipe e o número de estudos concomitantes no centro. Outro fator identificado como dificultador foi a desmotivação da equipe devido à falta de incentivos, que envolve a falta de carga horária adequada reservada para os estudos, a falta de apoio institucional e de reconhecimento do mérito da realização de ensaios clínicos (por exemplo, aumento da carga de trabalho sem compensação ou autoria em manuscritos) e à dificuldade ética e regulatória de compensação financeira.

A Europa é uma das regiões de maior tradição em pesquisa clínica do mundo, mas entre 2007 e 2011 percebeu uma queda de 25,0% no número de pedidos de autorização para realização de ensaios clínicos. Acreditava-se que fatores como custo, velocidade de aprovação e as deficiências da *European Clinical Trial Directive* seriam as principais justificativas para essa queda, mas a falta de evidência concreta sobre o peso real desses fatores ou sobre a influência de outros fatores motivou Gehring, Taylor et al. (2013) a investigarem o real motivo dessa queda. Então, Gehring, Jommi et al. (2015) planejaram o *Survey of Attitudes towards Trial Sites in Europe*, *SAT-EU Study*™, um esforço colaborativo sem fins lucrativos para avaliar sistematicamente os fatores que impactam a seleção de centros de pesquisa clínica na Europa.

O *SAT-EU Study*, de 2013, foi um levantamento anônimo, um estudo transversal feito através da aplicação de um questionário via Internet, que explorou 19 fatores relacionados aos critérios pesquisador, hospital, ambiente e custos, além de levantar percepções do ambiente europeu de ensaios clínicos (FIGURA 5).

FIGURA 5 - Hipóteses levantadas no *SAT-EU Study* sobre os critérios de seleção do centro de pesquisa



Fonte: adaptado de Gehring, Taylor et al. (2013).

No *SAT-EU Study*, de 2013, o questionário foi respondido por 485 profissionais de mais de 37 países, sendo a maioria da Itália, EUA, Reino Unido, Alemanha e Espanha, representando mais de 100 instituições diferentes, incluindo mais de 50 empresas farmacêuticas, de biotecnologia ou de dispositivos médicos e mais de 20 ORPC e unidades acadêmicas de pesquisa clínica. A maioria deles declarou ser responsável pela decisão final de seleção dos centros de pesquisa em suas instituições.

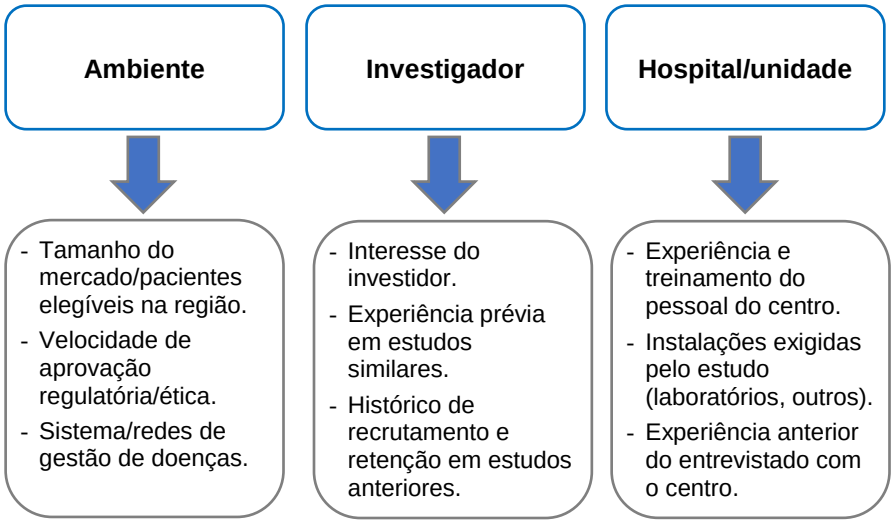
Os fatores dependentes do investigador, do ambiente e do hospital foram classificados como altamente importantes, por outro lado o custo foi considerado menos importante ($p<0,0001$). Dentro dos critérios dirigidos ao ambiente, o grupo de pacientes elegíveis, a velocidade das aprovações (ética, regulatória e institucional) e a presença de redes de gerenciamento de doenças foram significativamente mais importantes do que os custos ou os incentivos financeiros do governo ($p<0,0001$). O

padrão de resposta foi consistente entre os grupos de entrevistados (unidade acadêmica de pesquisa clínica vs ORPC vs indústria). Considerável variabilidade foi demonstrada na receptividade percebida de países para realizarem ensaios clínicos, com Alemanha, Reino Unido e Holanda, classificados como os melhores mercados de pesquisa clínica da Europa (p<0,0001) (GEHRING; TAYLOR et al., 2013).

O *SAT-EU Study* também testou a hipótese de que tornar um centro de pesquisa mais visível seria desejável do ponto de vista dos tomadores de decisão e identificou que 83,0% dos entrevistados teriam “muito mais probabilidade” de incluir um centro se todas as informações relevantes relacionadas ao investigador e ao hospital estivessem prontamente disponíveis. Além disso, 75,0% acreditavam que as informações do centro seriam “definitivamente bem-vindas” ou “úteis na maior parte do tempo”.

Gehring, Taylor et al. (2013) concluíram que os fatores dependentes do investigador e a facilidade de aprovação dominam a seleção do centro de pesquisa, enquanto os custos aparecem menos importantes. O fomento da competitividade da pesquisa clínica europeia pode não exigir gastos/incentivos governamentais adicionais. Em vez disso, a harmonização dos processos de aprovação, maior visibilidade dos centros de excelência e redução dos custos indiretos “ocultos”, podem trazer significativamente mais ensaios clínicos para a Europa (FIGURA 6).

FIGURA 6 - Eixos e fatores considerados determinantes da seleção de centro no *SAT-EU Study*



Fonte: adaptado de Gehring, Taylor et al. (2013).

O *SAT-EU Study*, de 2013, também mostrou que o ambiente de pesquisa clínica da Itália não estava atrativo. Apesar da percepção comum de que os centros de pesquisa italianos podem ser considerados atraentes, já que a Itália é o terceiro maior mercado biofarmacêutico da Europa, e os investigadores italianos são proeminentes em termos de publicações e liderança da sociedade médica, o número de ensaios clínicos realizados na Itália caiu 21,0%, de 2008 para 2012, e a Itália diminuiu sua participação no total de ensaios clínicos desenvolvidos na Europa, de 18,5%, em 2008, para 17,7%, em 2012. Segundo registros de ensaios clínicos do National Institute of Health, dos EUA, a Itália é apenas o nono colocado no *ranking* Europeu em número de ensaios clínicos per capita. Esses dados motivaram Gehring, Jommi et al. (2015) a fazerem uma sub análise dos dados do *SAT-EU Study*, de 2013, para entender os fatores que estão dificultando o desenvolvimento do mercado de ensaios clínicos da Itália.

Gehring, Jommi et al. (2015), no *SAT-EU Study*™, identificaram que a governança da Itália não era competitiva com os principais países europeus. Em relação aos demais países europeus, a Itália foi classificada entre os últimos nas avaliações da acessibilidade e transparência da informação exigida para realização de ensaios clínicos, da previsibilidade e velocidade da avaliação ética e em relação a infraestrutura requerida para a condução de ensaios clínicos. Foi identificado que a Itália, para se tornar mais atrativa para estudos clínicos patrocinados precisa: implementar legislação simplificada que regulamente os ensaios clínicos; reduzir o número de CEPs; padronizar contratos; e melhorar o gerenciamento de ensaios clínicos nos centros de pesquisa do país.

Essa sub análise dos dados do *SAT-EU Study*, de 2013, identificou que a simplificação e centralização do processo de autorização poderia levar a um aumento significativo do número de ensaios clínicos, o que representaria um incremento de 1,1 bilhão de euros em investimento em pesquisa clínica no país em três anos.

Em virtude da deficiência de informações e entendimento sobre o processo de alocação de ensaios clínicos multinacionais, Dombernowsky et al. (2017) realizaram um estudo para avaliar os fatores qualitativos que influenciam a seleção de centros de pesquisa por empresas farmacêuticas multinacionais. Esse estudo foi realizado através da aplicação de questionário semiestruturado a empregados do setor de alocação de ensaios clínicos de 11 das maiores empresas farmacêuticas

multinacionais com subsidiárias localizadas na Dinamarca. Os fatores avaliados foram divididos em 6 categorias: recrutamento de paciente, qualidade, custo de execução de um ensaio, configuração do centro, atitude do pessoal para executar um ensaio clínico e experiência (FIGURA 7).

FIGURA 7 - Matriz de categorização contendo categorias de qualidade relacionadas ao centro por meio das quais as empresas farmacêuticas teoricamente avaliam o centro de pesquisa clínica durante a visita de seleção

CATEGORIA	SUBCATEGORIA		
1. Recrutamento de paciente	- Disponibilidade da população de pacientes	- Oportunidade de recrutamento de paciente; incluindo registro do histórico de recrutamento e retenção, e previsibilidade de recrutamento	- Tempo de *start-up*; incluindo procedimentos contratuais no centro e hospital, e tempo da iniciação do centro até a primeira visita do primeiro paciente
2. Qualidade	- Qualidade dos dados; incluindo procedimento de coleta de dados, segurança e instalações de armazenamento	- Achados em inspeções e auditorias anteriores no centro	
3. Custo de execução de um ensaio	- Custos no centro		
4. Configuração do centro	- Recursos do centro; incluindo carga de trabalho simultânea no centro, número de funcionários, *backup* no centro e ensaios concorrentes	- O ensaio é viável na prática	- Cooperação interna; incluindo colaboração de outros serviços do hospital e da gestão do hospital
5. Atitude do pessoal do centro para executar um ensaio clínico	- Interesse e comprometimento do pessoal do centro	- Mentalidade do pessoal do centro (ex.: compreensão do que a participação em um ensaio clínico implica)	- Acessibilidade do pessoal relevante do centro; incluindo tempo de resposta e relatórios de dados em execução
6. Experiência	- Experiência na condução de ensaios clínicos; incluindo a participação em fases anteriores do ensaio clínico atual	- Conhecimento dentro do campo terapêutico; incluindo histórico de publicação e antecedentes educacionais	- Líder de opinião principal associado ao centro

Fonte: adaptado de Dombernowsky et al. (2017).

O estudo de Dombernowsky et al. (2017) identificou que a escolha dos países que participarão de um ensaio clínico multinacional é realizada pela sede da companhia farmacêutica, mas a seleção do centro de pesquisa é realizada principalmente por suas subsidiárias em cada país ou, em casos de ensaios clínicos totalmente terceirizados, pelas ORPCs contratadas.

Os resultados desse estudo mostraram que apesar de reconhecerem a importância da experiência prévia, da qualidade dos dados e do custo na etapa de seleção de centros de pesquisa, os fatores considerados mais importantes foram disponibilidade da população alvo de pacientes, cumprimento da meta de recrutamento dentro do prazo, recursos disponíveis no centro e interesse e comprometimento do pessoal ou equipe do centro de pesquisa.

A experiência do pessoal do centro na realização de ensaios clínicos foi descrita como valiosa, mas não indispensável, especialmente em estudos de Fases III e IV. Outro ponto enfatizado por alguns entrevistados foi o tempo de *start-up*, ou seja, o tempo gasto na tramitação de aprovação institucional, regulatória e ética até o recrutamento do primeiro paciente, que foi considerado muito importante. Este estudo não avaliou profundamente a importância de um centro ter um pesquisador líder de opinião, capaz de influenciar expressivamente a prática de seus pares. No entanto, citou que muitos argumentaram que um centro de pesquisa não será selecionado apenas por ter um líder de opinião, caso isso possa comprometer o recrutamento de participantes (DOMBERNOWSKY et al., 2017).

O estudo de Dombernowsky et al. (2017) concluiu que as companhias farmacêuticas multinacionais consideram cruciais os fatores relacionados ao recrutamento quando são selecionados os centros de pesquisa. A qualidade dos dados e o interesse e o compromisso da equipe do centro também foram considerados essenciais, enquanto os custos parecem menos importantes.

Hurtado-Chong et al. (2017) desenvolveram um método padronizado de seleção de centro de pesquisa para estudos prospectivos multicêntricos e descreveram a metodologia desse processo e o relato da experiência de aplicação desse método no estudo *Geriatric Fracture Centres*.

O primeiro passo desse método prioriza a identificação de centros com investigadores altamente motivados e infere a motivação a partir do cumprimento do

prazo de preenchimento inicial de um formulário de declaração de interesse em participar do estudo. O descumprimento do prazo é associado, na avaliação, a falta de tempo para selecionar pacientes, atualizar bancos de dados de forma regular ou para responder aos questionamentos (*queries*).

Os próximos aspectos importantes levados em consideração durante a avaliação de viabilidade de desenvolvimento do estudo no centro (*feasibility*) são o acesso aos pacientes elegíveis, a taxa de acompanhamento e a disponibilidade de infraestrutura ou recursos materiais necessários para o estudo. Para otimizar o processo de seleção, esse método também prevê a utilização de bancos de dados que disponibilizem informações sobre investigadores, centros de pesquisa e populações de pacientes.

O desempenho dos centros selecionados para o estudo *Geriatric Fracture Centres* foi satisfatório nos quesitos recrutamento de pacientes, qualidade de dados e motivação do pessoal do centro, mas houve dificuldade na negociação dos contratos, sendo a principal razão dos atrasos no tempo de *start-up* do estudo. Segundo Hurtado-Chong et al. (2017), o período de negociação de contrato em estudos farmacológicos pode levar até 18 meses e essa dificuldade decorre de objeções levantadas por cada departamento jurídico em relação à redação, uso de termos ou políticas internas, como a recusa de assinar um contrato redigido em uma língua estrangeira. Outra dificuldade identificada é que o questionário de *feasibility* é respondido por profissionais de saúde, que muitas vezes desconhecem os requisitos legais e éticos impostos pelas autoridades regulatórias locais.

6.2.3 Métricas de Desempenho

Considerando que uma seleção malsucedida de centros de pesquisa em ensaios clínicos randomizados multicêntricos pode contribuir para a ineficiência de custos na alocação de recursos e tempo, Berthon-Jones et al. (2015) desenvolveram uma análise exploratória para descrever o desempenho regional dos centros de pesquisa selecionados para o estudo *Altair* e para possibilitar a implementação eficiente de estudos futuros. O estudo *Altair* contou com a colaboração de 36 centros de pesquisa de cinco regiões do mundo (Ásia, Austrália, Europa, América do Norte e América Latina) e randomizou 322 pessoas infectados pelo HIV. Na análise do

desempenho dos centros foram usadas métricas operacionais relacionadas ao período de *start-up*, recrutamento, coleta de dados e amostras armazenadas.

Para análise descritiva estatística das métricas operacionais foram usados os seguintes parâmetros:

a) *Start-up* – tempo desde a liberação do protocolo até a submissão e aprovação ética e/ou regulatória; e tempo desde o lançamento do protocolo até à First Participant Randomization (FPR) e à Last Participant Randomisation (LPR);

b) Recrutamento – o tempo da abertura do centro até o FPR; o tempo do FPR até o LPR; recrutamento atual *versus* estimado;

c) Coleta de dados – tempo da visita atual até o início da captura eletrônica de dados; tempo desde o início da captura eletrônica de dados até a conclusão; número de faltas de valores por participante; número de consultas abertas por participante; número de visitas perdidas por região; número de *serious adverse event* (SAE; eventos adversos graves) relatados; tempo da ocorrência do SAE até o relatório inicial; tempo do relatório inicial do SAE até o relatório final;

d) Amostras armazenadas – número de amostras de plasma coletadas *versus* número de amostras exigidas no protocolo; número de amostras leucoplaquetárias coletadas *versus* número de amostras exigidas no protocolo; qualidade das amostras laboratoriais coletadas.

Berthon-Jones et al. (2015) encontraram os seguintes resultados:

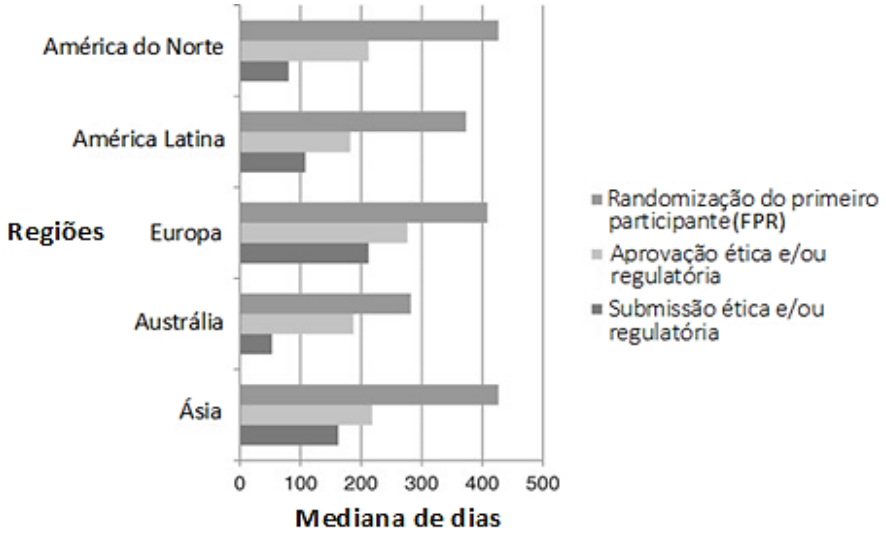
Em relação ao tempo de *start-up* identificaram que, a mediana do tempo gasto da liberação do protocolo até a abertura do centro foram 250 dias (188 a 266), variando de 177 (158 a 200) (Austrália) a 265 (205 a 270) (Europa). A Figura 8 mostra a caracterização regional do tempo mediano em dias para enviar o protocolo às autoridades para avaliação ética e regulatória, receber aprovações e FPR. Por região, os centros na Austrália gastaram o menor tempo para enviar e receber aprovação ética do protocolo e randomizar o primeiro participante. O recrutamento do primeiro participante na Europa, Ásia, América Latina e América do Norte levou aproximadamente 12 a 14 meses a partir do lançamento do protocolo. Os atrasos no

tempo de *start-up* foram atribuídos aos processos de aprovação regulatória, ética e institucional, que inclui negociações de contrato e de orçamento. A necessidade de tradução dos documentos para língua local também contribuiu para esse atraso. A FPR na América Latina e na Ásia foi adiada devido à demora no estabelecimento de contratos com os centros e na liberação de licença de importação para o medicamento do estudo. Exigências específicas relacionadas ao contrato de seguro para os participantes causou atraso no período de *start-up* em centros da Alemanha e da Argentina.

O atraso na submissão ética pode estar relacionada ao atraso no recebimento da documentação traduzida, à demora na revisão de documentos específicos do centro pelo patrocinador, à capacidade do centro de preparar um pacote de submissão de alta qualidade, à disponibilidade de chefes de departamento para obter assinaturas em documentos e a carga de trabalho atual do coordenador do estudo (ou seja, se houver muitos estudos recrutando os estudos em fase de *start-up* não serão priorizados). Além da dificuldade imposta pela exigência de tradução dos documentos, o tempo gasto na negociação orçamentária também contribuiu para o atraso na aprovação institucional do centro de pesquisa, e pode indicar que o orçamento proposto é insuficiente para um centro cobrir os custos de execução do protocolo.

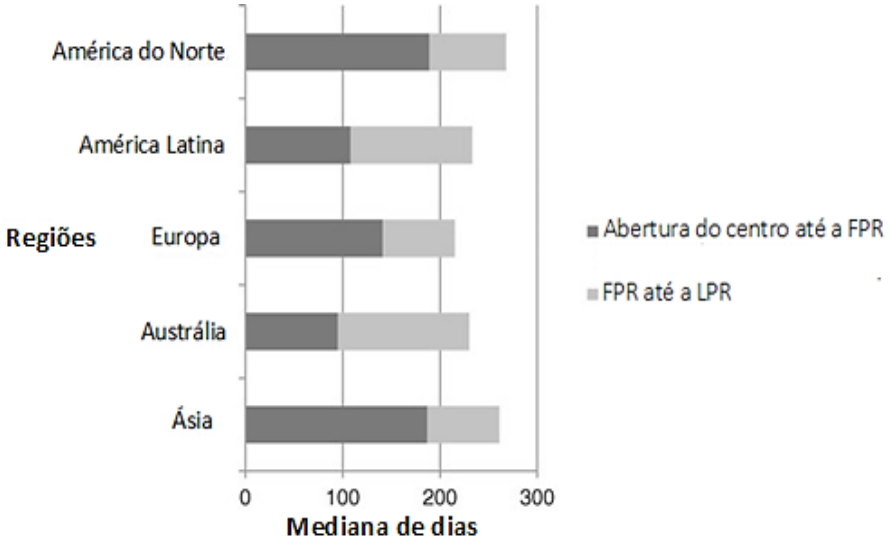
Após a aprovação do protocolo, a FPR foi rápida na Austrália, América Latina e Europa, mas demorou mais na Ásia e na América do Norte. Uma vez realizada a visita de FPR para cada região, os centros da Ásia, Europa e América do Norte tiveram sua LPR 2,5 meses depois. Austrália e América Latina completaram o recrutamento em um mínimo de quatro meses; o período mais curto de recrutamento como medida do tempo desde a abertura do centro até a LPR. O período de recrutamento para a Europa e a Ásia foi de oito meses e para a América do Norte foi de nove meses. A Figura 9 mostra o tempo desde a abertura do centro até a FPR e a LPR.

FIGURA 8 - Caracterização do período de *start-up* e das avaliações éticas e/ou regulatórias por região



Fonte: adaptado de Berthon-Jones et al. (2015).

FIGURA 9 - Métricas de recrutamento – tempo da abertura do centro até à randomização do primeiro participante e até à randomização do último participante

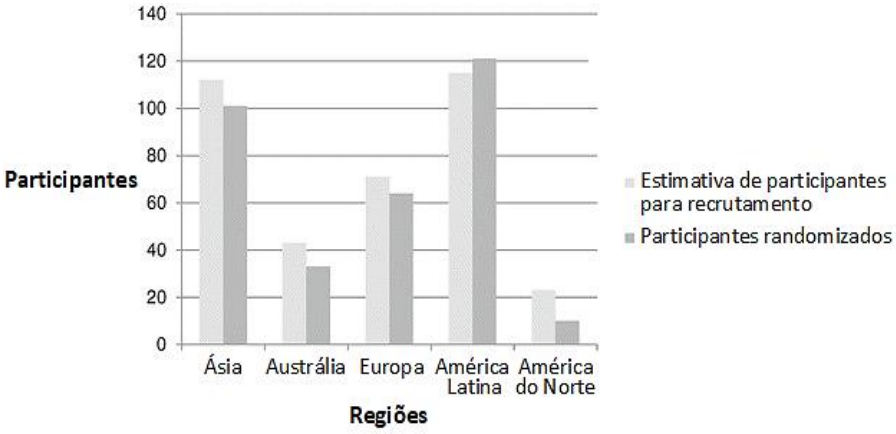


Fonte: adaptado de Berthon-Jones et al. (2015).

O maior recrutador foi a América Latina, seguido de Ásia, Europa, Austrália e América do Norte. O recrutamento atual foi menor do que o estimado na Ásia, Austrália, Europa e América do Norte, enquanto a América Latina (104,0%) excedeu

o número estimado. A Figura 10 mostra a estimativa de participantes para recrutamento e o total randomizado.

FIGURA 10 - Recrutamento atual *versus* estimado por região



Fonte: adaptado de Berthon-Jones et al. (2015).

A captura eletrônica de dados foi mais lenta na América do Norte (mediana de treze dias), seguido da Europa. Os centros da Ásia, América Latina e Austrália começaram a inserir dados rapidamente. Todos os centros concluíram a inserção de dados em quatorze dias e os centros da Austrália foram os que mais demoraram para responder aos questionamentos (*queries*) abertos por participante (mediana de dois dias), enquanto os centros das outras regiões respondiam no mesmo dia ou no dia seguinte.

Houve um total de 50 visitas perdidas durante o curso do estudo. A mediana de valores perdidos por participante foi maior na Europa e menor na América Latina. As outras três regiões tiveram um número similar de valores perdidos por participante.

A mediana de questionamentos levantados por participante foi menor na América do Norte, seguida de perto pela Ásia. As outras regiões relataram valores similares.

Não houve relato de SAE na América do Norte. Ásia, Austrália e Europa relataram duas ocorrências a cada 10 participantes, enquanto a América Latina relatou apenas um caso a cada 10 participantes. A mediana de dias gastos pelos centros para envio do relato inicial de SAE variou de 4 a 24 dias e de 8 a 67 dias para

que os centros enviassem o relato final do SAE. Em uma visita de monitoria da equipe do projeto foi identificado que um centro europeu não notificou um SAE ocorrido.

Conforme protocolo do estudo de Berthon-Jones et al. (2015), foi esperado coletar 30.800 amostras leucoplaquetárias e de plasma sanguíneo. Em geral, 82,0% das amostras de plasma foram recebidas no laboratório central; variando de 79,0% (Ásia) a 99,0% (América do Norte). A proporção de amostras de camada leucoplaquetária recebidas foi de 144,0%, variando de 11,00% (Ásia) a 179,0% (Austrália). Todos os centros, portanto, coletaram amostras adicionais de camada leucoplaquetária na semana zero, que não eram exigidas pelo protocolo. Em todas as regiões, exceto a Ásia, os centros não conseguiram coletar amostras de plasma, mesmo que o participante tenha participado da visita. Na Europa, América Latina e Austrália, as amostras não foram coletadas em 7,0%, 5,0% e 5,0% das visitas atendidas, respectivamente. Além disso, um centro enviou sangue total e outros quatro centros enviaram amostras de soro que não estavam em inventários e foram descartados pelo laboratório central na chegada, uma vez que as amostras não foram protocoladas. Alguns dos erros eram processuais, onde os centros sistematicamente coletavam o número ou tipo incorreto de amostras. Esses erros não foram identificados no inventário de papel até a recepção das amostras no laboratório central.

Os erros no processo de coleta, processamento e envio de amostras biológicas identificados no estudo *Altair* demonstram a necessidade de aprimorar esse processo para novos estudos. Os autores desse estudo sugerem as seguintes estratégias: melhorar a comunicação com o pessoal do laboratório local, aumentar o número e a qualidade das visitas de monitoramento laboratorial e maior frequência de envio para o laboratório central (mesmo que isso gere mais despesa). Em virtude desses resultados, os estudos do Kirby Institute da University of New South Wales, da Austrália, agora empregam um inventário eletrônico para permitir o monitoramento em tempo real do tipo e número de amostras coletadas pelos centros, o que permitiu a identificação precoce e a resolução de erros antes do embarque (BERTHON-JONES et al., 2015).

O estudo de Berthon-Jones et al. (2015) ajudou a interpretar as diferenças de desempenho de centros de pesquisa de diferentes regiões do mundo na condução de ensaios clínicos multicêntricos, identificando fatores que influenciam tempo de *start-*

up, recrutamento, coleta de dados e a coleta de amostras armazenadas, além de fornecer métricas para servir de referência para futuros estudos, para que as metas sejam alcançadas, sem perda dos prazos e com melhor eficiência.

O estudo desenvolvido por Potter et al. (2011), para identificar estratégias de seleção de centros adequados para estudos apoiados pelo National Institute on Drug Abuse, demonstrou que as taxas de recrutamento e retenção nos centros que participaram de um mesmo ensaio clínico variaram, apesar do esforço extensivo do IP. Por exemplo, em um ensaio clínico, as taxas de recrutamento variaram de 3,0 a 8,3 randomizações por centro por semana em seus 12 centros. Dois centros recrutaram a uma taxa de 3,0 e 4,6 randomizações por semana, e os outros 10 centros recrutaram a uma taxa de cerca de 6, 7 e 8 randomizações por semana. Os motivos para essa variabilidade incluíam desafios climáticos, de localização e de agendamento (por exemplo, falta de disponibilidade durante o horário de atendimento devido a restrições de trabalho). Essa variabilidade ocorreu apesar de todos os centros terem expressado confiança em atingir uma meta padrão de recrutamento.

Metra et al. (2018) avaliaram a hipótese de que a taxa de recrutamento de pacientes poderia influenciar as características dos pacientes, os resultados e a resposta ao tratamento. O estudo foi realizado através da análise dos resultados do estudo *RELAX-AHF* (Relaxin in Acute Heart Failure), que inscreveu 1.161 pacientes em 96 centros de pesquisa para avaliar a efetividade de um medicamento no tratamento de insuficiência cardíaca aguda. Eles concluíram que apesar dos centros apresentarem diferentes taxas de recrutamento, classificadas em baixa (<10 pacientes/ano), média (10-20 pacientes/ano) e alta (>20 pacientes/ano), não houve diferença significativa nas características dos pacientes, nos resultados e na resposta ao tratamento.

Segundo Yang et al. (2018), um dos pré-requisitos para o sucesso de um ensaio clínico é a seleção de centros de pesquisa de alto desempenho, que é geralmente definido como um centro que recruta muitos pacientes e retém a maioria deles até a conclusão do ensaio. No entanto, comparar o desempenho de centros de pesquisa é complicado devido às métricas de desempenho bruto, como as taxas de recrutamento e de desistência, serem afetadas tanto pela qualidade operacional do centro quanto pelo desenho do próprio protocolo, o que resulta em variação entre os ensaios, mesmo para um único centro. Para permitir essa comparação, os autores desenvolveram uma

estratégia de normalização em que o desempenho de cada centro em um determinado ensaio é comparado com o desempenho mediano desse centro por meio de uma proporção simples. Se um centro registra o dobro do número mediano de pacientes, seu desempenho normalizado é 2; se ele registra metade do número mediano de pacientes, seu desempenho normalizado é 0,5. Para exemplificar essa avaliação eles usaram os dados de todos os ensaios clínicos de fases II e III de doença de Alzheimer que utilizaram os serviços do laboratório central da Covance nos últimos 10 anos. Isso consistiu em 58 ensaios, abrangendo cerca de 1.200 centros de pesquisa. Eles identificaram que esse método de normalização básica possibilita derivar métricas robustas que respondem por diferenças nos protocolos de estudo e permitem a comparação direta do desempenho do centro em ensaios com desenhos muito variados, além de ajudar as equipes de seleção de centro a melhorar a alocação de países, otimizar as redes de centros de pesquisa e definir metas sensatas de recrutamento.

O Tufts Center for the Study of Drug Development da Tufts University, Medford/Somerville, Massachusetts, EUA, conduziu uma pesquisa abrangente para examinar e medir o processo de seleção de centro, desde a identificação do centro até sua ativação. Foi realizada uma pesquisa via web com a participação de 403 organizações farmacêuticas, empresas de biotecnologia e organizações de contrato de pesquisa (ORPCs) que responderam a um questionário. Esse estudo identificou que o processo de início de estudos clínicos ainda é muito longo, cerca de 8,7% a 11,1% dos centros selecionados não são ativados e o tempo gasto nesse processo é menor quando se repete centros de pesquisa (25,7 semanas) do que quando novos centros são contratados (35,6 semanas), mas 28% dos centros contratados são novos para o patrocinador, dos quais 13,0% são completamente novos para a pesquisa clínica.

A falta de capacidade de resposta do pesquisador ou do centro e a necessidade de obter melhores evidências do verdadeiro potencial de recrutamento foram identificados como pontos fracos desse processo. A principal opção citada para melhorar a identificação do centro foi “agrupar e compartilhar dados do desempenho do centro”, com 88,9% dos entrevistados indicando que iria melhorar o processo “muito” ou “um pouco”. As outras duas opções oferecidas foram “requisitos mais rigorosos da competência do centro”, considerada eficaz em 70,2% das vezes, e

“requisitos mais rigorosos para a acreditação/certificação do centro”, que foi considerada eficaz em 54,6% das vezes.

As três principais medidas selecionadas como sendo eficazes no aprimoramento do processo de seleção do centro foram “obter melhor evidência do verdadeiro potencial de recrutamento de um centro antes da seleção” (95,7%), “obter mais informações sobre possíveis novos centros em vez de reciclar o desempenho inconstante de novos centros” (88,6%), e “compartilhar mais informações com o centro desde o início para que possam realmente avaliar a viabilidade do estudo” (84,7%).

As melhorias no processo de *start-up* do estudo foram “processo de aprovação ética centralizado” (94,5%), “padronização de contrato para ensaios clínicos patrocinados por indústrias” (90,1%) e “identificação das condições exigidas pelo centro e a linguagem previamente negociada em maior detalhe para se chegar mais rápido às negociações específicas do estudo e/ou determinar se a contratação será um fator decisivo” (86,3%). Os resultados deste estudo apresentam novas métricas de referência sobre o tempo de *start-up* de um estudo, desde a identificação do centro até sua ativação, com média de duração total de cinco a seis meses (LAMBERTI et al., 2018).

7 DISCUSSÃO

De acordo com a Alliance for Clinical Research Excellence and Safety (2018), há vários anos, órgãos reguladores e organizações internacionais implementam medidas para aperfeiçoar o processo de pesquisa e melhorar a eficiência e a segurança dos ensaios clínicos. Entre elas podemos citar a promoção da harmonização de políticas e procedimentos operacionais de comitês de ética, a orientação de comitês de monitoramento de dados, o desenvolvimento de formulários eletrônicos de relato de caso, a padronização da captura eletrônica de dados, os acordos para desenvolvimento de ensaios clínicos e treinamento e educação de equipes de pesquisa.

Apesar da implementação dessas medidas, as disfunções permanecem e são evidentes nas estatísticas anuais sobre custos, tempo, ineficiências e desperdícios. Os atrasos são caros e o tempo médio gasto para um novo medicamento alcançar o mercado é de 12 anos, variando de 10 a 15 anos, e menos de 20,0% dos ensaios clínicos são concluídos dentro do prazo preestabelecido. As falhas são comuns e apenas um em cada 5.000 compostos testados chegará ao mercado, 95,0% das novas moléculas promissoras que entram em fase de estudos clínicos não conseguem se mostrar seguras e eficazes. Além disso, apenas um em cada três centros de pesquisa irá inscrever mais de um ou dois participantes e 10,0% não inscreverá nenhum. Mais de 2/3 dos centros só realizarão um ensaio clínico, em decorrência de custos, falta de treinamento, acesso inadequado a ensaios entre outros motivos, e deixará o mercado de ensaios clínicos, apesar do tempo, dinheiro e energia investida. (ALLIANCE FOR CLINICAL RESEARCH EXCELLENCE AND SAFETY, 2018)

O especialista em medicina interna Gadi Cotter, da empresa Momentum-Research Inc dos EUA, destacou que o “custo fixo” de abrir um centro (US$ 30,000.00 a US$ 50,000.00) e manter um centro aberto (de US$ 3,000.00 a US$ 5,000.00 por mês) inviabiliza os estudos que selecionam milhares de centros (GHEORGHIADE et al., 2014).

De acordo com as GCP-ICH, a empresa patrocinadora deve escolher um centro qualificado para conduzir um ensaio clínico e ter treinamento e recursos adequados para realizar um estudo clínico com sucesso. No entanto, patrocinadores e ORPCs

podem aplicar seus subconjuntos de critérios no processo de seleção de centros (WRIGHT, 2017).

Os estudos de Gehring, Jommi et al. (2015) e Gehring, Taylor et al. (2013) demonstraram que a escolha dos países que receberão um ensaio clínico é uma decisão complexa e justificada por múltiplos fatores. Os países maiores poderiam ser mais atraentes devido ao maior potencial de recrutamento de pacientes e, depois, devido ao potencial de expansão de mercado. No entanto, o tamanho do país não explica inteiramente o fenômeno, dados os excelentes resultados de países pequenos como a Holanda e a baixa pontuação de países grandes como a Itália ou a Espanha nesses estudos.

Apesar dos custos diretos de execução do estudo serem pouco valorizados na seleção do centro, as companhias farmacêuticas justificam os altos preços das novas tecnologias com o argumento de que os custos de Pesquisa & Desenvolvimento aumentam a cada ano (DIMASI; GRABOWSKI; HANSEN, 2016; PRASAD; MAILANKODY, 2017). No entanto, reconhecemos que é difícil definir o impacto financeiro real resultante dos processos de desenvolvimento que fracassam, dos atrasos na aprovação ética, regulatória e institucional, da demora no recrutamento, por fim, do tempo perdido do período de patente ou da redução do tempo de exclusividade de mercado. Assim, além dos custos relacionados aos fracassos acumulados pela companhia farmacêutica, os custos crescem a medida que o tempo no processo de desenvolvimento aumenta, o que torna crítico um bom planejamento para a seleção de centros de pesquisa de alto desempenho, que tenham processos de pesquisa bem definidos, com tempos de *start-up* reduzidos, com condições de alcançar a meta de recrutamento dentro do prazo e com equipe qualificada e motivada para gerar dados com qualidade e segurança.

O estudo de Gehring, Taylor et al. (2013) mostrou que os custos de execução de ensaios clínicos bem como os incentivos fiscais não são fatores considerados essenciais pelo patrocinador. De acordo com os autores, o que pesaria contra a inclusão de centros de pesquisa são os custos associados ao tempo excessivo de *start-up* necessário para fazer um centro de pesquisa abrir e executar o ensaio e não as altas taxas cobradas por paciente inscrito.

Estudo apoiado pela *Industry Standard Reports,* em 2009, mostrou que dentre as 362 partes interessadas em ensaios clínicos, 80,0% preferiram atingir os objetivos

de recrutamento 10,0% mais rápido, em vez de reduzir os custos em 20,0% (GOSSEN, 2011). De acordo com os estudos de Martin et al. (2017) e de Martin, Hutchens e Hawkins (2017), publicados na revista *Nature Reviews Drug Discovery*, cada mês adicional em ensaios de Fase III se traduz em um aumento mediano de US$ 671,000.00 no custo do estudo. Com isso, até mesmo pequenas reduções no tempo de ciclo de execução do estudo podem ter benefícios significativos nos orçamentos gerais de desenvolvimento de medicamentos novos.

O estudo de Berthon-Jones et al. (2015) evidenciou as dificuldades de aprovação ética e regulatória enfrentadas em algumas regiões do mundo e o impacto disso no tempo de *start-up* do estudo nos centros de pesquisa. O Brasil apresenta um sistema de avaliação ética e regulatória, composto pelo sistema CEP/CONEP e Anvisa, que exige aprovação de um ensaio clínico em três a quatro etapas, levando pelo menos sete meses para autorizar o início do recrutamento dos participantes pelo centro coordenador, conforme esquema apresentada na Figura 1 (RAMOS, 2015). No Brasil, os atrasos nas aprovações ética e regulatória, geralmente, são atribuídos a esse sistema de avaliação e isso pode dificultar a seleção de centros brasileiros para condução de ensaios clínicos multinacionais (BARBOZA, 2015).

Segundo Gehring, Taylor et al. (2013), regras regulatórias claras e homogeneidade nas avaliações tornariam um centro mais atrativo, pois facilitaria a estruturação do processo e poderia resultar em maior celeridade na avaliação e em início mais rápido do recrutamento de pacientes. Assim, na perspectiva regulatória os processos de aprovação devem ser mais simples e fáceis, com menor variabilidade nacional, e dessa forma dar mais previsibilidade ao processo e possibilitar uma estimativa mais precisa do cronograma, o que inclui prazos de aprovação ética, regulatória e institucional. A disponibilidade de um CEP na instituição pode configurar um sistema mais célere de avaliação ética, que pode ser considerado um ponto de atratividade do centro de pesquisa (DE SILVA, 1998).

Um dos pontos que mais chamam a atenção de patrocinadores e ORPCs são os fatores relacionados ao recrutamento. O tempo gasto na etapa de avaliação de viabilidade (*feasibility*) é muito curto e talvez insuficiente para o patrocinador/ORPC coletar todos os dados necessários. Assim, a disponibilidade de um histórico de bom desempenho no recrutamento de pacientes pode ser crucial para seleção de um centro de pesquisa (GEHRING; TAYLOR et al., 2013).

A mesa redonda promovida pela FDA, em 2012, discutiu aspectos importantes da etapa de seleção de centros de pesquisa. A disponibilidade de pacientes elegíveis e a capacidade de recrutamento foram considerados os pontos mais críticos. Foi considerado que o frequente insucesso no recrutamento de pacientes está atribuído a dois fatores principais, a falta de infraestrutura dos centros de pesquisa e a falta de interesse e motivação da equipe de condução do estudo, especialmente investigadores e coordenadores de estudo (GHEORGHIADE et al., 2014). Outra razão considerada para o insucesso do recrutamento são os critérios de inclusão/exclusão muito estritos e a perspectiva de baixo recrutamento, que podem desmotivar o centro pela baixa atratividade financeira (METRA et al., 2018).

O *SAT-EU Study* demonstrou que o centro de pesquisa deve mostrar de forma objetiva que dispõe da população alvo do estudo e apresentar seus registros históricos de desempenho de recrutamento, com indicadores de cumprimento de metas e de prazos de recrutamento (GEHRING; TAYLOR et al., 2013). A disponibilidade de um sistema capaz de gerar um banco de dados anônimo que descreva o perfil epidemiológico do centro e permita uma pré-seleção de pacientes facilitaria a avaliação da capacidade de recrutamento e tornaria o centro mais atrativo (GHEORGHIADE et al., 2014).

A adequação da infraestrutura do centro às diretrizes de GCP-ICH e ao protocolo do estudo são pré-requisitos para a seleção do centro (MEHTA; GOYAL; SINGH, 2015; WRIGHT, 2017). Os sistemas regulatórios de cada país e as diretrizes de GCP-ICH conduzem para criação de centros de pesquisa que atendam aos pré-requisitos de infraestrutura e processos de execução de protocolos de ensaios clínicos com qualidade e segurança. Os pré-requisitos gerais descritos por esses autores são contemplados no Brasil pela Instrução Normativa Anvisa n. 4, de 11 de maio de 2009, e posteriormente pela Instrução Normativa Anvisa n. 20/2017, que dispõe sobre procedimentos de inspeção em GCP-ICH para ensaios clínicos com medicamentos e conduz ao encontro dos pré-requisitos básicos necessários para habilitar um centro a participar de um ensaio clínico multicêntrico global (BRASIL, 2009, 2017).

Os membros da mesa redonda destacaram que a falta de interesse e motivação da equipe pode ser justificada por falta de reconhecimento do mérito pela condução dos ensaios, pela sobrecarga de trabalho sem compensação ou autoria em manuscritos, pela reponsabilidade de condução do estudo com riscos regulatórios e

legais para o IP. A falta de incentivos é um fator de baixa motivação, porém foi considerado antiético oferecer incentivos para pacientes, investigadores e coordenadores de modo a motivar o recrutamento. O receio dos incentivos para o paciente é que isso possa ofuscar o julgamento dos pacientes e eles acabem assumindo riscos que não assumiriam se não houvesse incentivo. A preocupação dos investigadores e coordenadores é que os incentivos podem alterar desfavoravelmente o processo de divulgação completa dos riscos aos pacientes e a adesão estrita aos critérios de inclusão e exclusão do ensaio clínico. Essas preocupações resultam na situação em que quase todos os incentivos são proibidos para qualquer pessoa envolvida em ensaios clínicos (GHEORGHIADE et al., 2014).

Embora as preocupações relacionadas a incentivos sejam teoricamente válidas, as consequências indesejadas, aleatórias ou deliberadas, não são inevitáveis. No entanto, existem mecanismos de controle que podem mitigar as chances de uso abusivo desses incentivos. Os processos atuais para avaliação, iniciação e condução de ensaios clínicos incluem negociações de contrato, conformidade de faturamento, aprovação do CEP e, em muitas instituições, um comitê de supervisão e monitoramento de ensaios clínicos, podem contribuir para esse controle (GHEORGHIADE et al., 2014).

O grupo reconhece os potenciais problemas dos incentivos, mas o consenso geral foi que proibir completamente todos os incentivos a todas as pessoas, especialmente aos coordenadores de estudo, é um fator que contribui de forma significante para o insucesso do estudo. Recomendou-se que, além dos pesquisadores, o diálogo em torno de incentivos em estudos clínicos também inclua outras partes críticas interessadas nesse processo, incluindo os conselhos legais do governo, da academia e da indústria, especialistas em ética e líderes empresariais. Este diálogo fornecerá uma visão abrangente sobre as promessas e armadilhas dos incentivos e permitirá a definição de mecanismos de controle que permitiam incentivos aceitáveis e a manutenção de limites estritos e eticamente sólidos em conjunto com a segurança e a autonomia do paciente (GHEORGHIADE et al., 2014).

Os resultados do estudo de Dombernowsky et al. (2017) indicam que os centros de pesquisa inexperientes não devem se sentir excluídos do mercado de ensaios clínicos. Depois da disponibilidade de pacientes alvo do ensaio e da infraestrutura necessária, será selecionado um centro que tenha pessoal entusiasmado e comprometido com a condução do ensaio clínico de Fases III e IV. Os resultados desse estudo vão ao encontro das questões discutidas na mesa redonda promovida pelo FDA, em 2012, ao destacar a importância dos fatores interesse e comprometimento do pessoal do centro na etapa de avaliação de seleção do centro (GHEORGHIADE et al., 2014).

Geralmente, as empresas farmacêuticas parecem valorizar muito a mentalidade correta, o interesse e o comprometimento do pessoal do centro. As gerências hospitalares e os centros de pesquisa que desejam atrair mais ensaios patrocinados pelas companhias farmacêuticas podem se beneficiar da dedicação e maior atenção a estas qualidades não mensuráveis. Por exemplo, pessoal acessível e respostas rápidas podem ser interpretados como interesse e comprometimento por patrocinadores e ORPCs. Antes de se comprometer com um estudo, os gestores dos hospitais e os pesquisadores devem priorizar a consulta à equipe operacional do centro para avaliar sua atitude imediata em relação à execução do estudo. Além disso, pode ser benéfico incluir qualidades não mensuráveis, tais como acessibilidade e comprometimento da equipe em material publicitário do centro, juntamente com fatores tradicionais, como taxas de recrutamento em ensaios anteriores (DOMBERNOWSKY et al., 2017).

O estudo de Gehring, Taylor et al. (2013) identificou que a qualidade de dados foi relativamente pouco valorizada, mas esse resultado pode ter sido influenciado pelo fato das empresas farmacêuticas disponibilizarem apoio e monitoramento a centros com história de problemas em auditorias ou inspeções, de forma a minimizar o risco de prejuízo em relação a qualidade.

O acompanhamento e a avaliação de métricas de desempenho parece ser importante para patrocinadores, ORPCs e centros de pesquisa. É evidente que a análise do desempenho dos centros apoia a tomada de decisão de patrocinadores e ORPCs na etapa de seleção de centros para um ensaio clínico, permitindo a identificação de seus melhores parceiros. No entanto, os centros podem se beneficiar da coleta e acompanhamento das métricas como parte de suas iniciativas de

aperfeiçoamento contínuo do desempenho (PHILLIPS, 2013).

As métricas serão um importante fator de diferenciação, à medida que o cenário para os ensaios clínicos patrocinados se torna cada vez mais competitivo (PHILLIPS, 2013). A visualização interativa das métricas de desempenho do centro permite que usuários que não são formalmente treinados em mineração de dados, informática ou outras disciplinas quantitativas relacionadas testem suas intuições enquanto mantêm uma abordagem baseada em dados para a tomada de decisões (YANG et al., 2018).

Intuitivamente, o histórico de um centro é um dos mais fortes indicadores de seu desempenho futuro. No entanto, problemas como disponibilidade de dados e grandes diferenças na complexidade do protocolo podem complicar a interpretação. Do ponto de vista operacional, o objetivo é concluir o estudo o mais rápido possível com o menor número possível de centros. Um número menor de centros reduz a complexidade logística e os centros de maior qualidade minimizam os atrasos desnecessários no recrutamento de pacientes e na conclusão bem-sucedida do protocolo. Ambos são importantes impulsionadores de valor, pois afetam o custo por paciente e o tempo de colocação do medicamento novo no mercado, ampliando assim o tempo de exclusividade no mercado sob vigência do período de patente do medicamento, o retorno do patrocinador sobre o investimento e o benefício social de trazer novas terapias importantes para pacientes que dependem delas (YANG et al., 2018).

As companhias farmacêuticas e os ORPCs estão em busca de centros de pesquisa de alto desempenho, mas reconhecem a dificuldade de definir qual é o centro de melhor desempenho só pela comparação das métricas, a não ser que eles tenham histórico de participação nos mesmos ensaios clínicos. Assim, a técnica de normalização das métricas de desempenho, desenvolvida por Yang et al. (2018), ganha importância nesse contexto, pois o desempenho de cada centro em um determinado ensaio é comparado com o desempenho mediano desse ensaio por meio de uma proporção simples e o resultado dessa normalização permite a comparação direta de dois centros através das métricas de desempenho. Aliando esse método a técnicas interativas de visualização de dados, as métricas de desempenho podem ajudar as equipes de seleção de centro a melhorar a seleção de países, otimizar as redes de centros de pesquisa e definir metas sensatas de recrutamento.

Quanto às métricas e *start-up*, segundo o estudo de Lamberti et al. (2018), é

importante investir no aperfeiçoamento dos processos relacionados a fase de *start-up*, pois os tempos médios de ciclo alcançados na fase inicial do estudo representam quase dois terços do tempo total do ciclo, desde a identificação do centro até sua ativação. Esse estudo identificou que os tempos de ciclo iniciais podem ser menores quando patrocinadores e ORPCs identificam e selecionam centros conhecidos, contratados em estudos anteriores, apesar disso quase um terço dos centros contratados para um estudo são novos para o patrocinador ou até iniciantes nesse mercado. Eles também identificaram que ter um CEP na instituição, um modelo de contrato padronizado e a informação prévia sobre o idioma que deve ser usado na elaboração dos documentos pode contribuir para melhorar o tempo de *start-up* e seria valorizado por patrocinadores e ORPCs. Uma abordagem que pode melhorar a identificação de centros inclui agrupar ou compartilhar dados do desempenho do centro. Além disso, estruturar um serviço de apoio ao pesquisador na fase de avaliação de viabilidade (*feasibility*) do centro pode otimizar o tempo de resposta e contribuir para a seleção do centro, especialmente se o centro dispuser de ferramenta que permita uma avaliação mais objetiva da capacidade de recrutamento do centro.

O estudo de Berthon-Jones et al. (2015) realizou uma análise exploratória do desempenho de centros de pesquisa de todo o mundo na condução do estudo *Altair*, um ensaio multicêntrico que avaliou tratamentos anti-HIV. A análise focou aspectos relacionados ao tempo de *start-up*, metas de recrutamento, qualidade de dados e de amostras de sangue armazenadas.

A análise do tempo de *start-up* identificou que os atrasos estavam relacionados a dificuldades na negociação de orçamento e contrato com o centro e no tempo de avaliação ética e regulatória, tendo alcançado a marca de treze meses na Europa e superado um ano na América Latina, Ásia e América do Norte. Esses dados são referentes ao estudo *Altair*, mas coincidem com os resultados de outros estudos que identificaram dificuldades enfrentadas pelos patrocinadores, como os estudos de Dombernowsky et al. (2017), Gehring, Jommi et al. (2015) e Gehring, Taylor et al. (2013) e Lamberti et al. (2018).

O atraso na submissão ética pode ser devido a questões relacionadas ao centro ou ao patrocinador/ORPC e pode ser devido ao recebimento tardio de documentos traduzidos do patrocinador, revisão prolongada de documentos específicos do centro pelo patrocinador, capacidade do centro para preparar um pacote de submissão de

alta qualidade, disponibilidade de chefes de departamento para obter assinaturas em documentos e a carga de trabalho atual do coordenador de estudo (isto é, se houver muitos estudos recrutando, então os estudos que estão iniciando não são priorizados) (BERTHON-JONES et al., 2015).

Além da dificuldade colocada ao estabelecer contratos de centros que exigem tradução para o idioma local, Berthon-Jones et al. (2015) colocaram que os atrasos nas submissões da governança do centro também podem ser devido a negociações orçamentárias prolongadas entre o centro e o patrocinador e podem indicar que o orçamento proposto é insuficiente para um centro cobrir os custos. Portanto, durante a fase de avaliação de viabilidade (*feasibility*) e seleção de centro, seria útil obter os custos padrões de instalação de um ensaio em um centro, que pode incluir: taxa de iniciação (*start-up*) para o centro, farmácia e laboratório; arquivamento e fechamento; taxas de centro coordenador para administração adicional; taxas de revisão ética e institucional para o estudo principal e subestudos; taxas de farmácia para dispensar, destruir, devolver, transferir medicamentos; *overhead* institucional.

Os centros que ainda não desenvolveram uma tabela de taxas para serviços de pesquisa clínica devem considerar os fatores acima e realizar um estudo de tempo e movimento de procedimentos relacionados a visitas de participantes, como o tempo necessário para realizar o consentimento informado, avaliar critérios de elegibilidade, histórico médico e realização de exame físico pelo IP (BERTHON-JONES et al., 2015).

Berthon-Jones et al. (2015) consideram que o centro deve divulgar exigências específicas como a necessidade de tradução dos documentos do estudo (protocolo, contrato, termo de consentimento livre e esclarecido, apólice de seguro, entre outros), a obrigatoriedade de contrato de seguradora local, o modelo de minuta de contrato adotado pelo centro, tudo que favoreça a celeridade do período de *start-up*.

A análise de questões relacionadas ao recrutamento identificou que, apesar do atraso no período de *start-up*, o recrutamento na América Latina excedeu a meta de recrutamento em um período de três meses. Enquanto as demais regiões não conseguiram alcançar a meta de recrutamento. Essa métrica demonstra a importância de dados precisos quando os centros estão preenchendo questionários de viabilidade (*feasibility*). Para estimar a meta e o período de recrutamento pretendidos, os centros podem ser solicitados a fornecer o número total de protocolos ativos, número de protocolos ativos por coordenador de estudo, número de recrutamento de novos

participantes e falhas de triagem (*fails*) durante um determinado mês, número de estudos similares anteriores e respectivo recrutamento, e número de estudos concorrentes (BERTHON-JONES et al., 2015).

Saber quanto tempo os coordenadores de estudo gastam em várias tarefas relacionadas ao estudo é extremamente útil e benéfico tanto nas perspectivas do centro como na do patrocinador. Isso demonstra onde pode haver ineficiências e espaço para a melhoria do processo, permite um planejamento melhorado e permite um orçamento preciso pelo tempo e esforço necessários para realizar um estudo. Documentar o esforço de trabalho requer que o pessoal registre seu tempo, seja em uma planilha eletrônica, em um sistema de gestão de ensaio clínico ou outro sistema. Com os logs completos e atualizados preenchidos, os centros podem exibir um relatório detalhado do tempo da equipe em atividades e protocolos. Portanto, um centro deve investir no cálculo de uma alocação equivalente média em tempo integral para garantir que o pessoal não seja sobrecarregado nem subutilizado (BERTHON-JONES et al., 2015).

Segundo esses autores, outros fatores que podem afetar o recrutamento em um centro podem incluir o processo de identificação de participantes adequados (por exemplo, banco de dados de pacientes e referências) e métodos de publicidade efetiva.

A análise da coleta de dados do estudo *Altair* demonstrou que a entrada inicial de dados no sistema levou até uma semana após a visita do participante, independentemente do número de pacientes recrutados. O número de dados faltantes por participante variou em grande parte de 15 na América Latina a 53 na Europa. No entanto, o número de consultas abertas por participante permaneceu bastante consistente em todas as regiões e a taxa de visitas perdidas foi muito baixa (BERTHON-JONES et al., 2015).

A maioria dos relatos de SAE (83,0%) foi devido a intercorrências que resultaram em hospitalizações, o que pode ter justificado o alongamento dos prazos de relatórios de acompanhamento do evento. As estritas leis de confidencialidade e privacidade em torno do acesso a registros médicos de hospitais em algumas regiões também influenciaram os cronogramas para completar os relatórios SAE de acompanhamento. A seleção de centros com acesso a serviços de emergência,

internação e UTI na própria instituição pode minimizar o risco de atraso na notificação do SAE para o patrocinador ou facilitar o acesso aos dados para elaboração do SAE de acompanhamento do caso (BERTHON-JONES et al., 2015).

Análises que indicam atrasos na entrada de dados nas plataformas de formulários eletrônicos de relato de caso, número elevado de falta de valores nos formulários de coleta de dados e número significativo de visitas perdidas demonstram que o pessoal do centro pode necessitar de treinamento adicional sobre protocolo do estudo e entrada de dados para conseguir melhorar a qualidade dos dados do centro. Além disso, a carga de trabalho do coordenador do estudo também pode ser representada dentro dessas medidas, assim, se a carga de trabalho é alta, há menos tempo para o coordenador se concentrar na qualidade dos dados (BERTHON-JONES et al., 2015).

Quando os ensaios são realizados em vários centros, o transporte e o armazenamento de espécimes clínicos tornam-se variáveis importantes que podem afetar os resultados do estudo. Segundo Berthon-Jones et al. (2015), houve muitos erros resultantes do embarque de amostras na conclusão do ensaio no estudo *Altair*, destacando a necessidade de uma melhor supervisão laboratorial por parte do pessoal do centro. A coleta excessiva de amostras sanguíneas leucoplaquetárias e a coleta de amostras de plasma em número menor que a definida no protocolo identificaram a necessidade de treinamento adicional em laboratório durante todo o estudo e a necessidade de amostras extras de material leucoplaquetário resultaram em custos adicionais de transporte assumidos pelo patrocinador.

Atualmente, as diversas plataformas de coleta e registro eletrônico de dados utilizadas por patrocinadores e ORPCs possibilitam o acompanhamento contínuo e a busca de dados históricos do desempenho de centros de pesquisa, como visto no estudo de Yang et al. (2018). No entanto, é importante que o centro de pesquisa acompanhe suas próprias métricas para conseguir identificar e corrigir precocemente os problemas e estar sempre entre as opções na etapa de seleção de centros de pesquisa. Além disso, é importante conhecer o desempenho de outros centros que participam do mesmo estudo para que as comparações sejam mais justas e o centro assuma metas adequadas a complexidade do estudo conduzido. As reuniões e contatos com os monitores do estudo são oportunidades para levantamento dos dados globais de desempenho dos centros participantes.

Essa revisão demonstrou que infraestrutura é um pré-requisito para a seleção de centros de pesquisa e que a qualidade de dados também é muito valorizada. Outro ponto considerado foi o número de estudos concomitantes/concorrentes, por poder evidenciar a dificuldade de execução do estudo no centro. A experiência da equipe não foi considerada indispensável em estudos de Fases III e IV, mas foi reconhecido que a condução de estudos mais complexos, especialmente os de Fases I e II, podem demandar mais experiência da equipe e inviabilizar a seleção de centros pouco experientes. Os custos diretos não parecem ser muito valorizados na etapa de seleção, mas os custos indiretos ou “ocultos” podem dificultar a seleção de um centro. (DOMBERNOWSKY et al., 2017; GEHRING; JOMMI et al., 2015; GEHRING; TAYLOR et al., 2013; GHEORGHIADE et al., 2014; HURTADO-CHONG et al., 2017)

Numa perspectiva clínica, a associação do centro a redes de cuidado de condições de saúde específicas possibilita a identificação do centro por meio da Internet ou de registros internos dessas redes, o que pode facilitar a identificação e seleção do centro. Isso demonstra a importância do investimento no aumento da visibilidade de centros de pesquisa junto às indústrias e às comunidades de pesquisa internacionais, por meio de portais de pesquisa dedicados ou pela criação e/ou adesão às redes de doenças (GEHRING; TAYLOR et al., 2013).

Concluindo, um centro de pesquisa será atrativo se apresentar os seguintes atributos: disponibilizar pacientes elegíveis em número adequado às metas do estudo; capacidade de recrutamento, com pesquisadores e equipes qualificados, interessados e treinados; processos que favoreçam o menor tempo de aprovação ética, regulatória e institucional; e dispor de infraestrutura em conformidade com as diretrizes de GCP-ICH e que atendam aos pré-requisitos do estudo.

8 PRODUTO

Proposta de desenvolvimento de um guia de estruturação de centros de pesquisa clínica, contendo um documento de orientação para elaboração de uma carta de apresentação de centro de pesquisa clínica e, também, um modelo fictício de uma carta de apresentação.

8.1 DESCRIÇÃO

Foi desenvolvido para rede Ebserh o *Guia de Estruturação de Centros de Pesquisa Clínica,* contendo um documento de orientação para elaboração de *Carta de Apresentação de Centros de Pesquisa Clínica* e, também, o Modelo de *Carta de Apresentação* (APÊNDICES A, B e C, respectivamente). Esse guia identifica fatores pré-requisitos, determinantes da seleção do centro de pesquisa e sugere métricas de desempenho a serem acompanhadas no processo de condução de ensaios clínicos multicêntricos e patrocinados por companhias farmacêuticas.

8.2 APLICABILIDADE DO PRODUTO

A partir do conhecimento dos pré-requisitos e dos fatores determinantes da seleção de um centro para um ensaio clínico multicêntrico patrocinado a Ebserh poderá promover e direcionar os esforços para organizar uma rede de centros de pesquisa que pode ser muito atrativa, por facilitar a contratação de vários centros de uma só vez, com processos de avalição orçamentária e de contratos uniformizados, mais claros e céleres, com estruturação que contribua para tramitações de avalição ética e regulatória mais rápidas e com a promoção de estruturas de condução de ensaios clínicos que assegurem efetividade no alcance das metas de recrutamento, eficiência na execução dos protocolos e a obtenção de dados de alta qualidade, reduzindo ao máximo os custos indiretos dos estudos e possibilitando a conclusão dos ensaio no menor tempo possível.

No entanto, esse instrumento tem alcance amplo e poderá ser adotado por qualquer centro de pesquisa, independente do modelo de financiamento, seja público ou privado.

8.3 INSERÇÃO SOCIAL

A aplicação desse instrumento possibilitará tomadas de decisão mais qualificadas pela governança dos hospitais universitários e pela Ebserh sede, contribuindo assim para um cenário de pesquisa clínica mais atrativo para os patrocinadores de ensaios clínicos e organizações representativas de pesquisa clínica (ORPCs), fortalecendo a pesquisa clínica na instituição, na rede Ebserh e no Brasil.

Esse trabalha vai ao encontro do Plano de Ação de Pesquisa Clínica no Brasil, estabelecido pela Portaria n. 559, de 9 de março de 2018, do Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro (BRASIL, 2018). O fortalecimento da pesquisa clínica é importante para a população, para os hospitais e para o país como um todo, por poder aumentar a capacidade de investimento e desenvolvimento nas instituições, pela potencial difusão do conhecimento médico e de prática médica eficaz, por possibilitar o acesso dos pacientes a cuidados médicos de alta qualidade, e por contribuir para melhora da qualidade da assistência prestada aos usuários dos serviços assistenciais de saúde, além de contribuir para evolução tecnológica do país.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maior dificuldade enfrentada nos ensaios clínicos por patrocinadores e ORPCs na etapa de seleção de centros de pesquisa é a identificação de centros com população alvo do estudo disponível e com infraestrutura necessária aliados a pessoal qualificado e interessado em conduzir o estudo de forma que esses fatores se traduzam em efetiva capacidade de recrutamento e em alta qualidade de dados.

A rede Ebserh apresenta potencial para ser um ator importante no cenário de pesquisa clínica mundial e pode contribuir para o aumento da atratividade do Brasil. No entanto, os hospitais sob gestão da Ebserh possuem unidades de pesquisa heterogêneas em aspectos como infraestrutura, pessoal, fluxos, processos e experiência na condução de ensaios clínicos, com algumas unidades mais maduras e outras em que a pesquisa clínica ocorre de forma insipiente. Assim, para que a Ebserh se fortaleça como rede são necessárias medidas de apoio a estruturação dessas unidades, com aprimoramento da infraestrutura, redimensionamento dos recursos humanos, capacitação e treinamento do pessoal envolvido no processo de pesquisa clínica, especialmente coordenadores de estudo e investigadores. Além disso, é importante que os fluxos e processos relacionados à pesquisa sejam definidos e institucionalizados, de forma que sejam claros, previsíveis e ocorram naturalmente na rotina dos hospitais, tendo como pressuposto efetividade, eficiência e segurança.

O interesse e a motivação da equipe de pesquisa são essenciais para o sucesso do estudo. Com isso, é importante que a Ebserh desenvolva normas internas que favoreçam a participação dos seus empregados em pesquisas clínicas, contemplando questões como a reserva de carga horária para dedicação aos estudos, medidas para evitar sobrecarga de trabalho, o recebimento de honorários pelos serviços prestados e outras medidas que possam favorecer o interesse e a motivação de todos os envolvidos no processo de pesquisa clínica.

Essa revisão também demonstrou a importância da coleta e acompanhamento de métricas que permitam a autoavaliação contínua do desempenho do centro e possibilitem o aperfeiçoamento dos processos internos de forma a manter ou alcançar o status de centro de alto desempenho. Assim, acompanhar métricas relacionadas ao

recrutamento de participantes e ao tempo de *start-up* é crítico para um centro qualificar seu desempenho. Considerando a rede Ebserh, o acompanhamento de métricas de desempenho das unidades de pesquisa clínica dos Hospitais Universitários possibilitará a identificação de valores de referência, a normalização dos resultados e a construção de um benchmarking para auxiliar a construção de uma rede realmente competitiva.

Uma compreensão baseada em evidência do processo de seleção de centros de pesquisa para condução de ensaios clínicos pode facilitar a construção de políticas mais efetivas de fortalecimento da pesquisa clínica no Brasil. No cenário da Ebserh, essa compreensão pode auxiliar as tomadas de decisão e promover o direcionamento de esforços e investimentos para estruturação de uma rede de centros de pesquisa de alto desempenho, que pode se tornar um importante fator de atratividade de ensaio clínicos patrocinados para o Brasil.

Apesar de dados brasileiros estarem ausentes ou terem contribuído muito pouco para essa avaliação, os fatores mais valorizados por patrocinadores e ORPCs identificados neste estudo podem ser considerados no contexto geral da etapa de seleção de centros de pesquisa, independente do país. Assim, a importância atribuída ao tempo de *start-up* demonstra a necessidade de revisão, harmonização e simplificação do sistema de avaliação ética e regulatória brasileiro, para tornar os centros locais mais atrativos para ensaios clínicos multinacionais. No entanto, seria importante desenvolver um estudo para identificar os fatores que mais dificultam a inclusão do Brasil e dos centros de pesquisa brasileiros nesses estudos.

Por fim, para apoiar a gestão e a estruturação das unidades de pesquisa da rede Ebserh e favorecer a captação de ensaios clínicos, foi elaborado um *Guia de Estruturação de Centros de Pesquisa Clínica,* contendo um documento de orientação para elaboração de *Carta de Apresentação de Centros de Pesquisa Clínica* e um Modelo de *Carta de Apresentação* (APÊNDICES A, B e C, respectivamente).

REFERÊNCIAS

AEGERTER, P. et al. The use of DRG for identifying clinical trials centers with high recruitment potential: A feasability study. *Studies in Health Technology and Informatics*, Washington, DC, v. 205, p. 783-787, 2014. Disponível em: <http://ebooks.iospress.nl/publication/37596>. Acesso em: 6 jul. 2018.

ALLIANCE FOR CLINICAL RESEARCH EXCELLENCE AND SAFETY. *Clinical research at a crossroads*. Cambridge, MA, 2018. Não paginado. Disponível em: <http://www.acresglobal.net/home/clinical-research-at-a-crossroads/>. Acesso em: 6 jul. 2018.

ALLIANCE RESEARCH CENTERS. *About clinical research*. Laguna Hills, [2018?]. Não paginado. Disponível em: <https://www.researchalliance.com/about-research>. Acesso em: 6 jul. 2018.

BARBOZA, M. F. S. *Manual básico para realização de ensaios clínicos conduzidos por um "investigador-patrocinador"*: abordagem dos procedimentos por gestão de processos. 2015. 182 f. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/13163/1/6.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

BERTHON-JONES, N. et al. Assessing site performance in the Altair study, a multinational clinical trial. *Trials*, London, v. 16, p. 138, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4412197/pdf/13063_2015_Article_653.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 196, de 10 de outubro de 1996. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 16 out. 1996a. Disponível em: <http://www.conselho.saude.gov.br/resolucoes/1996/Reso196.doc>. Acesso em: 6 jul. 2018.

BRASIL. Presidência da República. Lei n. 9.279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 15 maio 1996b. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/l9279.htm>. Acesso em: 6 jul. 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa n. 4, de 11 de maio de 2009. Dispõe sobre o Guia de Inspeção em Boas Práticas Clínicas. *Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 12 maio 2009. Não paginado. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/IN_04_2009_COMP.pdf/63ab6578-6b8e-4a15-bb49-74a5f09cd5de?version=1.0>. Acesso em: 6 jul. 2018.

BRASIL. Presidência da República. Decreto n. 7.082, de 27 de janeiro de 2010. Institui o Programa Nacional de Reestruturação dos Hospitais Universitários Federais- REHUF, dispõe sobre o financiamento compartilhado dos hospitais universitários federais entre as áreas da educação e da saúde e disciplina o regime da pactuação global com esses hospitais. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 27 jan. 2010. Edição extra. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2010/decreto/d7082.htm>. Acesso em: 6 jul. 2018.

BRASIL. Presidência da República. Lei n. 12.550, de 15 de dezembro de 2011. Autoriza o Poder Executivo a criar a empresa pública denominada Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares – Ebserh; acrescenta dispositivos ao Decreto-Lei no 2.848, de 7 de dezembro de 1940 - Código Penal; e dá outras providências. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 16 dez. 2011. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12550.htm>. Acesso em: 6 jul. 2018.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 13 jun. 2013. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html>. Acesso em: 6 jul. 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n. 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 da República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 3 mar. 2015. Não paginado. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6>. Acesso em: 6 jul. 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Anvisa é novo membro do ICH*. Brasília, DF, 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3080115&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=com-o-inicio-da-reforma-do-ich-a&inheritRedirect=true>. Acesso em: 6 jul. 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa n. 20, de 2 de outubro de 2017. Dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos. *Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 3 out. 2017. Não paginado. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2017/int0020_02_10_2017.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 559, de 9 de março de 2018. Institui o Altera a Portaria de Consolidação n. 5/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para instituir o Plano de Ação de Pesquisa Clínica no Brasil. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 27 jan. 2010. Edição extra. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2018/prt0559_14_03_2018.html>. Acesso em: 25 jul. 2018.

CENTERWATCH. *Fastest drug developers and their practices*. Boston, 2017. Disponível em: <https://www.centerwatch.com/news-online/2017/08/01/fastest-drug-developers-practices/>. Acesso em: 6 jul. 2018.

CHIN, R.; BAIRU, M. (Ed.). *Global clinical trials*: Effective implementation and management. London: Academic Press, 2011.

DE SILVA, J. Site selection for clinical trials. *Drug Information Journal*, New York, v. 32, n. p. 1.257S-1.258S, 1998. Supplement 1.

DIMASI, J. A.; GRABOWSKI, H. G.; HANSEN, R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, Amsterdam, v. 47, p. 20-33, 2016.

DOMBERNOWSKY, T. et al. Clinical trial allocation in multinational pharmaceutical companies – a qualitative study on influential factors. *Pharmacology Research & Perspectives*, Hoboken, v. 5, n. 3, p. e00317, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5464345/pdf/PRP2-5-e00317.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

DRAIN, P. K. et al. Global migration of clinical trials in the era of trial registration. *Nature Reviews Drug Discovery*, London, v. 13, n. 3, p. 166-167, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006355/pdf/nihms571821.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

ECCARD, R. et al. Globalization of clinical trials: Ethical and regulatory implications. *International Journal of Clinical Trials*, Gujarat, v. 3, n. 1, p. 1-8, 2016. Disponível em: <http://www.ijclinicaltrials.com/index.php/ijct/article/download/103/66>. Acesso em: 6 jul. 2018.

EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES. *Programa Ebserh de Pesquisas Clínicas Estratégicas para o Sistema Único de Saúde EPECSUS*. Brasília, DF, 2014. Disponível em: <http://www.ebserh.gov.br/documents/15796/1184741/EPECSUS+Doc+orientador.pdf/19714663-0e64-41fb-90e4-41dc0d7155ef>. Acesso em: 6 jul. 2018.

_____. *Reestruturação*: Ebserh assina contrato para administrar Hospital de Clínicas de Uberlândia. Brasília, DF, 2018a. Não paginado. Disponível em: <http://www.ebserh.gov.br/web/portal-ebserh/noticias/-/asset_publisher/IWOL3KQUThwm/content/id/3076743/2018-05-ebserh-assina-contrato-para-administrar-hospital-de-clinicas-de-uberlandia>. Acesso em: 6 jul. 2018.

_____. *Institucional*: história. Brasília, DF, [2018b?]. Não paginado. Disponível em: <http://www.ebserh.gov.br/web/portal-ebserh/historia>. Acesso em: 6 jul. 2018.

EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES. *Hospitais universitários*: filiais Ebserh. Brasília, DF, [2018c?]. Não paginado. Disponível em: <http://www.ebserh.gov.br/web/portal-ebserh/filiais-ebserh>. Acesso em: 6 jul. 2018.

_____. *Hospitais universitários*: relação com a Ebserh. Brasília, DF, [2018d?]. Não paginado. Disponível em: <http://www.ebserh.gov.br/web/portal-ebserh/relacao-com-a-ebserh>. Acesso em: 6 jul. 2018.

_____. *Hospitais universitários*: apresentação. Brasília, DF, [2018e?]. Não paginado. Disponível em: <http://www.ebserh.gov.br/web/portal-ebserh/apresentacao1>. Acesso em: 6 jul. 2018.

EVALUATE. *EvaluatePharma world preview 2017, outlook to 2022*. 10. ed. London: Evaluate Headquarters, 2017. Disponível em: <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/WP17.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

GEHRING, M.; JOMMI, C. et al. Towards a more competitive Italy in clinical research: The Survey of Attitudes towards Trial Sites in Europe (The SAT-EU Study™). *Epidemiology Biostatistics, and Public Health*, Milano, v. 12, n. 1, p. 1-9, 2015. Disponível em: <https://ebph.it/article/download/10246/10165>. Acesso em: 6 jul. 2018.

GEHRING, M.; TAYLOR, R. S. et al. Factors influencing clinical trial site selection in Europe: The Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study). *BMJ Open*, London, v. 3, n. 11, p. e002957, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3831096/pdf/bmjopen-2013-002957.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

GHEORGHIADE, M. et al. Site selection in global clinical trials in patients hospitalized for heart failure: Perceived problems and potential solutions. *Heart Failure Reviews*, Norwell, v. 19, n. 2, p. 135-152, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4161017/pdf/nihms622264.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

GLICKMAN, S. W. et al. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 360, n. 8, p. 816-823, 2009. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMsb0803929>. Acesso em: 6 jul. 2018.

GOSSEN, R. *A site's best strategy for attracting new studies*. [S.l.]: Rebar Interactive, 2011. Não paginado. Disponível em: <https://rebarinteractive.com/patient-recruitment-business-development/>. Acesso em: 6 jul. 2018.

GRANGEIRO, A. et al. *Propriedade intelectual, patentes & acesso universal a medicamentos*. São Paulo: Grupo de Incentivo à Vida/Grupo Pela Vidda-SP/Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids de São Paulo/Instituto de Saúde, 2006. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/outras-publicacoes/propriedade_intelectual.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

HURTADO-CHONG, A. et al. Improving site selection in clinical studies: a standardised, objective, multistep method and first experience results. B*MJ Open*, London, v. 7, n. 7, p. e014796, 2017. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/7/7/e014796.full.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. *History*. Geneva: ICH Secretariat, [1990?]. Disponível em: <http://www.ich.org/about/history.html>. Acesso em: 6 jul. 2018.

_____. *Integrated addendum to ICH E6(R1)*: Guideline for good clinical practice E6(R2). 4. ed. Geneva: ICH Secretariat, 2016. Disponível em: <https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

KAITIN, K. I. The landscape for pharmaceutical innovation: Drivers of cost-effective clinical research. *Pharmaceutical Outsourcing*, Indianapolis, v. 11, n. 3, p. 3.605, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3150117/pdf/nihms238078.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

KATSUNG, B. G.; TREVOR, A. J. *Farmacologia básica e clínica*. Tradução Ademar Valadares Fonseca et al. 13. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

LAMBERTI, M. J. et al. Assessing study *start-up* practices, performance, and perceptions among sponsors and contract research organizations. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, Thousand Oaks, jan. 2018.

LANG, T.; SIRIBADDANA, S. Clinical trials have gone global: Is this a good thing? *PLoS Medicine*, San Francisco, CA, v. 9, n. 6, p. e1001228, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3373653/pdf/pmed.1001228.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

MAGGON, K. Investigator and site selection and performing GCP clinical studies in India. *Controlled Clinical Trials*, New York, v. 25, n. 4, p. 366-377, 2004.

MARTIN, L. et al. How much do clinical trials cost? *Nature Reviews Drug Discovery*, London, v. 16, n. 6, p. 381-382, 2017.

MARTIN, L.; HUTCHENS, M.; HAWKINS, C. Trial watch: Clinical trial cycle times continue to increase despite industry efforts. *Nature Reviews Drug Discovery*, London, v. 16, n. 3, p. 157, 2017.

MCFARLAN, L. V. Optimizing clinical site selection. *Drug Information Journal*, New York, v. 30, n. 3, p. 793-798, 1996.

MEHTA, S.; GOYAL, V.; SINGH, K. Phase I (first-in-man) prophylactic vaccine's clinical trials: Selecting a clinical trial site. *Perspectives in Clinical Research*, Mumbai, v. 6, n. 2, p. 77-81, 2015. Disponível em: <http://www.picronline.org/temp/PerspectClinRes6277-3838393_103943.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

METRA, M. et al. Site enrollment rate, outcomes, and study drug effects in a multicenter trial. Results from RELAX-AHF. *International Journal of Cardiology*, Amsterdam, v. 253, p. 91-96, 2018.

NAKAMURA, R. et al. Basics of clinical research: Introduction of clinical research. In: FREGNI, F.; ILLIGENS, B. M. W. (Ed.). *Critical thinking in clinical research*: Applied theory and practice using case studies. New York: Oxford University Press, 2018. p. 3-25.

NATIONAL COMMISSION FOR THE PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH. *The Belmont report*. Washington, DC: United States Government Printing Office/Department of Health, Education and Welfare, 1979. Disponível em: <https://www.hhs.gov/ohrp/sites/default/files/the-belmont-report-508c_FINAL.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. *International clinical trials registry plataform*: Glossary. Geneva, [2018?]. Não paginado. Disponível em: <http://www.who.int/ictrp/glossary/en/#TrialPhase>. Acesso em: 6 jul. 2018.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Boas práticas clínicas: documento das Américas. In: CONFERÊNCIA PAN-AMERICANA PARA HARMONIZAÇÃO DA REGULAMENTAÇÃO FARMACÊUTICA, 4., 2005, República Dominicana. *Anais...* Brasília, DF: Escritório Regional para as Américas da OMS, 2005. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/documento_das_americas.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

PHILLIPS, K. *Top 5 metrics your site should be using today*. [S.l.]: Forte, 2013. Não paginado. Disponível em: <https://forteresearch.com/news/top-5-metrics-your-site-should-be-using-today/>. Acesso em: 6 jul. 2018.

POTTER, J. S. et al. Site selection in community-based clinical trials for substance use disorders: Strategies for effective site selection. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, New York, v. 37, n. 5, p. 400-407, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3160724/pdf/nihms311071.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

PRASAD, V.; MAILANKODY, S. Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval. *JAMA Internal Medicine*, Chicago, IL, v. 177, n. 11, p. 1.569-1.575, 2017.

RAMOS, F. Identificação de pontos de melhoria no processo de submissão de estudos clínicos internacionais em uma indústria farmacêutica. In: CONGRESSO NACIONAL DE EXCELÊNCIA EM GESTÃO, 11., 2015, Rio de Janeiro. *Anais...* Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense, 2015. p. 1-12. Disponível em: <http://www.inovarse.org/sites/default/files/T_15_023M.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

RICHTER, T. A. Clinical research: A globalized network. *PLoS One*, San Francisco, CA, v. 9, n. 12, p. e115063, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4269395/pdf/pone.0115063.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

SERTKAYA, A. et al. Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States. *Clinical Trials: Journal of The Society for Clinical Trials*, London, v. 13, n. 2, p. 117-126, 2016. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/293640487_Key_cost_drivers_of_pharmaceutical_clinical_trials_in_the_United_States>. Acesso em: 6 jul. 2018.

THIERS, F. A.; SINSKEY, A. J.; BERNDT, E. R. Trends in the globalization of clinical trials. *Nature Reviews Drug Discovery*, London, v. 7, n. 1, p. 13-14, 2008.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *The drug development process*: Step 3: Clinical research. Silver Spring, 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Drugs/ucm405622.htm>. Acesso em: 6 jul. 2018.

VIRK, K. P. Addressing issues affecting clinical trials in Brazil. *Clinical Research and Regulatory Affairs*, New York, v. 27, n. 2, p. 52-59, 2010.

WARDEN, D. et al. Rationale and methods for site selection for a trial using a novel intervention to treat stimulant abuse. *Contemporary Clinical Trials*, New York, v. 33, n. 1, p. 29-37, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3253926/pdf/nihms330387.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

WRIGHT, B. Setting up of site, site assessment visits, and selection. In: SHAMLEY, D.; WRIGHT, B. (Ed.). *A comprehensive and practical guide to clinical trials*. Cape Town: Elsevier, 2017. p. 17-26.

YANG, E. et al. Quantifying and visualizing site performance in clinical trials. *Contemporary Clinical Trials Communications*, Amsterdam, v. 9, p. 108-114, 2018. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/EEB4F6E9F4D24FE9266E6E1E7972B4BFBD5D798297617BDBC21AFFBE5F320CC423D4CFD873632FB4718457AA81B3E29A>. Acesso em: 6 jul. 2018.

YANG, Y.; WEST-STRUM, D. *Compreendendo a farmacoepidemiologia*. Porto Alegre: Artmed, 2013.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Guia – Produto 1

GUIA DE ESTRUTURAÇÃO DE CENTROS DE PESQUISA CLÍNICA

Brasília, DF, 2018

APRESENTAÇÃO

O Brasil é um país de alto potencial para se fortalecer no mercado global de pesquisas clínicas, pois apresenta características atrativas, como tamanho da população com alta disponibilidade de potenciais participantes de pesquisa e com alta variabilidade genética, alta prevalência de doenças predominantes em países desenvolvidos, o Sistema Único de Saúde que concentra populações de potenciais participantes, baixos custos de pesquisa, potencial para expansão de mercado de empresas farmacêuticas e de dispositivos médicos, e por ser signatário das diretrizes de Good Clinical Practice e ser membro do International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human. Além disso, as taxas bem-sucedidas de recrutamento e retenção de pacientes e a proximidade com as empresas farmacêuticas ocidentais são fatores adicionais que favorecem o Brasil (BERTHON-JONES et al., 2015; ECCARD et al., 2016; VIRK, 2010).

A crescente exigência regulatória, o aumento da complexidade dos protocolos dos estudos, os custos de desenvolvimento de medicamentos novos nos países desenvolvidos e a necessidade de formação de amostras cada vez maiores para alcançar resultados confiáveis e generalizáveis reforçam a necessidade de seleção de centros de pesquisa clínica de países em desenvolvimento como o Brasil. No entanto, a disponibilidade de centros de pesquisa de alto desempenho pode definir a escolha do país.

Assim, este *Guia de Estruturação e Apresentação de Centros de Pesquisa Clínica* tem o propósito de auxiliar gestores de centros de pesquisa no direcionamento dos esforços para aumentar o potencial de captação de ensaios clínicos patrocinados por companhias farmacêuticas. Então, apresentará noções de infraestrutura para o credenciar a participar de ensaios clínicos multicêntricos, destacará os fatores determinantes da seleção do centro conforme visão do patrocinador ou Organização Representativa de Pesquisa Clínica, disponibilizará opções de métricas de desempenho para possibilitar o acompanhamento do desempenho e autoavaliação do centro para facilitar a tomada de decisão e a negociação de melhorias junto a governança dos hospitais universitários federais e fornecerá informações objetivas para que a Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares direcione seus esforços para construção de uma rede de centros de pesquisa de alto

desempenho. Além disso, orientará a elaboração de uma carta de apresentação de centros de pesquisa clínica.

SUMÁRIO

PÚBLICO-ALVO .....

OBJETIVO.....

PRINCIPAIS INTERESSADOS NA PESQUISA CLÍNICA .....

CONCEITOS E DEFINIÇÕES.....

ENSAIO CLÍNICO .....

BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS.....

CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA .....

INVESTIGADOR PRINCIPAL.....

EQUIPE DE PESQUISA .....

PATICIPANTE DO ENSAIO CLÍNICO .....

PATROCINADOR .....

ORGANIZAÇÃO REPRESENTATIVA DE PESQUISA CLÍNICA .....

PESQUISA CLÍNICA PATROCINADA.....

SISTEMA CEP/CONEP E ANVISA.....

MÉTRICAS E INDICADORES .....

AVALIAÇÃO DA INFRAESTRUTURA .....

FASE DE *FEASIBILITY* .....

VISITA DE SELEÇÃO .....

FATORES DETERMINANTES DA SELEÇÃO DO CENTRO .....

MÉTRICAS E INDICADORES DE DESEMPENHO.....

REFERÊNCIAS.....

ANEXOS.....

PÚBLICO-ALVO

Gestores de Centros de Pesquisa Clínica.

OBJETIVO

Orientar gestores de centros de pesquisa em relação a infraestrutura, fatores determinantes de seleção e métricas e indicadores de desempenho, de modo a direcionar esforços para alcançar maior potencial para captação de ensaios clínicos patrocinados por companhias farmacêuticas, além de orientar a elaboração de uma carta de apresentação de centros de pesquisa clínica.

PRINCIPAIS INTERESSADOS NA PESQUISA CLÍNICA

A Figura 1 apresenta os principais interessados na pesquisa clínica.

FIGURA 1. Principais interessados na pesquisa clínica

Legenda: ORPC, Organização Representativa de Pesquisa Clínica; ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CEP, Comitês de Ética em Pesquisa; Conep, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.
Fonte: adaptado de Wright (2017).

CONCEITOS E DEFINIÇÕES

ENSAIO CLÍNICO

Ensaio ou estudo clínico é qualquer investigação em seres humanos realizada com a intenção de descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de um produto sob investigação, e/ou identificar quaisquer reações adversas, e/ou estudar os processos farmacocinéticos, como absorção, distribuição, metabolismo e excreção, de um produto sob investigação com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia (INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 2016; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2005).

Complementando a definição anterior, a Organização Mundial de Saúde (2018) estabelece que um ensaio clínico é qualquer estudo que designe prospectivamente participantes humanos ou grupos de seres humanos a uma ou mais intervenções relacionadas à saúde para avaliar os efeitos nos resultados de saúde. Estes estudos também podem ser denominados ensaios de intervenção e podem avaliar a segurança e a eficácia do uso de medicamentos, células e outros produtos biológicos, procedimentos cirúrgicos, procedimentos radiológicos, dispositivos, tratamentos comportamentais, mudanças no processo de cuidado, cuidados preventivos entre outros.

BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS

Boas práticas clínicas, comumente adotada a sigla em inglês Good Clinical Practice (GCP), são padrões para o planejamento, a condução, a realização, o monitoramento, a auditoria, o registro, a análise e o relato de ensaios clínicos que fornece a garantia de que os dados e os resultados

relatados têm credibilidade e precisão, e que os direitos, a integridade e o sigilo dos participantes do ensaio clínico estão protegidos, de acordo com as diretrizes de GCP dispostas no *Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas* (2005) e no manual de GCP intitulado *Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2)* (2016), da International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (BRASIL, 2015; INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 2016; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2005; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2005).

O manual de GCP-ICH descreve as responsabilidades e expectativas de todos os participantes na condução de ensaios clínicos, incluindo pesquisadores, monitores, patrocinadores e Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), abrangendo aspectos de monitoramento, relatórios e arquivamento de ensaios clínicos e incorporando adendos sobre os Documentos Essenciais e sobre a Brochura do Investigador, com o objetivo de garantir a proteção do participante humano e a confiabilidade dos resultados dos ensaios clínicos.

CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA

O Centro de Pesquisa Clínica (CPC) é uma organização pública ou privada, legitimamente constituída, devidamente cadastrada no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde, na qual são realizados ensaios clínicos (BRASIL, 2015).

No escopo deste guia, os hospitais universitários federais administrados pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (Ebserh) são considerados CPCs.

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Investigador Principal é o pesquisador responsável pela condução do ensaio clínico. Em estudos que envolvem uso de produtos sujeitos a prescrição,

o investigador principal é um médico ou dentista. Na língua inglesa ele é denominado *Principal Investigator* e, por isso muitas vezes a sigla usada para se referir ao investigador principal é PI, que não deve ser confundida com Produto sob Investigação.

EQUIPE DE PESQUISA

A equipe de pesquisa apoia a investigação e é formada por Subinvestigadores e Coordenador de Estudo Clínico. O subinvestigador é outro médico ou dentista que serve de apoio para o investigador principal e que pode substituí-lo sempre que houver necessidade. O Coordenador é responsável pela organização e operacionalização do estudo em acordo estrito com o protocolo aprovado nas instâncias regulatórias de avaliação ética.

Geralmente o Patrocinador ou sua Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) indica um Centro Investigador, que consistirá no Investigador Principal e sua Equipe de Pesquisa, que conduzirá o estudo clínico. No entanto, algumas vezes as Unidades de Pesquisa Clínica, que ficam dentro dos hospitais, fornecem a equipe de pesquisa para conduzir o estudo.

PATICIPANTE DO ENSAIO CLÍNICO

O participante do ensaio clínico é a pessoa que, de forma esclarecida e voluntária, ou sob o esclarecimento e autorização de seu(s) responsável(eis) legal(is), aceita ser pesquisado. É uma pessoa que participa de um ensaio clínico, seja como destinatário do(s) produto(s) da pesquisa ou como controle. A participação deve se dar de forma gratuita, ressalvadas as pesquisas clínicas de Fase I ou de bioequivalência (BRASIL, 2013).

PATROCINADOR

Patrocinador é uma pessoa, empresa, instituição ou organização que assume a responsabilidade pelo início, gestão e/ou financiamento de um

ensaio clínico. No escopo deste guia o patrocinador será uma companhia farmacêutica.

ORGANIZAÇÃO REPRESENTATIVA DE PESQUISA CLÍNICA

A ORPC é toda empresa regularmente instalada em território nacional contratada pelo patrocinador, que assume parcial ou totalmente, junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), as atribuições do patrocinador. No entanto, apesar de transferir qualquer ou todos os seus deveres e funções para uma ORPC, a responsabilidade final pela qualidade e integridade dos dados do estudo sempre será do patrocinador. A ORPC monitora a execução do protocolo e deve implementar mecanismos de controle e garantia de qualidade.

PESQUISA CLÍNICA PATROCINADA

No escopo deste guia é denominada Pesquisa Clínica Patrocinada os ensaios clínicos que são conduzidos no hospital com apoio financeiro de empresas privadas, que contratam o hospital para esse fim.

SISTEMA CEP/CONEP E ANVISA

O sistema de avaliação ética é integrado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) do Conselho Nacional de Saúde e pelos CEPs. Esse sistema utiliza mecanismos, ferramentas e instrumentos próprios de inter-relação, em um trabalho cooperativo que visa, especialmente, à proteção dos participantes de pesquisa do Brasil, de forma coordenada e descentralizada por meio de um processo de acreditação.

A Anvisa é a autoridade responsável por formular e executar a regulação sanitária para condução de ensaios clínicos no país. Suas principais atribuições nesse segmento são implementar e monitorar os ensaios clínicos alinhados às boas práticas clínicas, notificar eventos adversos, conceder

licença de importação, aprovar o estudo e locais de execução, além de avaliar critérios metodológicos do protocolo clínico.

A Anvisa realiza avaliação do protocolo quanto a seu mérito metodológico e quanto às questões que possam impactar o registro futuro dos produtos sob investigação. Em linhas gerais, é verificado se o desenho está correto e se objetivos e critérios de inclusão e exclusão de participantes estão definidos, além de ser exigida a apresentação de resultados de estudos não clínicos e de estudos clínicos de fases anteriores.

As instituições e/ou organizações nas quais se realizem pesquisas clínicas podem constituir um ou mais de um CEP, conforme suas necessidades e atendendo aos critérios normativos estabelecido pelo Conselho Nacional de Saúde por meio Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012 (BRASIL, 2013).

Depois da aprovação do CEP/Conep e da Anvisa, o estudo pode ter início.

A Figura 2 apresenta, em linhas gerais, o fluxo de aprovação de um protocolo de ensaio clínico.

FIGURA 2. Etapas iniciais de um ensaio clínico

Fonte: o autor, 2018.

MÉTRICAS E INDICADORES

Métricas e indicadores são termos bastante utilizados e que são a base para quantificar os resultados e conduzir a avaliação das análises da instituição.

As métricas são as medidas brutas, atômicas e de simples composição. Valores e quantidades são exemplos de formatos das métricas.

Os indicadores de desempenho são medidas calculadas e são compostos pelas métricas. Estão um nível acima das métricas, pois possuem uma visão mais ampla e direcionada da realidade observada. Além disso, os indicadores avaliam a performance organizacional, auxiliam a análise de tendência, a melhoria contínua, a atuação proativa e dão transparência à instituição. Normalmente são expressados por percentuais, frequência, probabilidade, entre outros, e está associado a um resultado e um prazo.

Antes de selecionar um centro de pesquisa o patrocinador ou ORPC conduzirá um estudo de viabilidade (*feasibility*), seguido de uma visita ao centro para avaliar a infraestrutura e determinar se o local atende a todos os requisitos do estudo. Eles analisam não apenas a funcionalidade do centro para fins da pesquisa, mas também se atendem aos requisitos da maioria dos ensaios clínicos.

AVALIAÇÃO DA INFRAESTRUTURA

A infraestrutura do centro de pesquisa deve ser adequada para execução de ensaios clínicos, sendo esse um pré-requisito que pode definir a inviabilidade de execução do protocolo de estudo. Assim, antes de iniciar o estudo de viabilidade o gestor deve estar ciente de que a infraestrutura do centro cumpre as demandas básicas de um ensaio clínico, conforme diretrizes de GCP-ICH, destacadas no roteiro de inspeção em boas práticas clínicas formalizado na Instrução Normativa Anvisa n. 4, de 11 de maio de 2009, que foi substituída pela Instrução Normativa Anvisa n. 20, de 2 de outubro de 2017 (ANEXO).

Então, considera-se que a infraestrutura de um centro deva apresentar os seguintes pré-requisitos:

a) Requisitos gerais:

a.1) A área onde os participantes são vistos e onde atividades de

pesquisa serão desenvolvidas deve ser limpa e bem organizada. A área de espera deve ser confortável e bem iluminada.

b) Sala de armazenamento de medicamento e produto sob investigação:

b.1) O centro deve adotar medidas para garantir a segurança do produto investigado (PI);

b.2) O PI deve ser mantido em um ambiente seguro, em uma sala trancada com acesso limitado e temperatura controlada;

b.3) Se mais de um estudo for conduzido simultaneamente no centro, o produto sob investigação deve ser mantido em armários trancados, separados na sala de armazenamento de PI, claramente marcados com o número do protocolo de estudo. Não deve ser exibido na identificação do produto o nome do patrocinador ou códigos/nome do PI. Além de agregar segurança, o uso de armários trancados contribui para organização e reduz o acúmulo de poeira;

b.4) Os centros devem ser capazes de fornecer provas de monitoramento contínuo da temperatura, bem como planos de *backup* em caso de falha de eletricidade e/ou mau funcionamento do ar condicionado;

b.5) Todo os equipamentos usados na sala de armazenamento de PI devem ser calibrados de acordo com as especificações do fabricante e a prova da calibração deve estar disponível;

c) Processamento de amostras laboratoriais/trânsito laboratorial:

c.1) O processamento de amostras de materiais biológicos para envio para laboratórios centrais deve ser realizado em uma sala com temperatura controlada;

c.2) Amostras processadas armazenadas em geladeiras e freezers devem estar em uma sala com acesso seguro;

c.3) Os centros devem ser capazes de fornecer provas de monitoramento contínuo de temperatura, bem como planos de *backup* em caso de falha de eletricidade e/ou mau funcionamento do ar condicionado. No caso de uma falha de energia ou erro no freezer, deve haver um sistema no centro para alertar o pessoal que possa resolver o problema;

c.4) Todo o equipamento usado na sala do laboratório deve ser calibrado de acordo com as especificações do fabricante. O certificado de calibração deve estar disponível;

c.5) O pessoal responsável pela preparação de amostras perigosas para embarque (por exemplo, carregamentos com gelo seco) deve ter a certificação IATA, acrônimo de International Air Transport Association, ou outra certificação internacional equivalente.

d) Áreas de arquivo:

d.1) Armários de arquivamento à prova de fogo devem estar disponíveis para armazenar os documentos dos estudos (arquivos do centro, documentos fonte entre outros). Estes devem ser claramente marcados com o número do protocolo, mas não com o nome do patrocinador e/ou com o código do PI;

d.2) Os documentos do estudo deverão ser arquivados por período prolongado em local que apresente proteção contra incêndio, enchente, pragas ou outros fatores que possam danificá-los, conforme diretrizes de GCP-ICH e normas regulatórias do país de origem do estudo. Caso esse espaço não esteja disponível, o centro deverá providenciar.

e) Área de trabalho para coordenador de estudo, captadores de dados e monitor:

e.1) O coordenador do estudo e o capturador de dados (se aplicável)

precisarão de uma área de trabalho dedicada para concluir as tarefas administrativas. Eles precisarão de acesso à internet e computadores/laptops para planejamento, comunicação e entrada eletrônica de dados. Às vezes, *hardware* e *software* específicos do patrocinador serão usados e, portanto, espaço suficiente deve ser criado para acomodar o equipamento;

e.2) Os computadores do centro com dados do participante devem ser seguros e protegidos por senha;

e.3) Alguns ensaios podem exigir frequentes visitas ao centro pelo monitor do patrocinador ou da ORPC. Eles vão exigir uma localização tranquila, onde a confidencialidade não seja comprometida. O espaço da mesa deve ser grande o suficiente para acomodar vários arquivos abertos e livros de relatos de casos e/ou laptops, quando aplicável;

e.4) O acesso ao telefone, a copiadora ou fax é opcional, mas é benéfico.

FASE DE *FEASIBILITY*

Assegurada a infraestrutura, o centro de pesquisa estará apto a ser submetido a uma avaliação de viabilidade no processo de seleção do centro de pesquisa.

A avaliação de viabilidade é um dos primeiros passos dados nos ensaios clínicos e concentra-se na disponibilidade do paciente e no potencial para atingir a meta de recrutamento. Durante esse processo, o centro terá a oportunidade de analisar uma sinopse e/ou protocolo de estudo clínico para avaliar se o estudo é compatível com a estrutura de condução disponível. A ORPC ou o Patrocinador entrará em contato com o investigador principal ou o gestor do centro para discutir uma proposta de ensaio clínico. Um acordo de confidencialidade (CDA, Confidentiality Disclosure Agreement) é assinado quando necessário pelo centro e devolvido, antes de os documentos de

viabilidade (SFQ, Site *Feasibility* Questionnaire) serem encaminhados para o centro. No entanto, as vezes o CDA e o SQF chegam simultaneamente ao centro. Em seguida, o gestor do centro usará esses documentos, geralmente uma sinopse de protocolo e um questionário, para avaliar a adequação do protocolo do estudo à estrutura de condução do centro.

A fase de *feasibility* costuma durar pouco tempo e a resposta do centro precisa ser rápida. Assim, os gestores devem disponibilizar um serviço de apoio ao pesquisador para o preenchimento do questionário de avaliação de viabilidade. Além disso, o centro deve manter um formulário com a descrição atualizada do perfil do centro, como o sugerido pela organização TransCelerate BioPharm (2014) – o *Site Profile Form v. 3.2* –, que pode ser preenchido e disponibilizado no sítio eletrônico do centro ou usado para auxiliar o preenchimento dos questionários de *feasibility* (ANEXO). Essa medida, além de dar celeridade às respostas do questionário, melhora a qualidade das informações e reduz a sobrecarga administrativa de preenchimento desses questionários em processos seletivos de diferentes estudos.

VISITA DE SELEÇÃO

A visita de seleção de centro é importante para o patrocinador ou ORPC validarem as informações obtidas com o SFQ. Além de revisar a infraestrutura, verificar a disponibilidade de equipamentos e suas calibrações, essa visita também possibilita a avaliação de fatores mais subjetivos, como o interesse e a motivação do investigador e do pessoal do centro.

Assim, é importante que o pessoal-chave do centro esteja disponível durante a visita para discutir todas as dúvidas levantadas pelo patrocinador ou ORPC. Então, a visita deve ser agendada para uma data em que todos os membros relevantes possam participar. Em geral, precisam estar presentes:

a) Investigador principal;

b) Coordenador do estudo;

c) Gestor do centro;

d) Farmacêutico (se necessário).

O centro deve estar preparado para a visita. É importante que o monitor do patrocinador ou ORPC possa receber todas as respostas e todos os documentos assim que solicitados. Isso deixaria uma impressão de comprometimento e profissionalismo. Então, todos os detalhes devem ser conferidos previamente e os responsáveis por cada questão deve ser acionado, conforme *checklist* sugerido (ANEXO).

Em centros de pesquisa mais experientes, uma breve apresentação realizada pelo gestor local mostrando fotos, métricas, incluindo o número de estudos realizados em várias áreas terapêuticas (passado, em andamento e futuro), taxas de recrutamento e de falhas de triagem (com base na experiência anterior do centro na área terapêutica específica) seria bem-vinda pelo representante do Patrocinador e é uma boa ferramenta de marketing para futuros negócios. A apresentação poderia ser entregue ao representante do Patrocinador em um pen-drive ou impressa.

A visita de seleção é uma oportunidade para o centro deixar uma boa impressão.

FATORES DETERMINANTES DA SELEÇÃO DO CENTRO

Centros com infraestrutura alinhada às diretrizes de GCP-ICH, com pessoal qualificado e interessado na condução de ensaios clínicos e com a população alvo do estudo disponível, aliados a processos claros e céleres de avaliação institucional para definição de orçamento e contrato, e de avaliação ética e regulatória serão considerados muito atrativos por patrocinadores e ORPC (FIGURA 3).

FIGURA 3. Fatores determinantes da seleção do centro

Fonte: o autor, 2018.

O principal fator considerado na avaliação de um centro é a disponibilidade de pacientes elegíveis em número adequado e a capacidade de recrutamento. Para facilitar essa avaliação o centro deve disponibilizar:

a) Histórico de cumprimento de meta de recrutamento em estudos na mesma área;

b) Banco de dados robusto com dados anônimos que informe o perfil e o número de pacientes elegíveis atendidos na instituição;

c) Informações sobre parceria com outros centros ou instituições que possam contribuir para o recrutamento;

d) Número de ensaios clínicos em faze de recrutamento por coordenador de estudo;

e) Número de ensaios clínicos conduzidos pelo investigador selecionado para condução do estudo.

Um dos principais fatores que comprometem o sucesso do estudo é o interesse da equipe de pesquisa do centro e sua qualificação para a condução de ensaios clínicos. Nesse caso, o gestor deve:

a) Discutir a proposta com a equipe do centro para avaliar o interesse e a disponibilidade para condução do estudo;

b) Disponibilizar plataforma de treinamento *online* em GCP-ICH;

c) Disponibilizar treinamento em transporte de mercadorias perigosas para obtenção de certificação IATA;

d) Disponibilizar cursos de aperfeiçoamento em condução de ensaios clínicos.

Caso o centro não apresente infraestrutura específica ou condição logística para executar algum procedimento previsto no protocolo o centro poderá:

a) Dispor de contrato de retaguarda com outras instituições públicas ou privadas para viabilizar a realização do procedimento previsto, como exames de imagem ou laboratoriais (FIGURA 2).

Para criar um cenário favorável à celeridade do tempo de iniciação do centro (tempo de *start-up*) o centro deve apresentar:

a) Minuta padrão de contrato de prestação de serviço de condução de ensaios clínicos, conforme legislação nacional e diretrizes de GCP-ICH, conforme Norma Operacional Ebserh n. 1, de 29 de março 2016, em Anexo (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES, 2016).

b) Definição dos custos diretos de execução do estudo, com previsão das taxas cobradas e do *overhead* institucional, para definição do orçamento. Geralmente são:

b.1) Taxa de iniciação (*start-up*) para o centro, farmácia e laboratório;

b.2) Arquivamento e fechamento;

b.3) Taxas de centro coordenador para administração adicional;

b.4) Taxas de revisão ética e institucional para o estudo principal e subestudos;

b.5) Taxas de farmácia para dispensar, destruir, devolver, transferir medicamentos;

b.6) *Overhead* institucional.

c) Dispor de CEP no centro/instituição.

d) Deixar acessível todas as exigências específicas do centro, podendo ser no sítio eletrônico da instituição, como a necessidade de os documentos estarem em português, a minuta padrão de contrato, e outros.

Fatores importantes que podem tornar o centro mais atrativo:

a) Qualificação da equipe de pesquisa, preferencialmente a equipe deve ser treinada e experiente, especialmente o investigador principal e o coordenador de estudo, o que ganha importância à medida que a complexidade do protocolo aumenta;

b) Cronograma de avaliação regulatória e ética. Países com prazos de submissão e aprovação mais curtos serão mais atrativos e terão mais chance de serem selecionados;

c) Centros com habilidade para fazer procedimentos especializados, coleta de sangue, processamento e envio de amostras;

d) Ausência de estudos concorrentes que podem comprometer a condução do estudo novo;

e) Experiência na condução de ensaios envolvendo captura eletrônica de dados e sistemas interativos de resposta na Internet;

f) A disponibilidade de um pesquisador líder de opinião na área, parcerias do centro ou do IP (seja com um consórcio maior ou uma instituição acadêmica), e ausência de identificação de problemas, cartas de advertência ou violações encontradas em alguma

auditoria regulatória;

g) Investigador e equipe de pesquisa em condições de trabalho adequadas para conduzir o estudo ou sem sobrecarga de trabalho.

MÉTRICAS E INDICADORES DE DESEMPENHO

Os indicadores são usados em várias áreas por sua capacidade de controlar a qualidade das atividades executadas. Toda organização precisa conhecer seus indicadores de desempenho para saber onde está e aonde pode chegar. Sem isso, fica difícil de visualizar tanto sua evolução como sua involução.

Os indicadores de um centro devem ser focados nos aspectos de desempenho na condução dos estudos e alinhados com os objetivos estratégicos do centro e do patrocinador. Através do seu acompanhamento é possível identificar problemas e tomar decisões de gestão para tornar o centro mais atrativo para estudos multicêntricos.

As diversas plataformas utilizadas por patrocinadores e ORPC para acompanhar a execução dos estudos permitem a identificação e o registro do desempenho dos centros de pesquisa e estas informações poderão apoiar processos futuros de seleção de centros. No entanto, é importante que o centro também tenha ciência do seu desempenho.

Todo indicador deve ser baseado em métricas, ter prazo definido e estar em busca de uma meta. No entanto, nem sempre o valor da meta está explícito, sendo necessário avaliar diversos fatores, como complexidade do protocolo, as normas éticas e regulatórias vigentes e conhecer o desempenho de outros centros do mesmo estudo ou o desempenho global do estudo para se definir uma meta mais acurada para qualificar o desempenho do centro. Depois de definir a meta a ser alcançada, deve-se definir a tolerância do indicador, para que o gestor não deixe de agir em situações críticas.

A falta de conhecimento do desempenho do centro dificulta a melhoria dos processos em tempo adequado. Assim, é primordial que o centro de

pesquisa acompanhe seu desempenho e aproveite as reuniões promovidas pelo patrocinador e o contato com coordenadores e monitores do estudo para saber como estão os indicadores de desempenho em nível global. Dessa forma poderemos avaliar melhor o desempenho do centro e definir metas mais adequadas à complexidade do protocolo.

Diversas métricas e indicadores podem ser acompanhados no processo de pesquisa clínicas, mas deve-se ter cautela, pois o excesso de métricas e indicadores pode causar sobrecarga de trabalho e comprometer atividades básicas do centro. No entanto, a partir do conhecimento dos fatores que determinam a seleção de um centro de pesquisa, deve-se acompanhar métricas capazes de indicar se esses fatores estão sendo alcançados. Assim, as métricas e indicadores acompanhadas poderão influenciar a decisão de seleção do centro e serão úteis no processo de negociação orçamentária com patrocinadores e ORPC.

Então, abaixo algumas métricas que podem traduzir o desempenho do centro:

a) Fase de *feasibility*:

a.1) Tempo de resposta de questionário de *feasibility* (meta: ≤ 2 dias, pode indicar o interesse do pesquisador e o comprometimento da equipe).

b) *Start-up*:

b.1) Tempo desde a liberação do protocolo até a submissão e aprovação ética e/ou regulatória;

b.2) Tempo desde o lançamento do protocolo até a First Participant Randomization (FPR) e a Last Participant Randomisation (LPR);

c) Recrutamento:

c.1) Tempo da abertura do centro até a FPR;

c.2) Tempo da FPR até a LPR;

c.3) Taxa de falha de triagem;

c.4) Taxa de recrutamento mensal;

c.5) Recrutamento atual *versus* estimado.

d) Coleta de dados e qualidade de dados:

d.1) Tempo da visita atual até a inclusão de dados no formulário eletrônico de relato de caso (meta ≤ 3 dias);

d.2) Tempo de resposta de questionamentos (queries) de monitoria (meta ≤ 5 dias);

d.3) Tempo desde o início da coleta eletrônica de dados até a conclusão;

d.4) Número de faltas de valores por participante;

d.5) Número de consultas abertas por participante;

d.6) Número de visitas perdidas;

d.7) Número de *serious adverse event* (SAE; eventos adversos graves) relatados;

d.8) Tempo da ocorrência do SAE até o relatório inicial;

d.9) Tempo do relatório inicial do SAE até o relatório final.

e) Amostras armazenadas:

e.1) Número de amostras de plasma coletadas *versus* número de amostras exigidas no protocolo;

e.2) Número de amostras leucoplaquetárias coletadas *versus* número de amostras exigidas no protocolo;

e.3) Qualidade das amostras laboratoriais coletadas.

No entanto, reconhecendo a dificuldade enfrentada pelos centros para definir as métricas a serem acompanhadas inicialmente, sugere-se que os centros comecem pelas cinco métricas de desempenho descritas abaixo:

a) Métrica 1 – tempo de ciclo do recebimento da minuta de orçamento até o orçamento finalizado:

Essa métrica mede o tempo (em dias) entre a data em que o primeiro orçamento preliminar é recebido e a data em que o patrocinador envia a aprovação do orçamento.

Ela também pode ser dividida em dois subciclos de tempo, um atribuído ao centro de pesquisa e o outro ao patrocinador ou ORPC, o que permitiria uma avaliação mais clara e específica da responsabilidade do centro sobre o resultado desse ciclo de tempo.

Centros com tempos de ciclo curtos para essa métrica podem usar essas informações para demonstrar sua capacidade de resposta e profissionalismo para patrocinadores e ORPC.

Tempos de ciclo longos para essa métrica podem alertar o centro para investigar mais e identificar áreas onde a tramitação do processo está mais demorada. Esses dados podem ser usados para iniciar uma conversa com o patrocinador ou a ORPC sobre como encontrar maneiras de melhorar esse processo.

b) Métrica 2 – tempo de ciclo da submissão ao CEP até a aprovação:

Essa métrica mede o tempo (em dias) entre a data em que o pacote regulatório inicial é enviado ao CEP e a data em que o protocolo é aprovado.

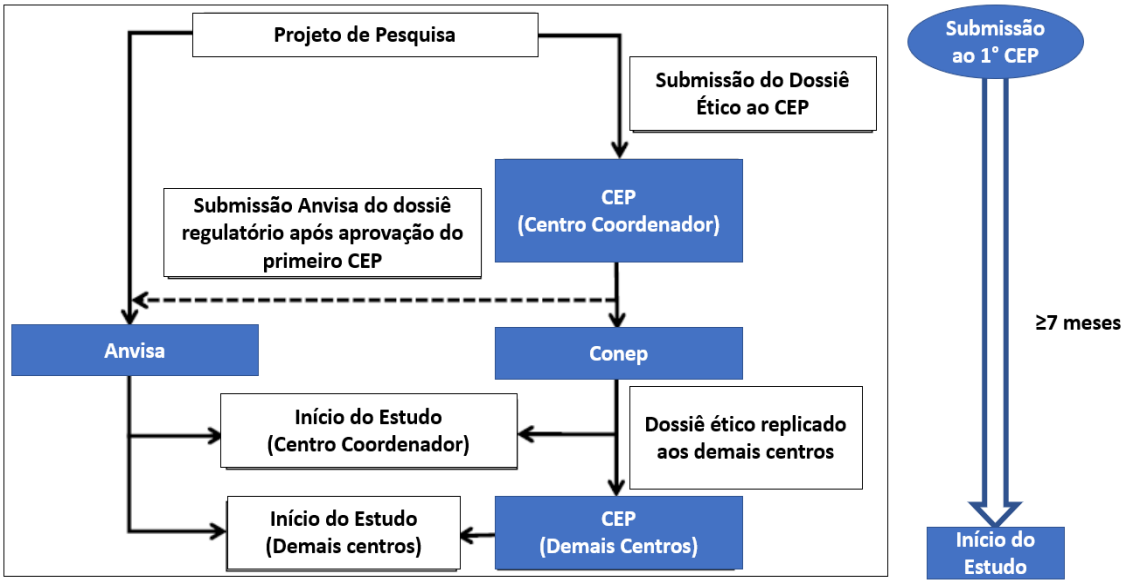
Ela pode ser dividida em subciclos de tempo para possibilitar a avaliação estratificada e identificar as responsabilidades individuais do CEP, do investigador principal ou do patrocinador/ORPC, que podem demorar para resolver as pendências.

No entanto, é comum que tempos de ciclo longos nesse indicador estejam relacionados ao fluxo de aprovação ética e regulatória do Brasil, que submete o protocolo a avalição ética e regulatória em até três ou quatro etapas, como pode ser visualizado na Figura 4.

A aprovação do CEP é um dos primeiros marcos no ciclo de vida de um ensaio clínico e a variabilidade entre os centros nesta etapa é grande. Se os resultados dessa métrica demonstrarem que usualmente os novos ensaios clínicos são aprovados em tempo hábil, o centro se tornará mais atrativo para patrocinadores e ORPC. O centro poderá usar um bom histórico desse indicador em materiais de apresentação do centro.

Por outro lado, a indicação de atrasos na aprovação ética alertará o centro para a necessidade de iniciar uma conversa com seu CEP sobre como encontrar maneiras de trabalhar em conjunto para melhorar o processo de aprovação.

FIGURA 4. Fluxo de aprovação de ensaios clínicos no Brasil



Legenda: CEP, Comitês de Ética em Pesquisa; CONEP, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa; ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Fonte: adaptado de Ramos (2015, p. 3).

c) Métrica 3 – tempo de ciclo do contrato totalmente executado até o início do recrutamento:

Essa métrica mede o tempo (em dias) entre a data em que todas as assinaturas – centro, interveniente, investigador principal e patrocinador – estão completas e a data em que os participantes podem ser inscritos.

O recrutamento de um participante é um desafio significativo em todos os ensaios clínicos. Se o desempenho do seu centro nessa métrica for bom, certifique-se de aproveitar isso ao negociar com patrocinadores e ORPC. Conseguir novos protocolos abertos para recrutamento mais rápido significa que seu centro tem mais tempo para inscrever pacientes. Os centros com histórico de bom desempenho nessa métrica serão selecionados primeiro para ensaios futuros. Assim como em outras métricas, tempos de ciclo longos aqui podem indicar que seu centro deve tentar identificar áreas em que o processo está sendo atrasado. Em seguida, acompanhe essa métrica ao longo do tempo para verificar se alguma alteração teve um impacto positivo.

d) Métrica 4 – volumétrica – número de protocolos ativos:

Essa métrica mede o número de protocolos que não estão em acompanhamento de longo prazo com um dos seguintes *status*: Aberto para Recrutamento, Fechado para Recrutamento ou Suspenso em um determinado mês.

Essa métrica é uma medida importante da capacidade operacional de um centro. Ela é fundamental para avaliar outras áreas de suas operações. Em combinação com outras medidas de desempenho, essa métrica é essencial para determinar as eficiências operacionais do centro.

Exemplos de métricas combinadas incluem o número de protocolos ativos por coordenador de estudo clínico ou a taxa de recrutamento por protocolo.

e) Métrica 5 – volumétrica – número de novos participantes recrutados:

Essa métrica é definida como o número de indivíduos recrutados durante um determinado mês.

Essa é uma medida importante da capacidade do seu centro de assegurar suas metas de recrutamento. Os centros com histórico de atingir com êxito as metas de recrutamento são selecionados primeiro para novos ensaios. Essa métrica em combinação com outras métricas, como falhas de

triagem e taxas esperadas de inscrição, também pode fornecer *feedback* importante sobre a adequação de um determinado ensaio à sua população de pacientes. A proporção de novos recrutamentos de participantes em relação ao número total de protocolos ativos é um indicador importante do sucesso do recrutamento de um centro.

Um exemplo de como essa métrica foi usada para implementar mudanças positivas é dado pelo Winship Cancer Institute da Emory University. A pesquisa mostrou que os estudos que recrutaram os primeiros pacientes lentamente são menos prováveis de serem concluídos com sucesso devido ao acréscimo geral inadequado. Motivado por esses dados, o Winship aprimorou suas políticas de fechamento, a fim de limitar o tempo e o desperdício em ensaios que provavelmente não seriam bem-sucedidos. As mudanças implementadas incluíram diretrizes mais rígidas relacionadas ao recrutamento, como a exigência de que os novos estudos atinjam pelo menos 25,0% de sua meta de recrutamento durante os primeiros seis meses. Depois de apenas um ano, o Winship conseguiu demonstrar mudanças positivas e mensuráveis no desempenho de seus ensaios.

REFERÊNCIAS

BERTHON-JONES, N. et al. Assessing site performance in the Altair study, a multinational clinical trial. *Trials*, London, v. 16, p. 138, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4412197/pdf/13063_2015_Article_653.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa n. 4, de 11 de maio de 2009. Dispõe sobre o Guia de Inspeção em Boas Práticas Clínicas. *Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 12 maio 2009. Não paginado. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/IN_04_2009_COMP.pdf/63ab6578-6b8e-4a15-bb49-74a5f09cd5de?version=1.0>. Acesso em: 6 jul. 2018.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 13 jun. 2013. Disponível em:

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html>. Acesso em: 6 jul. 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n. 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 da República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 3 mar. 2015. Não paginado. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6>. Acesso em: 6 jul. 2018.

ECCARD, R. et al. Globalization of clinical trials: Ethical and regulatory implications. *International Journal of Clinical Trials*, Gujarat, v. 3, n. 1, p. 1-8, 2016. Disponível em: <http://www.ijclinicaltrials.com/index.php/ijct/article/download/103/66>. Acesso em: 6 jul. 2018.

EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES. *Norma operacional de orientação dos contratos de patrocínio de estudo clínico*: Norma Operacional n. 1, de 29 de março de 2016. Brasília, DF, 2016. Disponível em: <http://www.ebserh.gov.br/documents/15796/1184741/NO_CPIT_29mar2016.pdf/0ff5d47c-e8c7-4da1-8acf-96abffbe791a>. Acesso em: 6 jul. 2018.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. *Integrated addendum to ICH E6(R1)*: Guideline for good clinical practice E6(R2). 4. ed. Geneva: ICH Secretariat, 2016. Disponível em: <https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. *International clinical trials registry plataform*: Glossary. Geneva, [2018?]. Não paginado. Disponível em: <http://www.who.int/ictrp/glossary/en/#TrialPhase>. Acesso em: 6 jul. 2018.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Boas práticas clínicas: documento das Américas. In: CONFERÊNCIA PAN-AMERICANA PARA HARMONIZAÇÃO DA REGULAMENTAÇÃO FARMACÊUTICA, 4., 2005, República Dominicana. *Anais*... Brasília, DF: Escritório Regional para as Américas da OMS, 2005. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/documento_das_americas.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

RAMOS, F. Identificação de pontos de melhoria no processo de submissão de estudos clínicos internacionais em uma indústria farmacêutica. In: CONGRESSO NACIONAL DE EXCELÊNCIA EM GESTÃO, 11., 2015, Rio de Janeiro. *Anais*... Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense, 2015. p. 1-12. Disponível em:

<http://www.inovarse.org/sites/default/files/T_15_023M.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

TRANSCELERATE BIOPHARMA. *Site profile form v. 3.2*. Conshohocken, PA, 2014. Disponível em: <http://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2016/07/TransCelerate-Site-Profile-Form.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2018.

VIRK, K. P. Addressing issues affecting clinical trials in Brazil. *Clinical Research and Regulatory Affairs*, New York, v. 27, n. 2, p. 52-59, 2010.

WRIGHT, B. Introduction to clinical trials. In: SHAMLEY, D.; WRIGHT, B. (Ed.). A *comprehensive and practical guide to clinical trials*. Cape Town: Elsevier, 2017. p. 1-10.

ANEXOS

Roteiro de inspeção em boas práticas clínicas – Instrução Normativa Anvisa n. 4, de 11 de maio de 2009

ANVISA

INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 4, DE 11/05/09
DOU 12/05/09

Dispõe sobre o Guia de Inspeção em Boas Práticas Clínicas.

O Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de Nomeação, de 4 de janeiro de 2008, do Presidente da República, e o inciso X do art. 13 do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e no § 2º do art. 55 do Regimento interno aprovado nos termos da Portaria 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, e

considerando as disposições contidas na Lei n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976, e no Decreto n.º 79.094, de 5 de janeiro de 1977, acerca do sistema de vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos;

considerando que o registro dos produtos de que trata a Lei n.º 6.360, de setembro de 1976, poderá ser objeto de regulamentação pela ANVISA visando a desburocratização e a agilidade nos procedimentos, nos termos do art. 41 da Lei n.º 9.782 de 1999;

considerando que as atividades da ANVISA devem ser juridicamente condicionadas pelos princípios da legalidade, celeridade, finalidade, razoabilidade, impessoalidade, imparcialidade, publicidade, moralidade e economia processual, nos termos do art. 29 do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, visando prioritariamente a proteção, promoção e acesso a saúde;

considerando as definições estabelecidas pela legislação vigente que dispõe sobre o cumprimento das Boas Práticas Clínicas;

considerando que a ANVISA poderá também, durante o transcurso de uma pesquisa clínica, solicitar mais informações aos responsáveis pela sua execução e/ou monitoramento, bem como realizar inspeções nos centros peticionados, verificando o grau de aderência à legislação brasileira vigente e às Boas Práticas Clínicas (Documento das Américas em Boas Práticas Clínicas);

considerando que dependendo do relatório de sua inspeção, da análise de eventos adversos relatados, ou informações que venham a se tornar disponíveis, a ANVISA poderá determinar a interrupção temporária da pesquisa, suspensão das atividades de pesquisa clínica do investigador envolvido na condução inadequada de um protocolo de pesquisa, ou mesmo o cancelamento definitivo de uma pesquisa clínica no centro em questão ou em todos os centros no Brasil. Com base em tais dados, a ANVISA também poderá notificar outros órgãos pertinentes (como o Conselho Federal de Medicina e Conselho Nacional de Saúde) e manter uma lista de centros não recomendados, resolve:

Art. 1º Instituir um guia de inspeção para verificar o cumprimento das Boas Práticas Clínicas nas pesquisas clínicas com medicamentos e produtos para saúde, a fim de garantir a qualidade dos resultados de eficácia e segurança obtidos, bem como assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade cientifica, aos sujeitos de pesquisa e ao Estado, conforme Anexo I.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO I

GUIA DE INSPEÇÃO EM BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS

O presente guia tem como objetivo harmonizar e orientar os procedimentos para inspeção em boas práticas clínicas, a fim de promover ação regulatória em vigilância sanitária, assegurar um padrão unificado e a segurança de todas as partes envolvidas.

São incorporados aqui, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, os quatro referenciais básicos da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça.

Considerando que as Boas Práticas Clínicas (BPC) constituem um padrão de qualidade cientifica e ética internacional para o desenho, a condução, o registro e o relato de estudos clínicos, envolvendo a participação de seres humanos e de acordo com os princípios que têm sua origem no código de Nuremberg (1947), na Declaração de Helsinki (1948), de Tokyo (1975), de Veneza (1983) e de Hong Kong (1989), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) lança este guia para orientar as inspeções em Boas Práticas Clínicas, fundamentado no Documento das Américas, do qual o Brasil é signatário, na Conferência Internacional de Harmonização (ICH) e na Resolução RDC nº 39, de 01 de agosto de 2008, Anexo I, Art. 8º, parágrafo 2º que determina a realização de inspeções nos centros de pesquisa a fim de verificar o grau de aderência à legislação brasileira vigente e às Boas Práticas Clínicas.

1. INSPEÇÃO

1.1 A inspeção em Boas Práticas Clínicas será realizada por Especialistas em Regulação de Vigilância Sanitária devidamente identificados.

1.2 Caso seja uma inspeção de rotina o centro será informado com 15 dias de antecedência. Em caso de denúncia ou suspeita de irregularidades a mesma ocorrerá sem aviso prévio.

1.3 Tanto o patrocinador e/ou ORPC responsável pelo estudo perante a ANVISA, como o IP do centro a ser inspecionado, serão comunicados sobre a inspeção por meio de Ofício de Notificação de Inspeção em BPC, enviado pela ANVISA via fax ou correio eletrônico.

1.4 O processo de inspeção será composto pelas seguintes etapas:

- Comunicação da inspeção ao patrocinador/ORPC e IP,
- Reunião de Abertura,
- Entrevista com a equipe do estudo,
- Visita às Instalações,
- Análise Documental,
- Reunião de Fechamento.

1.5 O investigador principal e representante do patrocinador deverão estar presentes nas reuniões de abertura e fechamento e um membro da equipe deverá estar disponível durante todo o período da inspeção. Além disso, a presença de quaisquer membros da equipe poderá ser solicitada caso haja necessidade.

1.6 Para fins de inspeção serão observados os itens descritos no Roteiro de Inspeção em BPC.

1.7 A inspeção deverá ocorrer em um período máximo de 5 dias úteis. Excepcionalmente este período poderá ser alterado. O período será informado no ofício de notificação supracitado.

1.8 Após a inspeção a equipe de inspetores elaborará o Relatório de Inspeção que deverá ser enviado ao IP e ao Patrocinador/ORPC do estudo via fax ou correio eletrônico.

1.9 O relatório supracitado listará e enquadrará as observações encontradas de acordo com a classificação (críticas, maiores, menores ou informativas) previamente estabelecida no roteiro de inspeção em BPC.

1.10 Após o recebimento do relatório, o Patrocinador/ORPC terá 30 dias para manifestação.

Esse período poderá ser prorrogado por mais 30 dias, a pedido da empresa e a critério da ANVISA.

1.11 Após a manifestação do Patrocinador ou decorrência do prazo previamente estipulado, a ANVISA emitirá o Parecer Final da Inspeção, o qual será encaminhado via fax ou correio eletrônico para o patrocinador/ORPC e IP.

1.12 Dependendo do relatório da inspeção e da manifestação do patrocinador, a ANVISA poderá declarar no Parecer Final da Inspeção que o estudo está ou não sendo conduzido de acordo com as Boas Práticas Clínicas.

1.13 Em casos de não conformidade, a Agência poderá determinar a interrupção temporária pesquisa, suspensão das atividades de pesquisa clínica do investigador envolvido na condução inadequada de um protocolo de pesquisa, ou mesmo o cancelamento definitivo de uma pesquisa clínica centro em questão ou em todos os centros no Brasil.

2. CLASSIFICAÇÃO DOS ITENS DO ROTEIRO DE INSPEÇÃO

2.1 As observações do roteiro de inspeção são classificados como:

- Críticas
- Maiores
- Menores
- Informativas

2.2 As definições e a simbologia correspondente são:

2.2.1 Observações Críticas "C": Observações relacionadas diretamente à segurança do sujeito, podendo resultar em óbito, risco de morte ou condições inseguras. Em relação aos dados do estudo, podem comprometer sua validade (estudos conduzidos sem autorização, adulterações, ausência de informações, falsificações, dentre outros).

2.2.2 Observações Maiores "M": Observações que podem resultar em risco à saúde do sujeito de pesquisa ou invalidação dos dados.

2.2.3 Observações Menores "Me": Observações que não se enquadram em críticas ou maiores, porém indicam deficiência e/ou desvio. Devem ser citadas para implementação de melhorias na condução de estudos.

2.2.4 Observações Informativas "INF": observações descritivas e/ou complementares.

2.2.5 "NC/NA" significa que o item não foi checado ou não é aplicável.

ROTEIRO DE INSPEÇÃO EM BPC

INFORMAÇÕES GERAIS

Nome dos Inspetores	1. 2.
Data da Inspeção	
Motivo da Inspeção	
Data da última inspeção (se aplicável)	
Motivo da última inspeção (se aplicável)	
Patrocinador	
Patrocinador representado pela ORPC	( ) sim ( ) não ORPC:
Nome e endereço do centro inspecionado	
Alvará sanitário do centro	( ) sim ( ) não
Centro vinculado ao SUS	( ) sim ( ) não
Número de estudos conduzidos no centro	
Investigador Principal	
Co-investigador	
Título do estudo	
Protocolo	
Fase do estudo	( ) Fase I ( ) Fase II ( ) Fase III ( ) Fase IV
Estágio do estudo	( ) O estudo ainda não foi iniciado ( ) O estudo está em andamento ( ) O estudo já foi finalizado
Data e versão do Protocolo aprovado pela ANVISA	
Data e versão da última Emenda submetida à ANVISA (se aplicável)	
Data e versão do Protocolo aprovado pelo CEP e CONEP (se aplicável)	
Data e versão da última Emenda aprovada pelo CEP e CONEP (se aplicável)	
Data e versão do TCLE aprovado pelo CEP e CONEP (se aplicável)	
Data e versão da última emenda do TCLE aprovado pelo CEP e CONEP (se aplicável)	
Data do recrutamento do primeiro sujeito de pesquisa no centro	
Número de sujeitos de pesquisa recrutados no centro	
Número de sujeitos de pesquisa que completaram o estudo no centro	
Número de sujeitos de pesquisa que saíram do estudo no centro	
Freqüência do investigador principal no centro de pesquisa no decorrer do estudo	
Número de estudos em que o investigador principal está envolvido no momento	
Presença do Investigador Principal na reunião de abertura e de fechamento	( ) sim ( ) não

As observações são classificadas em observações críticas, maiores e menores.

Uma resposta "C" significa uma observação "crítica". A observação crítica que não for atendida leva a conclusão de que o estudo não apresenta um nível de cumprimento satisfatório de acordo com as BPC/BPL.

Uma resposta "M" significa uma observação "maior". As observações maiores que não forem atendidas serão avaliadas e poderão levar a conclusão de que o estudo não apresenta um nível de cumprimento satisfatório de acordo com as BPC/BPL.

Uma resposta "Me" significa uma observação "menor" que tem que ser tratada a fim de manter a confiança no trabalho da organização.

Cada vez que a coluna "NÃO" é assinalada, o correspondente desvio deverá aparecer no relatório de inspeção.

INF Considera-se como item informativo aquele que expressa uma informação descritiva e/ou complementar.

NC/NA significa que o item não foi checado ou não é aplicável.

Definições:

Observações Críticas: Observações relacionadas diretamente à segurança do sujeito, podendo resultar em óbito, risco de morte ou condições inseguras. Em relação aos dados do estudo, podem comprometer sua validade (estudos conduzidos sem autorização, adulterações, ausência de informações, falsificações, dentre outros).

Observações Maiores: Observações que podem resultar em risco à saúde do sujeito de pesquisa ou invalidação dos dados.

Observações Menores: Observações que não se enquadram em críticas ou maiores, porém indicam deficiência e/ou desvio. Devem ser citadas para implementação de melhorias na condução de estudos.

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS
ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária;
BPC: Boas Práticas Clínicas;
CEP: Comitê de Ética em Pesquisa;
CONEP: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa;
CRF: Ficha Clínica;
CV: Curriculum Vitae;
ERVS: Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária;
ICH: International Conference on Harmonization;
INMETRO: Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial;
IP: Investigador Principal;
ORPC: Organização representativa de pesquisa clínica;
PI: Produto Investigacional;
POP: Procedimento Operacional Padrão;
REBLAS: Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde;
RSS: Resíduos de Serviço de Saúde;
TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

A. Instalações (áreas críticas)	Classificação	SIM	NÃO	NC/NA
A.1 – Recepção				
A.1.1 A limpeza e conforto da área estão adequados para atendimento dos sujeitos de pesquisa?	Me			
A.1.2 O acesso à recepção é adequado para o tipo de população do estudo (bebês, cadeirantes)?	Me			
A.1.3 Existe um (a) recepcionista treinado (a) para ter o primeiro contato com os potenciais sujeitos de pesquisa?	Me			
A.1.4 É o (a) recepcionista que alimenta o banco de dados com as informações básicas do sujeito de pesquisa?	INF			
A.1.4.1 Em caso afirmativo, existe comprovação de que o (a) recepcionista recebeu treinamento para esta atividade?	Me			
A.2 – Consultórios				
A.2.1 Existem consultórios que resguardem a confidencialidade e privacidade para avaliação dos sujeitos de pesquisa?	INF			
A.2.2 O tamanho dos consultórios onde o IP avalia os sujeitos de pesquisa durante as visitas é adequado?	Me			
A.2.3 A iluminação, ventilação e limpeza dos consultórios são apropriados para a realização do estudo?	Me			
A.2.4 Existem armários com tranca para os documentos confidenciais (acesso controlado)?	M			
A.2.5 Existem equipamentos específicos para o estudo disponíveis nos consultórios?	INF			
A.2.5.1 Se não, o tamanho e o acesso à área onde os procedimentos são realizados é adequado?	Me			
A.2.6 O IP recruta, gerencia e conduz as visitas?	M			
A.2.6.1 Em caso negativo, existe um membro da equipe delegado e treinado para desempenhar as atividades supracitadas?	M			
A.2.7 O IP ou membro da equipe delegado planeja e organiza as visitas de acordo com a programação do protocolo?	M			
A.3 - Ala de internação e sala de procedimento (coleta de amostra e administração do PI) quando aplicável.	**Classificação**	**SIM**	**NÃO**	**NC/NA**
A.3.1 A área é exclusiva aos sujeitos de pesquisa durante os períodos de internação?	INF			
A.3.2 A iluminação, ventilação e limpeza da ala de internação são apropriados?	Me			
A.3.3 Existe um enfermeiro ou um membro da equipe designado e treinado para administrar a medicação do estudo?	M			
A.3.4 Dispõem de médico de plantão no local de estudo durante todo o período de internação?	C			
A.3.5 A unidade clínica dispõe de UTI?	INF			
A.3.6 O sistema de UTI faz parte da unidade clínica?	C			
A.3.6.1 Em caso negativo, existe uma UTI móvel e contrato com hospital que possua UTI disponível no local de internação no período de maior risco de ocorrência de eventos adversos graves?	C			
A.3.7 Os equipamentos/instrumentos utilizados estão em boas condições e são calibrados / certificados/qualificados. de acordo com manual e POPs?	M			
A.3.8 Existe nobreak e gerador de energia elétrica para equipamentos para em e rg ê n c i a ?	C			

A.3.9 Existem POP's de como utilizar os equipamentos disponíveis?	M			
A.3.10 A área de coleta de amostra de fluidos corporais é mantida de acordo com os procedimentos de controle de infecção?	M			
A.3.11 Existe tratamento de resíduos de acordo com os requerimentos regulatórios vigentes?	M			
A.3.12 O carrinho de emergência está disponível na sala de procedimento?	C			
A.3.12.1 O carrinho de emergência está lacrado?	C			
A.3.12.2 O carrinho de emergência é freqüentemente checado e a documentação comprobatória de tal atividade está disponível?	C			
A.3.12.3 O prazo de validade das medicações é devidamente checado e controlado?	C			
A.3.12.4 Existe oxigênio e acessórios disponíveis, checado e documentação comprobatória de tal atividade está disponível?	C			
A.3.13 O IP e co-investigadores são treinados para procedimentos de emergência?	M			
A.3.14 A equipe clínica é treinada para ressuscitação cardiopulmonar?	M			
A.4 - Farmácia				
A.4.1 O acesso à farmácia é controlado?	M			
A.4.2 Os medicamentos do estudo são armazenados em local apropriado e com controle de tem peratura, em conformidade com o protocolo?	M			
A.4.3 Existe um farmacêutico ou um membro da equipe designado e treinado para receber, armazenar e dispensar a medicação do estudo?	M			
A.4.4 O preparo do PI é feito de acordo com o protocolo?	C			
A.4.5 Existe planilha de controle de temperatura para área de armazenamento (ambiente, geladeira	M			
e/ou freezer, se aplicável) do PI?				
A.4.6 O PI e as demais medicações e/ou produtos para saúde encontram-se dentro do prazo de validade?	C			
A.4.7 Existe um POP disponível na farmácia sobre como lidar com a falha de eletricidade/temperatura na área de armazenamento do PI?	M			
A.4.7.1 Existe *nobreak* na área de armazenamento do PI?	M			
A.4.8 Existem PIs de outros estudos armazenados na farmácia?	INF			
A.4.8.1 Em caso afirmativo, tais PIs encontram-se em armários trancados e devidamente identificados?	M			
A.4.9 Os equipamentos usados na farmácia são calibrados e todos os procedimentos são validados de acordo com manuais e POPs?	M			
A.4.10 Existe registro da calibração periódica dos equipamentos?	M			
A.5 - Laboratório Clínico				
A.5.1 O laboratório clínico está localizado no centro de pesquisa?	INF			
A.5.1.1 Em caso negativo, os procedimentos de manuseio e transporte das amostras são ade quados (de acordo com POP e protocolo) e devidamente documentados? (se o laboratório clínico estiver perto providenciar uma inspeção)	M			
A.5.2 As amostras coletadas são processadas no seu local de origem?	INF			
A.5.3 Existe planilha de controle de temperatura do ambiente, geladeira, freezer e/ou banho-maria, quando aplicável?	M			
A.5.4 Os equipamentos usados no laboratório são calibrados e todos os procedimentos são validados de acordo com manuais e POPs?	M			

A.5.5 Existe registro da calibração periódica dos equipamentos?	M			
A.5.6 O laboratório participa de algum teste de proficiência externa?	INF			
A.6 - Gerenciamento de Resíduos	**Classificação**	**SIM**	**NÃO**	**NC/NA**
A.6.1 Os RSS foram gerenciados adequadamente (segregação, acondicionamento, identificação, tratamento, transporte e disposição final)?	M			
A.6.2 Existem contêineres separados e identificados para os diferentes tipos de resíduos?	M			
A.6.3 Existe um coletor/incinerador apropriado (s) para agulhas disponível no local do procedimento clínico?	M			
A.6.4 Existe um contrato com a empresa que coleta e gerencia os resíduos?	M			
A.7 - Arquivo				
A.7.1 A documentação é arquivada apropriadamente?	M			
A.7.2 O acesso ao arquivo é controlado?	M			
A.7.3 Existe uma pessoa designada para controlar o manuseio dos documentos e relatórios arquivados?	M			
A.7.4 Existe um acordo entre o patrocinador/ORPC e o centro para arquivamento da documentação?	M			
A.7.5 A área de estoque/armazenamento do arquivo é a prova de incêndio, enchente e pragas?	C			
B. Sistema de Garantia da Qualidade	**Classificação**	**SIM**	**NÃO**	**NC/NA**
B.1 O centro possui organograma? (solicitar uma cópia)	Me			
B.2 A formação acadêmica e função da equipe da pesquisa estão de acordo com a listagem submetida à ANVISA?	M			
B.3 Existe um gerente da garantia da qualidade?	INF			
B.4 Existe manual da qualidade?	INF			
B.5 Existem POPs para todos os procedimentos críticos[(a)]?	M			
B.6 Os POPs utilizados no centro estão disponíveis, acessíveis e atualizados?	M			
B.7 Existe uma auto-avaliação interna do sistema de garantia de qualidade?	Me			
B.8 Os registros de treinamento da equipe estão disponíveis?	M			
B.9 Os POPs substituídos estão disponíveis em arquivo histórico?	Me			
B.10 Os POPs são revisados periodicamente?	Me			
B.11 O contrato de delegação de responsabilidade (devidamente identificado e listado) entre o patrocinador/ORPC e investigador principal está disponível?	M			
B.12 Existe evidência de que patrocinador monitora o estudo?	M			
B.13 O planejamento de monitoria foi seguido?	M			
B.14 A visita de monitoria é registrada e datada?	M			
B.15 Os eventos adversos e eventos adversos graves foram notificados de acordo com o POP e requisitos regulatórios?	M			

C. DOCUMENTAÇÃO

Documentos essenciais são aqueles que individualmente e coletivamente permitem a avaliação da condução do ensaio e a qualidade dos dados produzidos. Esses documentos servem para demonstrar que o investigador, patrocinador e monitor estão conduzindo o estudo em conformidade com o padrão das BPCs e todos os requisitos regulatórios aplicáveis.

Cheque a disponibilidade dos seguintes documentos:

C.1. ANTES da condução do Estudo
Durante essa fase, os seguintes documentos devem ser gerados, devendo ser arquivados antes do início formal do estudo

C.1.1 Documentos gerais	**Classificação**	**SIM**	**NÃO**	**NC/NA**
C.1.1.1 Existe Aprovação Regulatória para o estudo?	C			
C.1.1.2. Existe aprovação do CEP/CONEP (identificando claramente a versão do protocolo e TCLE aprovados)?	C			
C.1.1.3 O Comitê de Ética em Pesquisa é registrado na CONEP?	C			
C.1.1.4 O centro foi citado (autorizado) no parecer CONEP (se aplicável)?	C			
C.1.1.5 A versão final da Brochura do Investigador está disponível?	M			
C.1.1.6 Existe TCLE e POPs para aplicação disponíveis?	C			
C.1.1.7 Existe um CRF específico para o protocolo?	M			
C.1.1.8 Os aspectos financeiros da Pesquisa Clínica estão pré-definidos em um acordo entre o patrocinador e investigador?	Me			
C.1.1.9 Existe documento comprobatório que assegure a indenização para os sujeitos de pesquisa que sofrem algum dano relacionado ao estudo?	C			
C.1.1.10 Os contratos assinados entre as partes envolvidas, como por exemplo, patrocinador/centro, patrocinador/ORPC, investigador/patrocinador, estão disponíveis?	M			
C.1.1.11 Existe contrato entre UTI móvel ou atendimento de emergência com outro hospital (se aplicável)?	C			
C.1.1.12 Existe contrato entre o patrocinador e laboratório (se aplicável)?	M			
C.1.1.13 Os POPs de verificação dos documentos fonte e do CRF estão disponíveis?	C			
C.1.1.14 Os documentos de transferência de responsabilidades entre membros da equipe estão disponíveis?	M			
C.1.1.15 Existe lista de membros do CEP e suas ocupações profissionais?	M			
C.1.1.16 Existe carta de isenção de votação dos membros do CEP que estiverem	M			
diretamente envolvidos com a pesquisa clínica?				
C.1.1.17 Os CV`s de Investigadores e equipe do estudo assinados e datados estão disponíveis?	M			
C.1.1.18 A Comprovação de treinamento em BPC`s para toda a equipe do estudo está disponível?	M			

C.1.1.19 Existe comitê de monitoramento de dados de segurança (Nacional ou Internacional)?	INF			
C.1.1.20 Os formulários de eventos adversos graves e POP`s contendo o procedimento e prazos para relato estão disponíveis?	M			
C.1.1.21 A carta original de compromisso do investigador está disponível?	M			
C.1.2 Procedimentos Operacionais Padrões (POP`s)	**Classificação**	**SIM**	**NÃO**	**NC/NA**
C.1.2.1 As listas de treinamento da equipe nos POP`s pertinentes estão disponíveis?	M			
C.1.2.2 Houve treinamento da equipe referente ao protocolo do estudo?	C			
C.1.2.3 Houve treinamento dos membros da equipe para os procedimentos es pecíficos do protocolo do estudo que cada um irá desempenhar?	C			
C.1.2.4 Foi identificado a intervenção de profissionais não treinados no estudo?	C			
C.1.2.5 O profissional responsável em preencher os CRF's foi treinado para tal atividade?	M			
C.1.2.6 Existe POP para a solicitação do Consentimento Informado?	M			
C.1.3 Laboratório	**Classificação**	**SIM**	**NÃO**	**NC/NA**
C.1.3.1 Os valores normais / variações para procedimentos e/ou exames médicos, laboratoriais e técnicos incluídos no protocolo estão disponíveis?	C			
C.1.3.2 Existem:	M			
. Habilitação (REBLAS), ou				
. Credenciamento (INMETRO), ou				
. Controle de Qualidade estabelecido e / ou avaliação externa de qualidade(acreditação), ou Outras validações (se aplicável) para procedimentos / Exames Médicos / Laboratoriais / Técnicos?				
C.1.4 Produto Investigacional (PI)	**Classificação**	**SIM**	**NÃO**	**NC/NA**
C.1.4.1 O rótulo do PI está de acordo com as BPF e requerimentos regulatórios aplicáveis?	M			
C.1.4.2 No rótulo do PI há identificação de que o produto será utilizado somente para a Pesquisa Clínica?	M			
C.1.4.2 Todos os dados do PI estão disponíveis no rótulo (data de validade, condições de armazenamento, número do lote)?	M			
C.1.4.3 Existem relatórios de contabilidade do PI, como por exemplo, quantidades solicitadas e recebidas?	M			
C.1.4.4 Os certificados de análises do PI (estabilidade, número de lote, data de validade) estão disponíveis?	M			
C.1.4.5 Há comprovação de que as condições preconizadas no protocolo são mantidas durante o transporte e armazenamento do PI?	C			
C.1.4.6 Existe garantia de cegamento do estudo (se aplicável)?				
C.1.4.7 Os POP`s/Instruções para manuseio do PI e materiais	M			

relacionados estão disponíveis?				

C.2. DURANTE a condução do Estudo
Os seguintes documentos devem ser adicionados ao arquivo de dados supracitados durante a condução da Pesquisa Clínica.

C.2.1 Documentos gerais	**Classificação**	**SIM**	**NÃO**	**NC/NA**
C.2.1.1 As atualizações da Brochura do Investigador estão disponíveis (se aplicável)?	M			
C.2.1.2 Existe aprovação das emendas para protocolo e TCLE pelo CEP (se aplicável)?	C			
C.2.1.3 As instâncias regulatória e ética foram informadas de qualquer novo inves tigador e seu CV?	M			
C.2.1.4 A revisão de valores normais / variações para procedimentos e/ou exames	C			
médicos, laboratoriais e técnicos incluídos no protocolo estão disponíveis (se apli cável)?				
C.2.1.5 Existem atualizações para:	M			
. Habilitação (REBLAS), ou				
. Credenciamento (INMETRO), ou . Controle de Qualidade estabelecido e / ou avaliação externa de qualidade (acre ditação), ou . Outras validações (se aplicável) para procedimentos / Exames Médicos / Laboratoriais / Técnicos?				
C.2.1.6 As comunicações decorrentes das visitas de monitoria: cartas, minutas de reunião, agendas, notificações de chamadas telefônicas estão disponíveis?	M			
C.2.1.7 Os documentos fonte (prontuários, Raio-X, exames sorológicos) estão disponíveis?	C			
C.2.1.8 Os CRF`s são datados e assinados?	M			
C.2.1.9 As alterações / correções nos CRF's foram realizadas de acordo com as BPC's (datadas, rubricadas e sem mascarar os registros originais)?	C			
C.2.1.10 Os dados dos documentos fonte foram devidamente repassados para os CRFs? (comparar datas e resultados)	C			
C.2.1.11 Os dados pessoais dos sujeitos de pesquisa são manuseados dentro do sigilo médico?	M			
C.2.1.12 Todos os eventos adversos foram relatados para o patrocinador (se aplicável)?	C			
C.2.1.13 Os eventos adversos graves foram notificados para o patrocinador dentro do prazo de 24 horas?	C			
C.2.1.14 Os eventos adversos graves foram notificados para ANVISA e CEP`s (se aplicável)?	C			
C.2.1.15 Os relatórios parciais do estudo foram enviados para ANVISA, CEP`s?	M			

C.2.1.16 A lista de recrutamento de sujeitos está disponível?	M			
C.2.1.17 Os pacientes são recrutados de acordo com os critérios de inclusão/exclusão pré-estabelecidos?	C			
C.2.1.18 Existe registro de como foi feita a randomização?	Me			
C.2.1.19 A lista com o código de identificação do sujeito da pesquisa está disponível?	M			
C.2.1.20 A lista de sujeitos incluídos está disponível?	C			
C.2.1.21 Existe uma lista, assinada, das pessoas da equipe do estudo que tiveram funções delegadas pelo investigador principal?	C			
C.2.1.22 Existe uma lista de assinaturas e rubricas de todas as pessoas autorizadas a fazerem registros e/ou correções nos CRF's?	C			
C.2.1.23 Existe registro de retenção de amostras líquidos/tecidos corpóreos, se aplicável (relatórios, condições de armazenamento)?	Me			
C.2.1.24 Todos os desvios de protocolo, como por exemplo, relacionados a critérios de inclusão e exclusão, foram relatados?	C			
C.2.2 Produto Investigacional (PI)	**Classificação**	**SIM**	**NÃO**	**NC/NA**
C.2.2.1 A documentação de alteração de qualquer novo lote incluindo Certificado de Análise em laboratório - habilitado (REBLAS), ou - credenciado (INMETRO), ou - que possua controle de qualidade estabelecido e / ou avaliação externa de qualidade (acreditação), ou - outras validações (se aplicável) está disponível (se aplicável)?	M			
C.2.2.2 Em caso de quebra do cegamento do estudo o procedimento foi realizado de acordo com o que foi descrito no protocolo (se aplicável)?	C			
C.2.2.3 A randomização foi realizada de acordo com as instruções do patrocinador (se aplicável)?	C			
C.2.2.4 Existe relatório de contabilidade da dispensação do PI?				
C.2.3 Termo de Consentimento Livre Esclarecido	**Classificação**	**SIM**	**NÃO**	**NC/NA**
C.2.3.1 A versão do TCLE utilizada corresponde à última aprovada pelo CEP?	C			
C.2.3.3 Foi entregue uma cópia assinada do TCLE aos sujeitos de pesquisa?	C			
C.2.3.4 Os sujeitos de pesquisa assinaram o TCLE antes de qualquer procedimento da Pesquisa Clínica?	C			

C.3. APÓS a condução ou o encerramento do Estudo
Após a conclusão ou o encerramento do estudo, todos os documentos identificados nas seções C.1 e C.2 devem estar disponíveis junto dos seguintes documentos:

C.3.1 Documentos gerais	**Classificação**	**SIM**	**NÃO**	**NC/NA**
C.3.1.1 Existem relatórios de contabilidade do PI no centro?	M			
C.3.1.2 Existe documentação de destruição/devolução do PI?	M			
C.3.1.3 Existe lista completa dos códigos de identificação do sujeito de pesquisa?	M			

C.3.1.4 Os motivos de desistência dos sujeitos de pesquisa são documentados (se aplicável)?	Me			
C.3.1.5 Existe certificado de auditoria, se aplicável?	INF			
C.3.1.6 Existe relatório final de monitoria da conclusão do estudo?	C			
C.3.1.7 O relatório final do estudo foi enviado para CEP e ANVISA?	M			
C.3.1.8 Existe documentação referente à quebra de cegamento que tenham ocorrido durante o estudo?	C			
C.3.1.9 Existe acompanhamento de pacientes com eventos adversos relatados pelo investigador de acordo com o protocolo?	C			

IN (a) POPs para procedimentos críticos:

- Treinamento e reciclagem da equipe do estudo.
- Recrutamento e seleção de sujeitos de pesquisa;
- Aplicação de TCLE;
- Preenchimento de CRF;
- Correção de dados nos CRFs;
- Verificação de documentos fonte e do CRF;
- Metodologias validadas utilizadas;
- Utilização e calibração dos equipamentos/instrumentos;
- Administração, preparação e transporte do PI;
- Recebimento, controle e contabilização do PI;
- Destruição/devolução do PI;
- Falha de eletricidade na área de armazenamento do PI;
- Coleta, transporte, preparação, identificação e análise de amostras laboratoriais;
- Descarte de materiais biológicos e não-biológicos;
- Quebra de cegamento do estudo;
- Notificação de eventos adversos e eventos adversos graves;
- Elaboração e manutenção dos arquivos;

Além dos POPs supracitados, outros poderão ser solicitados.

Fonte: Brasil (2009).

Norma Operacional de Orientação dos Contratos de Patrocínio de Estudo Clínico

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

NORMA OPERACIONAL DE ORIENTAÇÃO DOS CONTRATOS DE PATROCÍNIO DE ESTUDO CLÍNICO

PRESIDÊNCIA

NORMA OPERACIONAL Nº 1, DE 29 DE MARÇO DE 2016

O Presidente da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares - Ebserh, no uso das atribuições que lhe confere o art. 32, inciso V, do Regimento Interno aprovado pela 30ª Reunião do Conselho de Administração, realizada no dia 26 de novembro de 2014, e tendo em vista o disposto na Lei 12.550, de 15 de dezembro de 2011, e

Considerando que a Ebserh tem, entre outras atribuições, promover o aperfeiçoamento do ensino e da produção de conhecimento em pesquisas básicas, clínicas, tecnológicas ou aplicadas nos hospitais universitários federais;

Considerando a Portaria Interministerial nº 09, de 13 de agosto de 2014, que institui o Programa Ebserh de Pesquisas Clínicas Estratégicas para o SUS (EpecSUS) no âmbito da Ebserh;

Considerando que o Modelo de Gestão em Pesquisas Clínicas a ser implementado no âmbito do EpecSUS deve promover a institucionalização, a efetividade e a transparência no processo de aprovação, desenvolvimento, execução orçamentária e monitoramento dos estudos clínicos, em consonância com as Boas Práticas Clínicas; e

Considerando a necessidade do tratamento isonômico dos aspectos contratuais genéricos, preservando-se suas especificidades de forma a promover a harmonização das cláusulas nos diferentes contratos e agilização do processo, resolve:

Art. 1º Editar a presente Norma Operacional, que tem por objetivo apoiar o Setor Jurídico dos Hospitais Universitários Federais (HUFs), filiais da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (Ebserh), na análise de contratos de patrocínio para o desenvolvimento de estudos clínicos, por meio da disponibilização de orientações sobre os principais quesitos a serem observados.

Art. 2º Para compreensão e aplicação da presente Norma, ficam os termos abaixo conceituados:

I – Estudos clínicos: são pesquisas realizadas em seres humanos para avaliar o efeito das exposições ou intervenções sobre resultados biomédicos ou relacionados à saúde. São classificados em estudos de intervenção ou ensaios clínicos, observacionais e acesso expandido;

II – EpecSUS: Programa Ebserh de Pesquisas Clínicas Estratégicas para o SUS que tem como objetivo geral contribuir com o desenvolvimento científico e tecnológico e formação profissional em saúde, em consonância com as políticas de Educação, de Saúde e de Ciência,

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

Tecnologia e Inovação. Como objetivos específicos propõe-se a: i) implementar um modelo de gestão de pesquisas clínicas para HUFs que assegure sua institucionalização e a efetividade e transparência no processo de aprovação, desenvolvimento, execução orçamentária e monitoramento dos estudos, em consonância com as Boas Práticas Clínicas, e ii) estimular, no âmbito dos HUFs, a realização de pesquisas clínicas em insumos estratégicos para o SUS;

III. Contrato: instrumento que sela o acordo entre as diferentes partes envolvidas no desenvolvimento do estudo, a saber: o patrocinador (contratante), o HUF e pesquisadores (contratados), e o interveniente administrativo, que faz a gestão dos recursos financeiros provenientes do patrocinador;

IV. Aprovação ética do projeto de pesquisa: tem por objetivo assegurar a autonomia e o respeito aos participantes das pesquisas e se fundamentam em diretrizes éticas internacionais de proteção dos participantes de pesquisa, como a Declaração de Helsinque e as Boas Práticas Clínicas que emanam da Conferência Internacional de Harmonização. É regulada pela Resolução nº 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, que estabelece, entre outros, que todos os projetos de pesquisa envolvendo seres humanos em saúde devem ser aprovados por um Comitê de Ética e Pesquisas (CEP);

V- Aprovação sanitária: tem por objetivo assegurar que os insumos a serem testados sejam seguros para uso em humanos. O processo de aprovação é regulado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por meio das Resoluções nº 09 e 10, de 20 de fevereiro de 2015;

VI – Instituição de Pesquisa: HUF designado como campo de prática para realização do estudo clínico e que tem o papel de apoiar a condução desse estudo;

VII – Investigador principal: pesquisador(a) com vínculo formal com a INSTITUIÇÃO DE PESQUISA ou com a INSTITUIÇÃO FEDERAL DE ENSINO SUPERIOR (IFES) que possua habilitação, conhecimento e formação profissional necessários ao desenvolvimento do ESTUDO CLÍNICO;

VIII – Interveniente Administrativa: instituição constituída nos termos do Código Civil Brasileiro (Lei nº 10.406, de 10 de janeiro de 2002) e devidamente credenciada nos termos da Lei nº Lei no 8.958, de 20 de dezembro de 1994, como fundação de apoio ao HUF;

IX – Patrocinador: pessoa jurídica de direito privado que realiza atividades de pesquisa, desenvolvimento tecnológico, produção e comercialização de insumos para saúde e apoia a pesquisa, mediante ações de financiamento; e

X – Participantes do estudo clínico: indivíduo que, de forma esclarecida e voluntária, ou sob o esclarecimento e autorização de seu(s) responsável(eis) legal(is), aceita ser pesquisado.

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

Art. 3º Os Setores Jurídicos deverão observar a legislação aplicada, bem como as diretrizes gerais constantes na minuta de contrato anexa a esta Norma, devendo ao final do processo de análise encaminhar cópia do Parecer Final para a ciência da Consultoria Jurídica da Ebserh sede, por meio do seguinte e-mail: jurídico.sede@ebserh.gov.br.

Art. 4º Nos HUFs que não tiverem Setores Jurídicos constituídos ou nos casos omissos a esta Norma, as solicitações para análise das minutas de contratos de estudos clínicos deverão ser encaminhadas pelas Gerências de Ensino e Pesquisa das filiais para a Coordenadoria de Pesquisa e Inovação Tecnológica da Sede da Ebserh no seguinte e-mail: pesquisa.sede@ebserh.gov.br.

Parágrafo Único. Nesses casos, a Coordenadoria de Pesquisa e Inovação Tecnológica ficará responsável pelo encaminhamento à Consultoria Jurídica da Sede e pela devolutiva aos HUFs.

Art. 5º Esta Norma Interna entra em vigor na data de sua publicação.

Newton Lima Neto

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

ANEXO I – DIRETRIZES GERAIS CONTRATOS DE PATROCÍNIO PARA DESENVOLVIMENTO DE ESTUDOS CLÍNICOS

CONTRATO DE PATROCÍNIO PARA DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO CLÍNICO _____ QUE ENTRE SI CELEBRAM O HOSPITAL _____ DA UNIVERSIDADE FEDERAL _____/EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES, O (A) PATROCINADOR_____, O (A) INVESTIGADOR PRINCIPAL_____, COM INTERVENIÊNCIA DA FUNDAÇÃO_____.

Por este instrumento particular, de um lado, (Razão social completa), pessoa jurídica de direito privado, com sede em (cidade e sigla do Estado da Federação), na Rua (endereço completo), inscrita no CNPJ sob o nº [/ -], neste ato representada por seu Diretor e/ou procurador infrafirmado, doravante denominada simplesmente PATROCINADOR;

e, de outro lado, HOSPITAL _____ da UNIVERSIDADE FEDERAL _____, filial da EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES (Ebserh) empresa pública, com sede em _____,(end), inscrita no CNPJ/MF sob o nº [/ -], neste ato representado por seu (sua) Superintendente, _____ doravante denominado simplesmente INSTITUIÇÃO DE PESQUISA;

FUNDAÇÃO _____, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ/MF sob o nº [/ -], com sede em _____, (end) _____, neste ato representado por seu Presidente _____, a seguir referida simplesmente INTERVENIENTE ADMINISTRATIVA;

[Nome do pesquisador], [qualificação], [profissão], [nacionalidade], [estado civil], RG nº_____, CPF/MF nº [/ -], residente e domiciliado em _____, (end) _____, doravante denominado(a) simplesmente INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL; e

PATROCINADOR, INSTITUIÇÃO DE PESQUISA, INVESTIGADOR PRINCIPAL e INTERVENIENTE ADMINISTRATIVA denominados ainda, individualmente, como "PARTE" e, conjuntamente, como PARTES.

CONSIDERANDO QUE:

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

a - o PATROCINADOR realiza atividades de pesquisa, desenvolvimento tecnológico, produção e comercialização de insumos para saúde e tem interesse em patrocinar a INSTITUIÇÃO DE PESQUISA e o INVESTIGADOR PRINCIPAL para a condução e o desenvolvimento do ESTUDO CLÍNICO;

b - a INSTITUIÇÃO DE PESQUISA, possui instalações, equipamentos e pessoal de apoio, necessários ao desenvolvimento de estudos clínicos e tem, entre suas atribuições, o papel de apoiar a realização de Estudos Clínicos;

c - a INTERVENIENTE ADMINISTRATIVA, constituída nos termos do Código Civil Brasileiro (Lei nº 10.406, de 10 de janeiro de 2002) e devidamente credenciada nos termos da Lei nº Lei no 8.958, de 20 de dezembro de 1994, como fundação de apoio ao Hospital nos projetos de pesquisa, ensino e extensão e de desenvolvimento institucional, científico e tecnológico, perante o Ministério da Educação e o Ministério da Ciência e Tecnologia, estando autorizada por suas disposições estatutárias a implementar projetos de pesquisas e de extensão, bem como de administrar os recursos financeiros destes decorrentes, possuindo infraestrutura física e de pessoal para tanto;

d - o(a) INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL é pesquisador(a) com vínculo formal com a INSTITUIÇÃO DE PESQUISA ou com a INSTITUIÇÃO FEDERAL DE ENSINO SUPERIOR (IFES) e possui habilitação, conhecimento e formação profissional necessários ao desenvolvimento do ESTUDO CLÍNICO objeto deste Contrato, e que não possui qualquer impedimento de ordem legal, ética ou profissional ao exercício das atividades a serem desenvolvidas nesse contrato;

e - o ESTUDO CLÍNICO deve ser desenvolvido em estrita observância aos termos do Protocolo, à regulação sanitária dos insumos utilizados - conforme estabelecido nas Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) n° 09/2015 e nº 10/2015, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); às diretrizes internacionais e brasileiras de ética e proteção dos participantes das pesquisas - expressas, respectivamente, pelas Boas Práticas Clínicas emanadas da Conferência Internacional de Harmonização (GCP/ICH) e pela Resolução n° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e às diretrizes do Programa Ebserh de Pesquisas Clínicas Estratégicas para o SUS (EpecSUS).

Pelo presente instrumento particular, na melhor forma de direito, as partes acima nominadas e qualificadas têm por certo ajustado CONTRATO DE PATROCÍNIO DE DESENVOLVIMENTO DE ESTUDO CLÍNICO, que se regerá pelas cláusulas e condições seguintes:

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

CLÁUSULA PRIMEIRA – DO OBJETO DO CONTRATO:

1.1 O presente instrumento tem por objeto a condução do ESTUDO CLÍNICO " ----------", de titularidade e desenvolvimento do PATROCINADOR, pelo INVESTIGADOR PRINCIPAL nas dependências da INSTITUIÇÃO, a ser administrado pela INTERVENIENTE ADMINISTRATIVA, de acordo com o Protocolo e quaisquer emendas a ele subsequentes aprovadas pelas partes.

1.1.1 Para o desenvolvimento do ESTUDO CLÍNICO, as PARTES, de acordo com as competências e atribuições de cada uma, definidas no Protocolo e no Contrato, comprometem-se a participar de seu desenvolvimento, execução e financiamento.

1.1.2 A relação contratual entre as PARTES limita-se ao objeto previsto neste instrumento, de cunho científico e não exclusivo, e não representa qualquer outra forma de associação ou vínculo de ordem civil ou trabalhista entre as PARTES, seus membros, diretores, empregados, prepostos, prestadores de serviços, fornecedores, colaboradores ou quaisquer outros agentes que com os mesmos mantenham qualquer relação, seja da natureza que for.

CLÁUSULA SEGUNDA – DO PROTOCOLO DA PESQUISA:

2.1 O Protocolo da Pesquisa é um conjunto de documentos que contempla a descrição da pesquisa, a qualificação dos pesquisadores e a todas as instâncias responsáveis.

2.2 A execução do ESTUDO CLÍNICO deverá seguir as especificações de natureza técnica e procedimentos dispostos no Protocolo da Pesquisa, que passa a ser parte integrante do presente instrumento para todos os efeitos legais sob a forma de ANEXO – I. O Protocolo, em conformidade com as diretrizes de proteção e respeito à autonomia dos participantes de pesquisa deve ser formalmente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da INSTITUIÇÃO DE PESQUISA e, quando for o caso, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisas (CONEP/CNS) e Anvisa.

2.3 O(a) INVESTIGADOR(A) se compromete a enviar ao PATROCINADOR uma cópia do certificado de aprovação fornecido pelo Comitê de Ética em Pesquisa, ficando a via original arquivada na estrutura de gerenciamento de pesquisas da INSTITUIÇÃO.

2.4 O INVESTIGADOR, a INSTITUIÇÃO DE PESQUISA e o PATROCINADOR declaram ciência de que o ESTUDO CLÍNICO não poderá ser iniciado sem a devida aprovação de seus aspectos éticos e sanitários, conforme diretrizes éticas e os marcos regulatórios sanitários.

2.5 O PATROCINADOR, o PESQUISADOR e a INSTITUIÇÃO DE PESQUISA declaram possuir integral conhecimento do conteúdo do Protocolo e o recebimento de sua cópia.

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

CLÁUSULA TERCEIRA - DA INSTITUIÇÃO DE PESQUISA:

3.1 A INSTITUIÇÃO DE PESQUISA declara expressamente dispor de instalações, equipamentos e pessoal de apoio para realização do ESTUDO CLÍNICO nos termos previamente definidos no Protocolo da Pesquisa. Além disso, cabe à INSTITUIÇÃO DE PESQUISA:

3.2 Responsabilizar-se, por meio da sua instância de gerenciamento de pesquisas, pelo armazenamento do Protocolo da Pesquisa e documentos associados, da cópia do certificado de aprovação do ESTUDO CLÍNICO pelo Comitê de Ética em Pesquisa e pela organização e disseminação de informações referentes ao Estudo, conforme disponibilizadas pelo INVESTIGADOR, de forma a assegurar a transparência do processo.

3.3 Responsabilizar-se pelo apoio logístico necessário ao desenvolvimento do ESTUDO CLÍNICO, segundo estabelecido no Protocolo, na perspectiva de agilizar e promover a efetividade do processo.

3.4 Participar, juntamente com o(a) INVESTIGADOR(A), da validação do Orçamento proposto para a execução do Protocolo, de forma a promover o justo ressarcimento da utilização de bens e serviços utilizados para a condução do ESTUDO.

3.5 Responsabilizar-se pelo acompanhamento da execução do Orçamento, de forma a assegurar o ressarcimento da utilização de sua infraestrutura.

3.6 Desenvolver mecanismos que promovam a identificação do participante do ESTUDO enquanto usuário dos serviços de saúde disponibilizados pela INSTITUIÇÃO.

3.7 Armazenar sob sua guarda, às custas do(a) PATROCINADOR(A), pelo prazo de [ ] anos, todos os dados coletados para a condução do ESTUDO, anotados em Fichas Clínicas pelo(a) INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL ou equipe, e os resultados dos exames laboratoriais realizados.

Conforme Resolução CNS 466/2012, o prazo mínimo para armazenamento dos dados é de 5 (cinco) anos, após o término da pesquisa. Contudo, o protocolo pode estabelecer prazo superior que deve ser observado no contrato.

3.8 É assegurado ao (à) PATROCINADOR(A), a qualquer tempo, inspecionar a INSTITUIÇÃO DE PESQUISA para verificar a adequação de suas instalações, equipamentos e de equipe para o desenvolvimento do ESTUDO ora patrocinado, desde que pré-avisada com no mínimo 7 (sete) dias de antecedência.

CLÁUSULA QUARTA – Caberá ao (à) INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL, além do previsto no Protocolo:

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

4.1 Zelar pela segurança e bem estar dos participantes do ESTUDO CLÍNICO, desde seu início até após sua conclusão, garantindo o acompanhamento médico necessário.

4.2 Conhecer detalhadamente o Protocolo e o insumo que será utilizado no ESTUDO CLÍNICO.

4.3 Realizar o ESTUDO CLÍNICO observando os marcos regulatórios ou diretrizes locais pertinentes, agir de acordo com os padrões de cuidado e critérios razoáveis aceitos pela comunidade clínica em que está inserido, comprometendo-se a envidar os seus melhores esforços e habilidades profissionais para o desenvolvimento do ESTUDO de acordo com o Protocolo e nos termos e condições deste instrumento.

4.4 Conduzir o ESTUDO CLÍNICO, sob ciência da INSTITUIÇÃO DE PESQUISA, de acordo com o Protocolo e em consonância com as Boas Práticas Clínicas, com as diretrizes de proteção e respeito à autonomia dos participantes da pesquisa, expressas por meio das diretrizes de proteção ética, e de normas de proteção sanitária.

4.5 Disponibilizar, de forma sistemática e em acordo com o solicitado pela instância de gerenciamento de pesquisas da INSTITUIÇÃO, as informações gerenciais referentes à execução do ESTUDO CLÍNICO.

4.6 Fornecer toda e qualquer informação referente ao ESTUDO CLÍNICO, que lhe for solicitada pelo(a) PATROCINADOR(A), pela INSTITUIÇÃO DE PESQUISA e/ou pelas autoridades regulatórias locais ou internacionais, permitindo-lhes acesso aos registros e aos materiais utilizados no ESTUDO CLÍNICO.

PARÁGRAFO ÚNICO: O (a) INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL poderá delegar tarefas a co-investigadores com capacitação e experiências compatíveis necessárias ao desenvolvimento da pesquisa no prazo ajustado, que também serão responsáveis pela confidencialidade dos dados e materiais disponibilizados.

4.7 Responsabilizar-se pelo gerenciamento da equipe de pesquisa envolvida com o ESTUDO CLÍNICO, incluindo sua organização. O (a) INVESTIGADOR(A) deverá, no ato de início do estudo, informar a composição e características da equipe à instância de gerenciamento de pesquisas da INSTITUIÇÃO.

4.8 Discutir e validar o Orçamento proposto pelo(a) PATROCINADOR(A), juntamente com a instância de gerenciamento de pesquisas da INSTITUIÇÃO, zelando pela justeza e transparência do processo.

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

4.9 Assegurar a (o) PATROCINADOR(A) que fornecerá em periodicidade ajustada relatórios em formulários específicos contendo todos os dados necessários ou exigidos por agentes de saúde governamental a propósito do ESTUDO ora desenvolvido.

4.10 Comprometer-se a, previamente ao ingresso no ESTUDO CLÍNICO, esclarecer de forma inequívoca a cada paciente quanto aos eventuais riscos do ESTUDO, se existentes, e à probabilidade de resultados efetivos, e obter dos mesmos, ou de seus representantes legais, o consentimento mediante assinatura do "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido", previamente aprovado pelas instâncias éticas locais e pelo(a) PATROCINADOR(A), e que passa a ser parte integrante do presente Contrato.

§ 1º Participante da pesquisa será aquele que assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, for incluído no estudo, obedecendo aos critérios do Protocolo e que tenha seguimento no tratamento descrito no Protocolo ou que venha a ser retirado do ESTUDO por decisão médica, ou decisão própria em descontinuar o tratamento.

§ 2º A obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pode, sob a coordenação do (a) INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL, ser delegada a um membro da equipe da pesquisa.

4.11 Manter o registro atualizado de todos os materiais utilizados no ESTUDO, cabendo, ainda, verificar a adequação da estocagem, utilização e manuseio correto e seguro dos materiais de pesquisa pela INSTITUIÇÃO, co-pesquisadores e demais envolvidos no ESTUDO.

4.12 Informar a (o) PATROCINADOR(A), à Anvisa e ao Comitê de Ética em Pesquisa a ocorrência de quaisquer eventos adversos sérios, inesperados ou imprevistos ocorridos durante o desenvolvimento do ESTUDO, comprometendo-se desde logo a tomar todas as medidas e orientações dispostas no Protocolo, elaborado pelo(a) PATROCINADOR(A), cabíveis à proteção dos participantes do ESTUDO em relação aos riscos decorrentes de tais eventos, sendo entendido para tais fins:

a) eventos adversos sérios: todos aqueles eventos que possam resultar em morte, periclitação da vida, invalidez ou incapacidade temporária ou permanente, ou, ainda, quaisquer outros eventos adversos que mesmo não levando a tais consequências, resultem em necessidade de hospitalização ou acompanhamento médico semi-intensivo.

b) eventos adversos inesperados ou imprevistos: todos aqueles eventos em que não haja registros na atual literatura médica, ou que mesmo conhecidos, não tenham ainda sido verificados na utilização do produto farmacoterapêutico em análise.

PARÁGRAFO ÚNICO: O não cumprimento por parte do (a) INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL de quaisquer das obrigações assumidas no presente instrumento e/ou ocorrência

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

de desvios graves na execução do Protocolo ou, ainda, quando a parte devidamente avisada ou constituída em mora não adote as medidas necessárias a saná-las, conforme determinado nas cláusulas 10ª e 11ª deste Contrato, incorrerá em suspensão temporária ou definitiva da execução do Estudo, a critério da INSTITUIÇÃO ou do PATROCINADOR.

4.13 Devolver a(o) PATROCINADOR(A), no encerramento do ESTUDO ou inutilizá-los, mediante autorização expressa e por escrito deste(a), todos materiais não utilizados, bem como justificar eventuais inutilizações ou perdas ocorridas durante o desenvolvimento do ESTUDO.

4.14 Solucionar toda e qualquer discrepância entre os dados relatados nas Fichas Clínicas e os documentos-fonte do ESTUDO CLÍNICO, mesmo que esta discrepância seja verificada após o término deste Contrato.

4.15 Manter um relacionamento transparente com todos os participantes do ESTUDO CLÍNICO, devendo alertá-los sobre todos os possíveis resultados e riscos, que poderão advir de sua participação.

4.16 Receber do (a) PATROCINADOR(A) os produtos por ele encaminhados.

4.17 Incluir os participantes no ESTUDO, conforme proposto no Protocolo.

4.18 Obriga-se, ainda, a não utilizar as medicações para nenhuma outra finalidade além daquela especificada no Protocolo, e

4.19 O (a) INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL e a INSTITUIÇÃO DE PESQUISA declaram que não estão envolvidos em qualquer outro Contrato que possa, de alguma forma, conflitar ou restringir sua habilitação na condução do ESTUDO CLÍNICO, bem como que não estão impedidos de exercer suas funções, em face de qualquer legislação nacional e/ou internacional.

CLÁUSULA QUINTA – Caberá ao (à) PATROCINADOR(A), além do previsto no Protocolo:

5.1 Executar as atividades regulatórias desde a fase inicial até o encerramento do ESTUDO CLÍNICO.

5.2 Gerenciar o ESTUDO CLÍNICO.

5.3 Realizar visitas de iniciação, de monitoria e de encerramento do ESTUDO CLÍNICO na INSTITUIÇÃO.

5.4 Verificar o adequado preenchimento dos dados dos participantes do ESTUDO CLÍNICO pela INSTITUIÇÃO DE PESQUISA e pelo(a) INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL e a responsabilização por sua qualificação.

5.5 Treinar e auxiliar a INSTITUIÇÃO DE PESQUISA e o(a) INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL na execução do Protocolo e em todas as atividades a ele relacionadas.

5.6 Receber, revisar, processar, rastrear e reportar os eventos adversos ocorridos à Anvisa.

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

5.7 Fornecer à INSTITUIÇÃO DE PESQUISA e a(o) INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL, devidamente embalados e identificados, todos os materiais de ensaio e/ou produtos farmacoterapêuticos em quantidades suficientes e necessárias ao desenvolvimento do ESTUDO CLÍNICO objeto do presente instrumento, fabricados/desenvolvidos ou preparados de acordo com as Boas Práticas Clínicas e padrões internacionais.

5.8 Efetuar os pagamentos previstos no Orçamento (Anexo) à INSTITUIÇÃO DE PESQUISA por meio de seu INTERVENIENTE ADMINISTRATIVO.

PARÁGRAFO ÚNICO: Os custos de armazenamento dos documentos deverão constar no Orçamento, considerando o prazo e as especificidades estabelecidas em Protocolo, conforme disposto no item 3.7.

5.9 Reembolsar (mediante a apresentação de planilha de gastos) a INSTITUIÇÃO DE PESQUISA por despesas médico/hospitalares, utilizando tabela de referência acordada com a INSTITUIÇÃO, para o tratamento de qualquer intercorrência com o participante da pesquisa.

5.10 Fornecer o insumo objeto do Estudo Clínico ao participante da pesquisa, caso seja comprovada sua superioridade em relação ao tratamento convencional, após o término do ESTUDO CLÍNICO, sem qualquer ônus adicional a ele ou à INSTITUIÇÃO.

PARÁGRAFO ÚNICO: Os custos operacionais, decorrentes do uso do insumo, deverão ser reembolsados à INSTITUIÇÃO DE PESQUISA, conforme disposto no item 5.9 e 5.10.

5.11 Responsabilizar-se por todo e qualquer pedido de indenização ou reclamação formulada contra à INSTITUIÇÃO, INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL, co-pesquisador ou membro da equipe do ESTUDO, bem como frente à INTERVENIENTE ADMINISTRATIVA, relativa a qualquer reivindicação em nome de participantes do ESTUDO CLÍNICO, decorrentes da ocorrência de quaisquer eventos adversos mencionados no item 4.12, caput e alíneas “a” e “b” supra, sendo de exclusiva responsabilidade do PATROCINADOR(A) todos custos diretos e indiretos, prejuízos ou despesas incorridas em tratamentos médicos, hospitalização, bem como custas judiciais e honorários advocatícios.

PARÁGRAFO ÚNICO: O(A) PATROCINADOR(A) ficará isento de tal responsabilidade e terá assegurado o direito de regresso, na hipótese de comprovadamente ficar caracterizada a culpa exclusiva, decorrente de imprudência, negligência ou imperícia, ou dolo do(a) INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL ou membro da equipe de pesquisa.

5.12 Encaminhar à INSTITUIÇÃO DE PESQUISA a apólice de Responsabilidade Civil para a condução do ESTUDO CLÍNICO, referente à cobertura financeira de possíveis danos decorrentes do ESTUDO.

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

CLÁUSULA SEXTA – Caberá à INTERVENIENTE ADMINISTRATIVA, além do previsto no Protocolo:

6.1 Receber o pagamento pela realização do ESTUDO CLÍNICO, mediante depósito pelo(a) PATROCINADOR(A).

6.2 Gerir e efetuar os repasses devidos, respectivamente à INSTITUIÇÃO, ao (à) INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL e aos membros da equipe de pesquisa.

CLÁUSULA SÉTIMA – DAS CONDIÇÕES DE PAGAMENTO:

7.1 Pela realização do ESTUDO CLÍNICO, o PATROCINADOR (A) se obriga a disponibilizar à INSTITUIÇÃO FINANCEIRA, por meio de seu INTERVENIENTE, mediante depósito em conta bancária desta, a seguir informada, e contra o fornecimento de fatura/invoice, os recursos financeiros na forma, quantia, datas e prazos previstos no Orçamento do ESTUDO que passa a ser parte integrante deste, sendo que os mesmos poderão repactuar, havendo interesse comum, a qualquer momento, as condições e o valores contratados por meio de Termo Aditivo ao presente instrumento, a saber:

Titular: FUNDAÇÃO INTERVENIENTE

Banco:

Agência:

Conta Corrente nº:

7.2 O valor total a ser pago à INSTITUIÇÃO DE PESQUISA será de R$_____ [ ], por participante que for incluído no ESTUDO CLÍNICO, de forma proporcional aos procedimentos do Protocolo efetivamente executados, conforme descritos e precificados individualmente no ANEXO, que ora integra o presente Contrato para todos os fins de fato e de direito.

PARÁGRAFO ÚNICO: Os valores a serem repassados para a INSTITUIÇÃO DE PESQUISA serão reajustados conforme índice acordado entre as partes.

7.3 Para os participantes do ESTUDO que forem considerados falha de seleção, ou seja, que realizaram a visita de seleção/randomização mas que não cumpriram os critérios de inclusão ou que se enquadraram em algum critério de exclusão, o (a) PATROCINADOR(A) pagará à INSTITUIÇÃO o valor a ser definido no Orçamento.

7.4 A taxa de administração à INTERVENIENTE ADMINISTRATIVA é de [ ]% do orçamento global do projeto, conforme exposto no Orçamento.

7.5 A taxa institucional, destinada à INSTITUIÇÃO DE PESQUISA, é de [ ]% do orçamento global do projeto, conforme exposto no orçamento.

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

7.6 A taxa institucional, destinada à Gerência de Ensino e Pesquisa da INSTITUIÇÃO DE PESQUISA, é de [ ]%* do orçamento global do projeto, conforme exposto no orçamento.

*A taxa destinada para Gerência de Ensino e Pesquisa deve ser de no mínimo 3%.

Outras taxas poderão ser incluídas, conforme especificidades do projeto e das instituições envolvidas, desde que a taxa global não exceda 26%.

7.7 Nenhum pagamento será devido pelo(a) PATROCINADOR(A) diretamente ao (à) INVESTIGADOR(A), cabendo à INSTITUIÇÃO DE PESQUISA, por meio de seu INTERVENIENTE ADMINISTRATIVO a obrigação de repassar ao (à) INVESTIGADOR(A) e demais membros da equipe de realização do ESTUDO CLÍNICO, os valores devidos a cada um, segundo Orçamento anexo.

CLÁUSULA OITAVA – DA INEXISTÊNCIA DE VÍNCULO:

8.1 O(a) INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL e os membros da equipe da pesquisa executarão seus serviços profissionais sem qualquer vínculo de natureza empregatícia entre eles, o PATROCINADOR e a INTERVENIENTE ADMINISTRATIVA.

8.2 O(a) INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL, a INTERVENIENTE ADMINISTRATIVA e A INSTITUIÇÂO garantem que estão livres para firmar o presente Contrato e que não há direitos a serem exercidos ou obrigações pertencentes a qualquer terceiro, que possam impedir ou restringir o cumprimento de suas obrigações, conforme os termos e condições do presente.

CLÁUSULA NONA – DOS TRIBUTOS E/OU TAXAS:

9.1 Todos tributos eventualmente incidentes sobre o objeto do presente Contrato deverão ser satisfeitos por seu obrigado tributário na forma da legislação brasileira vigente, inclusive qualquer responsabilidade fiscal ou previdenciária. Os referidos tributos quando existentes devem ser inseridos dentro dos recursos disponibilizados pelo(a) PATROCINADOR(A) e orçados previamente.

CLÁUSULA DÉCIMA – DA RESILIÇÃO:

10.1 É facultado às partes, a qualquer tempo, resilir o presente Contrato, mediante simples comunicação por escrito, com antecedência mínima de 30 (trinta) dias, período no qual as cláusulas previstas neste instrumento deverão ser respeitadas normalmente, sendo devidos pelo(a) PATROCINADOR(A) os pagamentos e ressarcimentos de despesas realizadas ou a realizar pela INTERVENIENTE ADMINISTRATIVA decorrentes de serviços anteriormente contratados até o seu efetivo cancelamento, desde que não haja prejuízo para o participante do ESTUDO.

CLÁUSULA DÉCIMA PRIMEIRA – DA RESCISÃO:

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

11. Este Contrato poderá ser rescindido, a qualquer momento, mediante comunicação por escrito a outra parte nas seguintes circunstâncias e nos seguintes prazos:

a) Rescisão imediata ao recebimento da comunicação:

ocorrência de uso indevido na utilização de material ou insumos terapêuticos em seres humanos com vistas ao atendimento do objeto do ESTUDO;

ocorrência de qualquer fator externo que retarde o início ou impeça a continuidade satisfatória do desenvolvimento do ESTUDO;

por recomendação dos agentes governamentais de saúde ou fiscalizadores das atividades desenvolvidas pelas PARTES acordantes;

por infração a quaisquer das obrigações assumidas no presente instrumento quando a PARTE devidamente avisada ou constituída em mora não tenha adotado as medidas necessárias a saná-las no prazo de 10 (dez) dias, e

em razão de requerimento ou deferimento do pedido de falência, intervenção ou insolvência da outra PARTE.

11.2 Mesmo na ocorrência de quaisquer das hipóteses supra elencadas, serão devidos pelo(a) PATROCINADOR(A) os pagamentos e ressarcimentos de despesas realizadas ou a realizar pela INTERVENIENTE ADMINISTRATIVA decorrentes de serviços anteriormente contratados até o seu efetivo cancelamento.

CLÁUSULA DÉCIMA SEGUNDA – DO RECRUTAMENTO DE PACIENTES:

12.1 O número planejado de participantes do ESTUDO CLÍNICO a ser recrutado pelo INVESTIGADOR PRINCIPAL é de [ ]. Qualquer alteração nesta previsão deverá ser acordada mutuamente.

12.2 Caso não seja possível o recrutamento de participantes, conforme estimado nesse Contrato, o(a) INVESTIGADOR(A) deverá cientificar o PATROCINADOR e as PARTES deverão acordar sobre os ajustes necessários.

CLÁUSULA DÉCIMA TERCEIRA – DO DIREITO À PUBLICAÇÃO:

13.1 A INSTITUIÇÃO DE PESQUISA e o(a) INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL poderão livremente publicar e divulgar os resultados obtidos com o ESTUDO - objeto do presente Contrato - em revistas científicas ou encontros científicos, indicando sua autoria e as conclusões científicas e entendimentos profissionais, após o término do período de confidencialidade estabelecido contratualmente ou, independentemente deste prazo, desde que expressamente autorizado pelo PATROCINADOR.

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

§ 1º A publicação e ou divulgação de resultados decorrentes do ESTUDO CLÍNICO pelo(a) INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL deve, obrigatoriamente, constar a INSTITUIÇÃO DE PESQUISA.

§ 2º É vedado ao (à) PATROCINADOR(A) a utilização de logomarcas da INSTITUIÇÃO em materiais impressos ou de qualquer outra natureza com fins promocionais.

CLÁUSULA DÉCIMA QUARTA – DA CONFIDENCIALIDADE DAS INFORMAÇÕES:

14.1 As partes convencionam que todas e quaisquer informações confidenciais que venham a tomar conhecimento no decorrer do desenvolvimento do ESTUDO devam permanecer protegidas, devendo sua utilização ser limitada às PARTES envolvidas e seus agentes exclusivamente para os fins previstos no presente Contrato. Para tanto, ao ser disponibilizada a informação por qualquer das PARTES, esta deverá identificá-la como "Informação Confidencial".

14.2 A obrigatoriedade de confidencialidade não se aplicará, nos seguintes casos:

se a informação já era do conhecimento das PARTES ou de sua equipe antes de repassadas pela outra PARTE;

se a informação já era de domínio público ou foi disponibilizada ao público em geral sem culpa da PARTE ou seus agentes ou prepostos, a qualquer título;

não esteja a informação identificada como confidencial, ou existir prévia autorização expressa e por escrito à outra PARTE para divulgação da informação, e

se a informação for fornecida por terceiros que a obtiveram, direta ou indiretamente, da outra PARTE sem ser em caráter confidencial;

por determinação legal ou judicial.

14.3 A obrigação de confidencialidade permanecerá pelo prazo de 5 (cinco) anos após termo de rescisão do presente Contrato.

14.4 A divulgação do presente ajuste somente é permitida nos termos nele estabelecidos e para o estrito exercício dos direitos de uma PARTE em relação à outra, bem como a critério de qualquer das PARTES, para realização de prova em processo judicial.

14.5 O descumprimento do aqui previsto ensejará ao infrator as penalidades previstas na Lei 9.279/96, indenização por perdas e danos.

CLÁUSULA DÉCIMA QUINTA – DAS INVENÇÕES E DESCOBERTAS:

15.1 Convencionam as PARTES que todas e quaisquer invenções ou descobertas concebidas durante o desenvolvimento do presente ESTUDO, pela INSTITUIÇÃO e pelo(a) INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL ou membro da equipe, deverão ser repassadas a(o)

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

PATROCINADOR(A), concordando os mesmos, desde logo, a ceder a(o) PATROCINADOR(A) a propriedade exclusiva desses direitos.

CLÁUSULA DÉCIMA SEXTA – DA CESSÃO DO CONTRATO:

16.1 As PARTES acordantes ficam, expressamente, proibidas de ceder ou transferir, total ou parcialmente, a terceiros, os direitos e obrigações pactuados no presente Contrato sem que haja prévia e expressa autorização por escrito das demais.

CLÁUSULA DÉCIMA SÉTIMA – DA NULIDADE:

17.1 A declaração de nulidade ou retirada de efeitos de qualquer cláusula do presente instrumento não implicará nulidade do mesmo, o qual permanecerá em vigor, sem alteração dos direitos e obrigações nele acordados, desde que não afetados pela(s) cláusula(s) declarada(s) nula(s) ou tornada(s) sem efeito. Neste caso, as PARTES deverão substituir referidas(s) cláusula(s) por outra(s) que se aproxime(m), ao máximo, do sentido e do propósito do Contrato, bem como da(s) cláusula(s) declarada(s) nula (s) ou tornada(s) sem efeito.

CLÁUSULA DÉCIMA OITAVA - DAS NOTIFICAÇÕES:

18.1 Os avisos, comunicações, interpelações, citações, entre outros, autorizados ou exigidos pelo presente Contrato, deverão ser feitos por escrito destinados aos endereços respectivos das partes, a saber:

PATROCINADOR(A):

A/C:

Endereço:

Tel:

Fax:

e-mail:

INSTITUIÇÃO DE PESQUISA:

Hospital _____/Ebserh

Endereço

Tel:

Fax:

e-mail:

INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL:

Endereço:

Tel:

Fax:

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

e-mail

INTERVENIENTE ADMINISTRATIVA:

Fundação:

Endereço:

Tel:

Fax:

e-mail:

CLÁUSULA DÉCIMA NONA - DA VIGÊNCIA:

19.1 O presente Contrato terá vigência de [ ] meses, contados a partir de sua assinatura, podendo ser prorrogado por períodos sucessivos inferiores, iguais ou superiores, por mútuo consentimento, necessários a conclusão da pesquisa objeto do mesmo, na forma do cronograma estimado no Protocolo de Pesquisa.

CLÁUSULA VIGÉSIMA – DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E DO FORO:

20.1 O presente Contrato será interpretado e executado conforme as leis e regulamentos vigentes no Brasil, sendo desde logo eleito como competente pelas partes o Foro da comarca de [ ], Brasil, como competente para dirimir quaisquer questões relativas ao presente Contrato, renunciando a qualquer outro por mais privilegiado que possa ser.

20.2 Se o presente Contrato for firmado em mais de um idioma, prevalecerá sobre os demais a versão em português.

20.3 As disposições deste Contrato refletem a íntegra dos entendimentos preliminares havidos entre as PARTES com relação ao seu objeto, prevalecendo sobre entendimentos ou propostas anteriores, escritas ou verbais, obrigando as PARTES e seus sucessores a qualquer título.

20.4 Qualquer alteração ou modificação nas condições previstas no presente Contrato deverá ser feita por escrito por meio de Termo Aditivo.

20.5 Qualquer omissão ou tolerância das PARTES, em exigir o estrito cumprimento das obrigações ora ajustadas ou em exercer qualquer direito deste Contrato decorrentes, não constituirá novação ou renúncia, nem afetará o direito de qualquer PARTE de exercê-lo a qualquer tempo.

E, assim, por estarem justos os termos e condições deste Contrato, firmam o presente, para que surtam seus jurídicos e legais efeitos, em 04 (quatro) vias de igual teor e forma, na presença de duas testemunhas instrumentais.

Local e data.

PATROCINADOR(A);

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

INSTITUIÇÃO: Hospital _____/Ebserh

INTERVENIENTE ADMINISTRATIVA: Fundação _____

INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL:_____

Testemunhas:

1-_____ 2-_____

Nome: Nome:

RG: RG:

CPF: CPF:

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

PROTOCOLO DA PESQUISA

ANEXO – I

O presente anexo é parte integrante do "Contrato de Patrocínio para Desenvolvimento de ESTUDO CLÍNICO" firmado em data de ___/___/_____ em que figuram como PATROCINADOR(A) (especificar o nome), como INSTITUIÇÃO, o Hospital _____/Ebserh, como INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL, o(a) Prof.(a) [NOME] e como INTERVENIENTE ADMINISTRATIVA, a Fundação _____.

ORÇAMENTO DA PESQUISA

ANEXO - II

O presente anexo é parte integrante do "Contrato de Patrocínio para Desenvolvimento de ESTUDO CLÍNICO" firmado em data de ___/___/_____ em que figuram como PATROCINADOR(A) (especificar o nome), como INSTITUIÇÃO, o Hospital _____/Ebserh, como INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL, o(a) Prof.(a) [NOME] e como INTERVENIENTE ADMINISTRATIVA, a Fundação _____.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E DE ESCLARECIMENTO

ANEXO – III

O presente anexo é parte integrante do "Contrato de Patrocínio para Desenvolvimento de ESTUDO CLÍNICO" firmado em data de ___/___/_____em que figuram como PATROCINADOR(A) (especificar o nome), como INSTITUIÇÃO, o Hospital _____/Ebserh, como INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL, o(a) Prof. [NOME] e como INTERVENIENTE ADMINISTRATIVA, a Fundação _____.

Local e data.

_____

HOSPITAL

_____

INVESTIGADOR PRINCIPAL

_____

INTERVENIENTE

_____

PATROCINADOR

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

TESTEMUNHAS:

1- _____ 2-_____

Nome: Nome:

CPF: CPF:

Fonte: Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (2016).

Site Profile Form v. 3.2

Print Form

TransCelerate BIOPHARMA INC.

Site Profile Form

Purpose of Site Profile form: The intent of the Site Profile form is to capture site capabilities that are collected during site qualification and not to replace current individual pre-study activities. The intent is to reduce the administrative burden on sites associated with completing multiple forms requesting the same or similar information. The form is not intended to capture study specific or therapeutic specific information.

The form will be in an electronic format, with drop down or check boxes to keep the form simple and easy to use. There will be free text input boxes for providing any necessary explanations. Site should keep a copy of the completed form on file.

If additional text is needed in any of responses, use an asterisk and enter at the bottom of the form.

1. COMPLETED BY:

Full Name:

Date Completed: **Role:**

Investigator Name:

2. SITE DETAIL:

Institution Name:

Address (Location):

City: **State/Region/Province:**

Country: **Postal Code:**

Type: Choose an item

Therapeutic Area: ☐ Auto immune ☐ Cardiovascular ☐ Critical Care ☐ Dermatology ☐ Infectious Disease ☐ Men's Health ☐ Metabolic/ Endocrine ☐ Musculoskeletal ☐ Neuroscience ☐ Oncology ☐ Osteoporosis ☐ Pain ☐ Pediatrics ☐ Psychiatry ☐ Respiratory ☐ Vaccines ☐ Virology ☐ Women's health

Other:

Trial phase capabilities: ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV other areas of expertise:

Do you have affiliated research sites or satellite sites/clinics? ☐ Yes ☐ No

Which different sponsor type(s) do you have research experience? ☐ Industry ☐ Academic ☐ Investigator Initiated ☐ None

Ethnicity of patient population - please break down your population by % of ethnicity

Demographics of patient population: ☐ Pediatric ☐ Adult **Other comments:**

Is your site affiliated with a government agency or part of a government funded health service? ☐ Yes ☐ No
If Yes, please specify the affiliation

Site Contacts: ***Primary site contact for clinical trials***

First Name: **Phone:** **Fax:**

Surname: **Email:**

TransCelerate BIOPHARMA INC.

3. ETHICAL COMMITTEE REVIEW PROCESS

PART A - This section is only applicable if the site is directly responsible for performing the ethics committee submission.

IRB/ERB/Ethics committee

Name:

Address:

City:

State/Region/ Province:

Country:

Postal Code:

IRB/ERB/Ethics committee registration number (if applicable)

IRB/ERB/Ethics committee type:
☐ Central ☐ Local ☐ Central/acts as local

Name:

Phone:

Email:

Does your site have a separate department that handles IRB/ERB/Ethics committee Submissions? ☐ Yes ☐ No

If yes, please provide contact information for this department to the right of the form

Please provide a general outline of the steps required to obtain approval for a study at your institution/site, including whether any steps are dependent on one another, and/or if they can be completed in parallel or in sequence. Please ensure that the following steps are covered, in addition to any other applicable administrative steps required at your site (example – contract/budget approval, scientific review committees, etc.)

- IRB/ERB/ Ethics committee(s) meeting schedule/frequency
- Amount of time in advance of an IRB/ERB/ Ethics committee meeting that all documentation must be submitted
- Amount of time following an IRB/ERB/Ethics committee review you receive written confirmation of approval
- Does your local IRB/ERB/Ethics committee require payment of any fees ahead of submission or prior to the release of the final approval documents?

PART B- this section is only applicable if the site is NOT responsible for directly performing ethics committee submissions.
Please provide a general outline of the steps required to obtain approval for a study at your institution/site, including whether any steps are dependent on one another, and/or if they can be completed in parallel or in sequence (example- contract/budget approval, scientific review committees, or other, *but excluding ethical committee or health-authority submissions handled directly by the sponsor/CRO* ☐ **N/A or please, explain.**

4. INFORMED CONSENT

Does your site have a written SOP, policy/procedure for Informed Consent? ..... ☐ Yes ☐ No

Minor Assent for pediatric populations?..... ☐ Yes ☐ No

Other vulnerable populations?..... ☐ Yes ☐ No

Will your site require language translations for consents..... ☐ Yes ☐ No

If so, what languages will be required? Please list.

5. SITE QUALIFICATIONS/TRAINING

Does your site have a training program for the research staff? ..... ☐ Yes ☐ No

Does the course content include GCP? ..... ☐ Yes ☐ No

Does your site use an external program to conduct research training? If yes, please provide program course name: ☐ Yes ☐ No

Does your program have a provision for training staff when updates to protocols occur?..... ☐ Yes ☐ No

TransCelerate BIOPHARMA INC.

6. FACILITIES AND EQUIPMENT

LOCAL LAB:

Name/Details:

Phone: Fax: Email:

Local lab accreditation ☐ GLP ☐ CLIA ☐ CAP ☐ ISO ☐ other

Does the study staff that prepares or transports dangerous goods have training that meets the IATA International Air Transport Association (US) or other countr ies hazardous training requirements for shipping dangerous goods? ..... ☐ Yes ☐ No ☐ N/A

EQUIPMENT:

Is Calibration of equipment done routinely? ..... ☐ Yes ☐ No

Are records and calibration frequency available?..... ☐ yes ☐ No

Do you have non-frost-free freezers for biological sample storage?..... ☐ -20 ☐ -70 ☐ N/A

Do you have refrigerators for biological sample storage?..... ☐ Yes ☐ No

Is there temperature monitoring for refrigerators? ..... ☐ Yes ☐ No

Is there temperature monitoring for freezers ?..... ☐ Yes ☐ No

Are records maintained and available?..... ☐ Yes ☐ No

Is there a back-up plan for a power outage of refrigerators and freezers?..... ☐ Yes ☐ No

Is the system alarmed if the equipment is out of range for refrigerators and freezers?..... ☐ Yes ☐ No

Do you have access to an ECG? ..... ☐ Yes ☐ No

Do you have ☐ External phone lines ☐ International phone lines

Do you have a centrifuge for process lab samples? ..... ☐ Yes ☐ No

Do you have refrigerated centrifuge for processing lab samples? ..... ☐ Yes ☐ No

COMPUTER CAPABILITY:

Does your site have dedicated computers for the research studies?..... ☐ Yes ☐ No

What is your current browser and adobe version? Please list:

Does your site have internal firewalls? ..... ☐ Yes ☐ No

Does your site have high speed internet access? ..... ☐ Yes ☐ No

Does your site have wireless internet capabilities?..... ☐ Yes ☐ No

OTHER:

PK/PD capability? ..... ☐ Yes ☐ No

Lab hours to accommodate PK/PD studies beyond (8-5, M-F)? ..... ☐ Yes ☐ No

Is your site open on weekends? ..... ☐ Yes ☐ No

Are you able to admit research subjects to an in-patient setting for research purposes?..... ☐ Yes ☐ No

DIGITAL DIAGNOSTIC CAPABILITIES:

☐ CT ☐ MRI ☐ PET ☐ X-ray ☐ DXA ☐ Other (please list)

STORAGE FACILITIES:

Is the onsite patient record storage secured to protect patient privacy? ..... ☐ Yes ☐ No

Are the archiving facilities on site? ☐ Yes ☐ No, if offsite provide name and location information.

Is there storage area on site for study related materials, ex. Lab kits or other items?..... ☐ Yes ☐ No

TransCelerate BIOPHARMA INC.

7. INVESTIGATIONAL PRODUCT (IP)

Ship to address:

Primary Contact: Phone:

Email: Fax:

Storage location the same as the shipping address? (if study specific skip) ☐ Yes ☐ No

Infusion capability? ..... ☐ Yes ☐ No

IP-STORAGE AND HANDLING

Is the IP storage area secured with controlled access? ..... ☐ Yes ☐ No

Is the temperature monitoring available for the following? ☐ Room temp ☐ Refrigerator ☐ Freezer

Please detail temperature device capabilities (for example – min/max), frequency for monitoring.

Is the temperature monitoring alarmed in the event that there is an excursion? ..... ☐ Yes ☐ No

Is there backup plan in the event of a power outage or equipment failure? ..... ☐ Yes ☐ No

Is your site adequately staffed to perform both blinded and un-blinded roles, in case un-blinded drug monitoring is required? ..... ☐ Yes ☐ No

8. QUESTIONS SPECIFIC TO DESTRUCTION OF IP

Does your site have the capability to destroy IP on site/arranged directly via sub-contractor?..... ☐ Yes ☐ No ☐ N/A

Does your site have a written SOP/policy/procedure for IP destruction? ..... ☐ Yes ☐ No ☐ N/A

IP – SATELLITE SITE (S)

Will the satellite site(s) have a dedicated inventory? ☐ Yes ☐ No ☐ N/A

Do you have a drug transportation procedure for satellite sites? ☐ Yes ☐ No ☐ N/A

9. QUESTION SPECIFIC TO CONTROLLED SUBSTANCES

Does the site have the regulatory required licenses or registrations to receive, store, dispense and return controlled substances as required by local law? ..... ☐ Yes ☐ No ☐ N/A

The storage facility for controlled substances is securely constructed with restricted access to prevent theft or diversion? ..... ☐ Yes ☐ No ☐ N/A

Radio labeled IP capability? ..... ☐ Yes ☐ No ☐ N/A

Does your site have the capability to destroy IP on site for controlled substances? ☐ Yes ☐ No ☐ N/A

10. SOURCE DOCUMENTATION/CRFS/SITE MONITORING

Source documents: Are site source documents ☐ Paper ☐ Electronic ☐ Both

Please list any access limitations/requirements for the electronic medical records

Will monitors have access to CRFs ☐ Phone ☐ Fax ☐ Copy machines ☐ Internet access

What electronic data systems has your staff used for clinical trials? ☐ Inform ☐ Medidata Rave ☐ Oracle

☐ Other, please list

TransCelerate BIOPHARMA INC.
ACCELERATING THE DEVELOPMENT OF NEW MEDICINES

Please provide any additional information not captured elsewhere on this form, that you feel is important that we should know about your site. Please reference section number if applicable:

Fonte: TransCelerate BioPharma (2014).

Checklist da visita de seleção do centro de pesquisa

Área terapêutica:	**Data da visita:**
Companhia farmacêutica:	**Investigador principal:**
	Nome do contato:

Item	**Responsável**	**Comentários**	***Check***
1. Local e projetor reservados para reunião	Assistente administrativo		
2. Informações fornecidas pelo Patrocinador, enviadas a todo o pessoal que participará da reunião	Investigador principal		
3. Convite da reunião enviado a todas as partes participantes	Gestor do centro		
4. Notificar o pessoal da farmácia e do laboratório sobre o tempo de visita ao local	Gestor do centro		
5. Preencher e assinar todos os documentos (se houver) enviados pelo patrocinador/monitor antes da reunião	Investigador principal / gestor do centro		
6. Procedimentos Operacionais Padrão relevantes estão disponíveis	Gestor do centro		
7. Certificados de calibração dos equipamentos estão disponíveis	Gestor do centro		

Item	Responsável	Comentários	*Check*
8. Registros de monitoramento de temperatura estão disponíveis	Gestor do centro		
9. Carrinho de emergência/parada com listas de verificação prontas para inspeção	Coordenador de estudo		
10. Informações sobre auditorias regulatórias e ou dos patrocinadores	Gestor do centro	*Tenha estatísticas disponíveis sobre o tipo de auditorias, datas, achados e/ou observações*	
11. Organograma do pessoal do centro	Gestor do centro		
12. *Preparar perguntas específicas a serem feitas relevantes para o estudo proposto	Todos o pessoal envolvido	*Anotar as respostas*	
13. *Feedback* da empresa em relação à seleção	Investigador principal/ gestor do centro	*Em caso de não seleção do centro, anotar o motivo aqui*	sim/ não

*Perguntas importantes:

1) Quais são os prazos previstos para o estudo?
2) Quantos centros participarão do estudo? Quantos em seu país e/ou cidade?
3) Qual será a meta de recrutamento do centro?
4) Quanto tempo vai durar o período de recrutamento e qual deverá ser a taxa de recrutamento do centro?
5) Os testes de segurança serão realizados em um laboratório central ou em um laboratório local?
6) Como o produto sob investigação deverá ser armazenado? Temperatura ambiente, refrigerada?
7) Qual *courier* será usado para o envio de amostras? Se o courier ainda não foi escolhido, informe sua preferência e justifique.
8) Algum equipamento especial será fornecido pelo Patrocinador? (ex.: eletrocardiógrafo, bombas de infusão, incubadoras, banhos-maria, outros).

APÊNDICE B – Carta de Apresentação – Produto 2

CARTA DE APRESENTAÇÃO DE CENTROS DE PESQUISA CLÍNICA

DEFINIÇÃO

A *Carta de Apresentação de Centros de Pesquisa Clínica* é um material publicitário que apresenta o centro para companhias farmacêutica patrocinadoras de ensaios clínicos e para as Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (ORPC).

OBJETIVO

Apresentar as características do centro que podem credenciá-lo a participar de ensaios clínicos multicêntricos e adiantar informações que permitam previsibilidade ao processo e possibilitam uma estimativa mais precisa dos prazos de aprovação ética, regulatória e institucional.

PÚBLICO-ALVO

Companhias farmacêuticas patrocinadoras de ensaios clínicos ou Organizações Representativas de Pesquisa Clínica.

INFRAESTRUTURA

Centros com boa infraestrutura, que atendem às exigências regulatórias locais e as diretrizes de boas práticas clínicas, são candidatos a participar de ensaios clínicos multinacionais. A infraestrutura do centro é um pré-requisito que pode favorecer a seleção do centro ao mesmo tempo que pode inviabilizar a seleção, caso não atenda às demandas do protocolo do estudo. Assim, a carta de apresentação deve apresentar a infraestrutura disponível no centro, descrevendo a estrutura física, listando os equipamentos e a equipe de apoio.

FATORES DETERMINANTES DA SELEÇÃO DO CENTRO

A carta de apresentação deve destacar os fatores considerados determinantes para a seleção do centro de pesquisa, que são:

a) Populações disponíveis no centro:

a.1) Especialidades médicas disponíveis;

a.2) Número de atendimentos por especialidade no último ano;

a.3) Perfil dos pacientes atendidos no centro;

a.4) Parcerias com outros centros de pesquisa ou outras instituições.

b) Equipe qualificada e capacitada para condução de ensaios clínicos:

b.1) Número de coordenadores de estudo

b.2) Treinamento em Good Clinical Practices (GCP) da International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH);

b.3) Treinamento em transporte de mercadorias perigosas (certificação IATA, acrônimo de International Air Transport Association);

b.4) Outros cursos.

c) Informações sobre exigências para aprovação do estudo:

c.1) Exigências específicas para celebração de contratos;

c.2) Taxas e outros valores cobrados pelo centro;

c.3) Disponibilidade de Comitê de Ética em Pesquisa;

c.4) Exigências específicas para submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

d) Métricas e indicadores do centro de pesquisa:

d.1) Relacionados ao tempo de *start-up*:

e) Tempo de ciclo do recebimento da minuta de orçamento até o orçamento Finalizado:

e.1) Tempo de ciclo do contrato totalmente executado até o início do recrutamento;

e.2) Tempo de ciclo da submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa até a aprovação do ensaio clínico;

e.3) Relacionados ao recrutamento:

- Taxa de cumprimento de meta de recrutamento;
- Número de novos participantes recrutados durante um determinado mês;
- Taxa de falha de triagem durante um determinado mês.

e.4) Relacionado à carga de trabalho da equipe de pesquisa:

- Número de protocolos ativos;
- Número de protocolos ativos por coordenador de estudo.

e.5) Relacionados à captura eletrônica de dados e à qualidade de dados:

- Tempo de ciclo da visita até a inclusão de dados no formulário eletrônico de relato de caso;
- Tempo de resposta de questionamentos de monitoria (*query*);
- Número de falta de valores por participante.

INFORMAÇÕES QUE VALORIZAM

A disponibilidade de infraestrutura adequada é um pré-requisito para seleção do centro, mas o interesse e o comprometimento da equipe são essenciais para o sucesso do estudo. Assim, informações que possam ser traduzidas nessas características devem ser explicitadas na carta de apresentação. Então, pessoal acessível e respostas rápidas podem ser interpretados como interesse e comprometimento por patrocinadores e ORPC.

Apresentação de registros históricos de métricas operacionais do centro também podem contribuir para a percepção de profissionalismo, interesse e comprometimento da equipe do centro.

APÊNDICE C – Modelo de Carta de Apresentação – Produto 3

CENTRO DE PESQUISA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO TEODORO FONSECA

APRESENTAÇÃO

A presente carta de apresentação visa apresentar às Companhias Farmacêuticas, às Organizações Representativas de Pesquisa Clínica e aos demais usuários, informações essenciais sobre o Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário Teodoro Fonseca, orientando sobre sua infraestrutura e potencial para condução de ensaios clínicos.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO TEODORO FONSECA

O Hospital Universitário Teodoro Fonseca foi inaugurado durante o regime militar, em 1980, como unidade do Instituto de Pensões e Aposentadoria dos Servidores do Estado, recebendo o nome de Hospital do Distrital dos Servidores. Em 1991, foi integrado à rede de serviços do Distrito Federal por meio de novo convênio assinado pela Universidade Federal Central com quatro ministérios, passando a se chamar Hospital Assistencial e sendo reconhecido como um Hospital Universitário brasileiro. Em 1994, o hospital foi cedido para Universidade Federal Central e passou a chamar Hospital Universitário Teodoro Fonseca.

A partir de 2003, o Hospital Universitário Teodoro Fonseca passou a ser administrado e financiado de acordo com diretrizes do Ministério da Educação e do Ministério da Saúde. Nesse mesmo período o Hospital foi credenciado como Hospital de Ensino. Em 2006 passou a oferecer 100,0% de sua capacidade de atendimento ao Sistema Único de Saúde.

Em 2015, a Universidade Federal Central transferiu a administração do Hospital Universitário Teodoro Fonseca para a Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, empresa pública criada pela Lei n. 12.550, de 15 de dezembro de 2011. Iniciou-se uma nova era não só para o Hospital, mas para toda a complexa rede de hospitais universitários federais do país. Atualmente o

Hospital compõe uma rede de 40 hospitais universitários federais administrados pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares e que apresenta grande potencial para condução de pesquisas clínicas.

PERFIL DE ATENDIMENTO CLÍNICO

O Hospital Universitário Teodoro Fonseca é um hospital de médio porte que disponibiliza atendimentos de alta complexidade, com cerca de 300 leitos e ambulatórios de diferentes especialidades. O Hospital é um dos hospitais de referência da rede de saúde pública do Distrito Federal e apresenta um volume significativo de atendimento distribuído em diversas especialidades, como cardiologia, oncologia, endocrinologia, reumatologia, infectologia, pneumologia, nefrologia, dermatologia entre outras, que compreendem condições de saúde que estão entre as mais estudadas em todo o mundo. A Unidade de Hematologia do Hospital está se estruturando para se tornar uma área de grande potencial para ensaios clínicos dentro da instituição. Além das unidades de assistência médica, o Hospital também dispõe de uma Clínica Odontológica Escola com grande volume de atendimento e uma Farmácia Escola com estrutura de atendimento diferenciada, com oferta de serviço de acompanhamento farmacoterapêutico, que fortalece a adesão aos tratamentos, favorece a retenção dos pacientes no hospital e que pode ser muito útil no suporte a condução de ensaios clínicos nos ambulatórios do hospital. Além disso, o Hospital disponibiliza serviços de emergência, internação e Unidade de Terapia Intensiva, que poderão ser usados por participantes de ensaios clínicos.

O Hospital Universitário Teodoro Fonseca realiza por ano cerca de: 200 mil consultas ambulatoriais; 40 mil consultas de emergência; 6 mil sessões de hemodiálise; 1.500 partos; 5 mil cirurgias; 10 mil internações; 45 mil atendimentos odontológicos; e 35 mil atendimentos na Farmácia Escola. O Hospital ainda incrementa seu potencial de recrutamento por fazer parte da rede de saúde da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, que

conta com 14 hospitais de médio e grande porte, conseguindo cobrir quase integralmente toda a população do Distrito Federal.

Observação: Parceria com a rede da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal possibilita ampla cobertura populacional e potencializa a capacidade de recrutamento do Hospital Universitário

EQUIPE DE PESQUISA

Como um hospital universitário e por ser campo de práticas para os cursos da Universidade Federal Central, o Hospital Universitário Teodoro Fonseca conta com o apoio de pesquisadores docentes da universidade, além de contar com equipe de médicos, odontólogos, enfermeiros e farmacêuticos e outros profissionais de saúde qualificados, aptos a conduzir e coordenar ensaios clínicos.

O Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário Teodoro Fonseca disponibiliza curso *on-line* de GCP-ICH certificado pela organização Transcelerate Biopharm Inc, treinamento em transporte de mercadorias perigosas para obtenção de certificação IATA (acrônimo de International Air Transport Association) e promove cursos de capacitação em condução e coordenação de ensaios clínicos em parceiria com a Sociedade Brasileira de Profissionais de Pesquisa Clínica e com a Society for Clinical Research Sites.

Observação: Pesquisadores qualificados e equipes capacitadas em boas práticas clínicas e com certificação IATA.

EQUIPE DE APOIO DO CENTRO

O Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário Teodoro Fonseca conta com uma equipe própria de três assistentes administrativos para apoiar a equipe de pesquisa na recepção dos participantes, na gestão de domumentos do estudo e nas questões éticas, regulatórias e administrativas. Eles são capacitados para executar e orientar procedimentos na Plataforma Brasil, sendo o elo entre patrocinador/Organização Representativa de

Pesquisa Clínica, equipe de pesquisa e Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. Os assistentes administrativos ainda apoiam o pesquisador no preenchimento dos questionários de *feasibility*.

Além disso, o Centro de Pesquisa Clínica do Hospital também conta com a colaboração de dois técnicos de laboratóio para realizar coleta e processamento de amostras e 3 coordenadores de estudo clínico, que podem assumir a coordenação de estudos de qualquer área ou especialidade. Além do pessoal do centro o hospital conta com grupos de pesquisa formados por profissionais das áreas assistenciais que podem conduzir o ensaio clínico (investigador principal, subinvestigadores e coordenador de estudo).

INFRAESTRUTURA

A infraestrutura física do Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário Teodoro Fonseca atende às exigências regulatórias locais e as diretrizes de GCP-ICH. Está em conformidade com o roteiro de inspeção em GCP-ICH formalizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, por meio da Instrução Normativa n. 4, de 11 de maio de 2009, e com a Instrução Normativa n. 20 da Anvisa, de 2 de outubro de 2017.

No entanto, podem-se destacar:

a) Recepção com área de espera confortável e bem iluminada.

b) Sala de Armazenamento de Medicamento e Produto sob Investigação de acesso restrito, com armários chaveados, controle de temperatura e refrigeradores:

   b.1) Registro de temperatura realizado duas vezes por dia via termômetros calibrados;

   b.2) Disponibiliza *backup* para o refrigerador.

c) Rede elétrica do Centro de Pesquisa Clínica ligada ao gerador de energia elétrica, que é acionado automaticamente sempre que a energia elétrica acaba.

d) Sala de coleta e processamento de amostras laboratoriais com

temperatura controlada e acesso seguro:

d.1) Disponibiliza:

- Poltrona confortável e suporte de braço;
- Refrigerador e *backup*;
- *Freezer* -20° C e *backup*;
- *Freezer* -80° C e *backup;*
- Centrífuga convencional e refrigerada e *backup*.

d.2) Registro de temperatura realizado duas vezes por dia via termômetros calibrados.

e) Áreas de Arquivo com armários a prova de fogo.

f) Área espaçosa de trabalho para coordenador de estudo, captadores de dados e monitor:

f.1) Disponível: mesa, cadeiras, computadores, internet de alta velocidade, telefone e impressora multifuncional;

f.2) O acesso aos computadores é restrito, para proteger os direitos dos participantes.

g) Acessibilidade garantida aos participantes por rampas, calçadas rebaixadas e elevador.

APROVAÇÃO ÉTICA, REGULATÓRIA E INSTITUCIONAL

Comitê de Ética em Pesquisa responsável pelas avaliações dos projetos de pesquisa clínica realizados no Hospital Universitário de Teodoro Fonseca:

Nome: Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Teodoro Fonseca (CEP-HUTF).

Criação: Criado pela Direção do Hospital Universitário Teodoro Fonseca (AD/UFTF-23/2015, de 27-04-2015) de acordo com o item VII.2 da Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde.

Credenciamento: Foi aprovado e credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa em 10 de julho de 2015, tendo o registro renovado mediante solicitação a cada três anos, sendo a última renovação datada de 30 de junho de 2018 (acessar: http://www.fm.ufcentral.br/images/Comite-de-etica/18_renovacao_2018.pdf).

Membros Profissionais das áreas da saúde, biológicas, ciências humanas e sociais e um representante dos usuários, indicado por uma instituição credenciada.

Coordenador:

Prof. Dr. Rodrigo Fagundes Neto

Secretaria-Executiva:

Ana Laura Silva e Soares

Membros:

Rodrigo Fagundes Neto

Arthur Rodrigues da Silva

Douglas Ribeiro

Eliane de Oliveira Alves

Gustavo Carvalho

Hugo Pereira da Costa

Maria Prudência da Rocha

Mariano Valente

Inocência Vasconcelos

Emanuelle Paula Reis

Rogério Gonçalves

Yasmin Oliveira da Silva

Calendário: as reuniões se realizam mensalmente, sempre na última quarta-feira do mês. No mês de dezembro a reunião ocorre na segunda quarta-feira do mês.

Datas previstas para 2018:

31/01	28/02	28/03	25/04	30/05	27/06
25/07	29/08	26/09	31/10	28/11	12/12

Exigências específicas: os projetos de pesquisas deverão ser submetidos através da Plataforma Brasil ao CEP-HUTF/UFCentral até o dia 10 de cada mês, para que possam ser apreciados no mesmo mês. Projetos entregues após o prazo constarão da pauta da reunião do mês consecutivo. Materiais de orientações gerais, formularios, modelos de documentos, normas vigentes e outros podem ser encontrados no sítio eletrônico http://www.fm.ufcentral.br/br/sobre-o-cep-hutf.

Mais informações:

Telefone: (61) 3108-2018;

Endereço eletrônico: cepufttf@ufcentral.br

Atendimento: segunda a sexta feira, das 8h às 12h e 14h às 18h.

CONTRATO E ORÇAMENTO

A minuta de contrato de prestação de serviço de execução do protocolo de pesquisa clínica deverá ser submetida à avaliação do Hospital Universitário Teodoro Fonseca escrita na língua inglesa e em português. Além disso, deverá seguir o modelo definido pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares por meio da Norma Operacional n. 1, de 29 de março 2016 (ver link de acesso http://www.ebserh.gov.br/documents/15796/1184741/NO_CPIT_29mar2016.pdf/0ff5d47c-e8c7-4da1-8acf-96abffbe791a).

A minuta de contrato deve estar acompanhada do plano orçamentário, com a definição dos valores a serem repassados e a previsão do cronograma de repasse.

O plano orçamentário deverá incluir custos diretos de execução do protocolo e a cobertura de custos indiretos que o centro terá que arcar, que incluirá as taxas de serviços e o *overhead* institucional aqui listados:

a) Taxa de *start-up* para o centro, farmácia e laboratório (R$ 4.000,00 a R$ 8.000,00);

b) Arquivamento e fechamento (R$ 1.000,00 a R$ 4.000,00);

c) Taxas de revisão ética e institucional para o estudo principal e subestudos (R$ 2.000,00);

d) Taxas de farmácia para dispensar, destruir, devolver, transferir medicamentos (R$ 1.000,00 a R$3.000,00);

e) *Overhead* institucional (16,0% do valor global do orçamento).

A execução orçametária será realizada pela Fundação de Apoio do Hospital Universitário de Brasília, que cobrará uma taxa de 10,0% do valor global do orçamento pelo serviço prestado.

Os dados da Fundação estão disponíveis no sítio eletrônico http://www.fahutf.org.br/index.html. Dúvidas podem ser resolvidas via e-mail (fahutf @ fahutf.org.br) ou por meio do telefone (61) 3781-2800.

Observação: As avaliações de contrato, orçamento e ética são realizadas em paralelo, de forma a economizar tempo de iniciação do estudo no centro.

REGISTROS E MÉTRICAS DO CEP-HUTF/UFCentral

Tempo de *start-up*:

a) Aprovação de contrato e orçamento em até 30 dias;

b) Aprovação ética e regulatória do ensaio clínico em até seis meses;

c) Início de recrutamento em até 30 dias após iniciação/abertura do centro.

Recrutamento:

a) Cumprimento de meta de recrutamento em 96,0% dos estudos;

b) Taxa média de recrutamento de cinco participantes/estudo/mês em 2018 em estudos da oncologia;

c) Taxa média de falha de triagem de 20,0% em estudos de oncologia.

Carga de trabalho da equipe de pesquisa:

a) Atualmente com seis protocolos ativos;

b) Dois protocolos ativos por coordenador de estudo.

Captura eletrônica de dados e qualidade de dados:

a) Inclusão de dados em formulário eletrônico de relato de caso em até três dias;

b) Resolução de *queries* de monitoria em até cinco dias;

c) Menos de cinco faltas de dados por participante em 2018.

Observação: a) tempo de *start-up* otimizado; b) alta capacidade de recrutamento; c) sem estudos concorrentes e com carga de trabalho equilibrada; d) ótimas métricas operacionais e alta qualidade de dados.

OUTRAS INFORMAÇÕES

O Hospital Universitário Teodoro Fonseca está localizado na capital do Brasil, relativamente próximo às regiões com mais tradição em pesquisa clínica em todo o mundo.

Brasília, DF, dispõe dos serviços de transporte das principais empresas de courier internacional do mundo. Partindo do Aeroporto Internacional de Brasília Presidente Juscelino Kubitschek as amostras e documentos dos estudos estarão a no máximo 48 horas dos Estados Unidos e da Europa.

Além disso, essa rede de transporte aéreo também facilita as atividades de monitoria, capacitação e treinamento das equipes do centro, favorecendo a qualidade dos dados e o sucesso do estudo.

MAIS INFORMAÇÕES

Telefone: (61) 3108-2020

Endereço eletrônico: pesquisaclinica@hutf.com.br

Atendimento: segunda a sexta feira, das 7h às 18h