

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia

**ANÁLISE CRÍTICA E COMPARATIVA DAS LEGISLAÇÕES DE PESQUISA
CLÍNICA: BRASIL, EUA E EUROPA**

Victor Eulálio Morandi de Camargo

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador(a):
Prof.(a). Dr(a) Ligia Ferreira Gomes

São Paulo

2025

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	1
RESUMO.....	2
1. INTRODUÇÃO	4
2. OBJETIVOS.....	9
3. METODOLOGIA	9
4. Legislação de Pesquisa Clínica no Brasil, EUA e UE.....	10
4.1 Legislação Brasileira	10
4.1.1 Fluxos e prazos de aprovação sanitários	10
4.1.2 Fluxos e prazos de aprovação éticos	12
4.2 Fluxo de aprovação dos EUA	15
4.3 Legislação Europeia	16
4.4 Comparativo entre a Legislação brasileira, dos EUA e da Europa	17
5. Avanços e Gargalos da Legislação Brasileira	18
5.1 A Legislação brasileira antes do Novo Marco Legal	18
5.2 A Legislação brasileira atualizada.....	18
5.3 Como o Brasil chama atenção?	20
6. Sugestões de Aprimoramento.....	20
7. Conclusão	21
8. REFERÊNCIAS.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	Food and Drug Administration
MRCTs	Ensaio Clínicos Multirregionais
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DDCM	Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento
CTR	Clinical Trials Regulation
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
GCP	Good Clinical Practice
EMA	European Medicines Agency
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COPEC	Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos
ABRACRO	Associação Brasileira das Organizações Representativas de Pesquisa Clínica
IND	Investigational New Drug
INEP	Instância Nacional de Ética em Pesquisa
IRBs	Institutional Review Board

RESUMO

CAMARGO, V E M C. **Análise crítica e comparativa das Legislações de Pesquisa Clínica: Brasil, EUA e Europa**. 2025. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2025.

Palavras-chave: Pesquisa Clínica; Legislação; ANVISA; FDA; EMA; Regulamentação

Estudos Clínicos são cruciais para o progresso e desenvolvimento de novas terapias e tecnologias em saúde, impactando diretamente a qualidade de vida da população. Contudo, a realização de estudos clínicos envolve etapas regulatórias complexas que podem variar consideravelmente entre os países, afetando o tempo, custos e possibilidade de realização de pesquisas. Mesmo com uma população extremamente diversificada, o Brasil enfrenta dificuldades burocráticas e prazos incertos, o que o torna menos atrativo em comparação com outros países como os EUA ou países da União Europeia. Com isso, é importante analisar de forma crítica as regulamentações adotadas no Brasil e compará-las com tais países, a fim de contrapor pontos vantajosos e desvantajosos em relação a cada legislação. Este estudo busca fazer uma comparação entre os fluxos ético-regulatórios destas regiões, com foco nos prazos, exigências éticas e sanitárias, estrutura regulatória e métodos de aprovação. Também se pretende avaliar a recente atualização da legislação brasileira, representada pela Lei 14.874/2024 pode representar um avanço em direção à harmonização com o padrão global da regulamentação de pesquisas clínicas, ICH-GCP.

A metodologia utilizada consistiu em uma revisão bibliográfica e documental, com análises críticas das normas, artigos e publicações de entidades oficiais como ANVISA, EMA, FDA e organizações setoriais como a ABRACRO e a INTERFARMA. A discussão aponta que o objetivo das autoridades regulatórias é atingir o equilíbrio técnico, ético e agilidade no fluxo regulatório. As mudanças da legislação brasileira

com prazos mais claros e aprovação tácita, aproxima a o arcabouço regulatório brasileiro das práticas internacionais, aumentando a previsibilidade do fluxo de aprovação dos estudos clínicos. Contudo, ainda existem diferenças na estrutura e grau de centralização dos processos entre os países comparados, além disso, a falta de regulamentações complementares a nova lei torna incerto o processo de aprovação atualizado. Além disso, é necessário um olhar crítico em relação às mudanças para que a segurança do paciente e qualidade do estudo não sejam afetadas pelas mudanças.

1. INTRODUÇÃO

A realização de ensaios clínicos em seres humanos é essencial para o desenvolvimento de novos tratamentos, fármacos e dispositivos médicos que tem como objetivo melhorar a expectativa e qualidade de vida da população. A pesquisa clínica tem como objetivo esclarecer características cruciais do produto ou procedimento investigado, determinando sua segurança, viabilidade, eficácia, melhor dose ou forma de utilização^{1, 2}.

Os processos relacionados à pesquisa clínica são complexos e rigorosos e o sucesso de um projeto depende de diversas variáveis como capacitação profissional, oferta de voluntários dentro das especificações do público-alvo e está diretamente relacionado às exigências regulatórias do país ou região em que a pesquisa será conduzida^{1, 2, 3}.

As indústrias farmacêuticas têm adotado uma estratégia de internacionalização dos ensaios clínicos, são os chamados *Multirregional Clinical Trials* (MRCTs), que são ensaios multicêntricos e multirregionais que visam a redução de custos, maior facilidade, velocidade para adesão de voluntários e maior variabilidade da clínica das populações. Para a realização dos MRCTs é necessário o desenvolvimento de um protocolo de pesquisa que consiga se adequar às regulamentações de pesquisa clínica de cada um dos países alvo, o que pode se tornar um desafio^{2,4}. Por isso, é extremamente encorajado que os países estejam em um comum acordo em relação aos aspectos ético regulatórios dos procedimentos relacionados à pesquisa com seres humanos⁵.

Dessa forma, padrões internacionais como o *International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – Good Clinical Practice* (ICH/GCP), são seguidos por países e suas agências regulatórias como os Estados Unidos (*U.S Food and Drug Administration* - FDA), os países da União Europeia (*European Medicines Agency* - EMA) e o Brasil, por exemplo, o que facilita a criação de protocolo clínico que seja adequado às regulamentações destes países simultaneamente^{5, 13}.

Atualmente vivemos uma concentração dos estudos clínicos em poucos países líderes. Apesar do Brasil ter uma avançada infraestrutura e diversidade populacional, ele ainda ocupa uma posição que pode ser considerada intermediária no ranking mundial (20º lugar em 2022 com aproximadamente 2% de participação nos estudos clínicos globais¹⁴, em oncologia, por exemplo, o país absorveu apenas 2,1% dos novos ensaios em 2019¹⁵. Segundo a Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa Clínica, Interfarma, com a estrutura atual o país teria capacidade de subir no ranking até, pelo menos, a décima posição e isso geraria cerca de 3 a 5 bilhões de reais por ano em investimentos e aproximadamente 55 mil pacientes seriam beneficiados^{14,16}. Esta diferença entre capacidade e a realidade indica que o Brasil ainda conta com gargalos regulatórios que precisam ser superados. O arcabouço normativo brasileiro exemplificado pelas resoluções CNS 466/12, RDCs da ANVISA e a mais recente Lei 14874/2024, é robusto e segue padrões internacionais baseados no GCP-ICH^{17,18}. Contudo, na prática, a lentidão e a complexidade dos processos de aprovação acabam por encarecer e atrasar estudos: CEPs têm (teoricamente) 30 dias para emitir o parecer, mas é frequente que este tempo seja consideravelmente estendido e após esse prazo é necessária a submissão e aprovação da CONEP que em tese teria 60 dias para homologação do projeto, mas na prática este tempo pode chegar a até 1 ano¹⁷, enquanto o prazo de aprovação da ANVISA que deveria ser de 60 e 120 dias, só é cumprido em casos simplificados^{17,19}. Outras agências regulatórias como o FDA e EMA trazem prazos mais curtos e previsíveis: nos EUA, um IND (*Investigational New Drug Application*) é efetivado, ou seja, aprovado, após 30 dias da submissão caso não haja objeções¹⁰. Na UE, é imposto um limite de 60 dias para que o Estado Membro escolhido ou designado publique o parecer da solicitação e, após a autorização de um dos Estados Membro, o estudo se torna autorizado em todos os países da UE. Com isso, os prazos mais longos em relação aos EUA e UE, é um dos principais motivos pelos quais o Brasil é considerado um país pouco atraente para patrocinadores internacionais²¹.

No Brasil, a regulação da pesquisa clínica se dá por meio de diversos órgãos, dentre eles:

Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) - grupos independentes e interdisciplinares que tem como objetivo defender os interesses dos participantes da pesquisa em relação a sua integridade e dignidade, contribuindo com a condução ética da pesquisa. Tem como função a avaliação dos protocolos de pesquisa priorizando assuntos de interesse do SUS e a emissão de um parecer conclusivo acerca do estudo.

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) - órgão diretamente vinculado ao Conselho Nacional de Saúde (CNS), também formado por um grupo interdisciplinar de pessoas, que tem como função a análise e aprovação de pareceres sobre protocolos de pesquisa relacionados a algumas áreas e situações específicas como genética, reprodução humana e outros.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – agência reguladora responsável por realizar a avaliação final da metodologia do protocolo, das informações relacionadas aos objetivos e hipóteses do estudo, critérios de inclusão e exclusão de participantes e desfechos de eficácia e segurança.

Para a realização de um estudo Clínico no Brasil, o patrocinador deve submeter um Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) à Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC) que é o setor da ANVISA responsável pela regulação da Pesquisa Clínica. Junto ao dossiê deve-se submeter também o parecer do CEP e só então o órgão emite o Comunicado Especial que autoriza a realização dos ensaios clínicos no país, segundo dados da ABRACRO, desde 2020 este processo tem levado até aproximadamente 4 meses⁶.

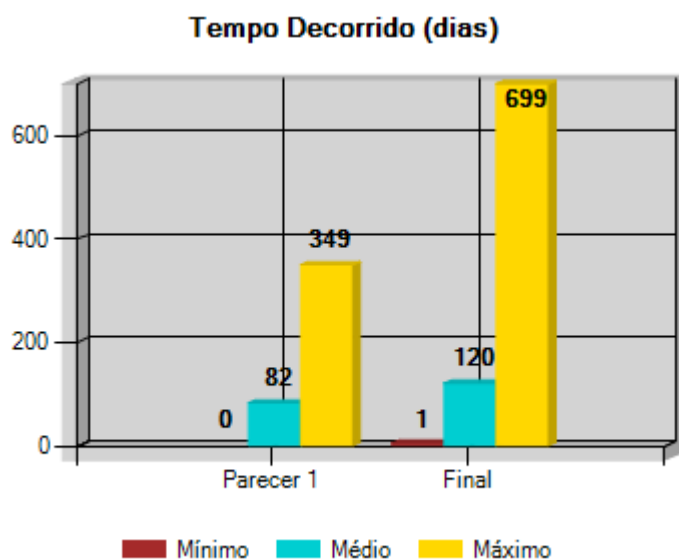


Figura 1 - Gráfico de tempo de Análise da ANVISA do período de Jan-2021 a Mai-2024. Fonte: ABRACRO

Contudo, até recentemente não existia uma regulamentação consolidada que abrangesse todas as áreas da pesquisa clínica de forma única como a Clinical Trials Regulation (CTR) em vigor na UE, sendo, no Brasil, regulada por meio de diretrizes e RDCs, que são constantemente atualizadas.

Em 2015 foi publicada pela ANVISA a RDC Nº09/2015⁷ que tinha como objetivo aproximar a legislação brasileira dos padrões internacionais, estabelecendo prazos para as análises e aprovações dos protocolos clínicos e possibilitando a análise regulatória e ética simultâneas, sendo que o prazo máximo para aprovação do protocolo seria de 90 dias. Contudo, conforme ilustrado na Figura 1, o parecer de aprovação final da ANVISA tem levado cerca de 135 dias, em média¹².

Com isso, ainda se fez necessária a implementação de atualizações na regulamentação e, após a publicação da RDC Nº09, outras 11 atualizações foram publicadas. Em maio de 2024 foi sancionada (com vetos) a Lei Nº 14.874, DE 28 DE MAIO DE 2024, que vem atualizar o panorama regulatório brasileiro,

estabelecendo diretrizes mais claras para condução de estudos clínicos no País. Esta lei também institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, sendo uma Instância nacional de ética em pesquisa, representada pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs), trazendo prazos de aprovação estabelecidos em 30 dias para os CEPs e reforçando o prazo de 90 dias para a ANVISA. Estabelece também novas regras para fabricação, uso, importação ou exportação de bens e produtos relacionados à pesquisa. Inicialmente a lei trazia um prazo máximo de 5 anos para fornecimento gratuito do medicamento experimental ao paciente que obteve benefícios com o tratamento, mas o trecho foi vetado, permanecendo o prazo indeterminado que já havia sido estabelecido^{8, 9}.

Nos Estados Unidos os ensaios clínicos são regulados pelo FDA. Para aprovação, o patrocinador deve submeter um IND ao FDA e obter aprovação de uma Comissão Ética Independente (IRB)³⁰. A agência tem um prazo padrão de 30 dias para revisar o IND e se ao final deste período não for decretado o “*Clinical Hold*”, o IND é aprovado tacitamente e pode iniciar, desde que tenha sido garantida a aprovação ética pelo IRB, o processo de aprovação ética pode ocorrer paralelamente ao processo de submissão do IND ao FDA.

Nos países da União Europeia, atualmente, é seguida a CTR, que é uma regulamentação recente ainda em fase de implementação. Nesta regulamentação, o patrocinador deve escolher um país dos Estados Membros e este ficará responsável por realizar a análise da aprovação do protocolo, tendo um prazo de 60 dias para aprovação, sendo que, após aprovado pelo Estado Membro escolhido ou designado, todos os países europeus envolvidos no protocolo também têm aprovação concedida¹¹. Todo este processo é realizado através de um sistema único, chamado de CTIS.

2. OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho consiste em realizar uma análise crítica da legislação brasileira que regula a atividade de pesquisa clínica, em comparação com a regulamentação dos Estados Unidos e da Europa. Propõe-se:

1. Pontuar as principais diferenças entre as legislações brasileira, americana e europeia, tendo em vista aspectos como a agilidade na tramitação dos processos de aprovação e a proteção dos direitos dos participantes.
2. Verificar o que as recentes mudanças ocorridas na legislação brasileira, em especial a Lei nº 14.874/2024, têm em comum com as melhores práticas internacionais, como as diretrizes ICH-GCP.
3. Apresentar propostas para aprimorar o ambiente regulatório do Brasil, visando atrair mais estudos clínicos para o país, sem que se comprometam os padrões éticos e de segurança dos participantes.

3. METODOLOGIA

Foram utilizados artigos, notícias e publicações relacionadas ao tema, utilizando ferramentas de busca com as palavras-chave “Regulamentação”, “Pesquisa Clínica”, “Clinical Trials Regulation”, “ICH”, “GCP”, “ANVISA”. A partir dos resultados foram filtradas fontes acadêmicas, órgãos competentes e entidades representativas. Além disso, foi utilizada a base de dados da Associação Brasileira das Organizações Representativas de Pesquisa Clínica para coletar dados dos estudos clínicos no Brasil. A partir dos dados e fontes obtidas, foi realizada uma análise crítica e comparativa.

4. Legislação de Pesquisa Clínica no Brasil, EUA e UE

4.1 Legislação Brasileira

A Lei nº 14.874/2024 instituiu o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa (SNEP) e estabelece princípios, diretrizes e regras gerais para pesquisas com seres humanos²⁶. Essa lei redefine o papel do antigo CONEP criando uma “Instância Nacional de Ética em Pesquisa” responsável pela regulação e fiscalização ética dos estudos clínicos. Entrou em vigor em agosto de 2024 e alterou prazos e responsabilidades no âmbito ético, ratificando obrigações de patrocinadores, investigadores e CEPs. O objetivo é prover maior clareza e padronização ao ambiente regulatório de pesquisas com seres humanos no país²⁶.

Publicada em 2 de dezembro de 2024, a RDC nº 945/2024 regula os ensaios clínicos com medicamentos para fins de registro no Brasil. Essa norma define o escopo dos ensaios clínicos (abrangendo medicamentos sintéticos, fitoterápicos, biológicos, radiofármacos e biossimilares) e introduz categorias de risco (leve, moderado, elevado) alinhadas à classificação da Lei 14.874/2024²⁷. A RDC 945/2024 permite que protocolos sejam submetidos em paralelo ao CEP e à Anvisa (já que os órgãos têm decisões independentes) e desobriga análise sanitária de estudos pós-comercialização (fase IV) ou de pesquisas sem intervenção, que dependem apenas de aprovação ética. Trazendo uma maior harmonização de conceitos com as diretrizes do ICH E6(R3)²⁷.

4.1.1 Fluxos e prazos de aprovação sanitários

Com a RDC 945/2024, o fluxo de aprovação e os prazos de análise são mais previsíveis. O Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) pode ser submetido em qualquer fase, mas só é avaliado após a protocolização de ao menos um Dossiê Específico de Ensaio Clínico (DEEC), o qual deve ocorrer em até 15 dias úteis antes da submissão do DDCM ²⁷. Após o protocolo do DEEC, a Anvisa tem até 90 dias úteis para dar o parecer; decorrido esse prazo, o DDCM (e o DEEC vinculado) são deferidos tacitamente por meio de ato no Diário Oficial. Em

resumo, se a Anvisa não se manifestar em 90 dias, é considerado aprovado o estudo, desde que todas as aprovações éticas tenham sido garantidas. A RDC 945/2024 estende a aprovação tácita também a petições secundárias (como modificações substanciais ao produto em investigação e emendas substanciais ao protocolo)²⁷.

A Anvisa também fixou novos prazos para processos correlatos. Por exemplo, foi instituído o Documento para Importação (DI) de produtos em até 30 dias úteis após a petição de DEEC, permitindo que o patrocinador importe material para o estudo mesmo antes da aprovação formal, porém, ainda de acordo com a RDC 945/2024, caso a importação seja feita antes da aprovação do DDCM, o produto não poderá ser transportado ou armazenado no local onde serão utilizados, sendo responsabilidade do patrocinador o armazenamento seguro do produto até que a aprovação do DEEC e DDCM sejam publicadas no DOU. Além disso, caso ocorra distribuição do produto investigado antes das aprovações, o patrocinador está sujeito a penalizações já previstas em lei, por caracterizar uma infração sanitária²⁷. Caso o patrocinador tenha realizado a importação prévia do produto investigado e por algum motivo ocorra o indeferimento do DDCM ou DEEC, o patrocinador deve informar a Anvisa a destinação ou destruição dos produtos em até 60 dias após o indeferimento, sendo necessário apresentar todas as informações quantitativas dos produtos e seu destino final⁹.

Além disso, as normas adotaram procedimentos de análise otimizados: a Instrução Normativa nº 338/2024 define critérios de *reliance* (confiança em avaliação de agências estrangeiras equivalentes) e análise baseada em risco e complexidade²⁷, criando filas específicas, mas sem garantir prioridade automática. Em geral, as mudanças visam dar mais rapidez à aprovação de ensaios, harmonizando o Brasil às práticas internacionais.

Para solicitar a aprovação de um estudo clínico no Brasil, alguns documentos obrigatórios são necessários, sendo eles:

- Brochura do Investigador (BI): documento que compila dados não-clínicos e clínicos relevantes do medicamento experimental. A BI deve conter as informações mínimas do guia ICH E6(R2)²⁸, incluindo uma seção de “Informações de Referência sobre Segurança” (RSI) para classificar reações adversas esperadas²⁸. Para estudos Fase I *first-in-human*, a BI deve conter relatórios detalhados de toxicologia e farmacologia.
- Dossiê do Produto em Investigação (IMPD/DPI): compêndio dos dados de desenvolvimento do produto. Que deve conter informações de qualidade do insumo farmacêutico, fabricação, entre outros.
- Formulários padronizados: como o DDCM (Desenvolvimento Clínico de Medicamento) e o DEEC (Específico de Ensaio Clínico), ambos preenchidos eletronicamente, além do FAEC (Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico, versão 6)²⁹. O FAEC reúne dados gerais do estudo (título, patrocinador, local, fase, entre outros).
- Plano de Análise Estatística (SAP), declarações de cumprimento de Boas Práticas Clínicas, de Fabricação (GMP) e Laboratório (GLP), termos de consentimento e pareceres éticos, entre outros. Todo o conjunto deve atender às exigências de rotina e à legislação sanitária vigente.

4.1.2 Fluxos e prazos de aprovação éticos

Atualmente, o Brasil não possui um sistema centralizado de submissões éticas e sanitárias, com isso, estes processos ocorrem de forma paralela. Antes da promulgação da Lei 14.874/2024, o fluxo de aprovação ética dos protocolos de pesquisa era realizado através do sistema CEP/CONEP, que era composto por 3 categorias de comitês de ética:

- CEPs Registrados: Comitês de instituições de pesquisa que cumprem os requisitos básicos do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Estes CEPs têm

autorização para revisar protocolos considerados de baixo e moderado risco, com exceção dos protocolos de áreas temáticas especiais.

- **CEPs Credenciados:** Estes comitês passaram pelo processo de credenciamento pela CONEP. Estes CEPs podem ser ou não considerados Acreditados. Em fevereiro de 2016 foi publicada a resolução CNS 506/16 que criava o projeto de Acreditação de CEPs, visando atribuir análises éticas dos protocolos que antes seriam de competência da CONEP, aos CEPs de ética Acreditados. Este processo tinha o objetivo de descentralizar o sistema CEP/CONEP. O processo de acreditação do CEP é complexo e demorado, cabendo à CONEP avaliar e deliberar a acreditação.
- **CEPs Vinculados:** Estes CEPs são vinculados operacionalmente a um CEP Credenciado, ampliando a capacidade de revisão ética de outras instituições, mas sob supervisão do CEP Credenciado.

Com isso, os protocolos eram inicialmente submetidos ao CEP vinculado ao Centro Coordenador do estudo através da Plataforma Brasil, que realizava uma análise preliminar do protocolo, passando por algumas etapas:

- **Validação documental:** Ocorre a verificação dos documentos enviados pelo Centro Coordenador como: Protocolo, Termo de Livre Consentimento (TCLE), Brochura do Investigador, questionários e outros.
- **Análise técnica e emissão do parecer:** É avaliado o mérito ético, riscos e benefícios do protocolo de pesquisa.
- **Reunião colegiada:** É validado o parecer em uma reunião plenária dos membros do CEP.

A partir da validação do colegiado, o fluxo de aprovação poderia ter dois rumos, a depender do CEP vinculado ao centro coordenador do estudo:

- **O CEP do Centro Coordenador não é um CEP Acreditado:** O CEP envia o parecer à CONEP que realiza uma segunda avaliação do protocolo caso o estudo se enquadre nas áreas temáticas que requeiram análise da CONEP como: genética ou reprodução humana, estudos com população indígena,

pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, com exceção dos estudos copatrocínados pelo Governo Brasileiro ou caso o CEP julgue que por algum motivo o estudo mereça a análise da CONEP. Caso o Estudo não se enquadre em nenhuma das categorias previstas, a CONEP distribui o parecer inicial para os outros centros de pesquisa vinculados ao estudo, que sequencialmente distribuem o parecer aos CEPs a eles vinculados.

- O CEP do Centro Coordenador é um CEP Acreditado: Caso o CEP vinculado ao Centro Coordenador seja acreditado, este poderia encaminhar o parecer inicial a todos os outros centros de pesquisa vinculados ao estudo e sequencialmente cada centro deveria comunicar seu CEP vinculado.

Apesar de cada etapa ter prazos pré-estipulados, nenhum destes prazos eram vinculados às regulamentações ou legislações, com isso, este processo pode levar de 7 a até 11 meses, sendo um dos principais gargalos do fluxo regulatório brasileiro.

Com a promulgação da Lei 14.874/2024, foi instituído o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa e estabelecida a criação do Instância Nacional de Ética em Pesquisa, passando a exigir apenas um parecer único de CEP Credenciado para a maioria dos estudos, definindo um novo fluxo de aprovação em que a submissão do protocolo é feita ao CEP Credenciado vinculado ao Centro Coordenador, que realiza toda a análise do protocolo e emite o parecer final, distribuindo este parecer aos outros centros do estudo e seus CEPs. A Lei estabelece prazos para este fluxo, sendo 10 dias após a submissão para verificação documental e 30 dias para emissão do parecer, com acréscimo de, no máximo, 20 dias no caso de ajustes ou questionamentos, totalizando um prazo máximo de 60 dias. Em casos especiais, pode existir a necessidade de uma análise pela Instância Nacional de Ética em Pesquisa, que ainda não foi criada nem regulamentada.

4.2 Fluxo de aprovação dos EUA

O processo de aprovação de um estudo clínico nos Estados Unidos passa apenas por um processo de submissão chamado de Investigational New Drug Application (IND Application) que é feito diretamente ao FDA. Esta submissão inclui diversos dados já conhecidos da substância em questão como os dados dos estudos em animais, processos de fabricação, o protocolo clínico propriamente dito, juntamente com qualquer informação prévia acerca de testes realizados em humanos com tal substância e informações sobre os investigadores dos centros de pesquisa. O processo de análise passa por um grupo de especialistas de diferentes áreas científicas sendo:

- Gerente de projeto – lidera as atividades do time por todo o processo de revisão e vai ser o contato primário com o Patrocinador
- Oficial Médico – revisa toda informação clínica do estudo durante todas as suas etapas, desde a revisão para aprovação até após o fim do estudo.
- Estatístico – trabalha junto ao Oficial médico com o objetivo de avaliar os dados de segurança e eficácia do fármaco.
- Farmacologista – avalia estudos Pré-clínicos
- Especialista em farmacocinética – avalia o perfil farmacocinético da substância em diferentes momentos do estudo clínico.
- Químico – avalia estabilidade, controle de qualidade, pureza e outras características químicas dos componentes do fármaco administrado.
- Microbiologista – avalia os dados submetidos no caso de substâncias antimicrobianas.

O grupo de especialistas tem um prazo de 30 dias para revisar e aprovar o Ensaio Clínico, após este prazo, a aprovação tácita é concedida. Lembrando que este processo de análise é realizado continuamente durante e após os ensaios clínicos, podendo inclusive pausar o ensaio caso seja constatada a exposição dos participantes a riscos, ou seja identificado qualquer tipo de desqualificação dos profissionais envolvidos com o ensaio¹⁰. Além do fluxo de aprovação sanitário, os

protocolos de pesquisa devem passar pelo fluxo de aprovação ético, que ocorre paralelamente à submissão ao FDA.

Nos EUA cada centro tem um comitê de ética vinculado, os chamados *Institutional Review Board* ou IRBs, caso o centro não possua um IRB vinculado, é possível realizar a terceirização do acompanhamento ético do estudo utilizando os chamados *Central Institutional Review Board* ou CIRBs. Estes órgãos éticos centrais também são conhecidos como *Commercial Institutional Review Board*, isso porque são órgãos comerciais, cujo objetivo também é ser lucrativo. Com isso, cada centro deve submeter o protocolo para revisão ética ao IRB vinculado ou ao CIRB contratado, se aprovado, pode-se dar início ao estudo³¹.

4.3 Legislação Europeia

A UE adota a CTR que entrou em vigor em 31 de janeiro de 2022¹¹. Esta regulamentação harmoniza as regras de todos os países membros e estabelece o CTIS, um portal único de submissão sanitária e ética. O Processo se inicia com uma única aplicação, chamada de *Clinical Trial Application* - CTA, que é enviada através do sistema CTIS e então o patrocinador deve escolher um país dos Estados Membros. Este ficará responsável por realizar a análise e aprovação do protocolo tendo um prazo de 60 dias para aprovação. Após a aprovação pelo Estado Membro escolhido ou designado, o protocolo tem aprovação concedida a todos os países envolvidos na aplicação inicial¹¹. Vale lembrar que caso a autoridade regulatória não publique a decisão dentro deste prazo, a autorização é concedida tacitamente. Estudos que se iniciaram antes da data de aprovação da regulamentação deveriam se adequar às novas normas até o início de 2025, sendo que novas aplicações são realizadas usando diretamente este novo sistema.

A CTR também aumenta a competitividade da UE. Segundo a EMA, o objetivo é oferecer “um ambiente atrativo e favorável” para pesquisa clínica em larga escala, com altos padrões de transparência e segurança dos participantes¹¹. A Legislação europeia é rigorosa no cumprimento do ICH, exigindo inscrição prévia no EudraCT, que é um registro centralizado e segue estritamente as normas de

GCP. A análise ética é feita por comitês independentes locais (equivalentes aos CEPs), mas coordenada em nível nacional. A harmonização de processos e a previsão de aprovação tácita dão maior previsibilidade ao patrocinador do que o antigo modelo onde cada país tinha prazos, métodos de submissão e processos variados. Por outro lado, a burocracia inicial de submissão conjunta (CTIS) pode ser mais complexa que no modelo anterior, mas compensa pela unificação de requisitos entre países.

4.4 Comparativo entre a Legislação brasileira, dos EUA e da Europa

O objetivo de todas as autoridades regulatórias é chegar ao equilíbrio técnico, ético e ágil, contudo, a forma de se obter tal equilíbrio acaba sendo diferente em cada localidade. Com as novas regulamentações e leis, o Brasil institui prazos formais mais claros e uma aprovação tácita garantida por lei²⁷, o que se assemelha aos EUA e à UE. Assim, tais mudanças se alinham com o fluxo global de aumentar a previsibilidade dos fluxos processuais e prazos de análise, relacionados às submissões e suas aprovações, tornando o processo mais claro e confiável.

Em relação à segurança do paciente e qualidade dos estudos, todos aderem a padrões internacionais do ICH e GCP, o Brasil, inclusive, atualizou a terminologia e processos para se adequar aos padrões de categoria de risco e exige os mesmos documentos essenciais usados globalmente. Na UE, o processo unificado via CTIS e o acesso de todos os países membros às mesmas informações, garantem uma alta consistência nos critérios de segurança, além de exigir relatórios regulares.

Contudo, tanto os EUA como a UE apresentam gargalos éticos importantes, como por exemplo a existência do programa 510(k) do FDA, que facilita a aprovação para comercialização de produtos que sejam similares aos já disponíveis no mercado sem que sejam realizados estudos clínicos com tal produtos, ou a FDA Final Rule que permite que a opinião do patrocinador tenha soberania ao decidir a relação de efeitos adversos com a droga estudada em relação à opinião do investigador. Tais possibilidades abrem brechas na garantia da segurança do paciente.

Em resumo, o novo marco regulatório brasileiro tende a se aproximar das melhores práticas internacionais^{26,27}, sem perder o enfoque da proteção ética. O principal ponto que diferencia a regulamentação brasileira com as demais é a estrutura dos órgãos competentes e o grau de centralização de processos.

5. Avanços e Gargalos da Legislação Brasileira

5.1 A Legislação brasileira antes do Novo Marco Legal

Durante a pandemia da COVID-19, houve situações que mostraram os impactos da lentidão e das falhas regulatórias no país. Um exemplo foi a não utilização imediata das aprovações internacionais que acabou por atrasar o acesso das vacinas à população brasileira. Embora a Lei 14.006/2020 determinasse reconhecer rapidamente imunizantes aprovados pelos EUA, UE, Japão e China, este dispositivo não foi efetivamente aplicado, fazendo com que milhões de pessoas seguissem aguardando a imunização²⁴. Em outro caso, no final de 2020, a ANVISA suspendeu os testes da vacina CoronaVac no Brasil após um voluntário falecer, mesmo que o evento não tivesse relação com o uso da vacina. O Instituto Butantan chegou a solicitar urgência na liberação das informações e contestou publicamente a interrupção, relatando ter sido surpreendido pela medida²⁵. Tais episódios evidenciam falhas de comunicação e imprevisibilidade de processos críticos.

Além da Covid-19, pesquisas inovadoras de outras áreas como terapias gênicas enfrentam longos prazos, em muitos casos tendo que enviar pedidos repetidos à ANVISA enquanto aguardam o parecer do CEP, atrasando em meses o início do programa em pacientes. Projetos que se enquadram nas “áreas temáticas especiais” da Res. CNS 196/96 (genéticos, biossegurança, populações indígenas) chegam a aguardar até um ano por um parecer da CONEP¹⁷. Com isso o país é deixado de lado nas pesquisas em fases iniciais importantes.

5.2 A Legislação brasileira atualizada

A Lei nº 14.874/2024 entrou em vigor em agosto de 2024, instituindo o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa e definindo princípios para estudos

clínicos²³. Dentre seus avanços pode-se destacar a implementação de prazos limites para análises éticas e sanitárias, o que traz uma maior previsibilidade aos patrocinadores, sendo garantida por uma Lei específica ao invés de normas exclusivamente infralegais. Além disso a nova Lei fortalece a Plataforma Brasil como base única de registro de protocolos^{22,23}. A Lei é reflexo das demandas históricas da comunidade científica por um marco legal dedicado²². Contudo, especialistas ainda apontam lacunas que devem ser ajustadas como a necessidade de decretos e portaria para regulamentar e estabelecer pontos críticos^{16,22}. Um exemplo prático seria a redistribuição das competências de análise ética e os detalhes de funcionamento do INEP que ainda estão pendentes, gerando incertezas em relação aos procedimentos práticos que serão utilizados^{16,22}. Outro ponto apontado como possivelmente falho é a centralização da avaliação ética para estudos multicêntricos (Art. 14 §7), já que esta centralização pode desestimular centros de fora dos grandes polos a participar de pesquisas, aumentando as desigualdades de acesso regionais²².

Ainda assim, as metas de agilidade propostas pela nova lei devem reduzir consideravelmente o tempo de espera para aprovação dos estudos²². Como apontado pela Interfarma, a sanção desta lei era uma condição essencial para que o Brasil ganhasse destaque no ranking mundial de ensaios clínicos e atingisse o top 10 mundial¹⁴. Na visão dos patrocinadores “com prazos definidos para aprovação de estudos, o Brasil ganhará agilidade e se destacará globalmente”¹⁶.

Contudo, para que isso seja concretizado é necessário que a regulamentação seja implementada rapidamente, já que a falta de normas complementares gera alertas e inseguranças, podendo reduzir a atratividade do país¹⁶.

Apesar das atualizações e alinhamentos globais, a falta de uma regulamentação sólida gera insegurança não só para os patrocinadores, mas também para os participantes de pesquisa. A centralização das aprovações éticas e a falta de regulamentação em estudos pós comercialização ainda são aspectos relevantes nesse contexto.

5.3 Como o Brasil chama atenção?

Apesar dos problemas, o Brasil possui atributos que são atrativos para patrocinadores globais como a população extremamente diversificada, a existência do SUS e a capacidade de recrutamento rápido, que são fatores reconhecidos globalmente¹⁴. Um relatório da Interfarma destaca que alcançando o top 10 mundial, o Brasil atrairia bilhões em investimentos diretos trazendo benefícios econômicos importantes¹⁴. Auditorias de BPC mostram que as instituições de pesquisa brasileiras são de alto nível, o que favorece investigadores nacionais em colaborações internacionais. A estabilização jurídica trazida pelo novo marco regulatório já é vista como um importante e positivo passo que foi tomado^{14,16}. Se a regulamentação desta lei ocorrer de forma acelerada e objetiva, é esperado que sirva de incentivo para que centros de pesquisa mantenham a competência e infraestrutura, e motivem ainda mais patrocinadores a incluir o Brasil em ensaios multicêntricos^{14,16}.

6. Sugestões de Aprimoramento

A fim de tornar o Brasil um país ainda mais competitivo e atrativo para estudos clínicos, podemos destacar:

- Uso ampliado de análises simplificadas/*Reliance*: Expandir o procedimento que já está previsto na RDC 945/2024 e IN 338/2024 aceitando dados de agências de referência, facilitando a aprovação sanitária dos estudos no país^{17,18}. Ao aplicar o sistema de análises simplificadas, a ANVISA pode limitar a revisão do protocolo a aspectos específicos de segurança local, conforme os critérios de risco e complexidade já estabelecidos, reduzindo trabalho e tempo de avaliação.
- Revisão nos requerimentos de acompanhamento em farmacovigilância pelos comitês de ética.
- Expansão da acreditação dos CEPs, com a capacitação e subsídio necessários para condução adequada das revisões éticas.

- Aumento do quadro técnico da ANVISA dedicado ao assunto, bem como sua capacitação, e modernizar sistemas eletrônicos já que, atualmente, a Plataforma Brasil ainda não foi atualizada para funcionar de acordo com as novas leis e regulamentações.

7. Conclusão

A pesquisa clínica é essencial para o avanço da ciência médica e farmacêutica, sendo indispensável para o desenvolvimento de novos tratamentos e para a promoção da saúde em escala global. Este trabalho mostrou que, apesar do Brasil contar com um arcabouço regulatório robusto e alinhado às boas práticas internacionais, historicamente o país enfrentou dificuldades significativas relacionadas à lentidão e imprevisibilidade dos processos regulatórios.

Com a publicação do Novo Marco Legal da Pesquisa Clínica, a Lei 14.874/2024 e da RDC 945/2024, o Brasil deu um passo importante para estar harmonizado com os modelos regulatórios internacionais, como os adotados pelo FDA e pelo EMA. Este marco traz maior previsibilidade e confiabilidade aos fluxos de aprovação, por meio de prazos legais e permitindo avanços como a aprovação tácita, bem como o uso de mecanismos de *reliance*, promovendo um ambiente mais atrativo e competitivo para estudos clínicos.

A comparação com os sistemas americano e europeu mostrou que a simplicidade e centralização dos processos, bem como a confiança mútua entre instituições, são fatores que contribuem para a agilidade e eficiência regulatórias. Neste caso, o Brasil ainda precisa avançar na consolidação dos processos éticos e regulatórios para que funcionem de forma mais integrada e menos burocrática, especialmente após a publicação do novo marco legal.

É evidente o potencial que o Brasil possui para se destacar no cenário global de pesquisa clínica, especialmente por sua diversidade populacional, infraestrutura de saúde e qualidade técnica das instituições. Contudo, para que tais benefícios sejam alcançados, é preciso que regulamentações complementares à nova lei sejam implementadas de forma rápida e precisa, mas ainda garantindo a segurança

jurídica aos patrocinadores, mantendo os procedimentos claros e favoráveis por meio de prazos vinculantes e expansão do uso do processo de *reliance*, além de manter a qualidade das revisões éticas com revisões periódicas da relação risco benefício do estudo, garantindo a proteção dos pacientes.

Portanto, ao se alinhar com padrões internacionais, trazer uma aplicação mais prática e efetiva, além de enfrentar os gargalos regulatórios ainda presentes no país, a evolução do protagonismo brasileiro é favorecida no âmbito das melhores práticas de pesquisa clínica.

8. REFERÊNCIAS

1. GOUY, Cíntia M. Lanzarini; PORTO, Tiago F. ; PENIDO, Carmen. Avaliação de ensaios clínicos no Brasil: histórico e atualidades. *Revista Bioética*, v. 26, n. 3, p. 350–359, 2018.
2. A IMPORTÂNCIA DA PESQUISA CLÍNICA PARA O BRASIL DEZEMBRO 2022 ATUALIZAÇÃO. [s.l.: s.n.], 2022. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/wp-content/uploads/2023/08/Pesquisa-clinica-2022_atualizado.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2024.
3. LOTUFO, Paulo Andrade. The challenges of clinical research in Brazil. *Revista de Medicina*, v. 95, p. 63–65, 2016.
4. BIERER, Barbara; OWEN, Mila ; LI, Rebecca. Multi-Regional Clinical Trials (MRCTs): Practice and Issues of Multi-Regional Clinical Trials’ Global Acceptance. [s.l.: s.n.], 2016.
5. FINFER, Simon; COOK, Deborah; MACHADO, Flavia; et al. Clinical research: From case reports to international multicenter clinical trials. *Critical Care Medicine*, v. Publish Ahead of Print, 2021.
6. LIMA, Glaucia ; CUNHA, Jarbas. Análise do Projeto de Lei do Senado (PLS) nº 200, de 2015, em face do Princípio da Proibição do Retrocesso Social. *CADERNOS IBERO-AMERICANOS DE DIREITO SANITÁRIO*, v. 5, p. 76, 2016.
7. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No 9, DE 20 DE FEVEREIRO DE 2015. Disponível em: <https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6>. Acesso em: 25 ago. 2024.

8. Sancionadas regras para pesquisa clínica em ser humano. Senado Federal. Disponível em:
<<https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2024/06/03/sancionadas-regras-para-pesquisa-clinica-em-ser-humano#:~:text=O%20presidente%20Luiz%20In%C3%A1cio%20Lula,patrocinador%20e%20as%20entidades%20envolvidas.>>. Acesso em: 25 ago. 2024.
9. L14874. Planalto.gov.br. Disponível em:
<https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2023-2026/2024/Lei/L14874.htm>. Acesso em: 25 ago. 2024.
10. OFFICE. Step 3: Clinical Research. U.S. Food and Drug Administration. Disponível em: <<https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research#:~:text=The%20FDA%20review%20team%20has%2030%20days%20to,Clinical%20hold%20to%20delay%20or%20stop%20the%20investigation.>>. Acesso em: 25 ago. 2024.
11. REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on Clinical Trials on Medicinal Products for Human use, and Repealing Directive 2001/20/EC. Disponível em: <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex:32014R0536>>. Acesso em: 25 ago. 2024.
12. MIYASHIRO, Raphael ; FERREIRA GOMES, Ligia. Pesquisa Clínica E RDC 09/2015: Evolução E Perspectivas Do Processo Regulatório Brasileiro. [s.l.: s.n.], 2017. Disponível em: <https://www.intranet.fcf.usp.br/tcc/upload/anexos/551-16-RaphaelMiyashiro_TCC_v01_20170502_FINAL.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2024.
13. SCHÜKLENK, Udo ; HARE, Darragh. Questões éticas na pesquisa internacional e em estudos multicêntricos. RECIIS, v. 2, n. 1, 2008.
14. BLOG DA REDAÇÃO. **Anvisa suspende testes da CoronaVac no Brasil**. Forbes Brasil. Disponível em: <<https://forbes.com.br/forbessaude/2020/11/anvisa-suspende-testes-da-coronavac-no-brasil/>>. Acesso em: 10 maio 2025.
15. CONCEIÇÃO, Claudio ; MONTEIRO, Solange. “Decisão da Anvisa elimina uma burocracia, mas não resolve outros problemas que atrasam a liberação de vacinas contra a Covid-19”. FGV IBRE. Disponível em: <<https://ibre.fgv.br/blog-da-conjuntura-economica/artigos/decisao-da-anvisa-elimina-uma-burocracia-mas-nao-resolve-outros>>. Acesso em: 10 maio 2025.
16. DAMACENA, Janary. **Saúde vai elaborar decreto para regulamentar lei de pesquisa com seres humanos**. Ministério da Saúde. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/agosto/saude-vai-elaborar-decreto-para-regulamentar-lei-de-pesquisa-com-seres-humanos>>. Acesso em: 10 maio 2025.
17. DAVID, Acurcio Castelo ; LIMA, João Policarpo Rodrigues. ESTUDO COMPARATIVO DOS PRAZOS REGULAMENTARES DA PESQUISA CLÍNICA DE MEDICAMENTO DO BRASIL, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, ARGENTINA E FRANÇA. **Pensamento & Realidade**, v. 33, n. 3, p. 90–109, 2019.

18. DE, Renata; GOMES, Pinho; PIMENTEL, Paiva; *et al.* **Ensaio clínico no Brasil: competitividade internacional e desafios**. [s.l.: s.n.], 2012. Disponível em: <https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/1504/2/A%20set.36_Ensaio%20cl%C3%ADnicos%20no%20Brasil.pdf>. Acesso em: 10 maio 2025.
19. EUROPEAN UNION. **Normas de segurança elevadas e procedimentos simplificados relativos aos ensaios clínicos na UE | EUR-Lex**. Europa.eu. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=LEGISSUM:240303_5>. Acesso em: 10 maio 2025.
20. MATTOS FILHO. **Anvisa atualiza regulamentação sobre ensaios clínicos**. Mattos Filho. Disponível em: <<https://www.mattosfilho.com.br/unico/anvisa-regulamentacao-ensaios-clinicos/>>. Acesso em: 10 maio 2025.
21. NIAID CLINREGS. **Clinical Research Regulation For Brazil | ClinRegs**. clinregs.niaid.nih.gov. Disponível em: <https://clinregs.niaid.nih.gov/country/brazil#scope_of_assessment>. Acesso em: 10 maio 2025.
22. REDAÇÃO SAÚDE BUSINESS. **PL de Pesquisa Clínica direciona Brasil como protagonista da área**. Saúde Business. Disponível em: <<https://www.saudebusiness.com/artigos/aprovacao-de-pl-de-pesquisa-clinica-direciona-brasil-para-ser-protagonista-da-area/>>. Acesso em: 10 maio 2025.
23. SANTOS, Juliana. **Lei da Pesquisa Clínica entra em vigor e pode impulsionar o Brasil**. Saúde Business. Disponível em: <<https://www.saudebusiness.com/artigos/lei-da-pesquisa-clinica-entra-em-vigor-e-pode-impulsionar-o-brasil-no/>>. Acesso em: 10 maio 2025.
24. SILVA, Cecília Ferreira da ; MELO, Andréia Cristina de. Impacto da Nova Lei 14.784/2024 na Pesquisa Clínica em Oncologia. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 70, n. 4, 2024. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbcan/a/mmlL7VTk47Z88jdVtVWYcmjJ/?lang=pt>>. Acesso em: 10 maio 2025.
25. VALÉCIO, Marcelo. **Brasil cai para 25ª posição mundial em pesquisas clínicas**. Ictq.com.br. Disponível em: <<https://ictq.com.br/farmacia-clinica/2418-brasil-cai-para-25-posicao-mundial-em-pesquisas-clinicas>>. Acesso em: 10 maio 2025.
26. CCI/ENSP. Ceensp sobre a nova Lei de Ética em Pesquisa com humanos está disponível no YouTube. Fiocruz.br. Disponível em: <<https://informe.ensp.fiocruz.br/noticias/55658>>. Acesso em: 13 maio 2025.
27. CASTRO AMORIM, Marina. Anvisa atualiza regulamentação sobre ensaios clínicos. Mattos Filho. Disponível em: <<https://www.mattosfilho.com.br/unico/anvisa-regulamentacao-ensaios-clinicos/>>. Acesso em: 13 maio 2025.
28. Manual_para_submissao_de_DDCM_e_DEEC_24.02.25.pdf — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Wwww.gov.br. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/arquivos/manual_para_submissao_de_ddcm_e_deec_24-02-25.pdf/view>. Acesso em: 13 maio 2025.

29. Formulários de Pesquisa Clínica. Gov.br/Anvisa. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/formularios-1>>. Acesso em: 13 maio 2025.
30. HARTSMITH, Lauren. How the IND 30-day Hold Impacts Clinical Trial Activities. Advarra. Disponível em: <<https://www.advarra.com/blog/how-the-ind-30-day-hold-impacts-clinical-trial-activities/>>. Acesso em: 13 maio 2025.
31. KIRSCHNER, Kristi L.; WHYTE, John; HARDEN, R. Norman; *et al.* The Controversy Surrounding Central Institutional Review Boards. **PM&R**, v. 2, n. 1, p. 57–63, 2010.

Victor Eulálio Morandi de Camargo
20 de maio de 2025

Lígia Ferreira Gomes
20 de maio de 2025