

**RICARDO ECCARD DA SILVA**

**TENDÊNCIAS, IMPLICAÇÕES ÉTICAS E REGULATÓRIAS DA GLOBALIZAÇÃO  
DE ENSAIOS CLÍNICOS COM NOVOS MEDICAMENTOS EM PAÍSES DAS  
AMÉRICAS, ÁSIA, ÁFRICA E EUROPA**

**BRASÍLIA-DF, 2018**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**RICARDO ECCARD DA SILVA**

**TENDÊNCIAS, IMPLICAÇÕES ÉTICAS E REGULATÓRIAS DA GLOBALIZAÇÃO  
DE ENSAIOS CLÍNICOS COM NOVOS MEDICAMENTOS EM PAÍSES DAS  
AMÉRICAS, ÁSIA, ÁFRICA E EUROPA**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof<sup>fa</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes

Co-orientadora: Prof<sup>fa</sup>. Dr<sup>a</sup> Angélica Amorim Amato

**BRASÍLIA, DF**

**2018**

**TENDÊNCIAS, IMPLICAÇÕES ÉTICAS E REGULATÓRIAS DA GLOBALIZAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS COM NOVOS MEDICAMENTOS EM PAÍSES DAS AMÉRICAS, ÁSIA, ÁFRICA E EUROPA**

Ricardo Eccard da Silva

Tendências, implicações éticas e regulatórias da globalização de ensaios clínicos com novos medicamentos em países das Américas, Ásia, África e Europa – Brasília, Distrito Federal, 2018.

257 f.: il.

Tese (Doutorado) – Universidade de Brasília. Faculdade de Ciências da Saúde, 2018.

“Orientadores: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Maria Rita Carvalho Garbi Novaes, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Angélica Amorim Amato”.

1. Globalização 2. Ensaios clínicos 3. Medicamentos  
4. Populações vulneráveis 5. Pesquisa Clínica I. Título

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

RICARDO ECCARD DA SILVA

### **TENDÊNCIAS, IMPLICAÇÕES ÉTICAS E REGULATÓRIAS DA GLOBALIZAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS COM NOVOS MEDICAMENTOS EM PAÍSES DAS AMÉRICAS, ÁSIA, ÁFRICA E EUROPA**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

**Aprovada em 31 de julho de 2018.**

#### **BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes (Presidente)  
Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - UnB

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Cecília Bezerra Carvalho  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Flávia Tavares Silva Elias  
Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ

---

Prof. Dr. Levy Aniceto Santana  
Escola Superior de Ciências da Saúde – ESCS/FEPECS

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, por ter me iluminado e concedido a paciência, a humildade, a perseverança e a coragem na minha trajetória.

Aos meus familiares, em especial à minha mãe, Rosane Maria Eccard, pelo incentivo e amor incondicional.

Aos amigos, pelos momentos de descontração e alegria, que aliviaram as tensões e preocupações.

À professora Maria Rita Carvalho Garbi Novaes, pela oportunidade, confiança, ensinamentos e inspiração.

À Agência Nacional de Vigilância Sanitária, por ter autorizado o afastamento para a dedicação exclusiva a realização dessa pesquisa.

*“E ainda que tivesse o dom da profecia e conhecesse todos os mistérios e toda ciência, e ainda que tivesse toda fé, de tal maneira que transportasse montes, e não tivesse amor, nada seria...”*

*(I Coríntios 13:2)*

## RESUMO

**Introdução:** A migração de ensaios clínicos de regiões de países ricos para regiões menos desenvolvidas como os países de renda média baixa e renda baixa envolve benefícios, pois permite acesso a tratamentos experimentais inovadores aos pacientes, atração de investimentos para os centros de pesquisa e a possibilidade de harmonização de procedimentos. Por outro lado, esses estudos têm migrado para regiões com desigualdades sociais, econômicas e de saúde expressivas, onde há risco de violações dos direitos dos participantes. **Objetivo:** Analisar tendências relativas a participação de populações vulneráveis em ensaios clínicos, aos planos de acesso pós-estudo e aos tipos de câncer investigados nos ensaios clínicos em países das Américas, Europa, Ásia e África, classificados pelo nível de desenvolvimento, no período de 2009 a 2017. **Métodos:** Estudo analítico, retrospectivo e de coleta de dados em bases: (i) Sistema de Controle de Pesquisa Clínica (SCPC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), (ii) Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária - Datavisa (Anvisa) e (iii) Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos (*International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP*). **Resultados:** Nos ensaios clínicos globais, conduzidos em diversos países, os pacientes incapazes de dar consentimento pessoalmente têm 11,4 vezes mais chances de serem pacientes vulneráveis do que pacientes que são capazes, e que pacientes em países de renda média-alta têm 1,7 vezes mais chances de serem pacientes vulneráveis do que pacientes de países de alta renda quando participam de ensaios clínicos globais. Entre os países selecionados na pesquisa, o fornecimento de medicamentos pós-estudo é obrigatório apenas na Argentina, no Brasil, no Chile, na Finlândia e no Peru. Os ensaios clínicos sem planos de acesso pós-estudo e que envolveram populações vulneráveis foram mais concentrados em países de renda média alta (25%) e renda média baixa (24%) em comparação aos países de renda alta (20%). Na região da América Latina e do Caribe, as doenças negligenciadas, como a doença de Chagas e a dengue, representaram 1% do total de estudos. Houve uma tendência de ensaios clínicos envolvendo câncer de mama e pulmão em países com menor nível de desenvolvimento. Por outro lado, os cânceres de colo de útero, de estômago e de fígado, apesar do impacto na saúde das populações dos países de renda média baixa, foram pouco estudados. **Conclusões:** Os ensaios clínicos têm migrado para países

onde os participantes podem ter seus direitos violados. Esses participantes têm ajudado a desenvolver os novos medicamentos, a partir de sua participação nos estudos, mas o acesso ao medicamento experimental após o encerramento dos estudos pode não ser garantido. Isso porque apenas em poucos países esse acesso pós-estudo é regulamentado. Isso pode ser mais grave em países com populações vulneráveis, onde os indivíduos não conseguem proteger seus interesses e o paciente corre o risco de sofrer danos devido a descontinuação permanente do tratamento. Os países precisam aprimorar e fortalecer seus mecanismos de controle ético e regulatório, considerando os riscos envolvidos na migração de ensaios clínicos.

**Palavras-chave:** globalização; ensaios clínicos; populações vulneráveis; continuidade de cuidado ao paciente; câncer.



## ABSTRACT

**Introduction:** The migration of clinical trials from rich countries to less-developed regions, such as lower middle-income and low-income countries, involves benefits, as it allows access to innovative experimental treatments for the patients, attracts investment to research centers, and raises the possibility of standardizing procedures. On the other hand, these studies have migrated to regions with significant social, economic and health inequalities, where there is a risk that the participants' rights will be violated. **Objective:** To analyze tendencies related to the participation of vulnerable populations in clinical trials, to post-trial access plans and to the types of cancer investigated in clinical trials in countries in the Americas, Asia, Africa and Europe, classified by level of development, in the period 2009 – 2017. **Methods:** Analytical and retrospective study, based on data collection from the following bases: (i) the Clinical Research Control System (*Sistema de Controle de Pesquisa Clínica - SCPC*) of the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa), (ii) the Products and Services Subject to Health Surveillance System (*Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária* (Datavisa) of the Anvisa and (iii) the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). **Results:** In the global clinical trials, conducted in various countries, patients unable to give consent personally are 11.4 times more likely to be vulnerable patients than are patients who are able; patients in upper-middle income countries are 1.7 times more likely to be vulnerable patients than are patients from high income countries when they participate in global clinical trials. Among the countries selected in the study, it is obligatory to provide drugs after the study only in Argentina, Brazil, Chile, Finland and Peru. The clinical trials lacking post-trial access plans and involving vulnerable populations were concentrated more heavily in upper-middle income countries (25%) and lower middle-income countries (24%), in comparison with high income countries (20%). In the region of Latin America and the Caribbean, the neglected diseases, such as Chagas' disease and dengue, represented 1% of the total number of studies. There was a tendency for clinical trials involving breast and lung cancer to be conducted in countries with lower levels of development. On the other hand, cancers of the cervix, stomach and liver, in spite of their impact on the health of the populations of lower middle-income countries, were studied little. **Conclusions:** Clinical trials have migrated to countries where the participants' rights may be violated.

These participants have helped to develop the new drugs, based on their participation in the study; however, access to the experimental drug after the termination of the trial may not be guaranteed. This is because post-trial access is regulated in only a small number of countries. This may be a more serious issue in countries with vulnerable populations, where individuals are unable to protect their interests, and where the patient runs the risk of being harmed due to the permanent discontinuation of the treatment. Countries need to improve and strengthen their mechanisms for ethical and regulatory control, taking into account the risks involved in the migration of clinical trials.

**Keywords:** globalization; clinical trials; vulnerable populations; continuity of patient care; cancer.

## LISTA DE TABELAS

### **ARTIGO 1 – ARTIGO ORIGINAL: Factors related to the competitiveness of the countries Brazil, Estonia and Malaysia in attracting global clinical trials**

Table 1: Number of diseases studied most in each age range in the clinical trials undertaken in Brazil, Estonia and Malaysia, registered in the WHO International Clinical Trials Registry Platform – Years 2011 and 2012..... **52**

Table 2: Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) studied most in the pediatric population and aged population in the clinical trials undertaken in Brazil, Estonia and Malaysia, registered in the WHO International Clinical Trials Registry Platform – Years 2011 and 2012..... **54**

Table 3: Comparison of time spent in assessing research projects (clinical trials involving drugs) by the regulatory bodies in Brazil, Estonia and Malaysia..... **62**

### **ARTIGO 2 – ARTIGO ORIGINAL: International Clinical Trials in Latin American and Caribbean Countries: Research and Development to Meet Local Health Needs**

Table 1: Diseases studied most in Latin America and the Caribbean (ICTRP, 2014).  
..... **77**

Table 2: Diseases studied most, by study sponsor in Latin America and the Caribbean (ICTRP, 2014)..... **78**

### **ARTIGO 3 – ARTIGO ORIGINAL: Factors Contributing to Exacerbating Vulnerabilities in Global Clinical Trials**

Table 1: Risk profile model for vulnerability, obtained by logistical regression..... **103**

Table 2: Percentage of clinical trials involving vulnerable populations by countries, geographic region and development status, the (EU Clinical Trials Register, 2014).  
..... **106**

Table 3: Percentage of clinical trials involving vulnerable populations by country and development phase, The (EU Clinical Trials Register, 2014)..... **107**

### **ARTIGO 4 – ARTIGO ORIGINAL: The patient’s safety and access to experimental drugs after the termination of clinical trials: regulations and trends**

Table 1: Regulations and Guidelines on post-trial access. .... **136**

### **ARTIGO 5 – ARTIGO ORIGINAL: Research priorities and resource allocation in the investigation of new drugs for cancer in least developed countries**

Table I: Number of clinical trials with patients with cancer by phase of development.  
..... **163**

**ARTIGO 6 – ARTIGO ORIGINAL: Perfil de centros de pesquisa clínica e outros indicadores de pesquisa no Brasil**

Tabela 1: Número de estudos fases iniciais com recrutamento ativo (ICTRP, 2006 a 2016) ..... **192**

Tabela 2: Tipos de Organizações (centros de Pesquisa), classificados pelo tipo de atendimento no SUS. SCPC (Anvisa), 2009 a 2012..... **196**

## LISTA DE FIGURAS

### **ARTIGO 1 – ARTIGO ORIGINAL: Factors related to the competitiveness of the countries Brazil, Estonia and Malaysia in attracting global clinical trials**

Figure 1: Percentage of Clinical Trials (with drugs) undertaken in Brazil, Estonia and Malaysia, registered in the WHO International Clinical Trials Registry Platform, classified by age range – Years 2011 and 2012. .... 51

Figure 2: Diseases studied most in the Clinical Trials (Population classified by gender) undertaken in Brazil, Estonia and Malaysia, registered in the WHO International Clinical Trials Registry Platform – Years 2011 and 2012. .... 55

### **ARTIGO 2 – ARTIGO ORIGINAL: International Clinical Trials in Latin American and Caribbean Countries: Research and Development to Meet Local Health Needs**

Figure 1: Study selection criteria. Adapted figure (Williams et al., 2015). .... 76

Figure 2: Number of clinical trials by development phase in Latin America and the Caribbean (ICTRP, 2014). .... 79

Figure 3: Percentage of clinical trials that were monitored or not by the data monitoring committee in Latin America and the Caribbean (ICTRP, 2014). .... 80

Figure 4: Percentage of clinical trials by age group in Latin America and the Caribbean (ICTRP, 2014). .... 81

### **ARTIGO 3 – ARTIGO ORIGINAL: Factors Contributing to Exacerbating Vulnerabilities in Global Clinical Trials**

Figure 1: Study selection criteria. Adapted figure (Williams et al., 2015). .... 101

Figure 2: Percentage of clinical trials involving vulnerable populations by age group and country, the (EU Clinical Trials Register, 2014). .... 109

### **ARTIGO 4 – ARTIGO ORIGINAL: The patient’s safety and access to experimental drugs after the termination of clinical trials: regulations and trends**

Fig 1. Steps of search process in ICTRP. Adapted figure [15]. .... 130

Fig 2. Proportion of cancer clinical trials that have no plans for post-trial access by clinical condition classified by ICD-10 - The EU Clinical Trials Register (2014). .... 134

**ARTIGO 5 – ARTIGO ORIGINAL: Research priorities and resource allocation in the investigation of new drugs for cancer in least developed countries**

Figure 1: Study selection criteria. Adapted figure [19]. ..... 157

Figure 2: Number of clinical trials by type of cancer and countries' incomes. .... 160

Figure 3: Number of clinical trials by type of cancer and study sponsor. .... 161

Figure 4: Percentage of clinical trials by type of pediatric age group. .... 166

**ARTIGO 6 – ARTIGO ORIGINAL: Perfil de centros de pesquisa clínica e outros indicadores de pesquisa no Brasil**

Figura 1: Porcentagem de centros de pesquisa dos ensaios clínicos aprovados pela Anvisa (2009 a 2012) e de programas de doutorado (2014) por região brasileira.. 194

**ARTIGO 7 – ARTIGO ORIGINAL: A segurança dos participantes e os riscos envolvidos nas descontinuações precoces de ensaios clínicos.**

Figura 1: Porcentagem de ensaios clínicos de acordo com a razão para o cancelamento a pedido do patrocinador. .... 216

Figura 2: Número de cancelamentos de ensaios clínicos a pedido do patrocinador devido ao encerramento do recrutamento global de participantes antes da obtenção das aprovações éticas e regulatórias no Brasil. .... 217

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
1.1 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DOS ENSAIOS CLÍNICOS.....	22
1.2 REGIÕES COM MERCADOS POTENCIAIS EM ENSAIOS CLÍNICOS.....	24
1.3 HARMONIZAÇÃO INTERNACIONAL EM BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS: UMA NECESSIDADE PARA A GARANTIA DA QUALIDADE NA CONDUÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS.....	26
1.4 GLOBALIZAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS: POSSÍVEIS RISCOS E BENEFÍCIOS..	30
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>36</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	36
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	36
<b>3 MÉTODOS</b> .....	<b>37</b>
3.1 SISTEMA SCPC DA ANVISA .....	37
3.2 SISTEMA DATAVISA DA ANVISA.....	38
3.3 PLATAFORMA INTERNACIONAL DE REGISTRO DE ENSAIOS CLÍNICOS (ICTRP) .....	38
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>41</b>
<b>4.1 ARTIGO 1 – ARTIGO ORIGINAL: FACTORS RELATED TO THE COMPETITIVENESS OF THE COUNTRIES BRAZIL, ESTONIA AND MALAYSIA IN ATTRACTING GLOBAL CLINICAL TRIALS.</b> .....	<b>41</b>
ABSTRACT.....	42
INTRODUCTION.....	44
METHODS.....	46
RESULTS.....	47
DISCUSSION.....	56
CONCLUSION.....	64
REFERENCES.....	64
<b>4.2 ARTIGO 2 – ARTIGO ORIGINAL: INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS IN LATIN AMERICAN AND CARIBBEAN COUNTRIES: RESEARCH AND DEVELOPMENT TO MEET LOCAL HEALTH NEEDS.</b> .....	<b>70</b>
ABSTRACT.....	71
INTRODUCTION.....	72
METHODS.....	73
RESULTS.....	75
DISCUSSION.....	81
LIMITATIONS.....	86
CONCLUSIONS.....	87
AUTHOR CONTRIBUTIONS.....	87
REFERENCES.....	88
<b>4.3 ARTIGO 3 – ARTIGO ORIGINAL: FACTORS CONTRIBUTING TO EXACERBATING VULNERABILITIES IN GLOBAL CLINICAL TRIALS</b> .....	<b>95</b>
ABSTRACT.....	96
BACKGROUND.....	97
METHODS.....	98
RESULTS.....	103
DISCUSSION.....	110
LIMITATIONS.....	115
CONCLUSIONS.....	116
AUTHOR CONTRIBUTIONS.....	117
ACKNOWLEDGMENTS .....	117
REFERENCES.....	118

<b>4.4 ARTIGO 4 – ARTIGO ORIGINAL: THE PATIENT’S SAFETY AND ACCESS TO EXPERIMENTAL DRUGS AFTER THE TERMINATION OF CLINICAL TRIALS: REGULATIONS AND TRENDS.....</b>	<b>124</b>
ABSTRACT.....	125
INTRODUCTION.....	126
METHODS.....	128
RESULTS.....	132
DISCUSSION.....	139
LIMITATIONS.....	144
CONCLUSIONS.....	144
AUTHOR CONTRIBUTIONS.....	145
REFERENCES.....	145
<b>4.5 ARTIGO 5 – ARTIGO ORIGINAL: RESEARCH PRIORITIES AND RESOURCE ALLOCATION IN THE INVESTIGATION OF NEW DRUGS FOR CANCER IN LEAST DEVELOPED COUNTRIES.....</b>	<b>151</b>
ABSTRACT.....	152
INTRODUCTION.....	153
METHODS.....	155
RESULTS.....	159
DISCUSSION.....	167
LIMITATIONS.....	173
CONCLUSIONS.....	174
ACKNOWLEDGEMENTS.....	174
FUNDING STATEMENT.....	175
AVAILABILITY OF DATA AND MATERIAL.....	175
AUTHORS' CONTRIBUTIONS.....	175
ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE.....	175
CONSENT FOR PUBLICATION.....	175
CONFLICTS OF INTEREST.....	175
SUPPLEMENTARY MATERIALS.....	175
REFERENCES.....	176
<b>4.6 ARTIGO 6 – ARTIGO ORIGINAL: PERFIL DE CENTROS DE PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL E OUTROS INDICADORES DE PESQUISA EM PAÍSES COMPETITIVOS NA ATRAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS.....</b>	<b>184</b>
RESUMO.....	185
INTRODUÇÃO.....	186
MÉTODOS.....	188
RESULTADOS.....	191
DISCUSSÃO.....	196
LIMITAÇÕES DA PESQUISA.....	203
CONCLUSÃO.....	203
REFERÊNCIAS.....	204
<b>4.7 ARTIGO 7 – ARTIGO ORIGINAL: A SEGURANÇA DOS PARTICIPANTES E OS RISCOS ENVOLVIDOS NAS DESCONTINUAÇÕES PRECOSES DE ENSAIOS CLÍNICOS.....</b>	<b>210</b>
RESUMO.....	211
INTRODUÇÃO.....	212
MÉTODOS.....	214
RESULTADOS.....	215
DISCUSSÃO.....	218
LIMITAÇÕES DA PESQUISA.....	222
CONCLUSÃO.....	222
REFERÊNCIAS.....	223
<b>5 CONCLUSÕES FINAIS.....</b>	<b>226</b>
<b>6 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>230</b>
<b>APÊNDICE.....</b>	<b>235</b>



APÊNDICE A - PUBLICAÇÃO DE LIVROS .....	235
APÊNDICE B – RESOLUÇÕES E GUIAS NACIONAIS E INTERNACIONAIS RELACIONADOS A PESQUISAS ENVOLVENDO SERES HUMANOS. ....	237
APÊNDICE C - PARTICIPAÇÃO EM GRUPO DE TRABALHO .....	241
<b>ANEXOS.....</b>	<b>244</b>
ANEXO A - PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	244
ANEXO B - TERMO DE CONCORDÂNCIA INSTITUCIONAL PARA COLETA DE DADOS E REALIZAÇÃO DO PROJETO.....	253

## 1 INTRODUÇÃO

Os custos e o tempo associado ao desenvolvimento de um novo medicamento vêm impulsionando as indústrias farmacêuticas a adotar estratégias de internacionalização e terceirização de algumas etapas dos ensaios clínicos com o objetivo de reduzir custos e revisar o modelo atual de Pesquisa & Desenvolvimento (P&D). A oferta de participantes de pesquisa, a infraestrutura hospitalar de excelência e profissionais qualificados, são fatores importantes na seleção de um país pelo patrocinador do estudo para participar de um ensaio clínico multicêntrico internacional (1).

O desenvolvimento de novos medicamentos é um processo longo e dispendioso. A partir desse cenário, os desenvolvedores de novos medicamentos, tem buscado reduzir o prazo de desenvolvimento dos produtos e o custo associado. O processo de globalização de ensaios clínicos se caracteriza pela migração de ensaios clínicos de regiões de países de renda alta para regiões de países de renda média baixa e renda baixa. Nesses países de menores rendas, há uma grande disponibilidade de potenciais participantes virgens de tratamento, o que facilita a inclusão nos ensaios clínicos e diminui o tempo de recrutamento dos participantes. Os países como a China e a Índia possuem grande potencial de participantes de pesquisa. Ainda, nesses países o custo de desenvolvimento das pesquisas pode ser menor (2). As populações dos países com menores rendas enxergam o ensaio clínico como uma oportunidade de ter acesso a exames médicos, tratamentos e serviços, que não estão disponíveis nesses países. Essa característica levanta uma série de questões éticas ligadas à internacionalização desses ensaios clínicos, como a inclusão de populações vulneráveis nesses estudos (1).

Os ensaios clínicos fase III, que possuem como objetivo a avaliação de eficácia e segurança do medicamento experimental em comparação com o medicamento controle, são aqueles que necessitam de uma grande quantidade de participantes de pesquisa. De forma geral, esses estudos são os que tem migrado para as regiões menos desenvolvidas. Ao escolher um país para conduzir um ensaio clínico, o patrocinador do estudo avalia se essa região é um mercado promissor para o futuro registro sanitário do medicamento e sua comercialização (2).

Os países situados em regiões desenvolvidas não somente possuem mais centros de pesquisa como também a capacidade técnica, regulatória e operacional para a realização de ensaios clínicos. Os países emergentes que podem competir com os mais desenvolvidos são Rússia, China e Índia, por possuírem uma capacidade considerável de realização de ensaios clínicos, a partir dos investimentos que estão sendo realizados em infraestrutura de pesquisa clínica. Em relação à América Latina, os países mais competitivos são Argentina, Brasil e México (3).

O número de ensaios clínicos registrados a partir de 2005 até 2012 teve um aumento absoluto na Ásia (489%) e América Latina/Caribe (112%), enquanto que na América do Norte o aumento foi de 9%. Os Estados Unidos tiveram um aumento de 11% no número absoluto de ensaios clínicos, entretanto, a proporção global de ensaios clínicos diminuiu de 35% para 24% (4).

As maiores densidades médias de ensaios clínicos desde 2005 ocorreram em regiões da Europa, Ásia e Oceania que fazem parte da OCDE (*the Organisation for Economic Co-operation and Development* / Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico). A densidade média é definida como o número de ensaios clínicos registrados por ano, dividido pela população do país em 2010. Entre 48 países com baixa renda bruta, a média de ensaios clínicos é de 0,3/10<sup>6</sup> pessoas, ou seja, um ensaio clínico para cada 3 milhões de pessoas. Dinamarca apresentou a maior densidade média de ensaios clínicos (106,9 ensaios / 10<sup>6</sup> pessoas), e outros países com altas densidades incluem Estônia, Holanda, Israel e Finlândia (4).

O maior crescimento médio anual de 2005 a 2012 ocorreu na Ásia (30%), e regiões da América Latina/Caribe (12%); outras regiões geográficas tiveram taxas de crescimento menor do que a média mundial (8%). As maiores taxas de crescimento anual média ocorreram em regiões de renda média baixa (33%) e renda baixa (21%). As economias emergentes de países de renda médio-baixa (Irã, China, Egito) tiveram as maiores taxas específicas por país. Outros países incluídos foram Coreia do Sul, Índia, Brasil e Turquia. Os Estados Unidos tiveram uma taxa de crescimento média anual de 2% (4).

Nos últimos anos o Brasil vem se tornando o destino preferencial para a condução de ensaios clínicos na América Latina. Todavia, o crescimento no número de ensaios clínicos no Brasil foi de 27% no período de 2001 a 2011, aquém da taxa de 39% verificada no mesmo período em países como Rússia, China e Índia (1, 3).

Os pontos considerados satisfatórios para que um país emergente sedie uma das etapas de um ensaio clínico multicêntrico incluem a alta disponibilidade de potenciais participantes, com características favoráveis à condução de estudos clínicos, como o elevado número de indivíduos não expostos a tratamento prévio e a alta variabilidade genética da população, além dos baixos custos, a proximidade geográfica com companhias ocidentais, o aumento da frequência de doenças predominantes nos países desenvolvidos, a aderência às Boas Práticas Clínicas (BPC's) e o controle ético e regulatório bem estabelecidos (5).

O Documento das Américas de BPC's de 2005 traz os princípios que devem ser seguidos na condução dos ensaios clínicos para garantia, principalmente, da segurança dos participantes e validade dos dados. Entre eles, está o relativo à adequada qualificação dos profissionais da equipe de pesquisa. Esses profissionais devem ser qualificados adequadamente por meio de educação, treinamento e experiência para desempenhar suas tarefas relativas ao ensaio clínico e aos participantes da pesquisa (6). Apesar da melhora no cumprimento das BPC's, um dos achados nas inspeções realizadas pelas Agências Reguladoras é a falta de treinamento da equipe em BPC's e no protocolo de pesquisa. Nas inspeções em BPC's realizadas pela *European Medicines Agency* (EMA) (Agência Reguladora Européia), segundo relatório de 2012, os achados referentes às deficiências no treinamento da equipe em BPC's e também a qualificação correspondem a 11%. Na *Health Canada* (Agência Reguladora do Canadá) as deficiências relativas à qualificação, educação e treinamento inadequados da equipe do estudo correspondem a 8,9% (7). No Brasil em relação às inspeções em BPC's realizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), entre as não conformidades estão a falta de treinamento no protocolo, em BPC's e em ambos (protocolo e BPC's), correspondendo, respectivamente, a 12%, 15% e 27% (8).

A globalização de ensaios clínicos envolve possíveis benefícios como a atração de investimentos para os centros de pesquisa, treinamento dos investigadores clínicos e acesso a tratamentos inovadores aos pacientes com condições clínicas graves e com pouca ou nenhuma alternativa terapêutica. Esse processo de globalização envolve um dilema, pois de um lado traz possíveis benefícios, mas de outra existem preocupações com a possibilidade de violação dos direitos dos participantes devido a

condução dos estudos em regiões com graves desigualdades sociais, econômicas e de acesso à saúde, onde muitos participantes são vulneráveis e tendem a participar dos estudos apenas para ter acesso aos tratamentos. Os países que possuem uma boa infraestrutura de pesquisa com centros de pesquisa qualificados, nem sempre possuem um sistema de controle ético e regulatório robusto. Ainda, o acompanhamento dos ensaios clínicos autorizados pode se deficientes. Não há garantia da condução dos ensaios clínicos de acordo com as BPC's nos países para onde esses estudos tem migrado (2). Portanto, existe a necessidade de fortalecimento das diretrizes legais e éticas para garantir a integridade e a proteção dos participantes das pesquisas. Alguns observadores notaram mais do que uma década atrás que pesquisas estavam sendo conduzidas nos países em desenvolvimento sem a preocupação de aderência aos princípios éticos internacionais contidos no Código de *Nuremberg* de 1947 e na Declaração de *Helsinki* de 1964 (9).

A EMA acredita que a cooperação internacional no processo de avaliação dos ensaios clínicos é uma estratégia que pode melhorar a qualidade de avaliação dos protocolos. Como ponto de partida para priorizar seu foco internacional, a EMA tem recolhido dados sobre a distribuição numérica de participantes e centros de pesquisa dos estudos multicêntricos internacionais incluídos nas solicitações regulatórias apresentadas à Agência. A partir das informações disponíveis, a EMA propôs que o mapeamento de informações sobre os participantes de pesquisa e centros clínicos nos estudos globais deve ser estabelecido em cooperação com cada autoridade regulatória europeia e com outras organizações internacionais, comparando os pontos fortes e os fracos de cada sistema de regulação (10).

O mapeamento das pesquisas realizadas no Brasil e em outros países, que são emergentes e podem ser semelhantes em relação ao desenvolvimento socioeconômico, possibilita avaliar se as prioridades de saúde e de pesquisa, as características epidemiológicas do país e os aspectos demográficos das populações estão sendo atendidos nesses estudos. Além disso, o conhecimento da capacidade técnica e de infraestrutura de pesquisa do Brasil pode contribuir para o entendimento e discussão de possíveis estratégias para o fomento de políticas públicas de saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde, incluindo a Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde. Ainda, a comparação das potencialidades do Brasil frente aos outros países pode possibilitar a construção de políticas públicas de estímulo à

competitividade do país na área de pesquisa, desenvolvimento e inovação, o que justifica a realização deste trabalho.

Além disso, a pesquisa pode gerar hipóteses sobre possíveis aspectos diferenciais (como a infraestrutura de pesquisa) de países emergentes, que impactam na competitividade de atração de ensaios clínicos globais. Ainda, é objeto da pesquisa, a análise de riscos envolvidos no processo de globalização de ensaios, como por exemplo, identificar e analisar a participação de populações vulneráveis em ensaios clínicos e os riscos relacionados a falta de acesso aos tratamentos no cenário pós-estudo. Dentre os países mais competitivos na atração de ensaios clínicos, podem estar aqueles com indivíduos vulneráveis e onde o controle ético e regulatório das pesquisas é deficiente. A partir disso, as seguintes perguntas serão investigadas na presente pesquisa: As populações vulneráveis têm participado dos ensaios clínicos globais? Quais os fatores relacionados a vulnerabilidade em pesquisa? Quais os riscos da participação dessas populações nesses estudos? Em regiões de menores rendas, há garantia de fornecimento de medicamentos após o encerramento do ensaio clínico? Os ensaios clínicos com indivíduos vulneráveis possuem planos de acesso pós-estudo?

No contexto da Anvisa, os resultados da pesquisa poderão auxiliar na tomada de decisão de inspeções em BPC's nos centros de pesquisa no Brasil, mapeamento dos centros de pesquisa e disponibilização de informações aos participantes de pesquisa para auxiliar na decisão de participação em um estudo, como por exemplo, locais onde determinada doença está sendo estudada.

## 1.1 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DOS ENSAIOS CLÍNICOS

A organização geográfica da realização de ensaios clínicos globais está em processo de mudança. Nos últimos vinte anos, os países da Europa Oriental, Ásia, América Latina e África não tinham uma participação importante nestes ensaios. Atualmente, os países da Europa Oriental como República Tcheca, Hungria e Estônia já possuem uma alta densidade de ensaios, que consiste no número de centros de pesquisa com recrutamento concluído ou ativo em um período, dividido pela população do país em milhões. Isso significa que esses países concentram grande quantidade de ensaios clínicos globais. No período de 12 de abril de 2007, a densidade de ensaios clínicos foi maior em países das Américas e Europa: Estados Unidos (120%), Canadá (92,2%), Alemanha (51,2%) e França (50,3%). O Brasil (4%) e a Índia (0,7%) tiveram uma baixa densidade, quando comparados a esses países (3).

Os estudos não clínicos, que podem ser *in vitro* ou modelos animais, geralmente ocorrem no local onde a nova molécula foi descoberta e sintetizada. Algumas evidências recentes sugerem que o desenvolvimento não clínico está concentrado em determinadas regiões que detêm tecnologia para realização desses estudos e que possuem tradição em parcerias entre instituições de pesquisa, como universidades e as indústrias farmacêuticas (11). Os estudos clínicos fase I e II envolvem maior desafio tecnológico, pois é o primeiro estudo em humanos após a fase não clínica e por isso são concentrados nos Estados Unidos, Japão e Europa. Já os processos de internacionalização e terceirização de serviços de pesquisa clínica são ainda mais intensos nas etapas clínicas finais, ou seja, estudos fase III, por serem as mais longas, dispendiosas e que necessitam de intensa mão de obra (1).

Em relação ao número de centros de pesquisa clínica, os Estados Unidos possuem oito vezes o número de centros em relação ao segundo colocado, que é a Alemanha. Os países de regiões tradicionais como América do Norte, Europa Ocidental e Oceania ocupam as cinco primeiras posições e possuem 66% da quantidade total de centros de pesquisa. As regiões de países emergentes (Europa Oriental, América Latina, Ásia e África) possuem poucos centros de pesquisa quando analisados individualmente, mas quando analisados em grupo possuem 17% dos centros recrutando ativamente no mundo (3).

Os países de regiões desenvolvidas, como os Estados Unidos, Japão e Alemanha, não somente possuem mais centros de pesquisa como também a capacidade de realização de ensaios, que é o número de centros em países envolvidos em ensaios clínicos de grande porte (20 ou mais centros), dividido pelo número de ensaios de grande escala no país. A capacidade de ensaios clínicos dos Estados Unidos, Alemanha e Japão é respectivamente, 43,7%, 33,4% e 10,9% (3). O estudo de *Thiers et al.* mostrou que os Estados Unidos tinham uma alta densidade de ensaios clínicos. Já o estudo de *Drain et al.* não mostra que os Estados Unidos têm uma alta densidade de ensaios clínicos. Isso deve estar relacionado ao tipo de métrica utilizada, pois no primeiro estudo foi utilizada a análise de centros de pesquisa com recrutamento concluído ou ativo, já no segundo estudo foi escolhida a análise do número de ensaios clínicos registrados.

Os países emergentes que podem competir com os mais desenvolvidos são Rússia (5,8%), Índia (5,8%), China (5,3%) e Polônia (5,3%), que possuem capacidade considerável de realização de ensaios clínicos, a partir dos investimentos que estão sendo realizados em infraestrutura de pesquisa clínica. Todavia, ainda estão longe da capacidade de países desenvolvidos como os Estados Unidos e Japão. Em relação à América Latina, os países com maiores capacidades de ensaios clínicos são Brasil (5,1%), Argentina (4,8%) e México (4%). Nos últimos anos, o Brasil vem se tornando o destino preferencial para a condução de testes clínicos na América Latina. Apesar disso, a capacidade de pesquisa e atração de ensaios clínicos está abaixo do que é observado em países como Rússia, Índia, China e alguns países da Europa (1; 3).

Um artigo publicado em 2018 mostra os dados mais recentes sobre a migração de ensaios clínicos. Nesse estudo o maior crescimento médio anual de ensaios clínicos tem ocorrido em regiões de renda média-baixa (14,7%), renda alta (6%) e renda média alta (4,6%). Nesse estudo a densidade de ensaios clínicos foi considerada como o número de centros de pesquisa-ano registrados e dividido pela população do país em milhões. Os países com as maiores densidades de ensaios clínicos foram: Estados Unidos (540 centros de pesquisa-ano/10<sup>6</sup> pessoas), Bélgica (503 centros de pesquisa-ano/10<sup>6</sup> pessoas), Israel (392 centros de pesquisa-ano/10<sup>6</sup> pessoas), Dinamarca (361 centros de pesquisa-ano/10<sup>6</sup> pessoas) e Canadá (356 centros de pesquisa-ano/10<sup>6</sup>). O Brasil não está na lista dos vinte países com as



maiores densidades (12). É importante colocar que o investimento na constituição de novos centros de pesquisa não necessariamente implica na melhora da infraestrutura de pesquisa, que deve garantir a segurança dos participantes e validade dos dados, pois, por exemplo, os centros precisam prever um número suficiente de leitos para atendimento dos participantes em casos de eventos adversos.

Os países com as maiores taxas de crescimento anual de ensaios clínicos foram: Líbano (41,9%), Egito (28,3%), Arábia Saudita (27,4%), Guatemala (27%) e China (24,8%). O Brasil não está na lista dos vinte países com as maiores taxas de crescimento anual de ensaios clínicos. Os países de renda baixa como o Quênia (18,7%), Bangladesh (13,9%) e Uganda (13,5%) também estão entre os quinze países com as maiores taxas de crescimento anual de ensaios clínicos (12).

É possível concluir que nos últimos anos os países desenvolvidos ainda concentram grande quantidade de centros de pesquisa e ensaios clínicos, entretanto, o crescimento de centros de pesquisa e o número de ensaios clínicos estão aumentando cada vez mais em regiões emergentes em comparação com as desenvolvidas. A análise dos resultados sobre migração de ensaios clínicos globais pode ser diferente quando se utiliza métricas distintas, como análise do número de centros de pesquisa com recrutando concluído ou ativo em determinado período ou a análise do número de ensaios clínicos registrados.

## 1.2 REGIÕES COM MERCADOS POTENCIAIS EM ENSAIOS CLÍNICOS

No processo de decisão sobre a possibilidade de realização de ensaio clínico em um país, entre outros fatores, o patrocinador deve considerar a capacidade do país de produzir evidência clínica em tempo hábil. Ainda fatores como qualificação dos investigadores, o número de pacientes com acesso a cuidados médicos avançados, capacidade de comunicação (acesso a computadores e à *internet*), proteção da propriedade intelectual (patentes, direitos autorais e pirataria), e orientação para o mercado (grau de intervenção do governo) são decisivos no mercado competitivo de ensaios clínicos globais (11).

No panorama dos ensaios clínicos globais onde há participação de centros de pesquisa de diversos países, a alocação de participantes é competitiva, ou seja, aqueles países com avaliação ética e regulatória eficiente são aqueles com maior possibilidade de incluir pacientes mais rápido e participar do estudo. Os países mais lentos e burocráticos nas avaliações dos projetos de pesquisa ficam em desvantagem. A participação em ensaios clínicos globais possibilita aos pacientes brasileiros com doenças graves, sem nenhuma alternativa terapêutica no país, terem a oportunidade de acesso a tratamentos inovadores (12). As agências reguladoras possuem papel fundamental no desenvolvimento do setor de ensaios clínicos de um país, pois por meio do estabelecimento de políticas públicas e ações de regulação sanitária, podem criar condições para que o país seja competitivo no cenário global de ensaios clínicos.

Na complexa relação entre as empresas farmacêuticas e órgãos públicos, a decisão pela localização de um centro de pesquisa pode ser afetada pela visão de uma empresa sobre políticas de reembolso de determinado país e pelo envolvimento de investigadores clínicos em definir os detalhes dessas políticas. A dimensão global do mercado de um país (população, produto interno bruto *per capita*), e sua disposição para pagar tratamentos médicos (despesas de cuidados de saúde *per capita*) influencia na tomada de decisão em relação às escolhas de centros de pesquisa para realização dos estudos (11).

Muitos governos nos mercados emergentes têm reconhecido o interesse de empresas globais e tomaram medidas para atrair investimentos, diminuindo a burocracia e melhorando os seus sistemas de regulação. Na China, por exemplo, a centralização do órgão regulador ajudou a diminuir o número de normas conflitantes entre os governos central e local, e levou a melhorias nos tempos de aprovação de estudos clínicos. Enquanto a indústria farmacêutica tem expandido seus ensaios clínicos internacionais, essa mudança foi vista com preocupação em alguns setores. Alguns especialistas acreditam que houve muita ênfase em benefícios econômicos e que as questões éticas da globalização estão em segundo plano. Em 2011, um jornal chamado “O Independente” (*The Independent*) do Reino Unido publicou uma série de artigos que destacam uma série de violações de ensaios clínicos na Índia (10).

As preocupações a respeito da globalização de ensaios clínicos incluem a inadequada supervisão regulatória de atividades de pesquisa em regiões emergentes e a dificuldade na elaboração de conclusões científicas válidas a partir dos dados obtidos de diversas populações com diferenças étnicas e culturais. Outro ponto importante envolve a garantia da proteção dos participantes de pesquisa e a integridade do processo de obtenção do consentimento informado. Em muitas localidades, o controle social realizado pela comunidade científica e o aparato estatal não são suficientes para garantir que os ensaios clínicos sejam conduzidos de acordo com os preceitos éticos estabelecidos (3).

A justificativa do controle ético dos ensaios clínicos se fundamenta na ideia de que os patrocinadores e investigadores envolvidos nos estudos estão sujeitos a conflitos de interesses, que podem estar atrelados a poder e prestígio, o que exige a supervisão dos trabalhos e condutas em um ensaio clínico, com o objetivo de que os procedimentos sejam transparentes e independentes (13).

### 1.3 HARMONIZAÇÃO INTERNACIONAL EM BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS: UMA NECESSIDADE PARA A GARANTIA DA QUALIDADE NA CONDUÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS

O pesquisador principal tem a responsabilidade ética de conduzir um ensaio clínico com base nos princípios de BPC's. Ainda, é sua responsabilidade comandar uma equipe clínica com treinamento completo no protocolo clínico em questão e também em BPC's. De acordo com o Documento das Américas de BPC's, o médico pesquisador principal pode apenas delegar atividades, mas não responsabilidades. Além disso, fazem parte da conduta ética médica, a divulgação dos resultados, quer sejam eles favoráveis ou não à pesquisa; a utilização do melhor método terapêutico comprovado no braço de estudo que será comparativo com o medicamento experimental e não expor os participantes da pesquisa a riscos desnecessários (6).

Nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* – FDA (Agência reguladora dos Estados Unidos) possui uma lista pública de investigadores desqualificados para condução de ensaios clínicos com medicamentos. Nesses casos a desqualificação está relacionada a condutas inadequadas na realização de ensaios clínicos conduzidos nos Estados Unidos. Esse médico desqualificado pela FDA fica

proibido de conduzir ensaios clínicos com medicamentos. Existem casos em que dados dos estudos foram fraudados ou houve a supressão de informações à FDA (14). Entre os exemplos de fraudes graves podemos citar: Fabricação de todos ou uma parte dos dados de um estudo; apresentação de dados falsos ou modificados com o objetivo de obter resultados mais favoráveis às hipóteses iniciais do estudo e plágio ou apropriação de ideias de outros estudos originais. A obrigação de publicação de trabalhos pelos pesquisadores juntamente com as pressões da indústria em relação à necessidade rápida de publicação de resultados para comercialização de um produto pode influenciar o desenvolvimento de fraudes nas pesquisas (15). Além da pressão da indústria na relação com os pesquisadores, existem também os benefícios oferecidos, que podem estar presentes os conflitos de interesse.

Os tipos de relações entre indústria e pesquisadores podem interferir diretamente na conduta ética médica no contexto de realização de ensaios clínicos. O financiamento da participação dos médicos em congressos pelas indústrias farmacêuticas é um exemplo de como as relações podem ser calcadas em interesses econômicos e de poder. A aceitação dos possíveis benefícios oferecidos pela indústria farmacêutica em troca de favores viola os deveres fundamentais do médico e pode comprometer a segurança dos participantes e a validade dos dados da pesquisa. Esse assunto deve ser debatido continuamente pela comunidade médica e científica (16).

Em um estudo realizado com investigadores clínicos canadenses, 37% relataram que já foram envolvidos em situações de conflito de interesse financeiro, principalmente em questões relacionadas à capacidade de recrutamento, ou seja, recebimento de benefícios financeiros em caso de rápido recrutamento de participantes. Em relação aos aspectos de condução do estudo, 24% relataram que já estiveram envolvidos em situações de conflito de interesse financeiro. Em 72% dos casos de conflitos de interesses financeiros, houve o aspecto de patrocínio da pesquisa por indústrias (17).

Os especialistas da área de pesquisa clínica colocam questões importantes a serem discutidas: se o ensaio clínico prioriza as necessidades de saúde da população do país participante do estudo; se ao final do estudo, os participantes possuem a garantia de acesso ao melhor tratamento identificado no estudo (como exigido pela Declaração de *Helsinki*) e se os resultados do estudo são aplicáveis para outras populações com diferentes características basais e genéticas (18).

Os aspectos logísticos como a refrigeração e transporte dos medicamentos e o longo prazo de acompanhamento clínico, pode ser um grande desafio em uma economia emergente. Os padrões de cuidado à saúde, as co-morbidades e o acesso aos serviços de saúde são também considerações importantes. O aumento do grau de harmonização global é um caminho que deve ser seguido, com a criação de programas formais de treinamento de investigadores, estimulação da uniformização das análises, publicações e operações dos estudos clínicos e suporte uniforme do monitoramento e proteção dos direitos dos participantes de pesquisa (2; 19).

As grandes disparidades na educação, economia e no sistema de saúde podem contribuir para a vulnerabilidade do participante de pesquisa em compreender o que significa a sua participação em um teste de medicamento. Em um estudo realizado, apenas 56% de 670 pesquisadores entrevistados relataram que suas pesquisas haviam sido revisadas por um Comitê local de Ética em Pesquisa (2).

Uma pesquisa constatou que 90% dos ensaios clínicos realizados na China em 2004 não haviam sido submetidos à revisão ética do protocolo e, em apenas 18%, o TCLE havia sido discutido adequadamente. Outro aspecto está relacionado à dificuldade de transparência das pesquisas realizadas nos países em desenvolvimento, pois muitos dos investigadores desconhecem sobre os direitos de publicação para garantia da integridade da pesquisa. Geralmente a definição da publicação dos dados da pesquisa fica sob responsabilidade do patrocinador do ensaio clínico (2).

Outro desafio na realização de ensaios clínicos globais é a dificuldade dos patrocinadores em predefinir nos protocolos de estudos como serão avaliadas a consistência do efeito ou sua ausência entre os diferentes países, que muitas vezes preconizam diferentes desfechos entre si para investigar uma mesma doença ou possuem tratamento de base distintos. Dessa forma, os patrocinadores dos estudos devem discutir previamente o protocolo de pesquisa com as autoridades de saúde do país. Além disso, durante a condução do estudo, as dificuldades e os aspectos de monitoramento da pesquisa também devem ser discutidos entre esses atores (20).

A fundamentação da escolha de um país para participar do estudo deve levar em consideração as etnias, raças, epidemiologia da doença, prática médica local, proximidade geográfica, entre outros. Esses aspectos podem afetar a magnitude do efeito do tratamento. As diferenças entre os países, quando não levadas em consideração, podem exigir aumento no tamanho de amostra e no tempo da pesquisa, pois há necessidade de análise estatística para controle de possíveis fatores de confusão. As diferenças entre as exigências das autoridades de saúde dos países precisam ser prioridade de harmonização com o objetivo de criar uma orientação para cada área terapêutica (20).

A EMA acredita que cooperação internacional é uma estratégia que pode melhorar os padrões de avaliação dos ensaios clínicos. Essa agência recomenda que seja discutida uma abordagem unificada internacional para a supervisão dos ensaios clínicos particularmente com respeito a países onde os sistemas éticos e regulatórios não são totalmente desenvolvidos. O avanço na harmonização dos procedimentos relacionados ao controle ético e regulatório dos países depende de investimento e estabelecimento de cooperações entre os países, envolvendo principalmente aqueles com maior experiência na avaliação e monitoramento desses estudos (10).

Uma dificuldade identificada é a pouca experiência ou pouco conhecimento em relação à realidade regulatória de alguns países. Como ponto de partida para priorizar seu foco internacional, a EMA tem recolhido dados sobre a distribuição numérica de pacientes participantes de ensaios clínicos internacionais incluídos nas solicitações regulatórias apresentadas à Agência. A partir das informações disponíveis, a EMA propôs que o mapeamento de informações sobre os participantes nos estudos globais deve ser estabelecido em cooperação com cada autoridade reguladora europeia e com outras organizações internacionais. Além disso, esse trabalho pretende avaliar os pontos fortes e fracos de cada sistema de regulação. Mas para a realização desse trabalho, é necessário um aumento de recursos e de treinamento das agências para realização de cursos, oficinas e elaboração de diretrizes. Os projetos colaborativos internacionais serão importantes para fortalecer a iniciativa e evitar duplicação de esforços (10). A FDA tem buscado exigir padronização dos formatos eletrônicos de dados e relacionamentos mais próximos entre a agência e outras organizações para supervisionar o desenvolvimento de drogas em vários países do mundo (19).

#### 1.4 GLOBALIZAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS: POSSÍVEIS RISCOS E BENEFÍCIOS

Uma organização não governamental e sem fins lucrativos chamada *Public Eye* publicou em 2016 um relatório que mostra possíveis violações aos direitos dos participantes de ensaios clínicos financiados por companhias farmacêuticas no Egito. Segundo esse relatório, o Egito tem sido um dos países preferidos dos patrocinadores de ensaios clínicos para a condução dos estudos, pois possui bons centros de pesquisa e pesquisadores, baixo custo de desenvolvimento de pesquisa, tempos de aprovação dos estudos (60 a 90 dias) e principalmente alta disponibilidade de potenciais participantes com câncer e hepatite C. Todavia, esse relatório também mostra que esse é um país onde grande parte da população não tem acesso aos serviços básicos de saúde e que pode ter interesse em participar das pesquisas apenas para ter acesso aos serviços médicos e tratamentos. Ainda, é um país onde o sistema de avaliação dos protocolos de estudos e o monitoramento de ensaios clínicos autorizados é deficiente. Em um ensaio clínico patrocinado por uma companhia farmacêutica, foi autorizado e conduzido em uma população de crianças no Egito. Nesse estudo houve a morte de diversos participantes, pois a insuficiência hepática, que já era um risco conhecido com o uso do medicamento experimental, antes da autorização do estudo, foi mascarado. Um outro exemplo de violação aos direitos dos participantes no Egito foi o caso de um programa do governo de fornecimento de medicamentos para o tratamento da hepatite C. Na verdade esse programa se tratava de um ensaio clínico e os resultados dos seriam utilizados para avaliar a eficácia do medicamento. Entretanto, os pacientes não tinham ciência de que eram participantes de uma pesquisa (21).

Um outro relatório publicado pela organização *Berne Declaration*, que é uma organização suíça não governamental, mostrou que a Argentina seria um país escolhidos pelos patrocinadores dos estudos para participar dos ensaios clínicos pois seria fácil recrutar participantes devido a alta disponibilidade de pacientes sem acesso a serviços médicos e tratamento. Ainda, informou que o controle ético e regulatório no país é deficiente, pois os comitês de ética em pesquisa são altamente influenciados por conflitos de interesse e a avaliação dos protocolos de estudo pela autoridade regulatória seria frágil. Em um estudo clínico aprovado na Argentina, os pacientes esquizofrênicos tiveram que descontinuar o tratamento habitual para serem incluídos

em um braço exclusivo de placebo, o que seria inaceitável moralmente, pois esses pacientes com essa doença grave ficaram sem nenhum tratamento. Outros relatórios têm sido publicados pela *Public Eye* mostrando possíveis violações aos direitos dos participantes de pesquisas no Quênia, Índia e Rússia (22).

O atendimento das necessidades específicas de cada região é uma tarefa muito complexa, pois a desigualdade econômica ainda é muito evidente nos países emergentes, onde uma pequena parte da população tem acesso a medicamentos que são disponíveis para a maioria da população nos Estados Unidos e Europa (23). Os participantes de pesquisa são expostos a riscos, enquanto que os benefícios do registro do produto podem não ser obtidos por esses participantes, mas por aqueles que possuem condições financeiras de adquirir o medicamento. Aquelas pessoas que foram expostas em um estudo, possuem o direito de se beneficiar daquilo que ajudaram a desenvolver. O benefício pode durar apenas enquanto o paciente estava na pesquisa, pois depois do término do estudo, em muitos países, o patrocinador não é obrigado a fornecer o medicamento, caso o participante de pesquisa esteja se beneficiando (13).

A melhora do acesso a medicamentos e o desenvolvimento de novas associações mais baratas devem ser estimulados nos mercados emergentes. Para ganhar novos mercados emergentes, as companhias farmacêuticas estudam acelerar o processo de lançamento de novos medicamentos nesses países. Para isso, realizam os estudos globais para otimizar a inclusão de pacientes em tempo hábil. Os patrocinadores dos estudos informam que os grandes países emergentes ajudam muito na rápida captação de pacientes com doenças crônicas para estudos de alta mortalidade e morbidade, que são cada vez mais solicitados no desenvolvimento de drogas na área de doenças cardiovasculares e metabólicas. Tais estudos seriam impossíveis de serem executados se não houvesse a participação de países como China e Índia. A intenção das companhias farmacêuticas é desenvolver medicamentos para doenças prevalentes na Ásia, como hepatite B e C, câncer de estômago, cabeça e pescoço. As empresas multinacionais utilizam a estratégia de realizar parcerias com indústrias locais dos países emergentes para desenvolver medicamentos genéricos para doenças locais (23).



A maioria dos ensaios clínicos aprovados pela Anvisa são estudos de cooperação estrangeira, com a participação de indústrias farmacêuticas transnacionais, que investigam principalmente doenças crônicas como o câncer. Os investimentos estrangeiros em pesquisa tendem a ser direcionados em pesquisas de tratamentos de doenças de alta mortalidade, em contrapartida as doenças tropicais, como a dengue e a doença de chagas, tem despertado pouco interesse desses financiadores de ensaios clínicos (24).

A inclusão do Brasil na rota dos ensaios clínicos globais é vista como vantajosa por vários motivos, principalmente para o participante de pesquisa, que ganha acesso a tratamentos inovadores que somente estariam disponíveis após longos anos depois da aprovação da comercialização. Outras vantagens seriam relacionadas à chance dada aos médicos investigadores de estarem recebendo treinamento sobre padrões metodológicos e a oportunidade de as instituições de pesquisa receberem fundos de financiamento e melhora da infraestrutura do centro de pesquisa. A capacitação nacional em ensaios clínicos é também uma condição indispensável para o lançamento de medicamentos seguros, eficazes e com qualidade no mercado doméstico e deve ser um requisito no desenvolvimento de pesquisas pelas indústrias nacionais (25).

É certo que no mundo existem diversos países sob condições de vulnerabilidade social e econômica. Além disso, muitas das vezes esses países não possuem um sistema regulatório e ético eficiente para compreender e combater, por exemplo, a utilização do “*double standard*” nos estudos, onde o país mais pobre recebe um tratamento inferior ao do país desenvolvido que desenhou e patrocina a pesquisa. Dessa forma, as organizações de pesquisa médica não podem se utilizar dessas fragilidades para a condução de pesquisas envolvendo seres humanos, com o intuito de reduzir o tempo de aprovação e os custos inerentes.

As agências reguladoras e os órgãos de avaliação ética no mundo devem trabalhar de forma cooperativa, compartilhando conhecimento e informação para garantir que populações vulneráveis não sejam alvo de pesquisas que não seguem os princípios éticos e científicos estabelecidos. No Brasil a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 466 de 12 de dezembro de 2012 informa que: “Indivíduos ou grupos vulneráveis não devem ser participantes de pesquisa quando a informação

desejada possa ser obtida por meio de participantes com plena autonomia, a menos que a investigação possa trazer benefícios aos indivíduos ou grupos vulneráveis” (26).

A realização de toda pesquisa em uma comunidade deve ser justificada e deve levar em conta a epidemiologia das doenças, o acesso a recursos médicos e as condições de saúde. Sempre que possível, a pesquisa deverá trazer benefícios para aquela comunidade e também atender aos interesses das pessoas que vivem lá. Por exemplo, a escolha de um país para participar de um estudo deve considerar que aquele país se beneficiará daquele tipo de medicamento, pois nessa comunidade existem poucos recursos ou tratamento disponível para determinada doença.

O acesso ao medicamento que já foi testado na população é um possível benefício, entretanto, existem situações em que os patrocinadores dos estudos não garantem acesso ao tratamento ao final do estudo para os participantes que continuam tendo benefícios com o medicamento experimental ou com o comparador. Isso é considerado um problema grave, pois deve ser padrão o fornecimento de tratamento após o término do estudo para aqueles participantes que estão tendo benefícios, após a avaliação da relação do risco/benefício pelo investigador principal e médico assistente do paciente. No Brasil, a Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 assegura que todos os participantes ao final do estudo devem ter acesso gratuito e, por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes, enquanto o paciente estiver tendo benefícios, de acordo com o critério médico (26).

A publicação de resultados das pesquisas é uma questão que traz à tona a discussão a respeito do direito dos participantes de pesquisa de terem acesso aos resultados da pesquisa, quer sejam eles favoráveis ou não. A Resolução nº 251 de 07 de agosto de 1997 do CNS define que o investigador principal deve dar acesso aos resultados de testes e tratamentos aos participantes da pesquisa. O TCLE não deve ter restrições sobre o acesso dos participantes aos resultados durante e após estudo, exceto se houver justificativa metodológica (27). A Resolução do CNS nº 466 de 12 de dezembro de 2012 informa que o pesquisador responsável deve encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto (26).

Outro aspecto importante a ser discutido é sobre o recebimento do protocolo do estudo pronto nos países a serem participantes do estudo, pois o protocolo de estudo é desenhado no país de origem da pesquisa e encaminhado aos outros países como um “pacote fechado”, no qual não foi dada a oportunidade de participação dos pesquisadores de outros países no planejamento e elaboração do desenho da pesquisa. O protocolo de estudo e o TCLE, em muitas situações, necessitam ser adaptados devido às diferenças culturais, sociais, econômicas e epidemiológicas entre os países. Portanto, cada país participante do estudo deve ter autonomia para participar do planejamento e dar suas contribuições no desenvolvimento do protocolo, para garantir que as necessidades de cada país sejam previstas na pesquisa.

As preocupações de cunho ético existem e são consideradas muito importantes. Por outro lado, também existem os possíveis benefícios trazidos pela globalização de ensaios clínicos. Podemos citar a capacidade desse processo de dar a populações com recursos médicos limitados, o acesso a tratamentos inovadores que poderão não somente melhorar a qualidade de vida das pessoas, como também salvar vidas. Além disso, a realização de ensaios clínicos em vários países propicia o aumento da validade externa, que é a capacidade de generalização dos dados para a população geral.

A Anvisa exige que, para o registro de um medicamento no Brasil, o estudo tenha sido realizado em pelo menos uma população ocidental. Caso os estudos tenham sido realizados apenas em populações orientais, não é possível o registro do medicamento, devido às diferenças farmacocinéticas entre as populações. Ainda, não é obrigatório que os estudos sejam realizados na população brasileira. Caso os estudos sejam realizados em outros países, a validade externa é um dos aspectos avaliados.

Outro possível benefício da globalização é a atração de recursos para os países participantes, pois para a padronização de condutas e procedimentos, é necessário o treinamento de pesquisadores e suas equipes, além de doação de equipamentos aos centros de pesquisa para realização de procedimentos médicos e exames. Dessa forma, os centros de pesquisa e pesquisadores podem ser treinados nos requisitos necessários para a condução da pesquisa de acordo com as BPC's (12). Esse aspecto é muito importante, pois os profissionais de saúde confundem o ambiente de assistência médica com o de pesquisa clínica, pois não entendem que o ensaio clínico

é um ambiente controlado, onde devem ser respeitadas as BPC's. A aderência às BPC's no âmbito dos ensaios clínicos é condizente com uma conduta ética profissional adequada.

A inserção de atividades curriculares sobre a temática “ética” possibilita aos futuros profissionais habilidades para o melhor manejo dos conflitos éticos e respeito aos pacientes. Um exemplo disso foi observado em um estudo com estudantes do curso da medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde - ESCS, que é uma faculdade de medicina no Brasil que utiliza metodologia de aprendizado baseado na discussão de problemas. Nesse estudo foi demonstrado que 70% dos estudantes compreendem o que seria necessário para ter atitudes éticas, apresentando respostas de acordo com o Código de Ética do Colégio Brasileiro de Medicina. Essa faculdade possui em todos os anos do curso e internato a discussão sobre problemas de saúde, incluindo a temática ética (28).

A formação dos futuros profissionais da área da saúde é um momento oportuno para o estímulo de habilidades importantes a serem utilizadas na prática. No panorama atual de pesquisas de medicamentos em seres humanos, ainda é possível a identificação de médicos e outros profissionais de saúde que não seguem os preceitos estabelecidos nas BPC's, o que acontece por negligência ou por falta de conhecimento no assunto. Dessa forma, é possível que a inserção da disciplina de ética, com foco também em pesquisa clínica e científica, seja fundamental para a formação de conhecimentos dos futuros integrantes de equipes de pesquisa para condução de ensaios clínicos em acordo com as diretrizes estabelecidas.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar as tendências e as implicações éticas e regulatórias da globalização de ensaios clínicos com medicamentos em países das Américas, Europa, Ásia e África, classificados pelo nível de desenvolvimento, no período de 2009 a 2017.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Analisar tendências relativas a participação de populações vulneráveis em ensaios clínicos, aos planos de acesso pós-estudo e aos ensaios clínicos em oncologia.
- b. Descrever o perfil de ensaios clínicos na região da América Latina e Caribe.
- c. Analisar a competitividade do Brasil em relação a atração de ensaios clínicos globais em comparação com países competitivos.
- d. Analisar o perfil de centros de pesquisa dos ensaios clínicos autorizados pela Anvisa.
- e. Analisar as solicitações submetidas à Anvisa referentes aos cancelamentos de ensaios clínicos pelos patrocinadores.

### 3 MÉTODOS

Este foi um estudo analítico e retrospectivo que envolveu a coleta de dados referentes aos ensaios clínicos, a partir de três bases: (i) Sistema de Controle de Pesquisa Clínica (SCPC), no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2012; (ii) Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária - Datavisa (Anvisa) no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017 e (iii) Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos da Organização Mundial da Saúde (*International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP*), no período de janeiro a dezembro de 2014. Os dados do SCPC e Datavisa são de diferentes períodos, devido a disponibilidade e acesso aos dados nesses sistemas. Com o objetivo de cumprir com o cronograma da pesquisa, apenas foi considerado o período de um ano de coleta de dados da *ICTRP*. Essa limitação da pesquisa esta descrita nos artigos publicados.

#### 3.1 SISTEMA SCPC DA ANVISA

Os ensaios clínicos autorizados pela Anvisa estão cadastrados no SCPC. Nesse sistema foram selecionados os centros de pesquisa de ensaios clínicos autorizados no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2012. O período de coleta de dados foi de janeiro a junho de 2014. Os números do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) dos centros de pesquisa foram coletados do sistema SCPC. A partir do número CNES de cada centro de pesquisa, foram pesquisadas as seguintes informações no site do CNES: Unidade Federativa (UF); tipo de organização e tipo de atendimento (convênios privados e/ou serviços do Sistema Único de Saúde). Os centros com diferentes nomes, mas com o mesmo número CNES, foram considerados apenas uma vez. Os dados a serem coletados do SCPC estão disponíveis publicamente no site da Anvisa em: proteção à saúde > medicamentos > pesquisa clínica > consulta de ensaios clínicos autorizados pela Anvisa.

### 3.2 SISTEMA DATAVISA DA ANVISA

Um ensaio clínico que está em análise ou já foi autorizado pela Anvisa, pode ser cancelado a pedido do patrocinador do estudo. Por exemplo, o patrocinador do ensaio clínico pode desistir de conduzir um ensaio clínico no Brasil, pois o número de participantes do estudo já foi atingido com o recrutamento em outros países. No sistema Datavisa, para a investigação dos motivos de cancelamento a pedido dos dossiês de anuência em ensaios clínicos submetidos à Anvisa, foram obtidos os relatórios referentes as petições de cancelamento de estudo a pedido (códigos de assunto de petição: 10826; 1393; 10767; 10828; 10830) e petições de anuência em pesquisa clínica com a seguinte situação: Desistência a pedido; cancelado a pedido da empresa; Comunicado especial cancelado a pedido; petição encerrada, arquivado a pedido; arquivado por desistência; arquivado por cancelamento; arquivado a pedido (cancelado). No sistema Datavisa foi selecionado o período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017. O período de coleta de dados ocorreu de janeiro a maio de 2018. Em cada petição foram verificados os motivos que levaram o patrocinado a encerrar o ensaio clínico. No SCPC foram coletadas as seguintes informações dos ensaios clínicos encerrados: fase do ensaio clínico, condições clínicas investigadas nos ensaios clínicos e o insumo farmacêutico ativo do medicamento experimental.

### 3.3 PLATAFORMA INTERNACIONAL DE REGISTRO DE ENSAIOS CLÍNICOS (ICTRP)

A *WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)* é uma plataforma que agrega dados de ensaios clínicos registrados em seus registros primários, como por exemplo, o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – Rebec. Na *ICTRP* foram selecionados apenas os estudos de intervenção com medicamentos. As informações coletadas na *ICTRP* foram: faixa etária e gênero da população estudada, fases de desenvolvimento, doenças (classificadas pelo ICD-10), insumos farmacêuticos ativos com código *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*, patrocinadores dos estudos, estudos envolvendo comitê de monitoramento de dados e ensaios clínicos em oncologia. Os estudos de intervenção com produtos para a saúde, observacionais e de avaliação de procedimentos médicos foram excluídos. Os países incluídos para análise na pesquisa foram selecionados com base na taxa de crescimento anual de

ensaios clínicos, densidade de ensaios clínicos e na capacidade de ensaios clínicos, que são indicadores de competitividade na atração de ensaios clínicos globais. O registro de ensaios clínicos da União Européia (*EU Clinical Trials Register – EUCTR*), que é um registro primário da *ICTRP*, foi escolhido para a análise de dados sobre populações vulneráveis e fornecimento de medicamentos após o encerramento do estudo, pois é a base de ensaios clínicos que solicita essas informações para o registro dos estudos. As seguintes informações foram coletadas:

- Insumo farmacêutico ativo (A definição segundo o *EUCTR* é: a substância de um medicamento que é biologicamente ativo);
- Vulnerabilidade da população do estudo (Segundo o *EUCTR*, os indivíduos vulneráveis em ensaios clínicos, são aqueles que estão em risco);
- Caracterização de emergência dos estudos (A definição segundo o *EUCTR*: “Situação onde o atendimento urgente é necessário para o paciente incluído em um estudo (por exemplo: traumatismo craniano) ”);
- Ensaios clínicos com indivíduos incapazes de fornecer o consentimento informado (Segundo o *EUCTR*, um exemplo é: menores ou indivíduos com deficiência mental);
- Descrição de planos de acesso pós-estudo (A definição segundo o *EUCTR*: Planos para tratamento ou cuidados após o término da participação no estudo) (29).

Para a avaliação dos fatores de vulnerabilidade em ensaios clínicos, foram selecionadas as variáveis: Renda do país, condição clínica, incapacidade do paciente em fornecer o consentimento, situação de emergência, estudos com populações pediátricas e adolescentes. A escolha dessas variáveis teve por base os grupos de vulneráveis identificados nos guias e regulamentos relativos a ética em pesquisa (30).

Na busca por ensaios clínicos na *ICTRP* foram utilizadas as seguintes descrições nos campos de busca:

- Intervenção com insumos farmacêuticos ativos;
- Busca por todos os tipos de patrocinadores;
- Busca por todos os status de recrutamento.



A classificação da faixa etária a ser utilizada no estudo está em acordo com o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (*National Institute of Health-NIH*). Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/> (31).

Os países foram classificados de acordo com a classificação do nível de desenvolvimento do Banco Mundial (32):

- Países de renda baixa – renda nacional bruta *per capita* de 1.025 dólares americanos ou menos.
- Países de renda media baixa – renda nacional bruta *per capita* entre 1.026 and 4.035 dólares americanos
- Países de renda media alta – renda nacional bruta *per capita* entre 4.036 and 12.475 dólares americanos.
- Países de renda alta – renda nacional bruta *per capita* acima de 12.476 americanos.

Os países foram classificados de acordo com a região geográfica (continente), baseado na classificação das Nações Unidas (33).

O patrocinador do ensaio clínico foi classificado conforme a informação no site da organização. A *ICTRP* define o patrocinador primário como “a organização que tem a responsabilidade de iniciar, gerenciar e ou financiar um ensaio clínico” (34).

Os testes estatísticos *Kruskal-Wallis* e o *Jonckheere* foram utilizados para a análise de tendência em ensaios clínicos em oncologia, acesso pós-estudo e fatores de vulnerabilidade. Ainda, foi utilizado o *R Statistical Software* [35, 36, 37]. O Microsoft Excel versão 2016 foi utilizado para tabular os dados.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília – UnB. O Parecer de aprovação está em anexo. O número do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) é 55035116.6.0000.0030.

## 4 RESULTADOS

Os resultados estão estruturados na forma de artigos científicos.

### **4.1 ARTIGO 1 – ARTIGO ORIGINAL: Factors related to the competitiveness of the countries Brazil, Estonia and Malaysia in attracting global clinical trials.**

Artigo publicado no periódico European Journal of Pharmaceutical and Medical Research (**Fator de impacto: 4,89**), **ainda não classificado pelo Programa da CAPES-Qualis.**

Versão aceita para publicação em inglês.

#### Citação

Silva RE, Amato AA, Guilhem DB, Carvalho MR, Novaes MRCG. Factors related to the competitiveness of the countries Brazil, Estonia and Malaysia in attracting global clinical trials. Ejpmr. 2016;3(12):21-32.

Recebido: 20 de outubro de 2016

Aceito: 10 de novembro de 2016

Ricardo Eccard da Silva (1), Angélica Amorim Amato (2), Dirce Bellezi Guilhem (2), Marta Rodrigues de Carvalho (3) and Maria Rita Carvalho Garbi Novaes (3)

1 Brazilian Health Surveillance Agency - Anvisa, Setor de Indústria Trecho 5, Área Especial 57, 71250-050, Brasília, Brazil.

2 Faculty of Health Sciences, University of Brasilia - UnB, Campus Universitário Darcy Ribeiro, 70910-900, Brasília, Brazil.

3 Health Science Education and Research Foundation – Fepec, SMHN Quadra 03, Conjunto A, Bloco 1 Edifício FEPECS, 70.710-907, Brasília, Brazil.

## ABSTRACT

**Introduction:** Investment in infrastructure for undertaking research is important for holding quality clinical trials and attracting global studies to countries. Estonia and Malaysia are regions which are investing in the clinical research sector and are among the five countries with the highest rates of average relative annual growth of actively recruiting research centers. In Brazil, the National Clinical Research Network in teaching hospitals has been created. These institutions' research centers are planned for the undertaking of clinical trials of interest to the Unified Health System (SUS).

**Objective:** to analyze the prevalent illnesses, active pharmaceutical ingredients (APIs) under investigation, and the population studied by gender, age range and clinical indication studied, in Brazil, Estonia and Malaysia. **Methods:** The data were collected from two databases: i) the Clinical Research Control System (SCPC) of the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa) and ii) the International Clinical Trials Registry Platform / World Health Organization (ICTRP/WHO). Data were selected from intervention studies with APIs, while observational studies and intervention studies with products for health were excluded. **Results:** Among the three countries investigated, the chronic illnesses are studied most. However, in Brazil, E11 Noninsulin- dependent diabetes mellitus, B18.2 Chronic viral hepatitis C and C50 Malignant neoplasm of breast are studied most. In Malaysia and Estonia there were no studies involving C50 Malignant neoplasm of breast and B18.2 Chronic viral hepatitis C. On the other hand, psychiatric illnesses such as F20 Schizophrenia and F33.9 Recurrent depressive disorder, unspecified, proportionally, were studied more in Malaysia and Estonia than in Brazil. In Malaysia, malaria was studied in the lower age range populations, such as children, preschool children and infants. The APIs studied most in the SCPC (2009 to 2012) belong to the class L01X Other Antineoplastic Agents and L04A Immunosuppressants, according to the Anatomical Therapeutic and Chemical (ATC) classification. The large majority of APIs studied in the clinical trials of the ICTRP do not have an Anatomical, Therapeutic and Chemical code, which may indicate that many of these APIs are new and have not yet been placed within this classification. In second place, one finds the APIs classified as L01X Other Antineoplastic agents,

followed by L04A Immunosuppressants. **Conclusion:** Comparing Brazil, Estonia and Malaysia, it may be ascertained that there are no substantial differences in the profile of the clinical trials. The attracting of global clinical trials to countries such as Malaysia and Estonia may, among other factors, be related to the efficiency in the assessment of research projects by the regulatory body. Furthermore, the development of new drugs for the pediatric population is not a priority for the pharmaceutical industries and other research institutions.

**Keywords:** research infrastructure; clinical site; global clinical trials.

## INTRODUCTION

The sponsors of the clinical trials take various factors into consideration when choosing a country to participate in an international multicenter clinical trial. These factors include ethnicity, race, the disease's epidemiology, medical practice, geographical proximity, the speed with which it is possible to capture potential participants, cost reduction, infrastructure and training of teams, the regulatory and ethical environment and the commercial potential for the product. The differences between the countries, if not taken into account, can require an increase in the sample size and in the length of time necessary to carry out the research. The differences between the regulatory requirements of the countries'

health authorities need to be a priority for harmonization, with the objective of creating guidance for each therapeutic area with worldwide applicability (1,2,3).

The highest mean annual growth in clinical studies in the period 2005 – 2012 took place in Asia (30%) and regions of Latin/Caribbean America (12%); other geographical regions had growth rates below the world average (8%). The highest mean annual growth rates occurred in regions with mid/low income (33%) and low income (21%). The emerging economies of countries with mid/low income (Iran, China and Egypt) had the highest specific rates per country. Other countries included were South Korea, India, Brazil and Turkey. The United States had a mean annual growth rate of 2% (4).

In emerging regions, some countries are reaching an average number of clinical sites because their capacity to carry out clinical trials is comparable with that of traditional countries. This means that they are increasing their capacity to offer a number of sites which are competitive for participating in global clinical trials. Among the five countries with the highest rates of mean relative annual growth in research centers are Estonia (34.6%) and Malaysia (32.1%). These rates were based on the number of research centers actively recruiting participants for international multicenter clinical trials. China occupies first place, with a rate of 47%. Brazil, with 16%, is in 25th place among the 50 countries with the highest rates of annual growth for research

centers (5). In spite of this, the developing countries are represented little in the studies due to the absence of commercial viability and training of researchers (6).

Considering the social, economic and cultural differences between countries, the globalization of clinical trials raises concerns regarding ethical issues such as guaranteeing the protection of the study participants and the integrity of the process of obtaining informed consent. It may be that in emerging regions, the ethical and regulatory supervision may be inadequate to ensure that studies are held in accordance with ethical principles. If the access to essential medications is restricted in these regions, the decision to participate in the clinical trials – which provide access to these medications – may be influenced by this aspect (5,7).

The clinical trials' infrastructure may allow the development of organizational culture, systems and knowledge and can function as a lever for improving the quality of the care and outcomes of all the patients within an institution or region, regardless of their individual participation in the trials, which can result in strengthening of the health systems in emerging economies, as these studies can increase the capacity of the research centers (8,9).

The European Union's regulatory agency, the European Medicines Agency (EMA), believes international cooperation in the process of assessing clinical trials to be a strategy which can improve the quality of assessment of clinical trials. This agency recommends that a unified international approach should be discussed to supervising clinical trials, particularly regarding countries where the ethical and regulatory systems are not totally developed. One difficulty identified is the scarcity of knowledge regarding certain countries' regulatory control (10).

This work's objective is to analyze data relating to the clinical trials held in Brazil, Estonia and Malaysia, referent to the prevalent health conditions, the active pharmaceutical ingredients (APIs) investigated and the population studied, by gender, age range and clinical indication studied and to discuss the countries' competitiveness in attracting global clinical trials.

## METHODS

The study is descriptive and retrospective. The data were collected from two databases: i) the Clinical Research Control System (SCPC) of the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa) (2009 to 2012) and ii) the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (2011 to 2012), which is a platform which brings together the clinical trials registered in their primary registries. The ICTRP platform was chosen because it is the most complete among the records of clinical trials. In this platform, only the intervention studies with medications recorded in the period 2011 – 2012 were selected. Observational studies, involving medical equipment or procedures, were excluded. The countries selected were Brazil, Estonia and Malaysia, based on the rates of average relative annual growth in research centers which were actively recruiting. The information collected in the ICTRP was: age range and gender of the population studied, diseases classified by the International Classification of Diseases (ICD 10) and APIs with an Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code. In the SCPC, the following were collected: phases of development, diseases and APIs studied in the clinical trials approved by Anvisa.

The age range of the population studied was classified according to the US National Institute of Health (NIH): 80 and over: 80+ years old; Aged: 65+ years old; middleaged: 45-64 years old; Adult: 19-44 years old; Adolescent: 13-18 years old; child: 6-12 years old; preschool child: 2-5 years old; infant: 1-23 months; newborn: birth-1 month (11).

The data were tabulated in Microsoft Excel, version 2010, using the dynamic table resource.

## RESULTS

The adult population (87, 91 and 88%), middle-aged (86, 90 and 86%) and adolescents (84, 86 and 88%) were studied most in the clinical trials registered in the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), respectively, in Brazil, Malaysia and Estonia. Studies with lower-aged populations are less prevalent: newborn (2, 1 and 0%), infant (3, 3 and 0%), preschool (7, 3 and 5%) and child (9, 4 and 5%), respectively, in Brazil, Malaysia and Estonia (Figure 1).

The diseases studied most in the pediatric population in Brazil were J45 Asthma and D67 Hereditary factor IX deficiency, while in Malaysia, the disease studied most in this population was B52 Plasmodium malariae malaria and in Estonia the diseases studied most were G40 Epilepsy and G11.4 Hereditary spastic paraplegia. In Brazil and in Malaysia, E11 Non-insulin-dependent Diabetes was the disease studied most in the population of elderly and elderly aged 80 years old or over. In Estonia, on the other hand, the diseases studied most in these age groups were E11 Non-insulin-dependent Diabetes, F33.9 Recurrent depressive disorder and J44 Chronic obstructive pulmonary disease (Table 1).

The diseases studied most in the clinical trials recorded in the ICTRP (years 2011 to 2012) were E11 non-insulin dependent diabetes mellitus, C50 malignant neoplasm of breast and B18.2 Chronic viral hepatitis C. The diseases studied most in the population of women in the clinical trials registered in the ICTRP, in the Brazilian research centers, were C50 malignant neoplasm of breast and M81 Osteoporosis without pathological fracture. In contrast, for the male population, the diseases studied most were D66 Hereditary factor VIII deficiency, C61 Malignant neoplasm of prostate and G71 Primary disorders of muscles. In Estonia, the diseases studied most in women were M81.9 Osteoporosis, unspecified and E28 Ovarian dysfunction. Studies with exclusively male populations were not found. In those studies involving both sexes, the diseases studied most were J44 Other chronic obstructive pulmonary disease, F33.9 Recurrent depressive disorder, unspecified and F20 Schizophrenia. In Malaysia, the diseases studied most in women were C50 Malignant neoplasm of breast, N88.3 Incompetence of cervix uteri and O60 preterm labour and delivery. In men, it was C61 Malignant neoplasm of prostate. In both sexes, the diseases studied



most were E11 Non-insulin-dependent diabetes mellitus and I25.1 Atherosclerotic heart disease (Figure 2).

In the Brazilian clinical sites, in the exclusive population of men, adults and adolescents were studied most. Among women, on the other hand, adults and the middle-aged were studied most. In both sexes, the middle-aged population was studied most. In Estonia, among women, the following age ranges were studied: adolescent, adult, middle-aged, aged and 80+ years. In both sexes, adolescents and adults were studied more. In Malaysia, among studies exclusively on women, adolescents, adults and the middle-aged were studied most. Among studies exclusively on men, those studied most were adolescents, adults, the middle-aged, aged and 80+ years. In both sexes, adults were studied most.

The APIs studied most in Anvisa's SCPC (2009 to 2012) were L01X Other Antineoplastic Agents and L04A Immunosuppressants, according to the Anatomical Therapeutic and Chemical (ATC) classification. In relation to the therapeutic areas in development, the medications are studied most are, in decreasing order: Antineoplastic, anti-diabetic and antiretroviral drugs and vaccines. The APIs studied most in Brazil, according to data from the ICTRP in the period 2011 – 2012 were everolimus, tofacitinib and epoetin alfa. The indications studied were Z94.0 kidney transplant status, K51 ulcerative colitis and D63.8 Anaemia in other chronic diseases classified elsewhere, respectively.

In the clinical trials in Brazil, the large majority of the APIs studied in the clinical trials of the ICTRP do not have an Anatomical Therapeutic and Chemical code. This may indicate that many of these APIs are new and have not yet been placed within this classification. In second place, one finds the APIs classified under L01X Other Antineoplastic agents, followed by L04A Immunosuppressants. Everolimus was studied most in the middle-aged and aged population, and in both sexes. Tofacitinib, on the other hand, was studied among adolescents, adults, the middle-aged, aged and 80+ years and in both sexes. Epoetin alfa was studied in adolescents, adults, the middle-aged and in both sexes. However, in the case of this API, there were more studies with exclusively male populations.

In Estonia, the API studied most in 2012 was brexpiprazole, which is being investigated for F32.2 Severe depressive episode without psychotic symptoms, F20 Schizophrenia and F43.1 Post-traumatic stress disorder, exclusively, in the adolescent, adult, middleaged, aged and 80+ years populations and in both sexes.

In Malaysia, the APIs studied most were enzalutamide, everolimus, lenvatinib, linagliptin and lurasidone in elderly population (Table 2). These are being investigated for C61 Malignant neoplasm of prostate, C50 Malignant neoplasm of breast, C22.0 Liver cell carcinoma, F20 Schizophrenia and F31.0 Bipolar affective disorder, current episode hypomanic, respectively. The APIs were studied exclusively in the adolescent, adult, middle-aged, aged and 80+ years populations. The API enzalutamide was investigated exclusively in men. The others were investigated in both sexes. In Malaysia, the APIs studied most in the lower age ranges were the vaccine against Human Papilloma Virus, artesunate-mefloquine and rVIII-singlechain. On the other hand, in the population made up of the aged and 80+ years, the APIs studied most were solifenacin, lenvatinib, everolimus, enzalutamide, lurasidone and linagliptin. In Estonia, those studied most in the lower age ranges were incobotulinumtoxin A and lacosamide. Brexpiprazole was the API studied most in the aged population (65 to 79 years old) and 80+ years (Table 2).

In Brazil, the API studied most in newborns was aprepitant. In infants, the APIs studied most according to the Anatomical Therapeutic and Chemical (ATC) classification were B02B Vitamin K and other hemostatics, J07A Bacterial Vaccines, A04A Antiemetics and antinauseants, J01D other Beta-Lactam antibacterials and L01X other antineoplastic agents. Among children, the APIs studied most were: B02B Vitamin K and other hemostatics, C02K other antihypertensives, G04B urologicals, J05A Direct acting antivirals, J07A Bacterial Vaccines, J07B Viral Vaccines, L01X Other Antineoplastic Agents, L04A Immunosuppressants and M03A Muscle Relaxants, Peripherally acting agents. In the aged, they were: L04A Immunosuppressants and L01X Other Antineoplastic Agents.

In Brazil, the APIs studied most in the female population were estrogens, metformin, tibolone and isoflavone. In men, they were epoetin alfa, heparin and active recombinant factor FVII (rFVIIa BI). In Estonia, the APIs studied most in the female population were odanacatib and follitropin alfa. In Malaysia, the APIs studied most in women were everolimus, dinoprostone and utrogestan. In men, they were

enzalutamide and rVIII-singlechain. In both sexes, the products studied most were everolimus and brexpiprazole, respectively, in Brazil and Estonia. In Malaysia, those studied most in both sexes were lenvatinib, linagliptin, lurasidone and solifenacin.

In the phase 1 clinical trials in Brazil, the APIs studied most were saxagliptin and metformin and epoetin alfa. In phase 2, they were pertuzumab and vinorelbine. In phase 3, they were tofacitinib, trastuzumab and ceftazidime. In phase 4, they were ibuprofen and everolimus. In Estonia, in the phase 2 clinical trials, the products studied most were lenalidomide, VX-509, trezalizumab, sprifermin and laninamivir. In the phase 3 clinical trials, it was brexpiprazole. In the phase 4 trials, it was ropinirole. In Malaysia, those studied most in the phase 1 studies were linagliptin and morphine. In the phase 2 studies, it was everolimus. In the phase 3 trials, they were lurasidone, lenvatinib and enzalutamide. In the phase 4 studies, they were ranibizumab, brentuximab, canagliflozin, colistin, liraglutide and sevoflurane.

In Anvisa's SCPC (2009 to 2012), I25.1 Chronic ischaemic heart disease was studied most in phase 1 trials. In the ICTRP, in the phase 1 and 3 clinical trials in Brazil, the disease studied most was E11 Non-insulindependent diabetes mellitus. In phase 2, they were C34 Malignant neoplasm of bronchus and lung and M05 Seropositive rheumatoid arthritis. In phase 4, they were J45 asthma and B57.2 Chagas disease (chronic) with heart involvement. The disease studied most in phase 2 studies in Estonia was M05 Seropositive rheumatoid arthritis. In the phase 3 trials, they were E11 Noninsulin-dependent diabetes mellitus, F33.9 recurrent depressive disorder, unspecified and F20 schizophrenia. In phase 4, it was G20 Parkinson's disease. In Malaysia, the disease studied most in the phase 1 trial was F20 schizophrenia. In phase 2, they were E24 Cushing's syndrome and C50 malignant neoplasm of breast. In phase 3, they were E11 non-insulin dependent diabetes mellitus, N32.8 overactive bladder and F20 schizophrenia. In phase 4, it was E11 non-insulin dependent diabetes mellitus.

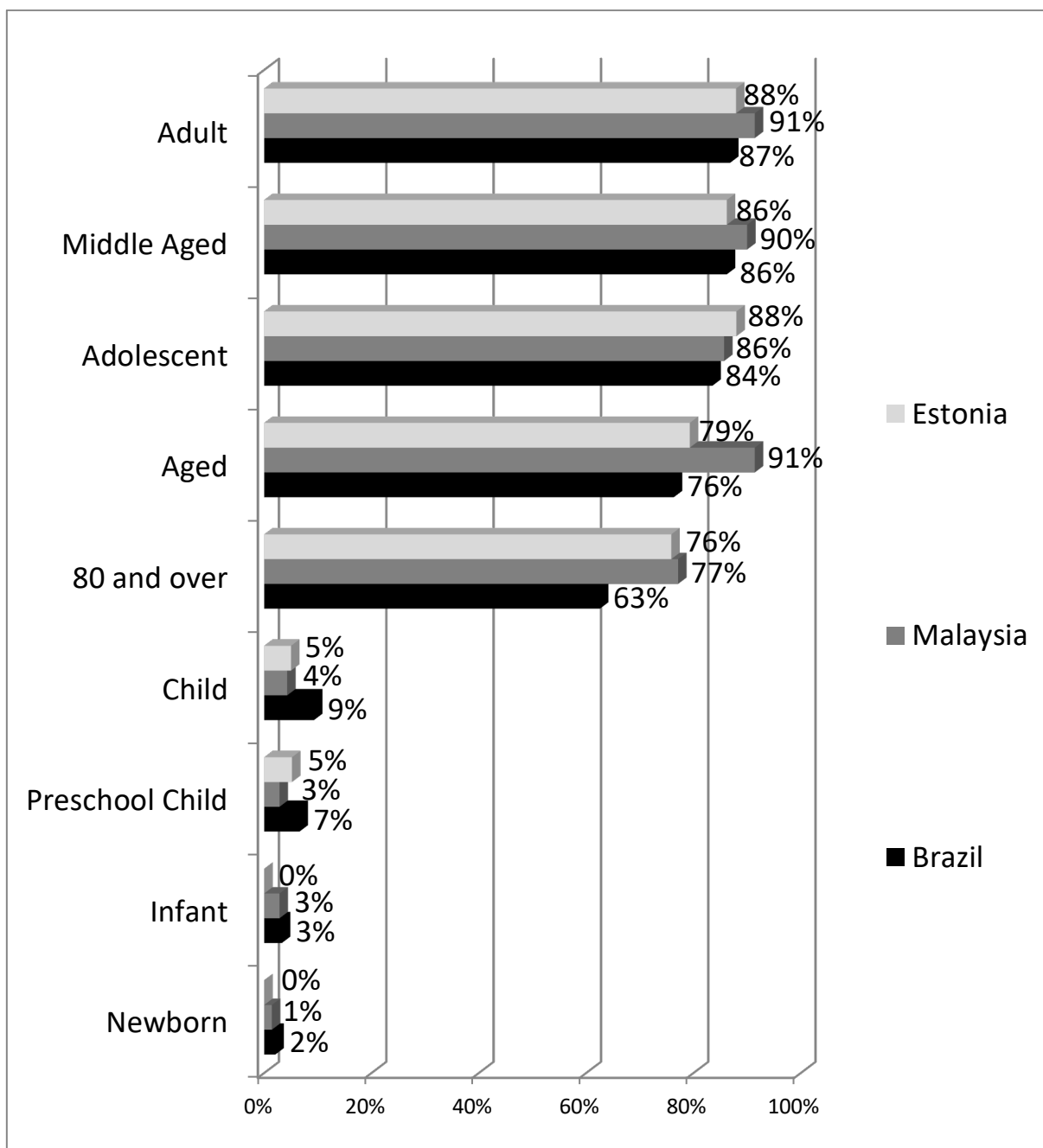


Figure 1 - Percentage of Clinical Trials (with drugs) undertaken in Brazil, Estonia and Malaysia, registered in the WHO International Clinical Trials Registry Platform, classified by age range – Years 2011 and 2012.

Table 1 - Number of diseases studied most in each age range in the clinical trials undertaken in Brazil, Estonia and Malaysia, registered in the WHO International Clinical Trials Registry Platform – Years 2011 and 2012.

Country	International Statistical Classification of Diseases ICD 10	Child	Newborn	Preschool	Infant	Adolescent	Aged	Aged over 80	
<b>Brazil</b>	J45 Asthma	6		3					
	D67 Hereditary factor IX deficiency	4	4	4	4				
	A39.0 Meningococcal meningitis				2				
	B18.2 Chronic viral hepatitis C					22	13	16	
	E11 Non-insulin-dependent D					22	21	21	
	C34 Malignant neoplasm of Lung					8	9	9	
	K50.9 Crohn disease, unspecified					7			
	C50 Malignant neoplasm of breast					21	14	24	
	F20 Schizophrenia					5			
	I25.1 Atherosclerotic heart disease								13
	R11.2 Nausea with vomiting			2		2			
	M05 Rheumatoid arthritis						12	12	12
Healthy Subjects						11			
<b>Estonia</b>	F20 Schizophrenia					4	2		
	E11 Non-insulin-dependent DM					4	4	4	
	M05 Rheumatoid arthritis					3			
	F33.9 Recurrent depressive disorder					2	4	3	
	J44 C. Obstr.Pulmonary Dis.						4	4	

	N32.8 Disorders of bladder					2
	G20 Parkinson disease					2
	L40.5 Arthropathic psoriasis					2
	G40 Epilepsy	1		1		1
	G11.4 Hereditary spastic paraplegia				2	
	E11 Non-insulin-dependent DM				8	10
	F20 Schizophrenia				3	3
	I25.1 Atherosclerotic heart disease				3	3
	E24.0 Cushing disease				2	
<b>Malaysia</b>	C16.9 Stomach, unspecified				2	2
	F33.9 Recurrent depressive disorder					2
	E24.0 Cushing disease				1	
	B97.7 Papillomavirus	1				
	B52 Plasmodium malariae malaria	1		1		1
	D66 Hereditary factor VIII deficiency	1	1		1	1

Table 2 - Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) studied most in the pediatric population and aged population in the clinical trials undertaken in Brazil, Estonia and Malaysia, registered in the WHO International Clinical Trials Registry Platform – Years 2011 and 2012.

<b>Countries</b>	<b>Pediatric population</b>	<b>Elderly population</b>
Brazil	Aprepitant	AMG 145
	Fosaprepitant	BKM120
	Midazolam	Ceftazidime
	BAX 326 (Recombinant factor IX)	Dabrafenib
	Atazanavir+Ritonavir	Dexamethasone
	Ivabradine	Everolimus
	Recombinant Activated FVII (rFVIIa BI)	Nilotinib
	Recombinant Human Arylsulfatase A	secukinumab
	turoctocog	tofacitinib
	Valganciclovir	trastuzumab
Estonia	incobotulinumtoxin A	vinorelbine
	lacosamide	Brexpiprazole
Malaysia	Vaccine against Human Papilloma Virus	solifenacin
	artesunate-mefloquine	lenvatinib
	rVIII-singlechain	everolimus
		enzalutamide
		lurasidone
	linagliptin	

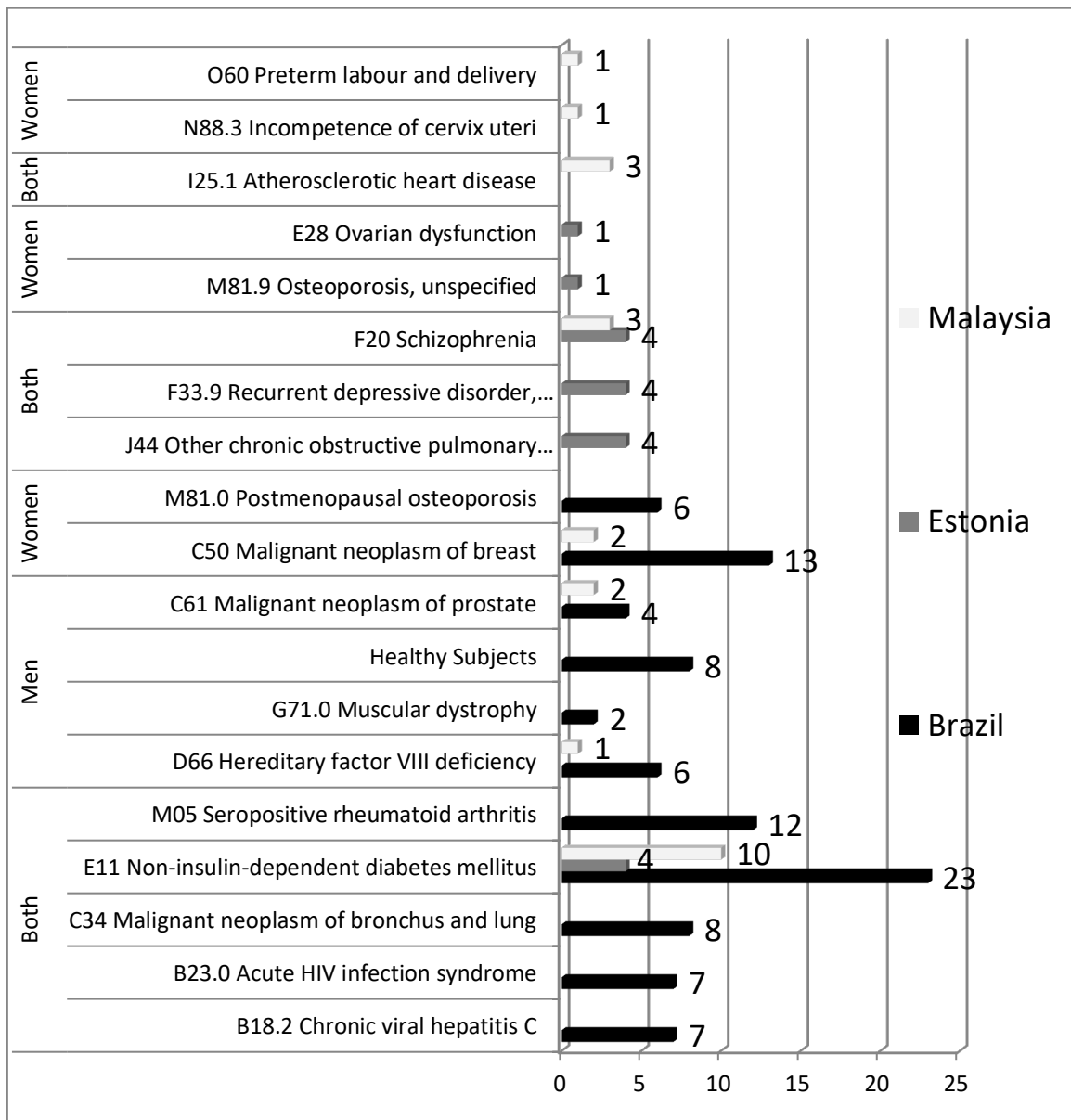


Figure 2 - Diseases studied most in the Clinical Trials (Population classified by gender) undertaken in Brazil, Estonia and Malaysia, registered in the WHO International Clinical Trials Registry Platform – Years 2011 and 2012.



## DISCUSSION

According to these data, it may be observed that in Malaysia and Estonia, few studies are undertaken with the pediatric population in comparison with Brazil – mainly in relation to Estonia, where studies were not undertaken in the population of newborns and infants. The number of medications approved by the Food and Drug Administration (FDA) in the last five years for the pediatric population was 28, maintaining a mean of five medications per year (12). The development of new medications for the pediatric population is not yet a priority for the pharmaceutical industries and other research institutions. Children and adolescents are in development and the changes in their proportions and body composition accompany this development. Generalization of the data of the adult population must not be done for children and adolescents, as the differences in physiology and consequently in pharmacology, can influence the profile of efficacy and safety of the medication. It is therefore necessary to undertake clinical trials in the pediatric population, taking all scientific and ethical rigor into account (13). The lack of interest in developing medications for the pediatric population may be related to the increase in costs, difficulties in recruiting, adherence to the treatment and to ethical aspects.

The study indicated that, in the distribution of diseases studied by age range, it may be observed that there is no great differentiation between the therapeutic areas investigated most among adolescents, adults, the elderly and elderly aged 80 years old or over as – for example – diabetes mellitus type II is studied considerably in all these age ranges. Although there are similarities in how the conditions affect the populations, each population has its needs, which must be taken into account. The significant increase in type II diabetes among the young is to a large extent the consequence of obesity, which is associated with eating badly and with sedentarism. In Brazil, in spite of the increase in cases of diabetes among men, women present a higher proportion of the disease, corresponding to 7% of this population. Furthermore, cases are more common in individuals with a low educational level. In addition to this, diabetes increases in accordance with the population's age: 21.6% of Brazilians aged over 65 years old mentioned the disease, a rate far higher than that found among people in the age range 18 – 24 years old, in which only 0.6% have diabetes. The percentages of prevalence of the disease by age range are: 0.6% among people aged

18 – 29 years old; 5% among those aged 30 – 59 years old; 14.5% among those aged 60 – 64 years old and 19.9% among those aged from 65 to 74 years old. For those aged 75 years old or over, the percentage was 19.6% (14,15,16). In the lower age ranges, disease related to the blood coagulation factors, most specifically to hemophilia A and B, was studied most in Brazil and Malaysia.

One strategy for removing barriers to participation in clinical trials is flexibilization, or removal of unnecessary eligibility criteria. This approach could improve access to clinical trials, particularly for elderly patients. One study calculated that were the exclusions from the protocol related to abnormalities, functional status and comorbidities to be relaxed, the participation of elderly patients in clinical trials would be close to 60%, in line with the rates of cancer in this population. The population of patients who participate in clinical trials for treatment of cancer is generally younger, healthier and perhaps richer than the typical patient who is not a study participant (17).

A series of reports of studies indicates discrimination in the provision of medical care for cardiac diseases. The disparity in treatment increases when it is an older woman. In many contexts, in many regions and in many facilities, women do not receive treatment which is equal to their male colleagues, even when the physiological differences and other factors, such as educational and socioeconomic level are taken into account. The disparities were observed in the treatment of ill people with acute myocardial infarction with ST-segment elevation. Younger women and the elderly were monitored less than were the young men (18).

The chronic diseases are studied most among the three countries studied; however, in Brazil, the following are studied most: E11 Non-insulin-dependent diabetes mellitus, B18.2 Chronic viral hepatitis C and C50 Malignant neoplasm of breast. In Malaysia and Estonia, there were no studies involving C50 Malignant neoplasm of breast and B18.2 Chronic viral hepatitis C. On the other hand, psychiatric illnesses such as F20 Schizophrenia and F33.9 Recurrent depressive disorder, unspecified, proportionally, were studied more in Malaysia and Estonia than in Brazil. In Malaysia, malaria was studied in populations with lower age ranges, such as children, preschool children and infants. The current lifestyle influences the appearance of these types of diseases in people with lower age ranges.

According to 2009 data from the Brazilian Ministry of Health, the highest proportions of hospitalizations in people aged from 5 to 9 years old refer, in descending order, to pregnancy, birth and the puerperium, mental and behavioral disorders, diseases of the circulatory system and neoplasm (19). As a result, one can observe that the disease being studied most in children does not correspond to those which are causes of hospitalization in this population in Brazil. In relation to the Brazilian data, among the different age ranges, I25.1 Atherosclerotic heart disease was investigated most among 80+ years. The widest variety of disease investigated is among adolescents, in comparison with aged and 80+ years and the younger age ranges. In adolescence, F20 Schizophrenia is among those studied most. This disease was studied exclusively in the population of adolescents, adults, the middle-aged and aged. However, it is not among those studied most in the middle-aged and aged. The healthy individuals selected for phase 1 studies are adolescents, adults and the middle-aged. However, in the adolescent population, the healthy individuals for participating in the studies are among the most prevalent (Table 1).

K50 Crohn's disease [regional enteritis] is among the most studied among adolescents. This disease was also studied in other populations such as adults and the middle-aged. C34 Malignant neoplasm of bronchus and lung was studied in adolescents, adults, the aged and those 80+ years in a similar way, which may indicate that adolescents may be being exposed to carcinogenic factors such as smoking or pollution.

According to the Brazilian Ministry of Health, in 2010, the five diseases which caused the most deaths in Brazil, in descending order, were: cerebrovascular conditions, acute myocardial infarction, pneumonias, diabetes mellitus and hypertensive diseases (20). In the ICTRP, the diseases studied most in Brazil were E11 Non-insulindependent diabetes mellitus, C50 Malignant neoplasm of breast, B18.2 Chronic viral hepatitis C and M05 Seropositive rheumatoid arthritis. Therefore, only one disease among those which present the highest mortality in Brazil is among those studied most in relation to the development of new medications.

The data obtained in Brazil suggest that the planning of the development of new medications does not always occur in consonance with the priority health needs of countries which participate in international multicenter clinical trials. Attending the specific needs of each region is a highly complex task, as economic inequality continues to be highly evident in the emerging countries, where only a small part of the population has access to medications which are available to the majority in the United States and Europe. The majority of the population, however, does not have access to medications which are easily available in the developed countries (21).

In the market of development of new drugs, the global consolidation of an epidemiological profile with greater prevalence of chronic-degenerative illnesses is a relevant factor in the positioning of the pharmaceutical industries in choosing new medications for investigation. The therapeutic classes which are leaders in sales worldwide are related to the segments of oncology, diabetes and rheumatology, possibly due to being related to their greater profitability for pharmaceutical companies (22).

Improvement in access to medications and the developing of new, cheaper drugs associations must be encouraged in the emerging markets. In order to win new emerging markets, the pharmaceutical companies study how to accelerate the process of launching new medications in these countries. For this, they carry out global studies in order to improve the inclusion of patients in good time (21).

Studies' sponsors state that the large emerging countries help significantly in the rapid recruitment of patients for studies on chronic diseases with high mortality and morbidity, which are increasingly requested in the development of medications in the area of cardiovascular and metabolic diseases. These studies would be impossible to undertake were it not for the participation of countries such as China and India (21).

Pharmaceutical companies' intention is to develop medications for diseases prevalent in Asia, such as hepatitis B and C and cancer of the stomach, head and neck. The multinational companies use the strategy of forming partnerships with local industries in emerging countries in order to develop generic medications for local diseases. The study of genetic biomarkers is very important, principally when it is presupposed that there are striking differences between Westerners and Orientals (21).

Everolimus and epoetin alfa are found on the list contained in the national list of medications of the basic component of the pharmaceutical assistance provided by the Ministry of Health (23). Therefore, medications of extreme importance for the public health of the Brazilian population are being studied in the international multicenter clinical trials. Among the clinical trials authorized by Anvisa, in the period 2009 – 2012, the most prevalent APIs were everolimus, the vaccine against the H1N1 influenza virus, nilotinib, aliskiren, canagliflozin, heparin sodium, dulaglutide and pertuzumabe. Among these, only everolimus, the vaccine against the H1N1 influenza virus and heparin sodium are found in the national list on essential medications. The World Health Organization (WHO) has elaborated a list of medications which are essential for children, containing the treatment needs for the pediatric population, such as the size of the tablets, the volume of the parenteral solution and the palatability of the oral medication. This specific list, even in its third version (2011), continues to be incomplete and certainly dissatisfactory, due to the lack of adequate medications for children worldwide. Brazil's national list of essential medications continues to be incomplete in comparison with the WHO list, as, for example, the Brazilian list does not stipulate specific medication for the treatment of newborns (24).

Most access to high-cost medications in Brazil by the population is guaranteed through the Unified Health System's programs for pharmaceutical assistance. Some indications for these high-cost medications are: Gaucher's disease, Parkinson's disease, Alzheimer's, hepatitis B and C, transplant recipients, persons with severe asthma and persons with anemia, among others. The costs referent to the acquisition of high-cost medications by the government present relative stability, in spite of various works having indicated a significant increase in federal costs with medications (25). Brazil continues to depend on the importation of medications and pharmaceutical products from other countries to meet its health needs, which is characterized as technological dependency.

Studies which involved healthy men were prevalent in the ICTRP. This may be due to the fact that women have the possibility of becoming pregnant during a clinical trial, for example, phase 1, in which the embryotoxic effects are unknown. The disease studied most in the studies involving populations of both men and women was E11 non-insulin dependent diabetes mellitus (Figure 2). Studies with an exclusive population of women in the ICTRP corresponds to 12% and of men, to 5%, in Brazilian

centers. In studies of medications for type II diabetes, 59% include one or more exclusion criteria related to fertility, 55% exclude pregnant women and 44% exclude women who are breast-feeding. The exclusion criteria related to women of a fertile age are often disproportionate in relation to the risk to the participant and fetus. These criteria have the potential to hinder young women's access to clinical trials and may hinder the acquisition of clinical knowledge which is critical for improving the attendance to women with diabetes (26).

In one study undertaken in the Brazilian state capitals and in the Federal District, analyzing deaths of women aged from 10 to 49 years old, the ten most-common causes of death were, in decreasing order: cerebrovascular accident, infection by human immunodeficiency virus, homicide, breast cancer, transport accident, neoplasms of the digestive organs, hypertensive heart disease, ischaemic heart disease, diabetes and cervical cancer (27). Breast cancer is one of the diseases which presents the highest mortality in women. In the international multicenter clinical trials registered in the ICTRP and also among the studies approved by Anvisa, C50 Malignant neoplasm of breast is among the three diseases studied most.

In relation to men's health, the highest proportion of deaths in Brazil is due to external causes. In second, third, fourth and fifth places, one finds, respectively, diseases of the circulatory system, tumors, diseases of the digestive system and diseases of the respiratory system. The tumors which occur with greatest frequency in the age range 25 – 59 years old originate from the digestive, respiratory and urinary systems. Approximately 43.2% of all tumors in men have their origin in the digestive system. In the general context of the ten malignant neoplasms which most frequently cause men's death, immediately after cancer of the lungs, trachea and bronchi, there is cancer of the prostate (28). Among the diseases studied most in men in the ICTRP, one finds C61 Malignant neoplasm of prostate.

A country's ability to compete in attracting clinical trials may be related to its efficiency in assessing research projects and in the necessary control for monitoring the clinical trials authorized. The three countries evaluated have a robust legal apparatus and guides for holding studies in accordance with the Good Clinical Practices (GCPs). Furthermore, in all these countries, clinical trials must be previously evaluated by a regulatory and ethical control body and there is the monitoring of the studies approved through inspection in GCPs (29,30,31,32). However, the time spent

in assessment by the regulatory body, referent to tests of medications in humans, varies between regions (Table 3). This aspect can be a competitive differential considered by the studies' sponsors in choosing the countries for participating in global clinical trials.

Table 3 - Comparison of time spent in assessing research projects (clinical trials involving drugs) by the regulatory bodies in Brazil, Estonia and Malaysia.

<b>Countries</b>	<b>Regulatory body: time spent in assessment</b>
Brazil	Phase III international multicenter clinical trials involving synthetic or herbal drugs: 90 days  The submissions for clinical development have to comply with at least one of the following situations: National development, clinical development of biological products, and clinical development in phase I or II: 180 days.
Estonia	Phase I trials: 60 days. Trials, phases II-IV: 30 days. Trials involving products for gene therapy, cellular therapy, immunological products or containing genetically modified organisms: 90 days.
Malaysia	Phase I trials, trials involving biological/biotechnology products, herbal drugs, cellular and gene therapy: 45 days. Other phases and products: 30 days.

Brazil. Brazilian Health Regulatory Agency. RDC Resolution N. 9/2015, which states provisions regarding the Regulations for undertaking clinical trials with medications in Brazil.

Agency of Medicines. Republic of Estonia. Medicinal Products Act. The main legal act regulating the field of medicinal products in Estonia. March 2005.

GUIDELINES FOR APPLICATION OF CLINICAL TRIAL IMPORT LICENCE AND CLINICAL TRIAL EXEMPTION IN MALAYSIA. National Pharmaceutical Control Bureau Ministry of Health Malaysia, Sixth Edition (Version 6.1) September 2015.

The Medical Research & Ethics Committee (MREC), Ministry of Health Malaysia. Appointment of Committee Members. Available at: <http://nih.gov.my/web/mrec/membership-requirements/>

Differently from Brazil and Estonia, in Malaysia, among the documents requested for the assessment of a clinical trial, there is the GCPs certification of the investigators of each clinical site; in this country, the training and certification of the investigators is considered to be the basis such that studies should be held appropriately (33). In Malaysia, through the Economic Transformation Programme, the government is to invest in the better management of the research centers and in the qualification of the teams, creating teams and centers of excellence in various therapeutic areas. The investment will be of 38 million in local currency for setting up an investigation network and research centers of excellence (34). In countries where there is high investment in research infrastructure it does not necessarily mean that studies will be held in accordance with the GCPs, as the studies also depend on being monitored by an adequate system of ethical and regulatory control.

In Brazil, the Ministry of Health has directed the largest investments in the area of clinical research (44 million) and research infrastructure (37 million). Furthermore, in order to strengthen the sector, the Ministry, in conjunction with the Ministry of Science, Technology and Innovation, created the National Clinical Research Network in teaching hospitals, which aims to integrate Brazil's best clinical research centers so as to allow an increase in exchange between researchers from different regions for the undertaking of studies of interest to the public health system (35,36).

The investigators of nontraditional countries are frequently trained in different contexts and are generally less experienced in undertaking clinical trials. In addition to this, they are often not involved in the process of production of final knowledge and do not always have access to the data which they collected. These circumstances may reduce the incentive for accurate collection of data. Rigorous training of local researchers and greater involvement at the leadership level might improve the quality of the data because the researchers are responsible for the final scientific evidence that is produced (37).

The EMA proposes that mapping of information should be undertaken regarding research participants and the clinical sites of global studies, with the objective of evaluating the strong and weak points of each regulatory system. For this work to be undertaken, however, it would be necessary for there to be an increase in the



resources and training of the agencies for providing courses, workshops and the elaboration of guidelines (10).

## **CONCLUSION**

In the comparison between Brazil, Estonia and Malaysia, it is ascertained that there are no substantial differences in the profile of the clinical trials. It may be that other factors are important for attracting clinical trials to Malaysia and Estonia, such as for example, the time taken for assessing research projects by the regulatory body.

The development of new medications for the pediatric population is not yet a priority for the pharmaceutical industries and other research institutions. The lack of interest in developing medications for the pediatric population may be related to the increase in costs, difficulties in recruitment, adherence to treatment and ethical aspects.

A country's industrial policy is not always in consonance with its health policy, as it was observed that the diseases studied most in the clinical trials for developing new medications do not correspond to the main causes of hospitalization and death in Brazil, with the exception of malignant neoplasm of the breast and prostate cancer. On the other hand, medications of extreme importance for the public health of the Brazilian population, such as those included on the list of essential medications, are being studied in the international multicenter clinical trials.

## **REFERENCES**

1. Binkowitz B; Ibia E. Multiregional Clinical Trials: An Introduction from an Industry Perspective. *Drug Information Journal*. 2011; 45: 569.
2. Pieroni JP, Gomes RP, Pimentel VP e Landim AB. Ensaios clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. *Complexo Industrial da Saúde. BNDES Setorial*. 2012; 36: 45-84.

3. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Califf RM, Schulman KA. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *The New England J Med.* 2009; 360(8): 816-23.
4. Drain, PK; Robine, M; Holmes KK and Bassett, IV. Global Migration of Clinical Trials in the Era of Trial Registration. *Nat Rev Drug Discov.* 2014 March; 13(3): 166–167.
5. THIERS FA; SINSKEY AJ; BERNDT ER. "Trends in the Globalization of Clinical Trials," *Nature Reviews Drug Discovery.* 2008; 7: 13-14.
6. Lang T, Siribaddana S (2012) Clinical Trials Have Gone Global: Is This a Good Thing? *PLoS Med*, 9(6): e1001228. doi:10.1371/journal.pmed.1001228.
7. Li, R; Barnes, M; Aldinger, CE and Bierer, BE. Global Clinical Trials: Ethics, Harmonization and Commitments to Transparency. *Harvard Public Health Review.* Volume 5 – Global Health, May 2015.
8. Denburg A; Rodriguez-Galinho, C and Joffe S. Clinical Trials Infrastructure as a Quality Improvement Intervention in Low- and Middle- Income Countries. *American Journal of Bioethics.* 2016 Jun; 16(6): 3-11.
9. Atal I, Trinquart L, Porcher R, Ravaud P (2015) Differential Globalization of Industry- and Non-Industry Sponsored Clinical Trials. *PLoS ONE*, 10(12): e0145122. doi:10.1371/journal.pone.0145122.
10. Jessop N. "European regulators struggle with globalisation of clinical trials: the globalisation of clinical trials is putting pressure on the European Medicines Agency." *Pharmaceutical Technology Europe.* 2012; 24(6): 1-5.
11. National Institute of Health (NIH). Age filters, 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/>. Accessed 16 April 2016.

12. FDA approved drugs by therapeutic area [Acesso em 02/04/2014]. Disponível em: <http://www.centerwatch.com/drug-information/fdaapproved-drugs/therapeutic-area/15/pediatricsneonatology>.

13. World Health Organization (WHO). Promoting Safety of medicines for children. Library cataloguing in publication data. 2007.

14. National Institute of Health (NIH) and the Centers for Disease Control and Prevention. Overview of Diabetes in Children and Adolescents from the National Diabetes Education Program (NDEP), July 2014.

15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadernos de Atenção Básica, n. 36. Estratégias para o cuidado de pessoas com doença crônica. Diabetes Mellitus. Brasília, 2013.

16. Brasil. Portal Brasil. Diabetes atinge 9 milhões de brasileiros. Publicado em 01/07/2015. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2015/07/diabetesatinge-9-milhoes-de-brasileiros>, Acesso em: 11/06/2016.

17. Unger JM; Cook E; Tai E and Bleyer A. The Role of Clinical Trial Participation in Cancer Research: Barriers, Evidence and Strategies. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016; 35: 185-98.

18. Pilgrim T, Heg D, Tal K, Erne P, Radovanovic D, Windecker S, et al. (2015) Age- and Gender-related Disparities in Primary Percutaneous Coronary Interventions for Acute ST-segment elevation Myocardial Infarction. PLoS ONE, 10(9): e0137047.

19. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde. 2009.

[Acesso em 02/04/2014]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2010/d13.def>.

20. Brasil. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Saúde. Série B textos Básicos de Saúde. Brasília, 2011.

21. Hughes B. Evolving R&D for emerging markets. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010; 09: 417-420.

22. Evaluate Pharma. World Press Preview 2013. Outlook to 2018. Returning to growth.

23. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. [Acesso em 02/04/2014]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2013/outubro/21/renome-anexos-versao-08-08-2013.pdf>.

24. Coelho HL, Rey LC, de Medeiros MS, Barbosa RA, Fonseca SG, da Costa PQ. A critical comparison between the World Health Organization list of essential medicines for children and the Brazilian list of essential medicines (Rename). *J Pediatr (Rio J)*. 2013; 89: 171–8.

25. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Programas de Assistência Farmacêutica do Governo Federal: Estrutura atual, evolução dos gastos com medicamentos e primeiras evidências de sua eficiência. 2011.

26. Phelan AL; Kunselman AR; Chuang CH; Raja-Khan NT and Legro RS. Exclusion of Women of Childbearing Potential in Clinical Trials of Type 2 Diabetes Medications: A Review of Protocol-Based Barriers to Enrollment. *Diabetes Care*. 2016 Jun;39(6): 1004-9. doi: 10.2337/dc15-2723. Epub 2016 Apr 18.

27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Política Nacional de Atenção Integral a Saúde da Mulher. Princípios e Diretrizes. Primeira edição. Brasília-DF, 2011.

28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Política Nacional de Atenção Integral a Saúde do Homem. Princípios e Diretrizes. Brasília- DF, 2008.

29. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 9 de 20 de fevereiro de 2015, que dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

30. Agency of Medicines. Republic of Estonia. Medicinal Products Act. The main legal act regulating the field of medicinal products in Estonia. March 2005.

31. GUIDELINES FOR APPLICATION OF CLINICAL TRIAL IMPORT LICENCE AND CLINICAL TRIAL EXEMPTION IN MALAYSIA. National Pharmaceutical Control Bureau Ministry of Health Malaysia, Fifth Edition (Version 3.1) June 2009.

32. The Medical Research & Ethics Committee (MREC), Ministry of Health Malaysia. Appointment of Committee Members. Available at: <http://nih.gov.my/web/mrec/membershiprequirements/>.

33. Guidelines for Good Clinical Practices Inspection. National Pharmaceutical Control Bureau Ministry of Health Malaysia, First Edition (Version 1.0) October 2010.

34. Economic Transformation Programme. A Roadmap For Malaysia. Chapter 16: Creating Wealth Through Excellence in Healthcare, 2014.

35. Paula AP, Giozza SP, Pereira MZ, Boaventura PZ, Santos LMP, Sachetti CG et al. Clinical investigations for SUS, the Brazilian public health system. Sao Paulo Med J. 2012; 30(3): 179-86.

36. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Fortalecimento da Rede Nacional de Pesquisa Clínicas em Hospitais de Ensino (RNPC), julho de 2008.

37. Hoekman J, Frenken K, Zeeuw D, Heerspink HL (2012) The Geographical Distribution of Leadership in Globalized Clinical Trials. PLoS ONE, 7(10): e45984. doi:10.1371/journal.pone.004598.

## **4.2 ARTIGO 2 – ARTIGO ORIGINAL: International Clinical Trials in Latin American and Caribbean Countries: Research and Development to Meet Local Health Needs.**

Artigo publicado no periódico *Frontiers in Pharmacology*, classificado pelo **Programa da CAPES-Qualis Medicina II como A1 em 2016.**

Versão aceita para publicação em inglês.

### Citação

Silva RE, Amato AA, Guilhem DB, Carvalho MR and Novaes MRCG (2018) International Clinical Trials in Latin American and Caribbean Countries: Research and Development to Meet Local Health Needs. *Front. Pharmacol.* 8:961.

doi: 10.3389/fphar.2017.00961

Recebido: 08 de setembro de 2017

Aceito: 18 de dezembro de 2017

Ricardo E. da Silva (1, 2), Angélica A. Amato (2), Dirce B. Guilhem (2), Marta R. de Carvalho (3) and Maria R. C. G. Novaes (2, 3).

1 Office of Clinical Trials, Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa), Brasília, Brazil.

2 Health Sciences, University of Brasília, Brasília, Brazil.

3 School of Medicine, Health Sciences Education and Research Foundation, Brasília, Brazil.

## ABSTRACT

**Introduction:** Although international health research involves some benefits for the host countries, such as access to innovative treatments, the research itself may not be aligned with their communities' actual health needs. **Objective:** To map the global landscape of clinical trials run in Latin American and Caribbean countries and discuss the addressing of local health needs in the agenda of international clinical trials.

**Methods:** The present study is a cross-sectional overview and used data referent to studies registered between 01/01/2014 and 12/31/2014 in the World Health Organization's (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). **Results:** Non-communicable diseases such as diabetes, cancer, and asthma—studies which were financed mainly by industries—were the conditions investigated most in the region of Latin America and the Caribbean. The neglected diseases, on the other hand, such as Chagas disease, and dengue, made up 1% of the total number of studies. Hospitals and nonprofit nongovernmental organizations prioritize resources for investigating new drugs for neglected diseases, such as Chagas disease and dengue.

**Conclusion:** The international multicenter clinical trials for investigating new drugs are aligned with the health needs of the region of Latin America and the Caribbean, when one considers the burden resulting from the non-communicable diseases in this region. However, the transmissible diseases, such as tuberculosis and AIDS, and the neglected diseases, such as Chagas disease and dengue, which have an important impact on public health in this region, continue to arouse little interest among the institutions which finance the clinical trials.

**Keywords:** clinical trials; drugs; noncommunicable diseases; neglected diseases; Latin America and the Caribbean.



## INTRODUCTION

In the last two decades, the number of clinical trials conducted in Latin America has increased significantly (Motti, 2008), with a growth rate of 12% being observed between 2005 and 2012, one of the highest in the world (Drain et al., 2014). Besides expanding the investigators' knowledge, globalization of clinical trials also brings a variety of other benefits; examples include increases in the external validity of the research itself (that is, its ability to produce generalizable results) and investment in infrastructure in the host country. There are, however, risks, mainly when the study involves countries with social, economic, and health inequalities. There are also other issues to consider, such as whether the rights of those participating in the research are being fully protected (Annas, 2009; Da Silva et al., 2016).

Although global clinical trials involve some benefits, the fact remains that the trials may not be aligned with the health needs of local communities. These benefits can, furthermore, be unfair when they fail to outweigh the potential harm to the participants and communities involved. The medical care extended to the study participants during the trials may fall below the standard of that found in developed countries, and the drugs or therapies are not always made available to participants or their communities subsequent to their authorization for sale in North America or Europe. In short, sponsors may fail to treat research participants fairly during trials through the provision of adequate care, or fail to treat them fairly afterwards, through denying them a fair share of the resulting benefits or profits (Bhutta, 2002; Killen et al., 2002; Schulz-Baldes et al., 2007).

The so-called 10/90 gap in medical and health-related research came to the attention of researchers, policy-makers and bioethicists in 1996. This refers to the fact that a mere 10% of annual funding into health research targets the health needs of the poorest 90% of the world's population; while the remaining 90% of resources focusses on the health concerns of the richest 10% of the global population (Vidyasagar, 2006; Benatar and Singer, 2010; Miranda and Zaman, 2010)

Latin America and the Caribbean are among the regions affected the most by the so-called neglected diseases, such as Chagas disease, dengue, rabies, and schistosomiasis. These conditions are referred to as neglected because they affect populations which are poor: as a result, they arouse little interest among the institutions

which finance research for investigating new drugs. These regions have few resources and poor infrastructure. There is difficulty in accessing the health services, potable water, food, or personal hygiene resources. There are problems related to the proliferation and control of disease vectors (Holveck et al., 2007; Dujardin et al., 2010).

This paper aims to map the global landscape of clinical trials run in Latin American and Caribbean countries and discuss the addressing of local health needs in the agenda of international clinical trials.

## **METHODS**

### **Design**

The present study is a cross-sectional overview. Data is from International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) database. The period considered was the date of studies registered in the ICTRP between 01/01/2014 and 12/31/2014. The period of data collection was: 03/01/2014–06/ 31/2015.

### **Selection Criteria**

We included clinical trials registered in the ICTRP that involved drug interventions in Latin American and Caribbean countries (Antigua and Barbuda, Argentina, Belize, Bolivia, Brazil, Chile, Colombia, Costa Rica, Dominica, Dominican Republic, Ecuador, El Salvador, Grenada, Guatemala, Guyana, Haiti, Honduras, Jamaica, Mexico, Nicaragua, Panama, Paraguay, Peru, Saint Kitts and Nevis, Saint Vincent and the Grenadines, Saint Lucia, Suriname, Trinidad and Tobago, Uruguay, and Venezuela).

Exclusion criteria were observational studies, devices and studies on medical procedures.

## **Selected Variables**

Age group, study sponsor, development phase, data monitoring committee and health condition classified by the International Classification of Diseases (10th Revision) (ICD-10) (WHO, 2016).

The variable “data monitoring committee” was only obtained from The EU Clinical Trials Register, that is a primary registry in the WHO Registry Network (WHO, 2017g).

When searching for studies on the platform, it is necessary to identify the search terms and to select filters. In the site (<http://www.who.int/ictrp/en/>) the type of the chosen search was “advanced.” In the fields (title, condition, intervention, primary sponsor, and secondary ID) there was no use of search terms. All recruitment statuses and were selected. The search was performed for each country separately. The date of registration was 01/01/2014–12/31/2014.

No bias control procedure was used. There was no calculation of the sample size.

A pivot table (dynamic table in Microsoft Excel 2016) was created based on a dynamic data source to match the data of the variables.

## **Analysis**

The age of the study populations was classified using the National Institute of Health guidelines. Age filters include: 80 and over: 80+ years; Aged: 65+ years; Middle Aged: 45–64 years; Adult: 19–44 years; Adolescent: 13–18 years; Child: 6–12 years; Preschool Child: 2–5 years; Infant: 1–23 months; Newborn: birth-1 month (The National Institutes of Health, 2017).

The countries which make up the region of Latin America and the Caribbean are as defined by the World Bank (World Bank, 2017).

Study sponsor was classified according to the information on the organization’s website. The ICTRP defines the primary sponsor as the “organization which takes responsibility for the initiation, management and/or financing of a clinical trial” (WHO, 2017a).

This study was approved by Research Ethics Committee of the Health Sciences College of the University of Brasília (Brazil).

## **RESULTS**

The search in the ICTRP returned 3,202 studies. After this, only drugs interventional studies were selected (n = 1,105). The number of registry entries meeting the inclusion criteria were: Argentina (191), Belize (1), Bolivia (2), Brazil (220), Chile (126), Colombia (97), Costa Rica (9), Dominican Republic (29), Ecuador (30), El Salvador (10), Guatemala (34), Haiti (1), Honduras (8), Mexico (229), Nicaragua (1), Panama (21), Paraguay (4), Peru (85), Uruguay (2), and Venezuela (4). Clinical trials which met the inclusion criteria were not found in Antigua and Barbuda, Dominica, Grenada, Guyana, Jamaica, Saint Kitts and Nevis, Saint Vincent and the Grenadines, Saint Lucia, Suriname or Trinidad, and Tobago. As the vast majority of these were multicenter clinical trials—that is, trials which took place in multiple countries at the same time—some studies inevitably were repeated. After eliminating these studies, the final set of trials was 561 (Figure 1).

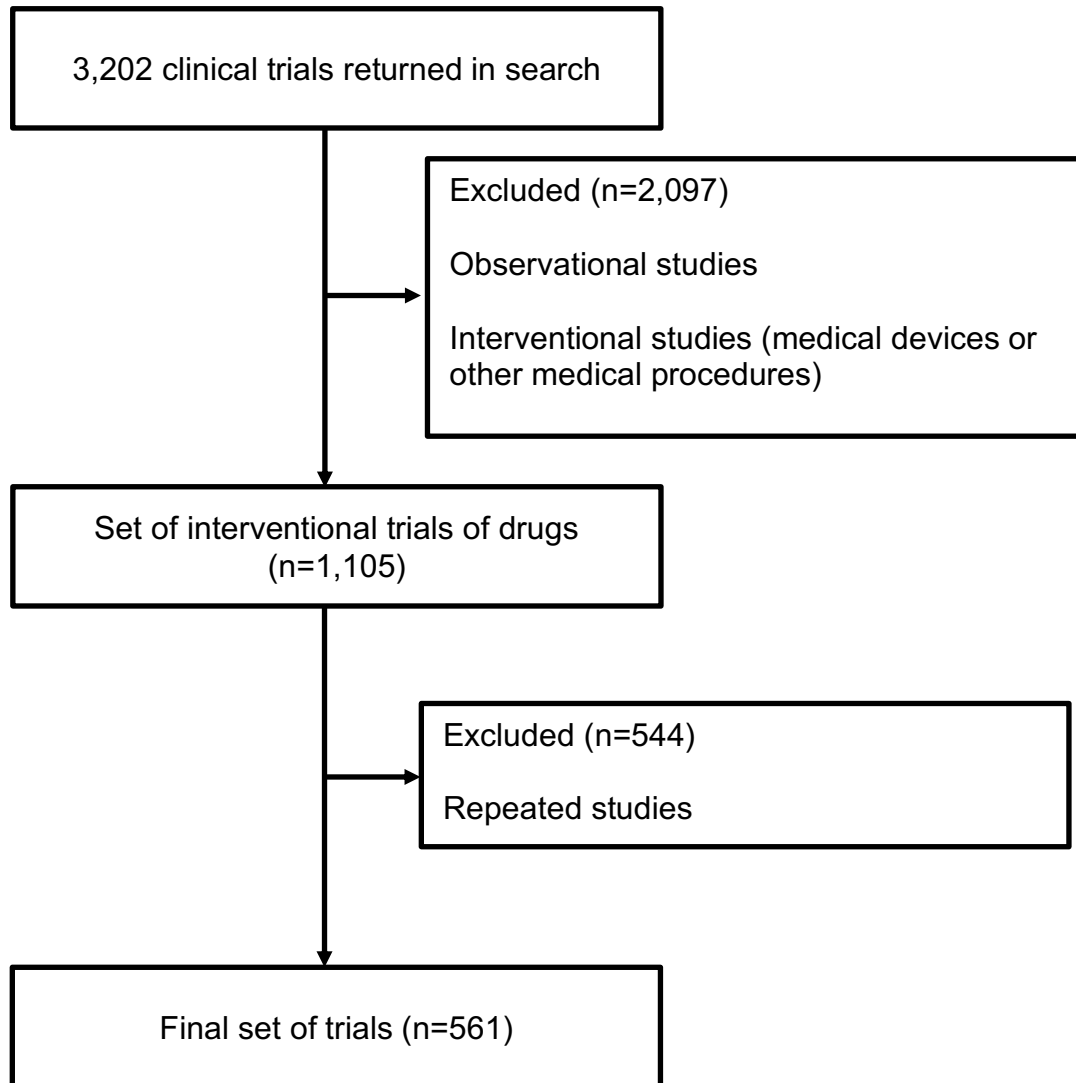


Figure 1 - Study selection criteria. Adapted figure (Williams et al., 2015).

Type 2 diabetes mellitus (E11), Seropositive rheumatoid arthritis (M05), Chronic obstructive pulmonary disease, unspecified (J44.9), Asthma (J45), and Malignant neoplasm of breast were studied most (Table 1).

Table 1 - Diseases studied most in Latin America and the Caribbean (ICTRP, 2014).

<b>Diseases studied most, classified by International Classification of Diseases (ICD-10)</b>	<b>Number of studies</b>	<b>%</b>
Type 2 diabetes mellitus (E11)	32	6
Seropositive rheumatoid arthritis (M05)	30	5
Chronic obstructive pulmonary disease, unspecified (J44.9)	27	5
Asthma (J45)	25	4
Malignant neoplasm of breast (C50)	22	4
Malignant neoplasm of bronchus and lung (C34)	14	2
Healthy volunteers	11	2
Unspecified human immunodeficiency virus [HIV] disease (B24)	08	1
Multiple sclerosis (G35)	08	1
Malignant neoplasm of prostate (C61)	07	1
Essential (primary) hypertension (I10)	07	1
Systemic lupus erythematosus (M32)	06	1
Plasmodium vivax malaria (B51)	05	1
Alzheimer disease (G30)	05	1
Acute ischaemic heart disease, unspecified (I24.9)	05	1
Heart failure (I50)	05	1
Other venous embolism and thrombosis (I82)	05	1
Ulcerative colitis (K51)	05	1
Juvenile arthritis (M08)	05	1

Total number of studies in Latin America and the Caribbean: 561 (ICTRP, 2014).

The chronic conditions were studied most by the industry. On the other hand, hospitals and nonprofit nongovernmental organizations prioritized resources for investigating new drugs for neglected diseases, such as Chagas disease (Table 2). The neglected diseases—such as Chagas disease and dengue—corresponded to 1% of the total number of studies.

Table 2 - Diseases studied most, by study sponsor in Latin America and the Caribbean (ICTRP, 2014).

<b>Study sponsor</b>	<b>Studied clinical condition</b>	<b>Number of studies</b>
Industry	Seropositive rheumatoid arthritis (M05)	27
	Chronic obstructive pulmonary disease, unspecified (J44.9)	26
	Asthma (J45)	25
	Type 2 diabetes mellitus (E11)	21
University	Type 2 diabetes mellitus (E11)	6
	Heart failure (I50)	3
	Other gastroenteritis and colitis of infectious and unspecified origin (A09)	1
	Viral and other specified intestinal infections (A08)	1
	Other acute post procedural pain (G89.18)	2
Hospital	Chagas disease (chronic) with heart involvement (B57.2)	1
	Sepsis due to other Gram-negative organisms (A41.5)	1
	Other gastroenteritis and colitis of infectious and unspecified origin (A09)	1
	Plasmodium falciparum malaria (B50)	2
Nonprofit and Non-Governmental Organization	Plasmodium vivax malária (B51)	2
	Chagas disease (B57)	1
	Respiratory tuberculosis, bacteriologically and histologically confirmed (A15)	1
	Necrotizing enterocolitis of fetus and newborn (P77)	2
Government	Plasmodium falciparum malaria (B50)	1
	Plasmodium vivax malaria (B51)	1
	Unspecified human immunodeficiency virus [HIV] disease (B24)	1

Total number of studies in Latin America and the Caribbean: 561 (ICTRP, 2014).

Percentages of study sponsors: Industry (69%), University (12%), Hospital (5%), Government (2%), Nonprofit Organization (2%), others (10%).

Among the studies, the most prevalent phase of trial was phase 3. Phase 1 trials were the least likely to be conducted (Figure 2).

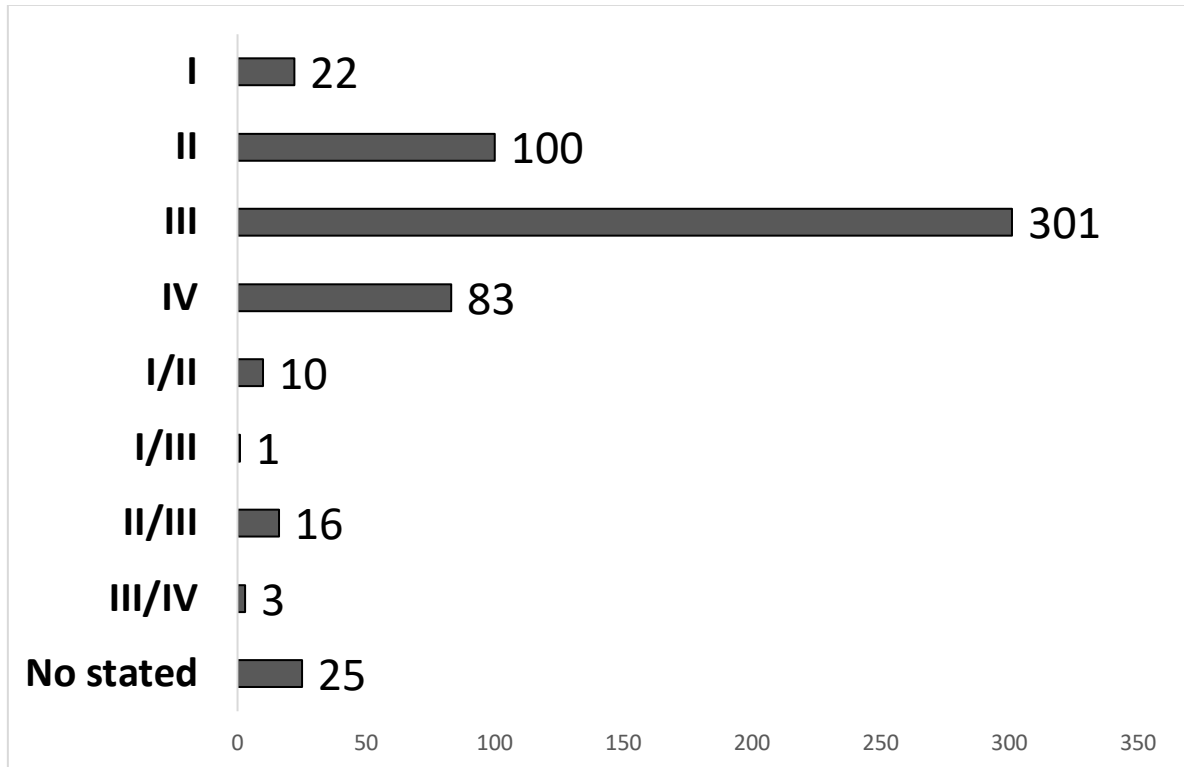


Figure 2 - Number of clinical trials by development phase in Latin America and the Caribbean (ICTRP, 2014).

In Latin America and the Caribbean, 53% of studies were monitored by a data monitoring committee (Figure 3). The age groups studied most were those that included the middle aged, adults, and adolescents. The pediatric group was studied least (Figure 4).



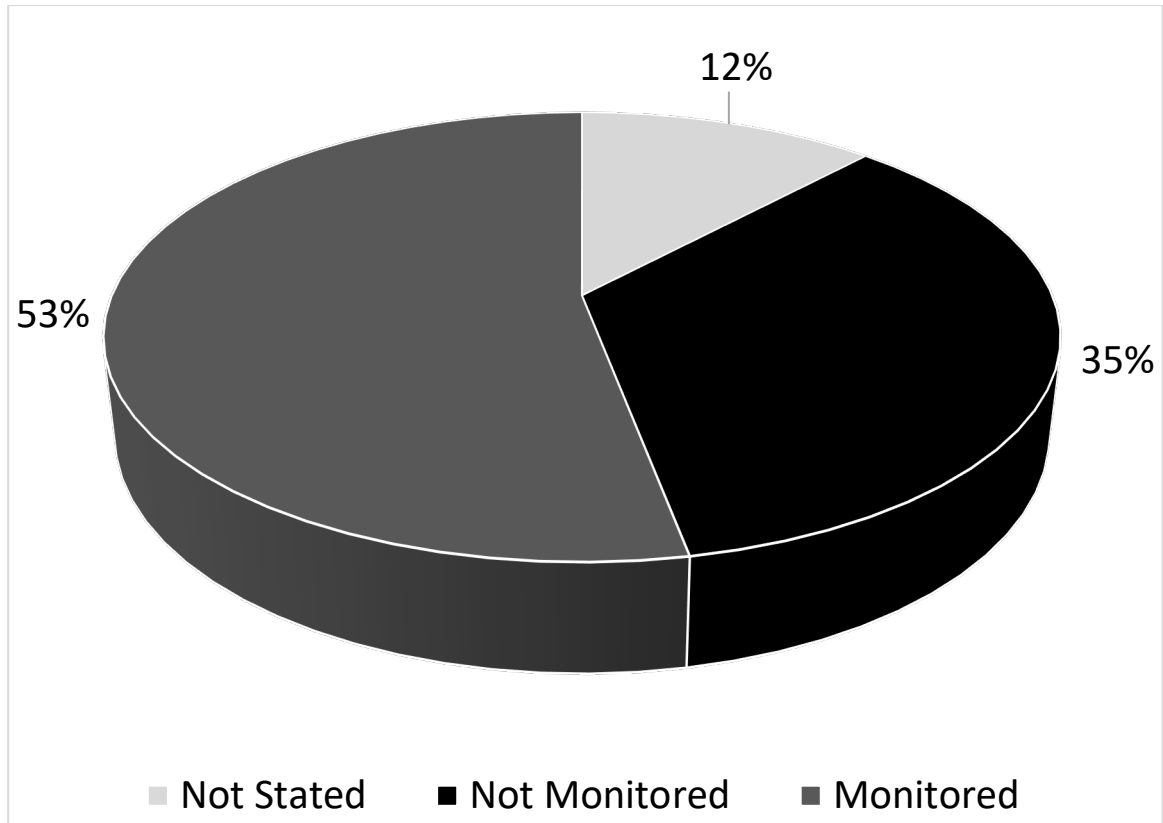


Figure 3 - Percentage of clinical trials that were monitored or not by the data monitoring committee in Latin America and the Caribbean (ICTRP, 2014).

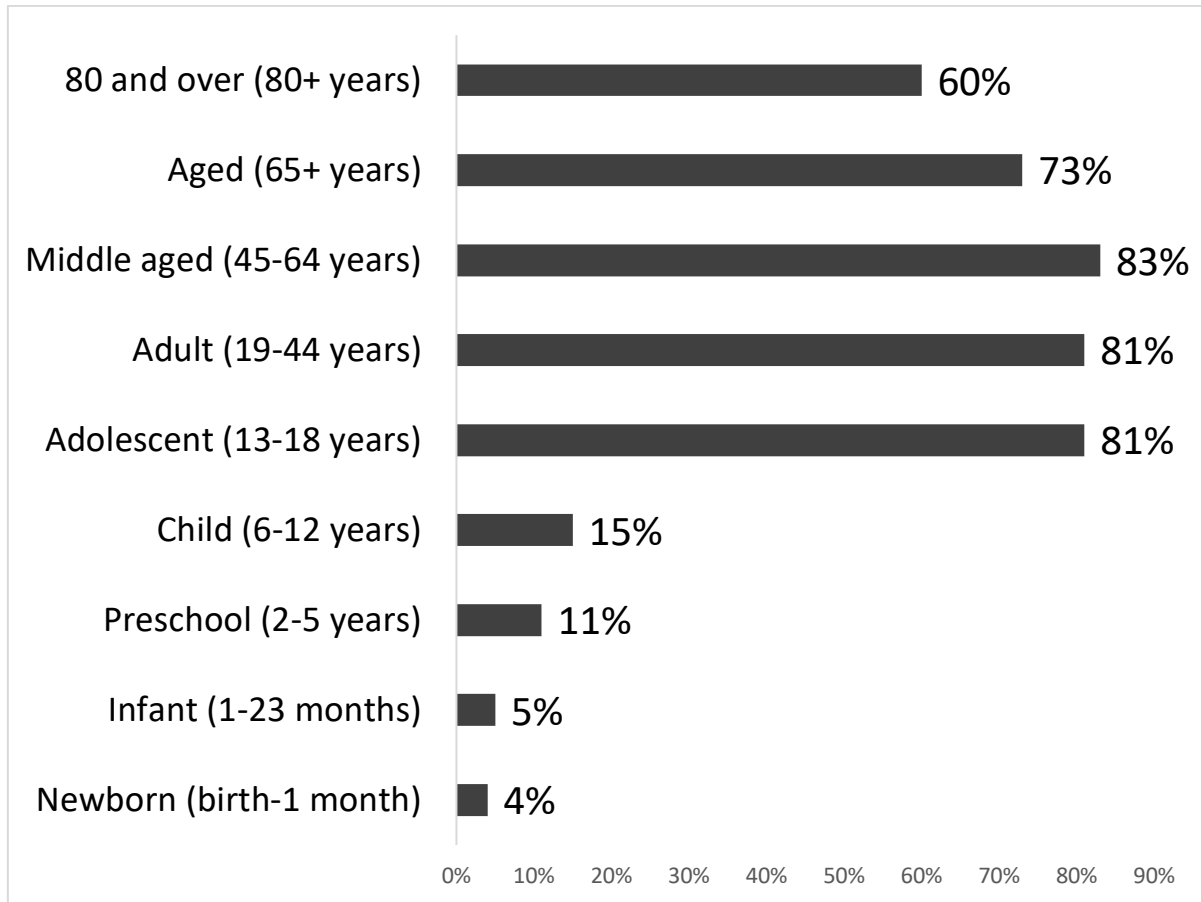


Figure 4 - Percentage of clinical trials by age group in Latin America and the Caribbean (ICTRP, 2014).

## DISCUSSION

Diseases may be classified according to where they occur geographically, according to the investments in research and development, and according to their global burden. The World Health Organization categorizes diseases in three types, according to the following criteria: (I) diseases which affect both populations of high-income countries and populations of countries with lower incomes (for instance, diabetes, cardiovascular diseases, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease); (II) diseases which affect rich and poor countries, but the cases are concentrated more heavily in poor countries. There is allocation of investments for these conditions, but this is not consonant with the disease's burden (examples are

HIV, dengue, and diarrheal diseases); (III) diseases concentrated almost entirely in developing countries, and which receive few resources for research (for example, Chagas disease, malaria, and leprosy; WHO, 2012a; Moran, 2013).

Our results showed that the diseases studied the most in Latin America and the Caribbean are in category I. Regarding diseases found in categories II and III, there were few studies. This shows that although there has been investment into researching diseases such as Chagas disease and gastrointestinal tract infections, it has as yet been insufficient.

The non-communicable diseases which are chronic diseases, such as cardiovascular diseases, diabetes, cancer, and chronic respiratory diseases are related to the deaths of 40 million people per year worldwide, corresponding to 70% of deaths. The 2030 Agenda of the WHO for Sustainable Development considers the control of these conditions to be a major challenge, and prioritizes the investments in the prevention and reduction of deaths (WHO, 2017b). In countries such as Argentina, Chile, Paraguay, and Uruguay, 77% of deaths of men, and 83% of deaths of women, in 2013, were due to the non-communicable diseases (Legetic et al., 2016).

A number of factors have contributed to the increase in the mortality rates from non-communicable diseases in Latin America and the Caribbean. These include the aging of the population, the urbanization process, and greater exposure to risk factors such as smoking, obesity, stress, and the consumption of industrialized foods. In these regions, the cardiovascular diseases are responsible for 31% of deaths (Barreto et al., 2012; Stringhini and Bovet, 2017). The social determinants of health, such as socioeconomic or educational level, or access to the health services, also influence individuals' vulnerability to these chronic conditions (Legetic et al., 2016). The promotion of public policies aimed at reducing these risk factors, and at improving access to healthcare, could be an important step for reducing the impact of these non-communicable diseases (Anauati et al., 2015).

The 10/90 gap in medical and health-related research may not be as current, because the transition from transmissible diseases to the non-communicable conditions among the leading causes of death in less developed countries can have reduced the unequal investment in health research.

According to the present study's results, international clinical trials are in alignment with the health needs of Latin American and Caribbean countries, as one can observe that among the diseases studied most are diabetes, asthma, and cancer. According to the World Health Organization, chronic obstructive pulmonary disease, which was one of the conditions investigated the most, is expected to be the third greatest cause of death worldwide in 2030 (WHO, 2017c). This disease has been reported as one of the main causes of death in countries such as Argentina, Uruguay, and Colombia (Rubinstein et al., 2011; WHO, 2017d).

The transmissible diseases, such as tuberculosis, AIDS, and dengue, which have an important impact on public health in the region of Latin America and the Caribbean, have as yet aroused little interest among institutions which finance research. Between 1995 and 2010, there was an increase in the incidence of dengue in this region. In 2016, 1,032 deaths occurred in the Americas due to infection by dengue. In that same year, Brazil recorded 1.5 million cases of dengue—three times the number of cases recorded in 2014 (Ramos-Castañeda et al., 2017; WHO, 2017e). In Latin America and the Caribbean, ~30% of disability-adjusted life years are attributed to transmissible diseases (Barreto et al., 2012).

Each year, the neglected diseases cause ~534,000 deaths, and a burden of disease of 57 million disability-adjusted life years worldwide. Approximately 9% of this burden of disease is related to the region of Latin America and the Caribbean. One of the objectives of the Millennium Development Goals, established by the United Nations, is the elimination of certain neglected diseases, such as Chagas disease, leprosy, leishmaniasis, and filariasis (Kappagoda and Ioannidis, 2014; WHO, 2015a, 2017d; PAHO, 2017a).

According to results, the industry has sponsored clinical trials for chronic conditions which affect the populations of both poor and rich countries. Universities, on the other hand, have sponsored clinical trials investigating new drugs for treating conditions—such as gastrointestinal infections—which disproportionately affect countries with fewer resources. It must be noted, however, that universities sponsor few clinical trials when compared with the industry. Gastrointestinal infections are generally associated with shortcomings in basic sanitation and infrastructure. The diarrheal diseases continue to be a public health problem in the region of Latin America and the Caribbean; there continues to be a high mortality rate for children below 5

years old due to these conditions. In 2015, in Haiti, Nicaragua, Guatemala and Bolivia, mortality among children below 5 years old due to diarrhea corresponded to 10, 8, 7, and 6%, respectively (Overgaard et al., 2012; Fletcher et al., 2013; Pinzón-Rondón et al., 2015; PAHO, 2017b).

University research is extremely important for the development of new drugs. Innovations from universities tend to be in line with the aspiration to improve global access to medicines. In the United States, institutions of higher education have been encouraged to adopt official resolutions to the effect that the global improvement of human welfare is the highest goal of university technology transfer. To comply with this requirement, universities are encouraged to sign up to licensing arrangements that promote access to their health-related innovations in less-developed countries, to boost research into the neglected tropical diseases, and to collaborate with public and private research bodies in low- and middle-income countries seeking to produce drugs specifically targeting these diseases (Chokshi, 2006).

The US government leads both research and funding for trials involving 26 of the 30 most neglected diseases (the four areas in which it has a lesser role are meningitis, bacterial pneumonia, dengue fever, and Buruli ulcer) (Roehr, 2012). The present study showed that governmental institutions have financed studies on conditions that affect the countries of Latin America and the Caribbean, such as HIV and malaria (Barreto et al., 2012). However, the results also showed that the clinical trials involving, for example, Chagas disease, were financed by nongovernmental and nonprofit organizations and by a hospital. Although Chagas disease has been studied, the number of studies undertaken, and the amount of resources allocated for research, remains negligible. The increase in investment in research into neglected diseases in recent years is due mainly to contributions from foundations (WHO, 2012b).

In the region of Latin America and the Caribbean, ~7,000 deaths occur per year due to Chagas disease. This condition has been related to significant health costs. In 2013, the cost related to this condition was estimated at \$7 billion. In Brazil, the cost referent to hospitalizing patients with chagasic cardiomyopathy has been estimated at \$467 per day, higher than the cost of inpatient treatment due to heart failure (WHO, 2015b). The number of cases of this disease is highest in the following countries: Argentina (376,309), Brazil (231,364), Colombia (131,388), and Bolivia (121,437) (WHO, 2015c).

Pharmaceutical companies have contributed to treating populations affected by the neglected diseases through donating essential drugs. This has improved the patients' living conditions. Nevertheless, these companies continue to direct few resources toward research and development into new treatments for these neglected diseases (WHO, 2017f).

There has been reluctance on the part of drug companies to develop drugs for neglected diseases, because the patients afflicted by these also tend to lack money to pay for drug treatment, which removes the financial incentive. Accordingly, two problems needing to be resolved are: difficulty accessing drugs which have been developed, and the funding of research into neglected diseases (Chokshi, 2006).

In spite of this advance in the increase of investments in research into neglected diseases, only 4.3% of expenditure on research worldwide has been directed toward the health needs of developing countries. According to specialists in financing research, local governments should ringfence 2% of their budget for research activities in essential health—while countries with more resources should help to finance research into areas of interest to poor countries, and provide support in order to improve their research capability (WHO, 2012b).

The neglected diseases are related to conditions of poverty and social and health inequalities. As a result, local governments have a fundamental role in the control and eradication of these diseases, based on the prioritization of policies for reducing poverty, improving infrastructure, and mobilizing communities in programs designed to control disease vectors (Manderson et al., 2009).

First in human trials have not been common in low and middle-income countries due to the poor infrastructure for research and clinical practice, as well as below-standard institutional capacity and toothless regulatory agencies (Kapiriri et al., 2011). There are also regulatory requirements that may impact on the conduct of phase 1 trials; for example, in Argentina, only institutions qualified to provide inpatient treatment may conduct phase I studies under regulations implemented by the Health Ministry (ANMAT, 2010). In Brazil, the latest clinical trials regulation published by the Brazilian Health Regulatory Agency (Resolution N. 9/2015), established that research projects must be evaluated within 90 days, but that phase 1 and 2 clinical trials, which are

considered more complex, should be evaluated within 180 days (Brazilian Health Regulatory, 2015).

The presence of data monitoring committees is strongly recommended in clinical studies that have substantial safety issues, in order to provide added protection for the vulnerable populations that are often enrolled in studies, which include children and pregnant women, as well as the elderly and other populations considered to be particularly vulnerable (FDA, 2006). In Brazil, the monitoring of phase III studies by these committees is required based on the publication of Resolution N. 9 of February 20th 2015 (Brazilian Health Regulatory, 2015). The majority of trials conducted in these countries are monitored by Data Monitoring Committees, but this does not mean that studies have been conducted according to good clinical practices, or that all studies involving vulnerable populations have been monitored. In Brazil, for example, one study that involved participants (Age  $\geq 1$  year and  $< 18$  years) with purpura and other hemorrhagic conditions was found not to have been monitored by a data monitoring committee.

Few studies involving the pediatric population have been undertaken in the countries addressed in this paper. Considering that there are conditions that are rare in this population, the challenge is to recruit patients in studies. By far most drugs on the market are not authorized for use in children; neither has adequate research, evidencing these drugs' safety and efficacy in this population, been conducted (WHO, 2007; Gamboa and Gregianin, 2013; Helmchen et al., 2014).

## **LIMITATIONS**

Our search may not have captured all trials conducted in Latin America in 2014. The ICTRP accepts trial records from data providers only if evidence is given that said records were created and managed in line with WHO registry criteria. In the Latin America and the Caribbean region, only the Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec) and the Peruvian Clinical Trials Registry (REPEC) are data providers. Therefore, the WHO trial registry cannot contain all trials conducted in Latin America and the Caribbean region, which may compromise the study of the current scenario of clinical trials in this region (WHO, 2017g). Also, at the time of writing, the ICTRP accepts data from 16 registries, both national and regional, that are known to comply with specified

quality criteria (WHO, 2017g). However, clinical trials may be registered in other registries, such as those under the auspices of the pharmaceutical industry.

## **CONCLUSIONS**

The international multicenter clinical trials investigating new drugs are aligned with the health needs of the region of Latin America and the Caribbean, when one considers the burden of the Non-communicable diseases in this region. However, the transmissible diseases, such as tuberculosis and AIDS, and the neglected diseases, such as Chagas disease and dengue, which have an important impact on public health in this region, continue to arouse little interest among the institutions which finance the clinical trials.

It may be that the fact that there are few phase I and II studies in Latin America is related to a lack of adequate infrastructure for supporting clinical sites to conduct studies in accordance with Good Clinical Practice and regulatory requirements.

Most clinical trials in Latin America and the Caribbean are monitored by data monitoring committees. The sponsors of the studies, regulatory agencies and ethics committees should work such that these data monitoring committees may be engaged and monitor the studies independently.

Clinical trials involving the pediatric population are still a minority. Therefore, although it is necessary for countries to create incentives for conducting studies in this population, it is also necessary to guarantee the participants' rights and well-being, in particular because this population is considered vulnerable.

## **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

RS, MC and MN made substantial contributions to conception, design and acquisition of data. In addition to they analyzed and interpreted the data. AA and DG made substantial contributions to conception and design. All authors read and approved the final manuscript.



## REFERENCES

- Anauati, M. V., Galiani, S., Weinschelbaum, F. (2015). The rise of noncommunicable diseases in Latin America and the Caribbean: challenges for public health policies. *Lat. Am. Econ. Rev.* 24:11. doi: 10.2139/ssrn.2605662
- ANMAT (2010). National Administration of Drugs, Foods and Medical Devices Regulation 6677/10. The Regulatory Guideline for Good Clinical Practices in Clinical Pharmacology Studies is hereby approved. Buenos Aires ANMAT.
- Annas, G. J. (2009). Globalized clinical trials and informed consent. *New Engl. J. Med.* 360, 2050–2053. doi: 10.1056/NEJMp0901474.
- Barreto, S. M., Miranda, J. J., Figueroa, J. P., Schmidt, M. I., Munoz, S., Kuri-Morales, P. P., et al. (2012). Epidemiology in Latin America and the Caribbean: current situation and challenges. *Int. J. Epidemiol.* 41, 557–571. doi: 10.1093/ije/dys017.
- Benatar, S. R., and Singer, P. A. (2010). Responsibilities in international research: a new look revisited. *J. Med. Ethics* 36, 194–197. doi: 10.1136/jme.2009.032672.
- Bhutta, Z. A. (2002). Ethics in international health research: a perspective from the developing world. *Bull. World Health Organ.* 80, 114–120.
- Brazilian Health Regulatory (2015). Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa). Resolution nº 9/2015. Clinical trials regulation. Brasilia (Accessed February 20, 2015).
- Chokshi, D. A. (2006). Improving access to medicines in poor countries: the role of Universities. *PLoS Med.* 3:e136. doi: 10.1371/journal.pmed.0030136.
- Da Silva, R. E., Amato, A. A., Guilhem, D. B., and Novaes, M. R. C. G. (2016). Globalization of clinical trials: ethical and regulatory implications. *Int. J. Clin. Trials* 3, 1–8. doi: 10.18203/2349-3259.ijct20160472.

Drain, P. K., Robine, M., Holmes, K. K., and Bassett, I. V. (2014). Global migration of clinical trials in the era of trial registration. *Nat. Rev. Drug Discov.* 13, 166–167. doi: 10.1038/nrd4260.

Dujardin, J.-C., Herrera, S., do Rosario, V., Arevalo, J., Boelaert, M., Carrasco, H. J., et al. (2010). Research priorities for neglected infectious diseases in Latin America and the Caribbean region. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 4:e780. doi: 10.1371/journal.pntd.0000780.

FDA (2006). Food and Drug Administration. U.S. Department of Health and Human Services. Guidance for Clinical Trial Sponsors Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees. Rockville, MD: FDA.

Fletcher, S.M., McLaws, M.-L., and Ellis, J. T. (2013). Prevalence of gastrointestinal pathogens in developed and developing countries: systematic review and metaanalysis. *J. Public Health Res.* 2, 42–53. doi: 10.4081/jphr.2013.e9.

Gamboa, M.M. L., and Gregianin, L. J. (2013). Aspectos éticos e normativos de um estudo clinico multicêntrico de oncologia pediátrica. *Rev. Bioét.* 21, 126–35.

Helmchen, H., Hoppu, K., Thiele, F., Stock, G., Vitiello, B., Weimann, A. (2014). Memorandum from Exclusion to Inclusion. Improving Clinical Research in Vulnerable Populations. Berlin: Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities.

Holveck, J. C., Ehrenberg, J. P., Ault, S. K., Rojas, R., Vasquez, J., Cerqueira, M. T., et al. (2007). Prevention, control, and elimination of neglected diseases in the Americas: pathways to integrated, inter-programmatic, inter-sectoral action for health and development. *BMC Public Health* 7:6. doi: 10.1186/1471-2458-7-6.

Kapiriri, L., Lavery, J. V., Singer, P. A., Mshinda, H., Babiuk, L., and Daar, A. S. (2011). The case for conducting first-in-human (phase 0 and phase 1) clinical trials in low and middle-income countries. *BMC Public Health* 11:811. doi: 10.1186/1471-2458-11-811.

Kappagoda, S., and Ioannidis, J. P. (2014). Prevention and control of neglected tropical diseases: overview of randomized trials, systematic reviews and meta-analyses. *Bull. World Health Organ.* 92, 356C–366C. doi: 10.2471/BLT.13.129601.

Killen, J., Grady, C., Folkers, G. K., and Fauci, A. S. (2002). Ethics of clinical research in the developing world. *Nat. Rev. Immunol.* 2, 210–215. doi: 10.1038/nri745.

Legetic, B., Medici, A., Hernández-Avila, M., Alleyne, G., Hennis, A. (eds.). (2016). *Economic Dimensions of Non-Communicable Disease in Latin America and the Caribbean. Disease Control Priorities, 3rd Edn.* Washington, DC: PAHO. 1–159.

Manderson, L., Aagaard-Hansen, J., Allotey, P., Gyapong, M., and Sommerfeld, J. (2009). Social research on neglected diseases of poverty: continuing and emerging themes. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 3:e332. doi: 10.1371/journal.pntd.0000332.

Miranda, J. J., and Zaman, J. (2010). “Exporting failure”: why research from rich countries may not benefit the developing world. *Rev. Saude Publica* 44, 185–189. doi: 10.1590/S0034-89102010000100020.

Moran, M. (2013). Debating the scope of a health research and development convention. *Bull. World Health Organ.* 91, 618–620. doi: 10.2471/BLT.12.110486.

Motti, E. (2008). *Doing Clinical Research in South America.* The Monitor. Overgaard, H. J., Alexander, N., Mátiz, M. I., Jaramillo, J. F., Olano, V. A., Vargas, S., et al. (2012). Diarrhea and dengue control in rural primary schools in Colombia: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 13:182. doi: 10.1186/1745-6215-13-182.

PAHO (2017a). *Neglected Infectious Diseases.* Available online at: <http://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?p=1244&lang=pt> (Accessed November 13, 2017).

PAHO (2017b). *Children’s Health.* Available online at: <http://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?tag=infant-mortality> (Accessed November 17, 2017).

Pinzón-Rondón, Á. M., Zárate-Ardila, C., Hoyos-Martínez, A., Ruiz-Sternberg, Á. M., and Vélez-van-Meerbeke, A. (2015). Country characteristics and acute diarrhea in children from developing nations: a multilevel study. *BMC Public Health* 15:811. doi: 10.1186/s12889-015-2120-8.

Ramos-Castañeda, J., Barreto Dos Santos, F., Martínez-Vega, R., Galvão de Araujo, J. M., Joint, G., and Sarti, E. (2017). Dengue in Latin America: systematic review of molecular epidemiological trends. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 11:e0005224. doi: 10.1371/journal.pntd.0005224.

Roehr, B. (2012). Global health research needs to focus on clinical trials to deliver products for patients, says report. *BMJ* 344:e3031. doi: 10.1136/bmj. e3031.

Rubinstein, A. L., Irazola, V. E., Bazzano, L. A., Sobrino, E., Calandrelli, M., Lanás, F., et al. (2011). Detection and follow-up of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and risk factors in the Southern cone of Latin America. The pulmonary risk in South America (PRISA) study. *BMC Pulmonary Med.* 11:34. doi: 10.1186/1471-2466-11-34.

Schulz-Baldes, A., Vayena, E., and Biller-Andorno, N. (2007). Sharing benefits in international health research. *EMBO Rep.* 8, 8–13. doi: 10.1038/sj.embor.7400886.

Stringhini, S., and Bovet, P. (2017). Socioeconomic status and risk factors for non-communicable diseases in low-income and lower-middle-income countries. *Lancet Glob. Health* 5, e230–e231. doi: 10.1016/S2214-109X(17)3 0054-2.

The National Institutes of Health (2017). Age filters. Available online at: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/pdf/Bookshelf\\_NBK3827.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/pdf/Bookshelf_NBK3827.pdf) (Accessed August 17, 2016).

Vidyasagar, D. (2006). Global notes: the 10/90 gap disparities in global health research. nature publishing group. *J. Perinatol.* 26, 55–56. doi: 10.1038/sj.jp.7211402.

WHO (2007). Promoting Safety of Medicines for Children. Library Cataloguing in Publication Data. Available online at: [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion\\_safe\\_med\\_childrens.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion_safe_med_childrens.pdf) (Accessed November 17, 2017).

WHO (2012a). Defining Disease Types I, II and III. Background Document Provided by the WHO Secretariat. Available online at: [http://www.who.int/phi/3background\\_cewg\\_agenda\\_item5\\_disease\\_types\\_final.pdf](http://www.who.int/phi/3background_cewg_agenda_item5_disease_types_final.pdf) (Accessed November 13, 2017).

WHO (2012b). “Research and development to meet health needs in developing countries: strengthening global financing and coordination.” in Report of the Consultative Expert Working Group on Research and Development: Financing and Coordination. (Geneva).

WHO (2015a). Millennium Development Goals (MDGs). Available online at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs290/en/> (Accessed November 13, 2017).

WHO (2015b). Investing to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases: Third World Health Organization (WHO) Report on Neglected Diseases (Geneva: WHO).

WHO (2015c). Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec.* 90, 33–43.

WHO (2016). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10). Available online at: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en> (Accessed October, 10, 2016).

WHO (2017a). International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Glossary. Available online at: <http://www.who.int/ictrp/glossary/en/> (Accessed June 14, 2017).

WHO (2017b). No Communicable Diseases. Available online at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/> (Accessed November 15, 2017).

WHO (2017c). Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Available online at: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/> (Accessed November 16, 2017).

WHO (2017d). Country Statistics and Global Health Estimates by WHO and UN Partners for More Information Visit the Global Health Observatory. Available online at: [http://who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/en/](http://who.int/gho/mortality_burden_disease/en/) (Accessed July 30, 2016).

WHO (2017e). Dengue and Severe Dengue. Available online at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/> (Accessed November 17, 2017).

WHO (2017f). Contribution of Pharmaceutical Companies to the Control of Neglected Tropical Diseases. Available online at: [http://www.who.int/neglected\\_diseases/pharma\\_contribution/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/pharma_contribution/en/) (Accessed November 13, 2017).

WHO (2017g). International Clinical Trials Registry Platform. The WHO Registry Network. Available online at: <http://www.who.int/ictrp/network/en/> (Accessed January 17, 2017).

Williams, R. J., Tse, T., DiPiazza, K., and Zarin, D. A. (2015). Terminated trials in the clinicaltrials.gov results database: evaluation of availability of primary outcome data and reasons for termination. PLoS ONE 10:e0127242. doi: 10.1371/journal.pone.0127242.

World Bank (2017). Latin America and the Caribbean Home. Countries. TheWorld Bank. Available online at: <http://www.worldbank.org/en/region/lac> (Accessed November 18, 2017).

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2018 Silva, Amato, Guilherm, Carvalho and Novaes. This is an openaccess article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

### **4.3 ARTIGO 3 – ARTIGO ORIGINAL: Factors Contributing to Exacerbating Vulnerabilities in Global Clinical Trials**

Artigo publicado no periódico *Frontiers in Pharmacology*, classificado pelo **Programa da CAPES-Qualis Medicina II como A1 em 2016.**

Versão aceita para publicação em inglês.

Recebido: 15 de setembro de 2017

Aceito: 28 de dezembro de 2017

#### Citação

Silva RE, Amato AA, Guilhem DB, Carvalho MR, Lima EC and Novaes MRCG (2018) Factors Contributing to Exacerbating Vulnerabilities in Global Clinical Trials. *Front. Pharmacol.* 8:999. doi: 10.3389/fphar.2017.00999

Ricardo E. da Silva (1,2), Angélica A. Amato (2), Dirce B. Guilhem (20), Marta R. de Carvalho (3), Elisangela da C. Lima (4) and Maria Rita C. G. Novaes (2,3)

1 Office of Clinical Trials, Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa), Brasília, Brazil.

2 Faculty of Health Sciences, University of Brasília (UnB), Brasília, Brazil.

3 School of Medicine, Health Sciences Education and Research Foundation (Fepecs), Brasília, Brazil.

4 Faculty of Pharmacy, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.



## ABSTRACT

**Background:** Although policies and guidelines make use of the concept of vulnerability, few define it. The European Union's directive for clinical trials does not include explanations for or the reasoning behind the designation of certain groups as vulnerable. Emerging economies from lower middle-income countries have, in recent years, had the largest average annual growth rate, as well as increase, in number of clinical trials registered in the US government's database. Nevertheless, careful supervision of research activities has to be ensured. **Objective:** To describe and analyze the features of the clinical trials involving vulnerable populations in various countries classified by development status and geographic region. **Methods:** Retrospective study that involved analysis of data obtained from the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) database between 01/2014 and 12/2014 from countries with (i) highest trial densities during 2005 to 2012, (ii) highest average growth rate in clinical trials, and (iii) greatest trial capabilities. **Results:** Statistical analysis of this study showed that patients incapable of giving consent personally are 11.4 times more likely to be vulnerable patients than patients who are capable, and that patients in upper middle-income countries are 1.7 times more likely to be vulnerable patients than patients from high-income countries when participating in global clinical trials. Malaysia (21%), Egypt (20%), Turkey (19%), Israel (18%), and Brazil (17%) had the highest percentages of vulnerable populations involving children. **Conclusions:** Although the inability to provide consent personally was a factor associated with vulnerability, arbitrary criteria may have been considered when classifying the populations of clinical trials as vulnerable. The EU Clinical Trials Register should provide guidance regarding exactly what aspects or factors should be taken into account to frame given populations as vulnerable, because vulnerability is not applicable to all risk situations.

**Keywords:** clinical trials; vulnerable population; vulnerability socioeconomic status.

## BACKGROUND

The increase in clinical trials carried out in developing countries raises concerns regarding careful supervision of research activities, protection of subjects' rights, and consent process integrity as well as attainment of valid scientific conclusions through populations with ethnic and cultural differences (Thiers et al., 2008). According to The World Medical Association Declaration of Helsinki (2013) some populations studied are particularly vulnerable, and thus require particular protection (The World Medical Association Declaration of Helsinki, 2013). The inclusion of vulnerable disadvantaged people in medical research is only justifiable if the research relates closely to these participants' health needs and priorities (Sengupta et al., 2010; Petrini, 2011).

One can define a person or group as “vulnerable” if they are relatively—or absolutely—unable to protect their own interests—perhaps because they lack the power, education, resources or other characteristics needed to do so. The term includes people who are unable to protect themselves against intimidation, threats, or the inappropriate use of influence. It is vulnerable groups which are most likely to experience abuse—examples being the chronically ill or incarcerated, the elderly, children, pregnant women, and populations in regions with fewer resources (Moreno and Arteaga, 2012).

Subjects with cognitive impairment are vulnerable to coercion, as they may have difficulty in making decisions based on evaluation of the possible risks and benefits of the study. Besides people with serious or potentially disabling or life-threatening conditions, others at risk of vulnerability are people living in nursing homes, recipients of welfare payments or social assistance, people in lower income brackets, the unemployed, patients in urgent or emergency care units, certain ethnic or racial minority groups, the homeless, members of nomadic communities, refugees, people displaced by conflicts or natural disasters, the incarcerated, the incurably ill, individuals from communities which lack political representation, and members of groups which are unfamiliar with the concepts of modern medicine (CIOMS, 2016).

For citizens of developing countries, being socio-economically disadvantaged may reduce their ability to consent freely. This is a form of vulnerability). In low and middle-income countries, it is an easy matter to find patients willing to participate in clinical trials, as for many of these, enrolling in a clinical trial may be the only means of

accessing health care (Weigmann, 2015). Engaging with communities has been recommended as a strategy with great potential for reducing inequalities in health (O'Mara-Eves et al., 2015).

Although the use and dimensions of the concept of vulnerability, and of the notion of a “vulnerable population,” have been much discussed, there remains an absence of consensus regarding the concept's meaning and application in research ethics. While some researchers believe that the term “vulnerability” is too broad and that it can result in the inclusion of unnecessary protection for some groups of individuals, others consider that some at-risk groups are not included in its scope and fail to receive the necessary protection. While many policies and guidelines make use of the concept of vulnerability, few succeed in defining it, preferring instead to discuss it in terms of the groups it describes. The lack of consistent normative status for the concept of vulnerability results in misunderstanding of such guidance as there is (Bracken-Roche et al., 2017).

Emerging economies, typically those of lower middle-income (LMI) countries, were found to have experienced the highest average annual growth rates between 2005 and 2012 (Drain et al., 2014). This rate corresponded to the annual number of clinical trials registered on the US government's Clinical Trials database. These countries can be competitive in attracting global clinical trials.

This study aimed to describe the features of the clinical trials involving vulnerable populations in various countries, classified by development status and geographic region; and to analyze factors which contribute to vulnerabilities in global clinical trials— such as country income, clinical condition, the patient's inability to provide consent, emergency situation, and studies involving children and adolescents.

## **METHODS**

### **Design**

The study reported here was a cross-sectional overview. The data was obtained from the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) database. The study focused on studies registered with the ICTRP between 01/01/2014 and 12/31/2014. The period of data collection was: 03/01/2014–06/31/2015.

Information was collected from the EU Clinical Trials Register (EUCTR), which has been a primary registry with the World Health Organization Registry Network since September 2011, and contains information on interventional clinical trials on medicines conducted in the European Union or European Economic Area (European Medicines Agency, 2016). This database was selected because it includes information on vulnerable populations. According to the glossary of terms used in the EU Clinical Trials Register (EU Clinical Trials Register, 2014), “specific vulnerable populations” means that among the participants in a clinical trial, one finds subjects—whether healthy volunteers or patients—who, it is considered, constitute an at-risk population. In the context of a study’s inclusion in the EUCTR, however, it was unclear which criteria would be used by the study sponsor or by its delegate to consider a particular study population as vulnerable.

### **Selection Criteria**

#### **Inclusion Criteria**

Clinical trials registered in a primary registry (EUCTR) and ICTRP, that involved drug interventions in countries with highest average annual growth rates and trial density.

#### **Exclusion Criteria**

Observational studies, devices and medical procedures studies, and studies registered in other primary registries (for example: ClinicalTrials.gov) (Figure 1).

Clinical trials were selected from countries with (i) highest trial densities during 2005 and 2012, based on the average annual growth rate and trial density (annual number of registered clinical trials divided by country population in 2010) (Drain et al., 2014), (ii) highest average growth rate in clinical trials (Drain et al., 2014) and (iii) greatest trial capabilities (calculated as the mean number of clinical sites in each trial, contributed in large scale trials in each country) (Thiers et al., 2008). This strategy led to the inclusion of clinical trials from Denmark, Estonia, Netherlands, Israel and Finland (criteria i), China, Egypt, India, Brazil, Turkey, Ukraine, Colombia, Singapore, Russia,

Thailand, and Malaysia (criteria ii) and Argentina, Mexico, Chile and Peru (criteria iii) (Thiers et al., 2008; Drain et al., 2014).

### **Selected Variables**

Vulnerable populations; patients incapable of giving consent personally; emergency situations; health condition classified by International Classification of Diseases; age group, sponsor and development phase. The main variables (country income, clinical condition, patient's inability to provide consent, emergency situation and studies involving pediatric population and adolescents) were chosen for evaluation in the study, based on vulnerable groups identified in international research ethics guidelines and policies (Bracken-Roche et al., 2017).

All the steps for the search for the complete list of included clinical trials and their extracted characteristics are described below. This list can be seen as a file with supporting information.

Searching for studies on the platform, it is necessary to identify the search terms and to select filters. In the site (<http://www.who.int/ictpr/en/>), the type of search chosen was: advanced. In the fields (title, condition, intervention, primary sponsor and secondary ID) there was no use of search terms. All recruitment statuses and phases were selected. The search was performed for each country separately. The date of registration was 01/01/2014–12/31/2014. Only studies registered in EUCTR (interventional clinical trial of medicinal product) were selected. When accessing the primary registry link ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), “any country” was chosen, considering that it is the same trial protocol in all countries. The information was collected from the following fields: “B.1.1 (Name of Sponsor); E.1.1 (Medical condition being investigated); E.7 (Phase); F.1 (Age Range); F.3.3 (Specific vulnerable populations: Yes or No); F.3.3.5 (Emergency situation: Yes or No); F.3.3.6 (Subjects incapable of giving consent personally: Yes or No)”.

No bias control procedure was used. There was no calculation of the sample size.

## Quantitative Variables

The vast majority of these are international multicenter clinical trials; as trials frequently take place in multiple countries at the same time, studies may be duplicated by being registered in more than one country. However, considering that the analysis was performed by country, these duplicated studies cannot be excluded (Figure 1). To evaluate vulnerability, information was considered as a comparison of being vulnerable (yes) in relation to not being vulnerable (no). For each variable, the frequency of response between vulnerability and absence of vulnerability was verified. Later, the association between each variable and vulnerability was analyzed.

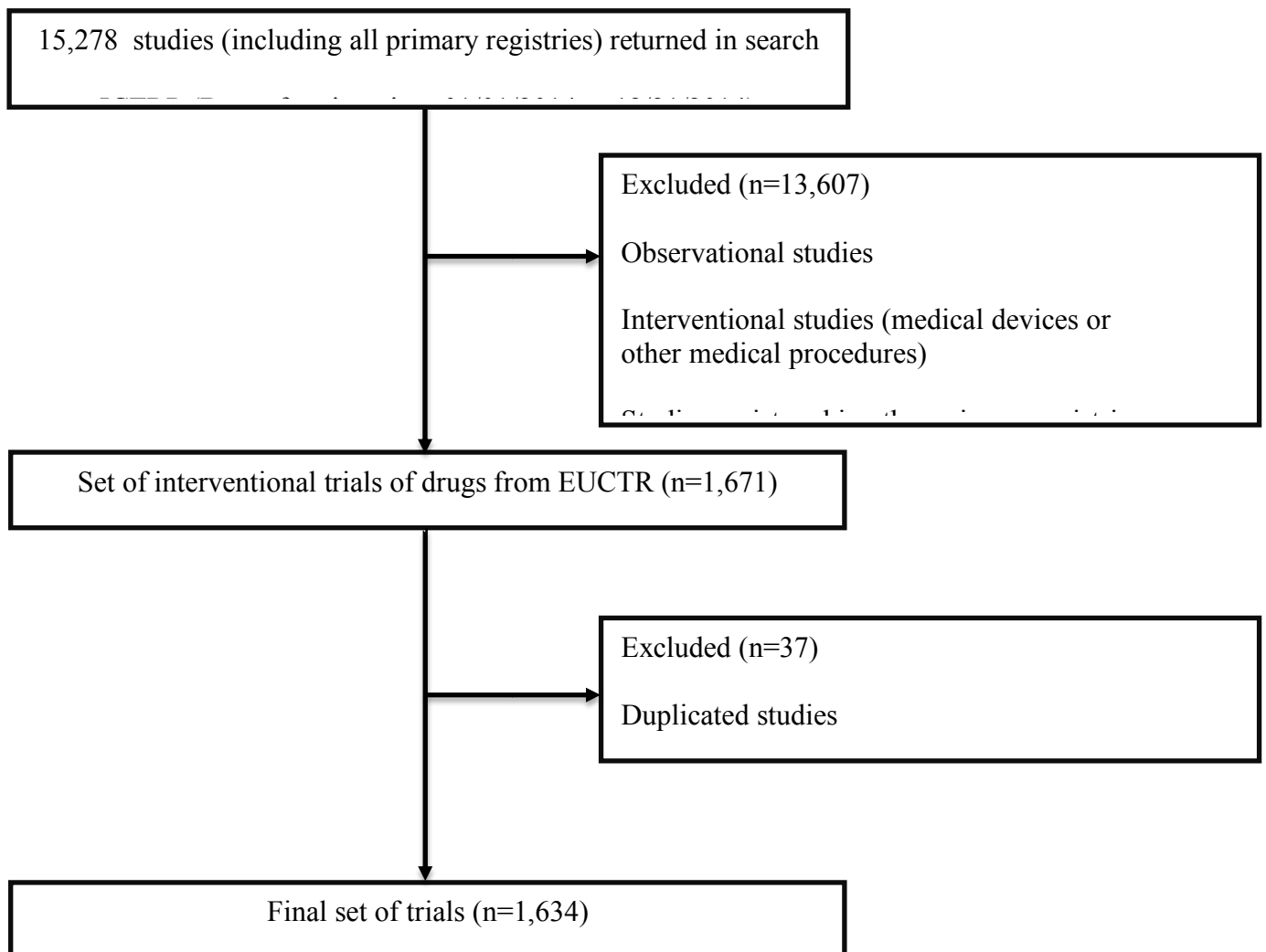


Figure 1 - Study selection criteria. Adapted figure (Williams et al., 2015).

## Analysis

Study populations' ages were classified in accordance with the suggestions of the National Institute of Health. Age filters include: "80 and over: 80+ years; Aged: 65+ years; Middle Aged: 45–64 years; Adult: 19–44 years; Adolescent: 13–18 years; Child: 6–12 years; Preschool Child: 2–5 years; Infant: 1–23 months; Newborn: birth-1month" (National Institute of Health, 2016). The pediatric population was considered as: studies that involved newborn and/or infant and/or preschool child and/or child. Countries were classified according to economic development category as either "High-income" (HI), "Upper middle-income" (UMI), "Lower middle-income" (LMI), or "Low-income" (LI)–depending on how they were categorized by the World Bank (World Bank, 2016).

The World Bank classifies countries into four income groups. Economies were divided according to 2016 Gross National Income (GNI) per capita with income being categorized as: "(i) Low income: per capita GNI of US\$1,025 or less (ii) Lower middle-income: per capita GNI between US\$1,026 and US\$4,035 (iii) Upper middle-income: per capita GNI between US\$4,036 and US\$12,475 (iv) High-income: per capita GNI of US\$12,476, and over."

Countries were classified according to geographical regions (continental), based on their categorization by the United Nations (United Nations, 2016).

The study sponsor was classified according to the information on the organization's website. The WHO ICTRP defines the primary sponsor as the "organization which takes responsibility for the initiation, management and/or financing of a clinical trial" (World Health Organization, 2017a). Clinical condition was classified as incurable or not by a medical professional.

Predictors of vulnerability were identified using logistic regression model analysis, with a risk model being generated through the use of the strongest predictors. After verifying that the proposed regression model fitted well to the data, the Wald test was used. The association's strength was calculated for each of the variables. Where variables lacked a statistically significant association ( $p < 0.05$ ), they were removed from the final risk model. Odds ratios with confidence intervals of 95% were produced for the variables in the final risk profile model. No statistical method was used to control for confounding variables. No methods were used to consider the sampling strategy.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Health Sciences College of the-University of Brasília (Brazil).

## RESULTS

All variables, except “emergency situation,” presented significant results in relation to being or not vulnerable (Table 1). The variable “emergency situation” did not present a statistically significant difference between being or not being vulnerable ( $p = 0.1857$ ). One cannot, therefore, draw conclusions about emergency situation, regarding vulnerability. According to the results of the model and the value of the OR, it can be said that income is a risk factor for being, or not, vulnerable. It may also be observed being from a low middle-income country is a risk factor for being, or not, vulnerable (in relation to being from a high-income class).

Table 1 - Risk profile model for vulnerability, obtained by logistical regression.

Type of variables	OR (95% CI)	P-value
Income (low middle vs high)	1.4 (0.8 – 2.2)	<.0001
Income (upper middle vs high)	1.7 (1.3 – 2.3)	<.0001
Unable to give consent	11.4 (5.3 – 24.4)	<.0001
Pediatric Population	1.6 (1.0 – 2.7)	0.0326
Adolescents	6.6 (3.7 – 11.5)	<.0001
Emergency situation	1.9 (0.7 – 5.4)	0.1857
Incurable condition	1.4 (1 – 1.9)	0.0045
Transnational pharmac. I.	2.5 (1.9 – 3.2)	<.0001

Patients from LMI countries have 1.4 more chance of being vulnerable patients than patients in HI countries. On the other hand, being a patient from a high-middle-income country is a risk factor for being, or not, vulnerable (in relation to being from a high-income class). Patients in UMI countries are 1.7 times more likely to be vulnerable patients than patients from HI countries.

The search in ICTRP returned 15,278 studies. After this, only studies from the EUCTR were selected ( $n = 1,671$ ). A pivot table was created (dynamic table in Microsoft Excel 2016) based on a dynamic data source to match the data of the



variables. Fifteen studies were excluded because they did not have information on emergency situations or patients' inability to provide consent or on the sponsor. Also, 22 studies were excluded because they were duplicated, that is, the same study was registered twice in the same country. After eliminating these studies, the database had 1,634 studies.

### **Patients Incapable of Giving Consent Personally**

According to the results of the model and the value of the odds ratio, it can be said that the inability to provide consent personally is a risk factor for being vulnerable or not. Patients who are unable to consent personally are 11.4 times more likely to be vulnerable patients than patients who are able.

### **Pediatric Population**

According to the results of the model and the value of the odds ratio, it can be said that being part of a pediatric population is a risk factor for being vulnerable or not. Patients in the pediatric population are 1.6 times more likely to be vulnerable than those who are not.

### **Adolescents**

According to the results of the model and the value of the odds ratio, it can be said that being an adolescent is a risk factor for being vulnerable or not. Adolescent patients are 6.6 more likely to be vulnerable than non-adolescent patients.

### **Incurable Condition**

According to the results of the model and the value of the odds ratio, it can be said that having an incurable clinical condition is a risk factor for being vulnerable or not. Patients who have incurable clinical conditions are 1.4 times more likely to be vulnerable patients than patients who do not.

### **Transnational Pharmaceutical Industry (TPI)**

According to the results of the model and the value of the odds ratio, it can be said that participating in a clinical trial sponsored by a TPI is a risk factor for the patient being vulnerable or not. Patients enrolled in a clinical trial sponsored by a TPI are 2.5 times more likely to be vulnerable than patients who are not. Clinical trials involving vulnerable populations are concentrated in Latin America and Asia (Table 2). Phase III studies involving vulnerable populations are the most prevalent (Table 3). Egypt, Malaysia and Turkey are countries with the highest percentage of children in clinical trials (Figure 2). The diseases studied most in clinical trials were Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Type 2 Diabetes Mellitus, Metastatic non-small cell lung cancer, Breast Cancer, Multiple Sclerosis and Homozygous Familial Hypercholesterolemia. India, Singapore and Malaysia presented the highest percentages of clinical trials involving individuals incapable of providing informed consent.

Table 2 - Percentage of clinical trials involving vulnerable populations by countries, geographic region and development status, the (EU Clinical Trials Register, 2014).

<b>Country</b>	<b>Geographic Region<sup>a</sup></b>	<b>Development Status<sup>b</sup></b>	<b>% studies involved vulnerable population</b>
Israel	Asia	HI	87
Turkey	Asia	UMI	87
Chile	L. America	HI	86
Brazil	L. America	UMI	84
Estonia	Europe	HI	84
Singapore	Asia	HI	84
Thailand	Asia	UMI	84
Russia	Europe	UMI	83
Argentina	L. America	UMI	83
South Africa	Africa	UMI	82
Mexico	L. America	UMI	82
Malaysia	Asia	UMI	80
Peru	L. America	UMI	80
Ukraine	Europe	LMI	80
China	Asia	UMI	79
Denmark	Europe	HI	75
India	Asia	LMI	74
Colombia	L. America	UMI	72
Egypt	Africa	LMI	63
Netherlands	Europe	HI	61
Finland	Europe	HI	59

<sup>a</sup>United Nations (2016).

<sup>b</sup>World Bank (2016).

HI, High Income; LMI, Lower Middle Income; UMI, Upper Middle Income.

Table 3 - Percentage of clinical trials involving vulnerable populations by country and development phase the (EU Clinical Trials Register, 2014).

Country	Development Phase (%)								Total
	I	I/II	II	I/III	II/III	III	III/IV	IV	
Argentina	1	0	14	0	3	80	3	0	95
Brazil	3	0	13	2	0	75	5	3	76
Chile	2	0	12	2	2	80	2	0	58
China	3	3	15	0	6	70	0	3	42
Colombia	3	0	8	0	0	86	3	0	50
Denmark	1	3	37	0	0	37	2	20	168
Egypt	0	0	40	0	0	40	0	20	10
Estonia	0	3	11	3	6	72	0	6	43
Finland	0	21	0	0	0	64	2	13	80
India	0	0	5	5	5	85	0	0	27
Israel	0	1	23	1	2	69	4	0	95
Malaysia	0	0	13	0	4	75	4	4	30
Mexico	3	0	9	1	1	83	3	0	93
Netherlands	1	8	31	1	1	39	2	16	282
Peru	3	0	8	0	0	83	6	0	45

Russia	1	1	17	2	2	75	2	0	148
Singapore	0	11	24	0	3	57	0	5	44
South Africa	1	0	13	1	1	81	1	0	84
Thailand	2	5	12	0	3	71	0	7	49
Turkey	0	0	11	2	4	80	4	0	62
Ukraine	0	0	14	3	4	77	3	0	92

---

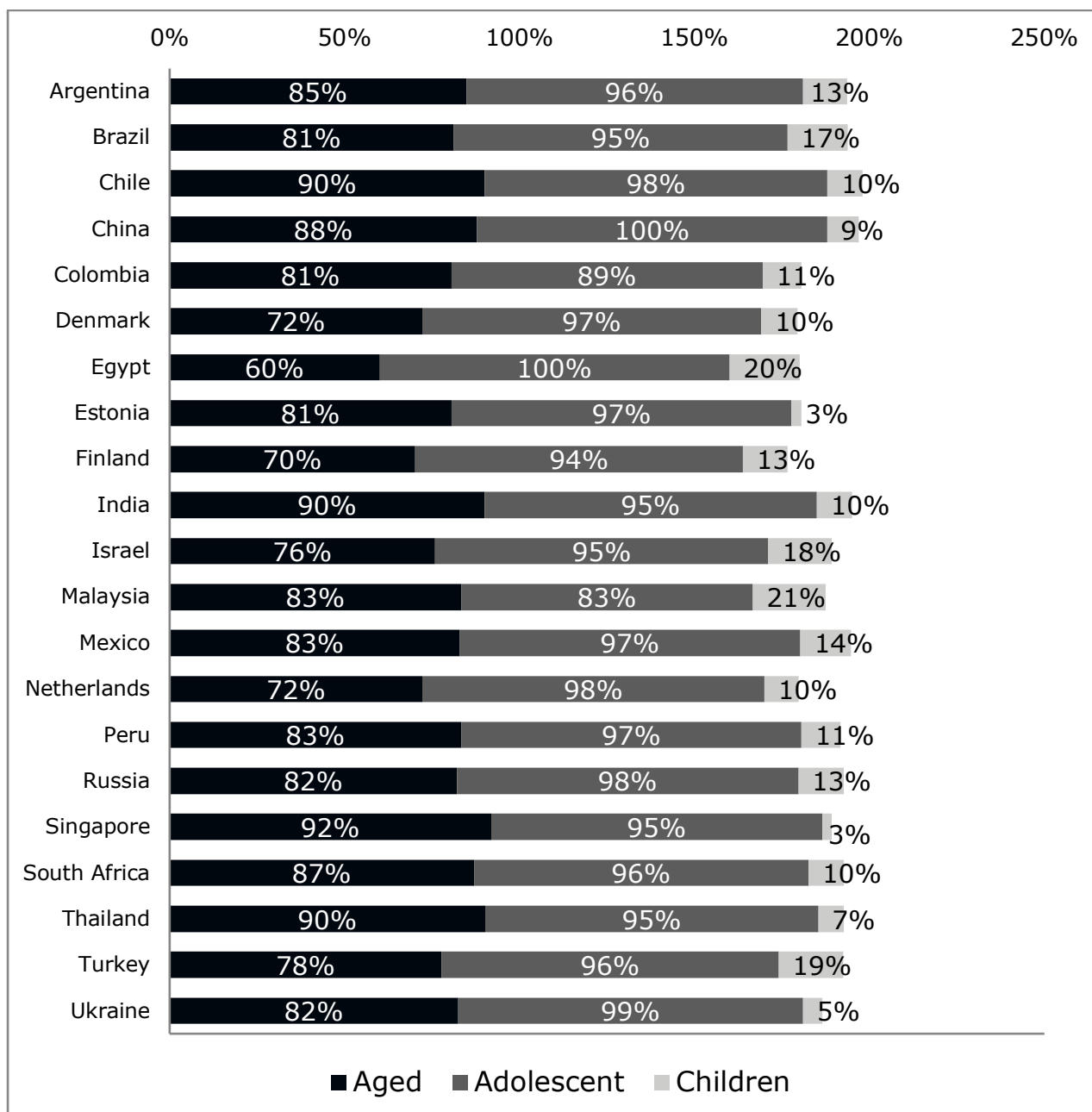


Figure 2 - Percentage of clinical trials involving vulnerable populations by age group and country, the (EU Clinical Trials Register, 2014).

## DISCUSSION

According to the The World Medical Association Declaration of Helsinki (2013), certain research populations should be classed as vulnerable and in need of special protection, and the needs of people or communities which are considered to be disadvantaged economically or medically must be recognized. Most countries in this study were classified as upper middle-income. Among the countries with the lowest percentages of vulnerable research populations, the following are classified as HI (Finland and Netherland); UMI (Colombia); LMI (Egypt and India). Despite this, as revealed in a series of articles published by the British newspaper “The Independent” in November 2011, multiple violations of patients’ rights have taken place in the course of clinical trials in India (Jessop, 2012). On the other hand, countries such as India, Colombia, Egypt and Finland had the highest percentages of vulnerable populations unable to give informed consent personally. Although—for instance—Finland and Denmark are not characterized by major social, economic or health differences, specialists have observed increases in income inequality in these countries in recent years. However, one factor which could be more related to vulnerability could be the high prevalence of older adults in these high-income countries (Global Health and Aging, 2011; Canuto, 2012). In one study on cancer in children in Holland, it was observed that 25% of the parents of the children felt obliged to authorize the children’s participation in the study. In another study, in the area of cardiology, which took place in Denmark, 18% of the participants stated that they had felt pressured to participate in the study (Mandava et al., 2012).

Legal incompetence, psychological inability, level of illiteracy and clinical conditions which stop the individual from communicating—such as a state of unconsciousness—all constitute aspects related to inability to provide informed consent. According to the results of the study, India, Singapore and Malaysia were the countries which presented the highest percentages of individuals incapable of providing informed consent. India continues to have high rates of illiteracy, in spite of advances in the last 10 years. In Singapore, parents’ consent is required for those younger than 21 years old to participate in research (Rekhi et al., 2012; Kuthning and Hundt, 2013; United Nations Educational, Scientific, and Cultural Organization, 2017).

The developing countries have been associated with poor quality in the process of obtaining informed consent, due to aspects such as low educational levels, little understanding regarding what it means to participate in a scientific study, and difficulties in accessing the health services. However, one study undertaken in Brazil and the United States showed that even in a developed country, the participants' level of understanding regarding the studies can be deficient and can place these participants' well-being and rights at risk (Diemert et al., 2017). This may be related to the extent and complexity of the information contained in the informed consent form, as these are not always written in the simplest way, so that the participants will be able to understand them more easily (Krogstad et al., 2010). In the international multicenter clinical trials, a single model of the informed consent form may be used in all the countries involved in the study. This can be a problem, due to cultural, social, economic and educational differences between the regions. This document's translation to other languages should be reviewed to check for changes in meaning and content. The process of obtaining informed consent, therefore, must be carefully adapted to each country (Krogstad et al., 2010; Tamariz et al., 2013).

Despite remarkable progress in the reduction of poverty and inequality in Latin America in recent years, 92 million people there are classified as extremely poor, and 77 million as moderately poor. One can class a person as vulnerable if their daily income is between US\$4 and US\$10—which has been empirically observed to indicate a probability of falling into poverty that is above 10%. The incidence of vulnerable people in 2013 was: Brazil (38.4%), Colombia (36.7%), Argentina (34.4%), Chile (37.7%), Mexico (37.8%), Peru (40.5%), Venezuela (45.9%), and Ecuador (42%) (Stampini et al., 2015). This present study showed that Brazil and Chile are among those with the highest percentages of clinical trials involving vulnerable populations. At the time of writing, phase I clinical studies are not migrating to LMI countries, but it may be that in the future this situation will change. Phase I studies have been related to an ethical dilemma posed by the participation of economically or educationally disadvantaged healthy volunteers. The dilemma relates to the extent to which phase I studies—through the use of financial incentives—cause people on low incomes to be represented disproportionately in exploratory research. It is common for paid volunteers not to be able to access many treatments developed through clinical research, because they lack health insurance (Dresser, 2009; Iltis, 2009). Clinical trials



involve risks to participants' health, as, at the time of the study, the safety—and side effects—of the drugs being tested are neither fully known nor fully understood. Accordingly, all participants are at risk when they are included in a trial (Weigmann, 2015). The definition of vulnerable population from the EU Clinical Trials Register is not useful, because it considers that vulnerable subjects are those that are at risk. It may be that the EU Clinical Trials Register's definition of vulnerable population lacks clarity because the EU Clinical Trials Directive and EU Clinical Trials Regulation do not discuss vulnerability in accordance with ethical principles and do not provide explanations regarding why certain identified groups are vulnerable (Bracken-Roche et al., 2017).

Any useful definition of vulnerability has to be sufficiently comprehensive to cover those requiring protection beyond what is considered normal, without including those for whom these additional levels of protection would unnecessary (Bracken-Roche et al., 2017). According to one study, of the 11 policies and guidelines evaluated, only the CIOMS guidelines and the Tri-Council Policy Statement (TCPS2), met the criteria for a full conceptualization of vulnerability (Bracken-Roche et al., 2017). The definition of vulnerability found in the TCPS2 is: "A diminished ability to fully safeguard one's own interests in the context of a specific research project. This may be caused by limited decision-making capacity or limited access to social goods, such as rights, opportunities and power." The definition from TCPS2 seems to be the most useful, because it involves the principles of Respect for Persons, Concern for Welfare, and Justice. In addition, TCPS2 incorporates the issue of conflicts of interest in vulnerability (Canadian Institutes of Health Research, 2014).

Although several definitions have been elaborated for the term "vulnerable population," uniformity and equitable standards are missing in the understanding and grading of risks posed to vulnerable populations globally. This impacts on acceptability and on the evaluation of risks which is needed in establishing consistent safeguards in biomedical research. As a result, understanding the factors which lead to vulnerability is important for planning the risk monitoring of clinical trials involving these populations (Shivayogi, 2013). Although the inability to provide consent personally, which was an important factor related to vulnerability identified in this study, is a fundamental point to be used in the definition of vulnerable populations no correlation was found between emergency situations and vulnerability. While it is true that it is not possible to know of

the types of emergency situation which occurred, that such situations appear not to be associated with vulnerability seems counter-intuitive. It cannot be ruled out that arbitrary criteria may have been used in classifying populations as vulnerable. Two possible reasons may be related to the fact that the “emergency situation” factor did not present a significant risk in relation to vulnerability: (i) the fact that it may not have been considered as a possible vulnerability factor by those responsible for registering the clinical trial in the EU Clinical Trials Register and (ii) because of the small number of clinical trials which involved emergency situations.

Vulnerable populations’ right to improve their health through the use of research-based treatments does not decrease the necessity to ensure that studies should be of high quality and comply with restrictions regarding research in which these populations participate. Notwithstanding, vulnerable participants’ access to clinical trials and to the benefits resulting from those trials must be ensured (Helmchen et al., 2014). The processes of any given society, whether social, economic or political, tend to reinforce social exclusion, discrimination and prejudice. In so doing, they bolster inequality—both in outcomes and in opportunities (United Nations Development Programme, 2013). It follows that access to participation in clinical trials must be guaranteed to vulnerable individuals (Kuthning and Hundt, 2013).

Vulnerable individuals’ inclusion in research depends on the adequate functioning of the research ethics committees, which must have trained staff, investment and sufficient time to assess the research protocols. These committees must be able to identify those who are vulnerable and ensure measures such as the participation of a legal representative in the process of gaining informed consent when—for example—the participant is illiterate (Krogstad et al., 2010).

According to the principles of bioethics, every individual has the right to refuse to participate in a study without their current treatment being compromised. According to the study’s results, Israel is one of the countries with the highest percentages of clinical trials involving vulnerable populations. Although it is not possible to identify which criteria were used for classifying these populations as vulnerable, there is a law in Israel which establishes that, under specified circumstances, a competent patient who is capable of taking decisions may receive forced medical treatment, even if he or she has refused this. For some specialists, this harms the patient’s autonomy. Others, however, believe that respecting the patient’s decision not to receive treatment may

cause harm, when, in the physician's opinion, it is known that the treatment would significantly improve the patient's health (Gross, 2005).

The countries from Africa and Asia (Egypt, Israel, Malaysia, and Turkey) had the highest percentages of vulnerable populations involving children (Figure 2). A point to be considered is that children from countries in Africa and Asia are more likely to have serious conditions and mortality is much higher. For example, the chance for a child in Africa to die before age 5 is fifteen times higher than children in high-income countries. This may be a factor related to the inclusion of these children in clinical trials (The United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation, 2017; World Health Organization, 2017b). Also, this percentage may be related to research incentives in this population or issues related to vulnerability, such as obtaining financial benefits in exchange for participation. Pediatric research incentives have increased the number of clinical trials involving children in the United States and EU (European Medicines Agency, 2012). Children are considered vulnerable as research subjects because, as their developmental stage affects their cognitive abilities, they are relatively unlikely to be able to assess the implications of participating in a study or to appreciate the risks and benefits which participation may bring.

According to the guidelines of the International Conference on Harmonization (ICH), when the participant is not capable of providing informed consent—as in the case of illiterate patients—it is necessary for a legally accepted representative to participate in the process and provide this consent. In poor regions, however, the children—or even the adults—have difficulty in finding a legal representative. In these cases, the local ethics committee must decide how the consent is to be obtained (Cheah and Parker, 2014; ICH, 2016).

According to the results of the present study, Turkey is among the countries with the highest percentage of children in clinical trials. In this country, in the event of planning a trial involving children as research subjects, the 31/3/2005– 5328/7 amended article of the Turkish Penal Code should be taken into consideration. Children's participation as research subjects is only permitted if the scientific data to be obtained makes this absolutely necessary. Besides the consent of any child considered able to provide this, researchers must also obtain consent from parents or legal guardians. Moreover, authorized committees to which research proposals are submitted must include pediatricians (Ilbars, 2013).

The EU Clinical Trials Register is a database containing important information; however, in relation to vulnerable populations, in particular, to information regarding whether the study population is vulnerable or not, it is not known exactly what aspects were taken into account in the framing of given populations as vulnerable when the studies were registered in the EU Clinical Trials Register. The definition of vulnerability by the European Union is not clear and the scope of the concept of vulnerability, as defined by the EU Clinical Trials Register, is broad. Vulnerability may, for instance, refer to social and economic disadvantages, restricted access to health services, or conditions associated with decreased decision-making capacity regarding participation in studies (Rivera et al., 2009). It is time that the EU Clinical Trials Directive and EU Clinical Trials Regulation re-considered the concept of vulnerability, based on the three principles mentioned above: Respect for Persons, Concern for Welfare, and Justice.

## **LIMITATIONS**

Countries from regions of Asia, Africa and Latin America may not have the habit of registering clinical trials in a European database. This may, therefore, impact on the results found in the present study, because other studies undertaken in Asia, Africa and Latin America may not be taken into account in the analysis, as only studies from the European register were analyzed.

Clinical trials registration is related to limitations such as poor quality of registered trial data; many clinical trials on the registers are incomplete, inaccurate, out-of-date or registered retrospectively.

Primary Registries found in the WHO Registry Network are expected to meet specific criteria regarding their content, quality, validity, accessibility, administration, unique identification and technical capacity. Primary Registries must adhere to the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors. Data Providers are held to be responsible for any database used by one or more registries. The ICTRP accepts trial records only if it believes that these were set up and managed in a form consistent with the WHO Registry Criteria. In the South American region, only the Brazilian Clinical Trials Registry and the Peruvian Clinical Trials Registry are data providers. Therefore, the WHO trial registry cannot contain all trials held in the South

American region, which may compromise the study of the current scenario of clinical trials in this region (World Health Organization, 2017c).

At the time of writing, the ICTRP accepts data from a total of 16 national and regional registries from various countries that meet their quality criteria (World Health Organization, 2017c). There are, however, other clinical trial registries, such as those developed by the pharmaceutical industry; as a result, this study may not have captured all clinical trials registered globally. The fact remains, however, that trial registration in WHO-approved registries is broadly endorsed.

Elderly ( $\geq 65$  years) and pregnant women were variables excluded in this study. Despite elderly people and pregnant women having a vulnerable biological condition, they may not be as vulnerable to coercion or undue influence as children, who often cannot appreciate the implications of participating in research, nor adequately balance the risks and benefits posed by the research procedures (European Medicines Agency, 2012; Bracken-Roche et al., 2017).

No bias control procedure was used. The data collected were restricted to the clinical trials registered in the ICTRP in the period of 2014.

## **CONCLUSIONS**

Although inability to provide consent personally has been a factor associated with vulnerability, arbitrary criteria may have been considered in the classification of the clinical trials' populations as vulnerable. This is because "emergency situations" were not associated with vulnerability. It follows that the classification of the clinical trials' populations may be being undertaken arbitrarily, which may be related to the lack of clarity in the guidance regarding the concept and scope of vulnerability in the EU Clinical Trials Register and other related guides.

The understanding of what constitutes a vulnerable population may differ between countries, and different factors, concepts or scopes of vulnerability may have been considered by the study sponsors when they framed the participants as vulnerable. Therefore, the EU Clinical Trials Register should provide guidance regarding exactly what aspects or factors should be taken into account to frame given populations as vulnerable. Vulnerability is not applicable to all situations. However, patients may require enhanced protection of their rights if they are pediatric patients,

unable to give consent, on low incomes or in certain clinical conditions. Further studies are necessary to improve the investigation of the criteria which are taken into account for classifying populations as vulnerable in the electronic register of clinical trials.

Among the five countries with the highest percentages of clinical trials involving vulnerable populations are those of Latin America. This may be related to socioeconomic inequalities.

Clinical trials involving children are still a minority and countries need to promote public policies for the development of drugs for this population. The highest percentages of studies involving children, among the selected countries, are in Asia. While it is necessary for countries to create incentives for conducting studies in the pediatric population, it is also necessary to guarantee this population's rights and well-being, as it is considered vulnerable.

## **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

RS, MC, MRN and EL made substantial contributions to conception, design and acquisition of data. In addition to they analyzed and interpreted the data. AA and DG made substantial contributions to conception and design. All authors read and approved the final manuscript.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

The authors thank the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa) (Brazil), University of Brasília (UnB) (Brazil) and School of Medicine, Health Science Education and Research Foundation (Fepecs) (Brazil). In addition, the authors thank Carolina Pingret Cintra for the statistical analysis.

## REFERENCES

European Medicines Agency (2016). European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register. Available online at <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> (Accessed May 20, 2016).

Bracken-Roche, D., Bell, E., and Racine, E. (2017). The concept of “vulnerability” in research ethics: an in-depth analysis of policies and guidelines. *Health Res. Policy Syst.* 15, 8. doi: 10.1186/s12961-016-0164-6

Canadian Institutes of Health Research, Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, and Social Sciences and Humanities Research Council of Canada (2014). Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans. Available online at: [http://www.pre.ethics.gc.ca/pdf/eng/tcps2-2014/TCPS\\_2\\_FINAL\\_Web.pdf](http://www.pre.ethics.gc.ca/pdf/eng/tcps2-2014/TCPS_2_FINAL_Web.pdf) (Accessed Jan 6, 2015).

Canuto, O. (2012). Inequality: A Threat to Economic and Social Development? The World Bank. Available online at: <http://www.worldbank.org/en/news/speech/2012/04/19/inequality-a-threat-to-economic-and-social-development> (Accessed Nov 30, 2017).

Cheah, P. Y., and Parker, M. (2014). Consent and assent in paediatric research in low-income settings. *BMC Med. Ethics* 15:22. doi: 10.1186/1472-6939-15-22

CIOMS (2016). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO).

Diemert, D. J., Lobato, L., Styczynski, A., Zumer, M., Soares, A., and Gazzinelli, M. F. (2017). A Comparison of the Quality of Informed Consent for Clinical Trials of an Experimental Hookworm Vaccine Conducted in Developed and Developing Countries. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 11:e0005327. doi: 10.1371/journal.pntd.0005327

Drain, P. K., Robine, M., Holmes, K. K., and Bassett, I. V. (2014). Global migration of clinical trials in the era of trial registration. *Nat. Rev. Drug Dis.* 13, 166–167. doi: 10.1038/nrd4260

Dresser, R. (2009). First-in-human trial participants: not a vulnerable population, but vulnerable nonetheless. *J. Law Med. Ethics* 37, 38–50. doi: 10.1111/j.1748-720X.2009.00349.x

EU Clinical Trials Register (2014). The Glossary of Terms Used in (2010) (Accessed Jun 15, 2016).

European Medicines Agency (2012). European Medicines Agency 5-year Report to the European Commission General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. London: European Medicines Agency. 187.

Global Health and Aging (2011). National Institutes of Health and World Health Organization. NIH Publication no: 117737. Bethesda, MD.

Gross, M. L. (2005). Treating competent patients by force: the limits and lessons of Israel's Patient's Rights Act. *Law, Ethics and Medicine. J. Med. Ethics* 31, 29–34. doi: 10.1136/jme.2002.000877

Helmchen, H., Hoppu, K., Stock, G., Thiele, F., Vitiello, B., and Weimann, A. (2014). Memorandum from Exclusion to Inclusion: Improving Clinical Research in Vulnerable Populations. Berlin: Brandenburg Academy of Sciences and Humanities.

ICH (2016). International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2). Current Step 4 version.

Ilbars, H. (2013). Clinical trials in Turkey. *Turk. J. Hematol.* 30, 111–114. doi: 10.4274/Tjh.2013.0045



Ittis, A. S. (2009). Payments to normal healthy volunteers in phase 1 trials: avoiding undue influence while distributing fairly the burdens of research participation. *J. Med. Philos.* 34, 68–90. doi: 10.1093/jmp/jhn036

Jessop, N. (2012). European regulators struggle with globalisation of clinical trials: the globalisation of clinical trials is putting pressure on the European Medicines Agency. *Pharm. Technol. Eur.* 24, 1–5.

Krogstad, D. J., Diop, S., Diallo, A., Mzayek, F., Keating, J., Koita, O. A., et al. (2010). Informed consent in international research: the rationale for different approaches. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 83, 743–747. doi: 10.4269/ajtmh.2010.10-0014

Kuthning, M., and Hundt, F. (2013). Aspects of vulnerable patients and informed consent in clinical trials. *Ger. Med. Sci.* 11:Doc03. doi: 10.3205/0 00171

Mandava, A., Pace, C., Campbell, B., Emanuel, E., and Grady, C. (2012). The quality of informed consent: mapping the landscape. A review of empirical data from developing and developed countries. *J. Med. Ethics* 38, 356–365. doi: 10.1136/medethics-2011-100178

Moreno, B. A. C., and Arteaga, G. M. G. (2012). Violation of ethical principles in clinical research. Influences and possible solutions for Latin America. *BMC Med. Ethics* 13:35. doi: 10.1186/1472-6939- 13-35

National Institute of Health (2016). Age Filters, 2014. Available online at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/> (Accessed April 16, 2016).

O'Mara-Eves, A., Brunton, G., Oliver, S., Kavanagh, J., Jamal, F., and Thomas, J. (2015). The effectiveness of community engagement in public health interventions for disadvantaged groups: a meta-analysis. *BMC Pub. Health* 15:129. doi: 10.1186/s12889-015-1352-y

Petrini, C. (2011). Informed consent from cognitively impaired persons participating in research trials: comparative law observations. *Ann. Ist. Super. Sanità* 47, 353–362. doi: 10.4415/ANN\_11\_04\_06

Rekhi, G., Capps, B., Lysaght, T., and Chong, S. A. (2012). Reappraising consent: conducting ethical psychiatric research in Singapore. *J. Law Med.* 20, 152–164.

Rivera, R., Borasky, D., Rice, R., and Carayon, F. (2009). Research Ethics Training Curriculum. Academy for Educational Dev.

Sengupta, S., Lo, B., Strauss, R. P., Eron, J., and Gifford, A. L. (2010). How researchers define vulnerable populations in HIV/AIDS clinical trials. *AIDS Behav.* 14, 1313–1319. doi: 10.1007/s10461-010-9785-x

Shivayogi, P. (2013). Vulnerable population and methods for their safeguard. *Perspect. Clin. Res.* 4, 53–57. doi: 10.4103/2229-3485.106389

Stampini, M., Robles, M., Sáenz, M., Ibararán, P. and Medellín, N.. (2015). Poverty, Vulnerability and the Middle Class in Latin America. Inter-American Development Bank (IDB). Social Protection and Health Division. WORKING Paper Series N° 591.

Tamariz, L., Palacio, A., Robert, M., and Marcus, E. N. (2013). Improving the informed consent process for research subjects with low literacy: a systematic review. *J. Gen. Intern. Med.* 28, 121–126. doi: 10.1007/s11606-012-2133-2

The United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation (2017). TheWorld Health Organization, theWorld Bank Group and the United Nations Population Division. Levels and Trends in Child Mortality. Estimates Developed by the UN Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation. Report 2017. Available online at: <http://www.childmortality.org> (Accessed Dec 9, 2017).

The World Medical Association Declaration of Helsinki (2013). Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Fortaleza: World Medical Association.

Thiers, F. A., Sinskey, A. J., and Berndt, E. R. (2008). Trends in the globalization of clinical trials. *Nat. Rev. Drug Dis.* 7, 13–14. doi: 10.1038/nrd2441

United Nations (2016). Statistics Division. Composition of Macro Geographical (Continental) Regions, Geographical Sub-Regions, and Selected Economic and Other Groupings. Available online at: <https://unstats.un.org/unsd/methods/m49/m49regin.htm#>

United Nations Development Programme (2013). *Humanity Divided: Confronting Inequality in Developing Countries*. New York, NY: Bureau for Development Policy One United Nations Plaza 10017.

United Nations Educational, Scientific, and Cultural Organization (2017). Institute for Statistics and The World Bank. Literacy rate, Adult Total (% of people ages 15 and above). Available online at <https://data.worldbank.org/indicator/SE.ADT.LITR.ZS?locations=IN> (Accessed Dec 05, 2017).

Weigmann, K. (2015). The ethics of global clinical trials. In developing countries, participation in clinical trials is sometimes the only way to access medical treatment. What should be done to avoid exploitation of disadvantaged populations? *EMBO Rep.* 16, 566–570. doi: 10.15252/embr.201540398

Williams, R. J., Tse, T., DiPiazza, K., and Zarin, D. A. (2015). Terminated trials in the clinicaltrials.gov re-sults database: evaluation of availability of primary outcome data and reasons for termination. *PLoS ONE* 10:e0127242. doi: 10.1371/journal.pone.0127242

World Bank (2016). *World Development Report*. Washington DC: World Bank.

World Health Organization (2017a). International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Glossary. Available online at: <http://www.who.int/ictip/glossary/en/> (Accessed June 14, 2017).

World Health Organization (2017b). Children: Reducing Mortality. Fact Sheet. Updated October 2017. Available online at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/en/> (Accessed Dec 9, 2017).

World Health Organization (2017c). International Clinical Trial Registry Platform. The WHO Registry Network. Available online at: <http://www.who.int/ictrp/network/en/>.

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2018 Silva, Amato, Guilhem, Carvalho, Lima and Novaes. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

#### **4.4 ARTIGO 4 – ARTIGO ORIGINAL: The patient’s safety and access to experimental drugs after the termination of clinical trials: regulations and trends.**

Artigo publicado no periódico *European Journal of Clinical Pharmacology*, classificado pelo **Programa da CAPES-Qualis Medicina II como A2 em 2016.**

Versão aceita para publicação em inglês.

##### Citação

Da Silva, R.E., Amato, A.A., Sousa, T. et al. The patient’s safety and access to experimental drugs after the termination of clinical trials: regulations and trends. *Eur J Clin Pharmacol* (2018). <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2474-9>

Recebido: 9 de janeiro de 2018.

Aceito: 2 de maio de 2018.

Ricardo Eccard da Silva (1,2), Angélica Amorim Amato (2), Thiago do Rego Sousa (3), Marta Rodrigues de Carvalho (4), Maria Rita Carvalho Garbi Novaes (2,4).

1 Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa), Setor de Indústria Trecho 5, Área Especial 57, Brasília 71250-050, Brazil

2 University of Brasilia (UnB), Campus Universitário Darcy Ribeiro, Brasília 70910-900, Brazil

3 Technical University of Munich, Boltzmannstraße 3, 85748 Garching, Germany

4 Health Sciences Education and Research Foundation (FEPECS), SMHN Quadra 03, Conjunto A, Bloco 1 Edifício FEPECS, Brasília 70710-907, Brazil

## ABSTRACT

**Purpose:** Participants' rights and safety must be guaranteed not only while a clinical trial is being conducted but also when a clinical trial finishes. The criteria for post-trial access to experimental drugs, however, are unclear in various countries. The objectives of this study were (i) to ascertain if there were regulations or guidelines related to patients' access to drugs after the end of clinical trials in the countries selected in the study and (ii) to analyze trends in post-trial access in countries classified by their level of economic development. **Methods:** This study is a retrospective review. The data are from the records of clinical trials from 2014 registered in the World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) database. **Results:** Among the countries selected, provision of drugs post-trial is mandatory only in Argentina, Brazil, Chile, Finland, and Peru. The plans for post-trial access tend to be more present in low- and middle-income and upper middle-income countries, in comparison with high-income countries. Studies involving vulnerable populations are 2.53 times more likely to have plans for post-trial access than studies which do not. **Conclusions:** The guaranteeing of post-trial access remains mandatory in few countries. Considering that individuals seen as vulnerable have been included in clinical trials without plans for post-trial access, stakeholders must discuss the need to develop regulations mandating the guaranteeing of post-trial access in specified situations.

**Keywords:** Clinical trials; Drugs; Access; Ethics; Continuity of patient care.

## INTRODUCTION

The sponsors of clinical trials have chosen to conduct clinical trials in research centers in less-developed regions, such as South American and Asian countries, rather than in more developed ones such as the United States, Japan, or Europe [1]. The harmonization of the procedures established by the Good Clinical Practices among the research centers of various countries has contributed to the migration of clinical trials [2]. There are, however, other factors which influence this process of globalization. The process of developing new technologies involves studies which are expensive and time-consuming. As a result, clinical trials have migrated to less-developed regions, principally due to the lower cost of conducting the studies and the greater availability of patients. Although participation in global clinical trials benefits patients from these regions, such as through access to innovative research products for those with serious conditions, it is still necessary to guarantee their integrity, well-being and rights – as they may be socially and economically vulnerable [3, 4, 5].

Participants' rights and safety must be guaranteed not only while the clinical trial is being conducted, but also after it has ended. In this scenario, there may be patients who are benefiting from the experimental intervention, and who – in the investigator's opinion – should continue to receive the intervention [6]. In many countries, however, the rules for post-trial access have not been established; furthermore, a great many of the regulations in place are unclear in relation to the criteria for providing the products, for how long the products should be provided, at what point provision should be interrupted, and what the responsibilities are of the sponsor, investigator and host state government [6].

According to the Helsinki Declaration, access to the intervention identified as beneficial in the clinical trial must be guaranteed to all the participants, regardless of whether they were allocated to the experimental treatment or to the control group. That is to say, the patients who were allocated to the control group, at the end of the clinical trial, also have the right to have access to the experimental drug, if this were identified as best in the clinical trial [7]. Also in accordance with this Declaration, the clinical trial sponsor, investigator, and government of the host state must participate in the process of the provision to the participants of whichever intervention is identified as being most beneficial during the clinical trial. This declaration states that the responsibility to

provide products must be shared between the clinical trial sponsor and the government of the country which hosted the clinical trial [7].

Many countries have guidelines for good clinical practices, providing information on post-trial provision. These guidelines, however, constitute nothing more than recommendations, as compliance is not mandatory [8]. For some patients, the lack of guaranteed post-trial access could have severe consequences – such as, for example, patients with HIV, who can develop resistance to the treatments used in the clinical trial, if access to the same is not guaranteed after the end of the clinical trial [9]. In the context of low- and middle-income countries (LMIC), where a proportion of the population is considered vulnerable and does not have access to healthcare or drugs through the public health system, the lack of post-trial access is concerning, as the treatment provided during the clinical trial may be discontinued permanently [10]. Conducting clinical trials in regions with limited resources, inequalities in health care and vulnerable populations may be characterized as exploitation if – for instance – post-trial access is not guaranteed to the patients who need treatment and who lack access to alternative treatments which may be expensive or unavailable in the country in question [11].

Considering the risks to which clinical trials participants are exposed, and the possibility of harm resulting from discontinuation of the treatment – along with the possibility of benefits to the patients based on the clinical trials' results – importance must be given to post-trial access, although it could be mandatory to provide access to treatment only in cases which meet specific criteria, such as patients who do not have access to alternative treatments for the drug identified as beneficial in the clinical trial [8]. As yet, however, there is no consensus in relation to mandating guaranteed post-trial access [8].

Considering these aspects, the study of i) guidelines and rules about post-trial access in countries actively participating in international clinical trials, and ii) trends for post-trial access in regions with low incomes and limited resources could contribute to a better understanding of this topic. The present study aimed to ascertain whether the regulations or guidelines of countries situated in the Americas, Asia or Europe address the obligatoriness of provision of drugs to patients after the end of clinical trials; and to analyze trends for access to treatments following the termination of clinical trials in countries classified by their level of economic development.



## **METHODS**

### **Design**

The study reported here was a retrospective database review. The data were obtained from the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) database. The period considered was 01/01/2014 to 12/31/2014. Data collection took place between 03/01/2014 and 06/31/2015.

Information was collected from the EU Clinical Trials Register (EUCTR), which has been a primary registry in the World Health Organization (WHO) Registry Network since September 2011, and contains information on interventional clinical trials on medicines conducted in the European Union or European Economic Area. This database was selected because it includes information on post-trial access: “F. 5 - Plans for treatment or care after the subject has ended the participation in the trial” [12]. In the present study, this information was considered as “plans for post-trial access”.

### **Selection criteria**

### **Inclusion criteria**

The study included clinical trials registered in a primary registry (EUCTR) that involved drug interventions in countries with highest average annual growth rates in number of clinical trials or highest trial densities or greatest trial capabilities.

Clinical trials were selected from countries with (i) highest trial densities during 2005 and 2012, based on the trial density (annual number of registered clinical trials divided by country population in 2010) [5], (ii) highest average growth rate in clinical trials [5] and (iii) greatest trial capabilities (calculated as the mean number of clinical sites in each trial, contributed in large-scale trials in each country) [13]. This strategy led to the inclusion of clinical trials from Denmark, Estonia, Netherlands, Israel and Finland (criteria i), China, India, Brazil, Egypt, South Africa, Turkey, Ukraine, Colombia,

Singapore, Russia, Thailand and Malaysia (criteria ii) and Argentina, Mexico, Chile and Peru (criteria iii).

### **Exclusion criteria**

Observational studies, devices and medical procedures studies (Figure 1).

### **Data Collection**

The following information was collected from the EUCTR database: Vulnerable populations; patients incapable of giving consent personally; emergency situations; health condition, as classified by the International Classification of Diseases; age group; clinical trial sponsor; development phase and post-trial access. For information on vulnerable populations, patients incapable of providing consent personally, emergency situations and post-trial access, the binary system of “yes” or “no” was used. The information on clinical condition, patient’s inability to provide consent, emergency situations and clinical trials involving pediatric population and adolescents was chosen for evaluation in the study, based on vulnerable groups identified in international research ethics guidelines and policies [14].

All the steps involved in compiling the list of clinical trials included, along with their characteristics, are described below.

In searching for studies on the platform, it is necessary to follow the steps (Fig 1).

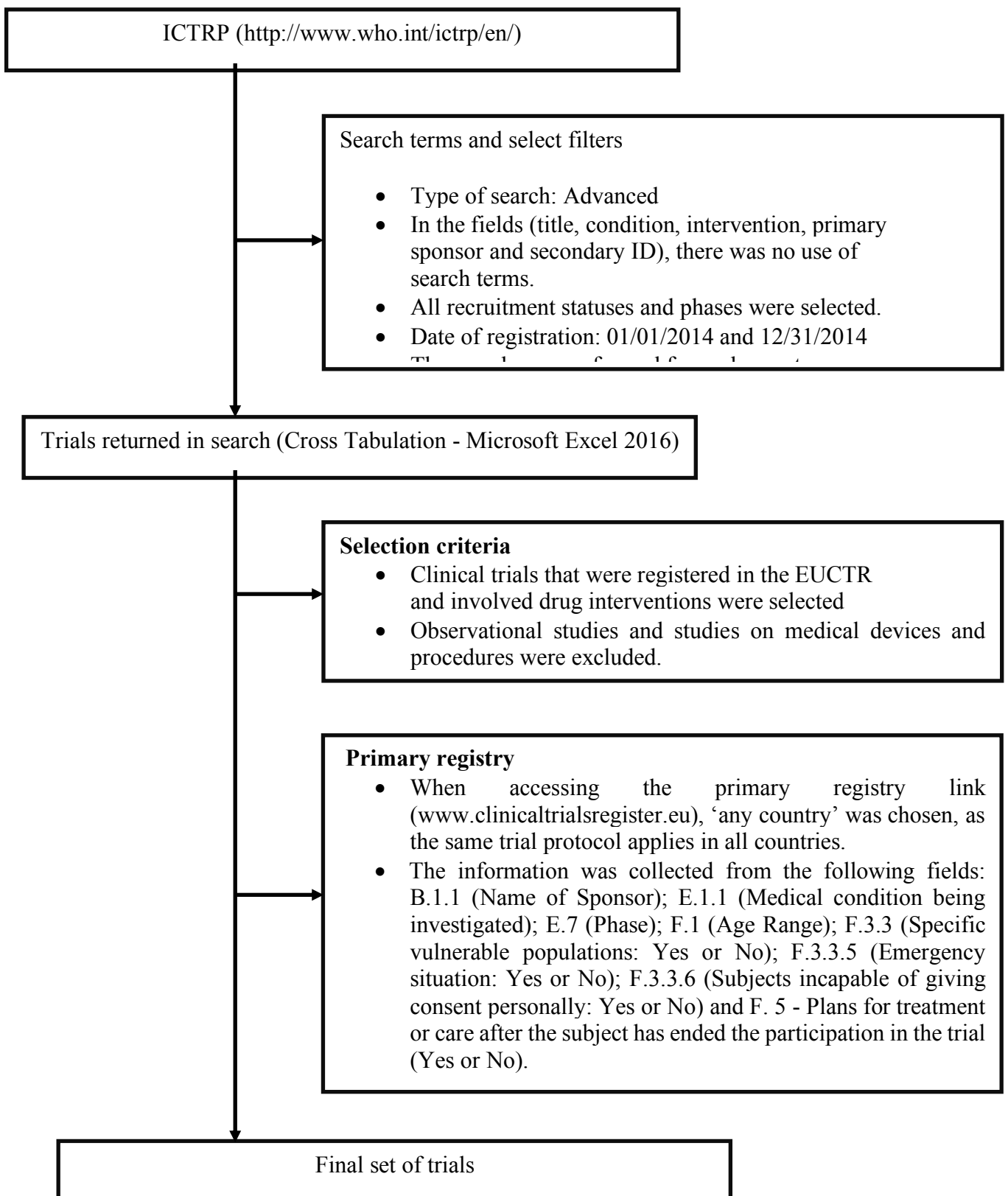


Figure 1 - Steps of search process in ICTRP. Adapted figure [15].

No bias control procedure was used.

Quantitative variables: A pivot table (dynamic table in Microsoft Excel 2016) was created, based on a dynamic data source to match the data of the variables. As the vast majority of these are international multicenter clinical trials, that is, trials which took place in multiple countries at the same time, there were a number of repeated trials among the countries involved. When the clinical trials were grouped according to the countries' level of economic development, the repeated clinical trials were excluded. To evaluate vulnerability, information was considered as a comparison of being vulnerable (yes) in relation to not being vulnerable (no). For each variable, the frequency of response between being vulnerable or not was verified. Later, the association between each variable and vulnerability was analyzed.

### **Data analysis**

The clinical trial population's age was classified according to the National Institute of Health. Age filters include: 80 and over: 80+ years; Aged: 65+ years; Middle Aged: 45-64 years; Adult: 19-44 years; Adolescent: 13-18 years; Child: 6-12 years; Preschool Child: 2-5 years; Infant: 1-23 months; Newborn: birth-1 month [16]. The pediatric population was considered as: studies that involved newborns and/or infants and/or preschool children and/or children.

Countries were classified according to economic development category as "High-Income (HI)", "Upper Middle-Income (UMI)", "Lower- and Middle-Income (LMI)", or "Low-Income (LIC)" based on their categorization by the World Bank [17]. The World Bank classifies countries into four income groups. Economies were divided according to 2016 Gross National Income (GNI) per capita using the following ranges of income: (i) low income countries had GNI per capita of US\$1,025 or less, (ii) LMI countries had GNI per capita between US\$1,026 and US\$4,035, (iii) UMI had GNI per capita between US\$4,036 and US\$12,475 and (iv) HI countries had GNI per capita above US\$12,476.

Countries were classified according to geographical regions (continental), based on their categorization by the United Nations [18].

The clinical trial sponsor was classified according to the information on the organization's website. The primary sponsor is defined in the WHO ICTRP as the “organization which takes responsibility for the initiation, management, and/or financing of a clinical trial” [19].

Clinical condition was classified as incurable or not by a medical professional.

Statistical tests were used to analyze trends and associations between the main variable “Plans for post-trial access” and selected variables: income, unable to give consent personally, pediatric population, adolescents, emergency situation, sponsorship by pharmaceutical company, existence of legislation in the country and incurable clinical condition. The Kruskal-Wallis test [20] was used to analyze these trends and associations with different levels of economic development.

Strategy to study the problem: The first step was to organize the data set. The response variable was termed “Plans for post-trial access” and the decision was made to work with its original value, i.e., “Yes”, “No” or “Not stated” instead of working with its percentage of occurrence.

The second step was to perform a descriptive analysis followed by a statistical test of dependency. We used rank-based non-parametric statistical tests, such as the Kruskal-Wallis test.

The third step is to quantify the measure of association between each of the influencing variables and the “Plans for post-trial access” variable. This was done by computing the odds-ratio measure.

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Health Sciences College - University of Brasília (Brazil).

## **RESULTS**

The research in the ICTRP returned 15,278 studies. After this, only studies from EUCTR were selected (n=1,671). Twenty-five studies were excluded because they did not have information on emergency situations, the plans for post-trial access, the patient’s inability to provide consent, or sponsor. A further twenty-two studies were excluded because they were duplicated, that is, the same studies were registered in the same country. After eliminating these studies, the database had 1,624 studies.

The total number of clinical trials by country: Netherland (262), Denmark (164), Russia (146), Israel (94), Argentina (92), Ukraine (92), Mexico (91), South Africa (83), Finland (75), Brazil (75), Turkey (61), Chile (58), Colombia (49), Thailand (45), Peru (45), Singapore (44), Estonia (43), China (40), Malaysia (30), India (27) and Egypt (8).

In high-income countries (HIC), 54% of the clinical trials lacked plans for post-trial access. In the LMIC and upper middle-income countries (UMIC), 38% and 38% of trials respectively lacked plans for post-trial access.

In the HIC, 55% of clinical trials lacking plans for post-trial access involved vulnerable populations. In LMIC and UMIC, 71% and 76% of clinical trials without plans for post-trial access respectively involved vulnerable populations.

In HIC, 20% of the clinical trials lacking plans for post-trial access involved the investigation of cancer. In LMIC and UMIC, on the other hand, 24% and 25% of these clinical trials involved cancer, respectively. Breast cancer and lung cancer are among the most studied in clinical trials lacking plans for post-trial access (Fig 2).

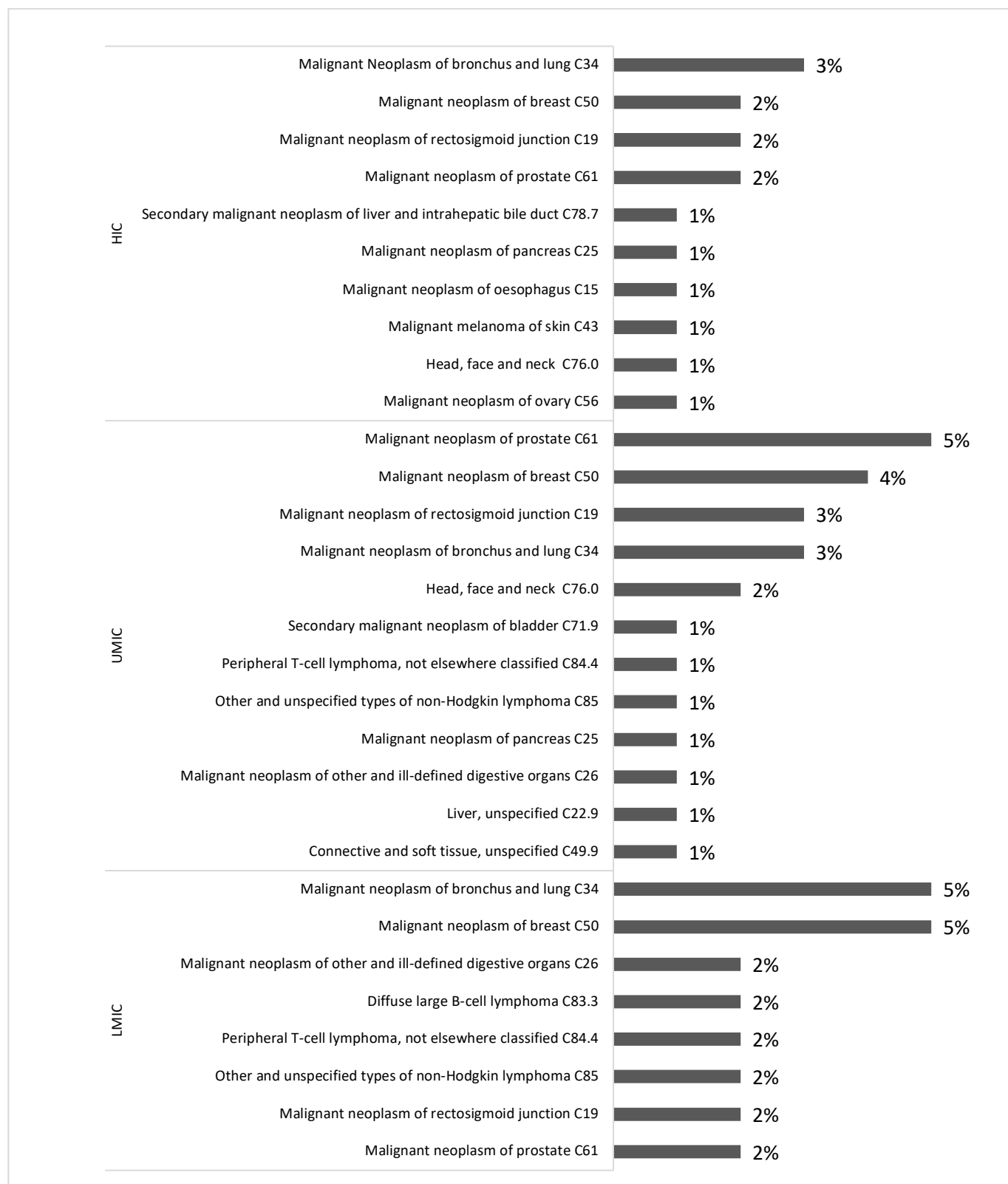


Figure 2 - Proportion of cancer clinical trials that have no plans for post-trial access by clinical condition classified by ICD-10 - The EU Clinical Trials Register (2014).

A total of 7 clinical trials included patients with HIV. Approximately 43% (3 clinical trials) did not have plans for post-trial access. In relation to the level of economic development, 3 trials were conducted in HIC – only 1 of which had plans for post-trial access. Furthermore, 3 trials were conducted in UMIC, of which 2 trials had plans for post-trial access. In LMIC, there was only one clinical trial undertaken with this population. This trial included plans to provide post-trial access.

A total of 74% of clinical trials lacking plans for post-trial access were sponsored by industry. Other types of sources of financing have also sponsored trials where there were no plans for post-trial access: Universities/ University Hospitals (15%), research center (5%), sponsor investigator (2%) or hospitals (1%), research group (1%) and not stated (2%).

In relation to the inclusion of pediatric populations (0 to 12 years old) and the elderly (between 66 and 80 years old and over 80 years old), in clinical trials lacking plans for post-trial access, the results by level of economic development are, respectively: HIC (9% and 67%), UMIC (21% and 81%) and LMIC (12% and 88%).

### **Regulations and guidelines on post-trial access**

Argentina, Brazil, Chile, Finland and Peru are the only countries, among those selected, where the provision of products after the clinical trials is mandatory. Among these, only Argentina and Chile have a Law that regulates the issue (Table 1). Brazil, Chile and Peru are the only countries where the issue of who shall guarantee the provision is made clear. In the case of Brazil and Peru, the clinical trial sponsor is responsible. In Chile, the institution that obtained authorization to conduct the clinical trial in the country, or the holder of the product registration, are responsible for providing the treatment. In relation to the period of provision, in Brazil, it must be for an unspecified period, or while the patient is benefiting from the treatment. In Chile, provision must take place while the patient is receiving clinical benefits. In Peru, on the other hand, provision must take place until the treatment becomes commercially available and the criteria for the provision of the treatment is the absence of an adequate alternative treatment for the patient. In the other countries (Argentina, Brazil, Chile and Finland) provision must take place in any situation (Table 1).



Table 1 - Regulations and Guidelines on post-trial access.

<b>Country</b>	<b>Regulations and Guidelines</b>	<b>Content</b>
Argentina	Law No. 26,994/2014, Civil and Commercial Code.	Article 58: “j) to ensure research participants the availability and accessibility to treatments that research has shown beneficial”.
	Disposition No. 6677/2010 and Resolution No. 1480/11 – Ministry of Health	The research ethics committee which approved the clinical trial specifies the period of provision of treatment. Moreover, this provision must be conceded to the patient until access is guaranteed through other means.
Brazil	Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa). Resolution No. 38/2013.	“Art. 15 – The provision of treatment after the trial is concluded will be available free of cost to research subjects, for as long as it is beneficial, according to medical criteria”.
	National Health Council. Resolution No. 466/2012.	“III.3 – Biomedical research studies of experimental methods involving human subjects, (...) should (...): d) Ensure all participants at the conclusion of the study free access by the sponsor, and for an indeterminate period, to the best prophylactic, diagnostic and therapeutic methods the efficacy of which have been demonstrated”.
Chile	Law No. 20,850/2015.	Article 17: (...) “clinical trial subjects will have the right to continue receiving free of cost the treatment administered from the holder of the "special provisional authorization for research purpose" or, where appropriate, from the holder of the registration, even when the trial is concluded and while the therapeutic utility remains”.
Finland	Finnish Medicines Agency Administrative Regulation Clinical trials on Medicinal Products No. 2/2012.	The trial protocol or the documents appended to the notification must include the following information: “The arrangements for the treatment of patients after the trial (such as gradual discontinuation of the investigational

	European Guideline for Ethics Committee Members (2010)	medicinal product, possible replacement by other medication, etc.)".  It recommends that discussions should be held on how the treatments can be made available locally after the clinical trial ends.
India	Guideline for Biomedical Research (2006).	It recommends that clinical trials must be conducted in accordance with the Helsinki Declaration, and that post-trial access must be taken into account in the planning of the clinical trial.
Israel	Guideline for conducting clinical trials (2006).	It recommends that the patient should continue to receive the treatment after the closure of the clinical trial, if – in the opinion of the clinical trial's investigator – the patient's well-being depends on this, and if there is no alternative treatment available. Provision must not exceed three years, unless one of the following situations should occur: the treatment is approved for commercialization, the product's development is discontinued, the use of the product for a prolonged period could compromise the patient's health, or when the product is not a drug, but, rather, a cosmetic, food, dietary supplement or herbal product.
Peru	National Institute of Health. Supreme Decree No. 017/2006.	"It's the sponsor's responsibility to ensure the access of research subjects, after completion of the study, to preventive, diagnostic and therapeutic procedures that have been beneficial in the study in case there is no other suitable treatment alternative for the patient until the product under investigation commercially available".
Singapore	Operational guide for institutional review committees (2007).	It recommends that plans must be established to make the product investigated available to the patients after the end of the clinical trial.

South Africa	Guideline to Good Practices (2006).	Clinical	It recommends that at the end of the clinical trial, access to the best treatment identified by the clinical trial must be guaranteed to the patients.
Turkey	Guideline to Good Practices (2015).	Clinical	It recommends that appropriate treatment and monitoring of the participants must be ensured should the clinical trial be ended early or suspended for any reason.

---

### **Trends in post-trial access**

Using a significance level of 1% the null hypothesis is rejected for the association between the variable of interest “Plans for post-trial access” and the influence variables: income, vulnerable population, sponsorship by pharmaceutical company and incurable clinical condition. There is evidence that a country’s income influences the decision to undertake a post-clinical trial there ( $p < 0.05$ ).

Descriptive analysis and the Kruskal-Wallis test showed there to be no association between the variable of “Plans for post-trial access” and the variables of “inability to give consent personally”, “pediatric population”, “adolescents”, “emergency situation” and “existence of legislation in the country” ( $p > 0.1$ ).

At a confidence interval of 5%, it can be concluded that plans for post-trial access are 1.73 times more likely to be found in UMIC than in HIC. Furthermore, plans for post-trial access are 1.50 times more likely to exist in LMIC than in HIC.

At a confidence interval of 5%, clinical trials on vulnerable populations are 2.53 times more likely to have plans for post-trial access than clinical trials on non-vulnerable populations. Clinical trials sponsored by pharmaceutical companies are 2.19 times more likely to have plans for post-trial access than clinical trials not sponsored by pharmaceutical companies. Clinical trials involving incurable clinical conditions are 1.41 times more likely to have plans for post-trial access than clinical trials that did not.

## DISCUSSION

According to the results, a large majority of the countries selected in the present study do not have regulations on post-trial access. There was a trend for post-trial access to be present in clinical trials undertaken in LMIC and UMIC, in comparison with those with HIC. Furthermore, there was a trend for post-trial access plans in clinical trials involving vulnerable populations and incurable conditions. Clinical trials which lacked plans for post-trial access and which involved vulnerable populations were more heavily concentrated in LMIC and UMIC. Most clinical trials lacking post-trial access plans were sponsored by industry. Other types of sources of financing were also involved, such as universities, sponsor-investigator, hospitals, and research groups. Clinical trials without post-trial access plans and involving pediatric populations were concentrated more in UMIC. Most clinical trials lacking plans for post-trial access included elderly individuals.

The present study's results showed that some countries have guidelines on post-trial access, but that the majority of these are not clear in relation to the criteria on provision, the responsibilities of the different parties involved, and the duration of provision. Post-trial access is a controversial topic in the literature. The legislation and guidelines are inconsistent and ambiguous, and fail to provide clear information on the situations in which access must be guaranteed, for how long, and who is responsible for the provision [21].

Israel's guide for conducting clinical trials has the most information on the criteria for provision – and for how long this provision is to be maintained. This guideline recommends that the patient should continue to receive the treatment after the closure of the clinical trial, if – in the opinion of the clinical trial's investigator – the patient's well-being depends on this, and if there is no alternative treatment available. It does not, however, state who is responsible for the provision. Even international guidelines, such as the CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) (2016) do not provide clear guidance on the criteria for provision of treatments after the end of clinical trials. This guide states that the clinical trial's sponsor, and the investigator, must make plans for guaranteeing continued access to those interventions shown to be beneficial. The provision may be ceased when the treatment

becomes available through the local health system or after a period of time agreed previously between the researchers, sponsors and community [22]

At present, the guaranteeing of post-trial access is mandated only in Argentina and Brazil, both of which have regulations on this topic [23]. However, the present study's results showed that, besides Argentina and Brazil, other countries – which were included in this study – have regulations and mandate post-trial access: Chile, Finland and Peru. The majority of countries where post-trial access is mandatory, therefore, are in the South American region.

In Europe, besides Finland, only the United Kingdom and Portugal have regulations on post-trial access. In the United Kingdom, however, it is not mandatory to provide post-trial access – it is simply the case that the sponsor must provide a rationale for their actions to the research ethics committee and to the participant. This sponsor decides whether or not provision of the treatment will continue in the post-trial scenario [24]. In Portugal, Law 46/2004 obliges the sponsors of clinical trials to provide the treatment free of charge until this is on the market. The treatment must be provided to the patients who do not have other therapeutic options and according to the opinion of the investigator [25].

Provision of treatment while the patient is receiving benefits from it, regardless of whether the product has been registered or incorporated in the local health system, is mandatory in the South American countries (Argentina, Brazil and Chile), according to our results. The United States of America lacks any regulations on post-trial access, and the sponsor has total power over the decision to provide the treatment or not after the clinical trial has ended [26].

None of the guidelines or regulations of the countries selected in the present study has clear criteria for post-trial access, and they differ regarding the period of provision. The regulations and guidelines do not provide information regarding the situations in which post-trial access is to be guaranteed – for example, chronic and severe clinical conditions, or conditions where there are no alternative treatments.

According to Harvard University's guideline on post-trial responsibilities, post-trial access should not be mandatory in all situations, but only in cases which meet specified criteria, which should be clear and consistent with the principles of bioethics. Considering the principles of bioethics, such as justice and nonmaleficence, the criteria for post-trial access could be: i) serious conditions, or conditions with risk to life, ii)

when the discontinuation of the treatment could negatively affect the patient, iii) when there is no therapeutic alternative available for the patient, and iv) when there is sufficient information for an evaluation of the risk/benefit [27].

The results of our study showed that industries are more likely than other institutions to sponsor clinical trials that have no plans for post-trial access. However, the results of one already-published systematic review have revealed that of each 10 clinical trials offering continuation of treatment with drugs after the end of the clinical trial, 8 were sponsored by industry [28]. Pharmaceutical companies have a responsibility to provide treatment after the termination of the clinical trial [23]. The present study's results also showed that there are other sources of financing involved in clinical trials that lack plans for post-trial access. In Brazil, although the provision of drugs and treatment by the clinical trial sponsor is mandatory, different sources of financing may be involved in the clinical trial, such as, universities, independent research centers, sponsor-investigators and the government - as shown in the results of the present study. These types of sponsors may not have sufficient resources for continued provision of benefits in the post-trial period [23].

The present study identified clinical trials on cancer which lacked plans for post-trials access. There was, furthermore, a trend for incurable clinical conditions to be investigated in clinical trials that lack plans for post-trial access. Lung cancer and breast cancer are among those studied the most in clinical trials that do not have plans for post-trial access, regardless of the countries' incomes. These results are consistent with already-published studies showing that breast and lung cancer are among the types of cancer which kill most in HIC – and also in LMIC. Other types of cancer, however, such as of the stomach and liver, which are major causes of death in LMIC, have been prioritized little in clinical trials [29]. The patients who participate in these studies have serious clinical conditions and interrupting their treatment can cause them serious harm. Also, in relation to studies on cancer, there is the question of the high costs of oncological drugs, which could reduce access to the treatments in countries with lower levels of economic development [30].

According to the present study's results, 7 clinical trials included patients with HIV. Approximately 43% of these (3 clinical trials) lacked plans for post-trial access. One already-published study showed that in 18 clinical trials involving patients with HIV, all included plans for post-trial access. The majority of these clinical trials were

undertaken in clinical centers in developing countries. Over 70% of these trials identified mechanisms through which post-trial access could be obtained. Nevertheless, access in the long-term was not guaranteed [31].

The pediatric population is made even more vulnerable by children's difficulty in assessing risks and benefits, and in making decisions on whether to participate in a clinical trial [32]. As children tend to have less ability to think critically, children evaluating whether or not to participate in a clinical trial lacking post-trial access might fail to recognize the possible consequences and risks caused by the interruption of the treatment when the trial ends. Those legally responsible for these participants must participate in the process of obtaining informed consent [33].

According to the present study's results, the pediatric population was included in clinical trials where there were no plans for post-trial access. One study already published in the literature showed that of 18 clinical trials, 5 involved children and adults, and 4 involved only children. All these clinical trials involving children had plans for post-trial access [31]. The LMIC and UMIC are among those with the highest percentages of clinical trials lacking post-trial access plans and that involved pediatric populations, according to the results of the present study. The seriousness of the clinical conditions related to levels of poverty, malnutrition, diarrheas and severe co-morbidities - and the high rate of mortality among children in countries with fewer resources - may be factors related to the greater inclusion of pediatric populations in the clinical trials undertaken in these regions [34, 35, 36].

One study already published in the literature, investigating clinical trials registered with the ICTRP in 2005 – 2013, showed that clinical trials involving children have been concentrated more in HIC. Furthermore, although 98% of the global burden of disease among children is concentrated in LMIC, only 22% of the clinical trials involving children were conducted in these countries. Children are involved in 34% of the global burden of disease; however, children participated in only 15% of these clinical trials. That is, this population continues to be under-represented in clinical trials [37].

The patients considered vulnerable, that is, who are unable to protect their own interests [38] and who are from countries where access to healthcare is limited, may face more barriers to accessing post-trial access, should this access not be guaranteed by the clinical trial's sponsor [39]. The present study's results showed that vulnerable

participants were included in clinical trials where there was no post-trial access. However, there is no information available on the types of vulnerabilities related to these participants.

Most clinical trials without plans for post-trial access included elderly participants, according to the study's results. This population may be considered vulnerable in participation in clinical trials: for example, some have degenerative illnesses which reduce their decision-making capacity [38]. Although the present study's results show that the elderly population is represented well in clinical trials, the data from the literature indicates that the elderly population is as yet underrepresented in clinical trials, mainly due to cognitive conditions that hinder understanding of informed consent, and aspects such as the use of various drugs described in the clinical trials' exclusion criteria [40, 41].

The present study's results showed that there was a trend for clinical trials with post-trial access plans in LMIC and UMIC, in comparison with those with HIC. However, the results also showed that in LMIC and UMIC there were higher percentages of clinical trials both involving vulnerable populations and lacking post-trial access plans. Although a large majority of clinical trials in the countries had post-trial access plans, it is not known whether the access really was guaranteed, by whom, and for how long. One study published showed that in only 1.3% of clinical trials undertaken in one three-year period, investigating diseases such as malaria, tuberculosis and AIDS, was post-trial access planned [39]. Another already-published study showed that of 312 clinical trials, only 1% mentioned post-trial access [42]. These data from the literature stand in contrast to the results from the present study, which showed that a large majority of the clinical trials conducted in the countries selected had plans for post-trial access.

Moreover, many patients accept to participate in the studies even though they are aware that, in the post-trial scenario, access to the experimental drug will not be guaranteed. These questions may be related to the lack of clarity found in the guidelines and legislation on the responsibility to continue to provide treatment when the clinical trial has ended. Most countries lack clear rules on post-trial access – and the result of this is that the studies' sponsors (in the most part, pharmaceutical companies) establish their own criteria regarding provision of treatments [23]. It follows that local governments, regulatory authorities, sponsors of clinical trials and patients



must discuss the need to elaborate regulations which mandate the guaranteeing of post-trial access in specified situations – and which take into account the local scenario in each region. These situations of obligatoriness of provision could be aligned with the criteria established by Harvard University's guideline on post-trial responsibilities.

## **LIMITATIONS**

The limitations are related to the data which are lacking or incomplete in the databases. As the ICTRP receives data from clinical trials run by providers which meet specified requirements [43], it may fail to consider specified registers which do not meet these requirements. Consequently, there may be clinical trials which were not considered in this study. A further issue is that this study was restricted to clinical trials registered in a period of only one year.

## **CONCLUSIONS**

The guaranteeing of post-trial access remains mandatory in few countries, most of which are located in South America. The guidelines and regulations on the topic are not clear in relation to the duration of provision of treatment, the criteria for the provision, or those responsible for guaranteeing the access. The lack of clear criteria in rules and guidelines regarding continued access after the clinical trial may result in the creation of rules by the clinical trials sponsors themselves, based in their own interests. Although plans for post-trial access tend to be more present in LMIC and UMIC, in comparison with HIC, individuals considered vulnerable – that is, who experience difficulty in protecting their own interests – have been included in clinical trials where there were no plans for post-trial access. Therefore, stakeholders involved in clinical trials must discuss the need to elaborate regulations which mandate the guaranteeing of post-trial access in certain situations.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

RES, MRC and MRCGN made substantial contributions to study conception and design, and to the acquisition, analysis and interpretation of data. TRS made substantial contributions to analysis and interpretation of data. AAA made substantial contributions to conception and design. All authors read and approved the final manuscript.

## REFERENCES

1. Atal I, Trinquart L, Porcher R, Ravaud P (2015) Differential Globalization of Industry- and Non- Industry–Sponsored Clinical Trials. PLoS ONE 10 (12): e0145122.
2. Richter TA (2014) Clinical Research: A Globalized Network. PLoS ONE 9(12): e115063.
3. Li R, Barnes M, Aldinger CE, Bierer BE (2015) Global clinical trials: Ethics, harmonization and commitments to transparency. Harvard Public Health Review 5:1-7.
4. Hanauer SB (2009) Outsourcing clinical trials. Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol 6:191.
5. Drain PK, Robine M, Holmes KK, Bassett IV (2014) Global migration of clinical trials in the era of trial registration. Nat Rev Drug Discov 13(3):166-167.
6. Wang DWL, Ferraz OLM (2012) Pharmaceutical companies vs. The State: Who is responsible for post-trial provision of drugs in Brazil? Pharmaceutical Firms and the Right to Health. J Law Med Ethics 40(2):188-196.
7. World Medical Association (2013) WMA Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. Available at:

- <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>. Accessed October 30, 2016.
8. Zong ZY (2008) Should post-trial provision of beneficial experimental interventions be mandatory in developing countries? *J Med Ethics* 34(3):188-192.
  9. Millum J (2011) Post-trial Access to Antiretrovirals: Who Owes What to Whom? *Bioethics* 25(3):145-154.
  10. Grover S, Xu M, Jhingran A, Mahantshetty U, Chuang L, Small W J et al (2017) Clinical trials in low and middle-income countries — Successes and challenges. *Gynecol Oncol Rep* 19:5-9.
  11. Lang T, Siribaddana S (2012) Clinical Trials Have Gone Global: Is This a Good Thing? *PLoS Med* 9(6): e1001228.
  12. European Medicines Agency - EMA. EU Clinical Trials Register. Available at <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>. (Accessed 20 May 2016).
  13. Thiers FA, Sinsky AJ, Berndt ER (2008) Trends in the globalization of clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* 7:13-14.
  14. Bracken-Roche D, Bell E, Racine E (2017) The concept of 'vulnerability' in research ethics: an in-depth analysis of policies and guidelines. *Health Res Policy Syst.* 15(1):8.
  15. Williams RJ, Tse T, DiPiazza K, Zarin DA (2015) Terminated Trials in the ClinicalTrials.gov Results Database: Evaluation of Availability of Primary Outcome Data and Reasons for Termination. *PLoS ONE* 10(5):e0127242.
  16. National Institute of Health (NIH). Age filters, 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/> (Accessed 16 April 2016).

17. World Bank. World Development Report, 2016. Washington DC: World Bank; 2016.
18. United Nations Statistics Division. Composition of macro geographical (continental) regions, geographical sub-regions, and selected economic and other groupings. Revised 26 September 2016. Available at: <https://unstats.un.org/unsd/methods/m49/m49regin.htm#>
19. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Glossary. Available at: <http://www.who.int/ict rp/glossary/en/>. Accessed 14 June 2017.
20. Lehmann EL (2008) Nonparametrics: Statistical Methods Based on Ranks. Springer Verlag, Berlin.
21. Sofaer N, Strech D (2011) Reasons Why Post-Trial Access to Trial Drugs Should, or Need not be Ensured to Research Participants: A Systematic Review. Public Health Ethics 4(2):160-184.
22. Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for health-related research involving humans (2016).
23. The Centre for Research on Multinational Corporations (SOMO). Post-Trial Access to Treatment. Corporate best practices. Pharmaceutical sector. SOMO paper. February 2015.
24. NHS Health Research Authority. Care After Research: A Framework for NHS RECS (2013).
25. Lei n.º 46/2004. Portugal. Aprova o regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano. Available at: [http://www.fcsaude.ubi.pt/comissaotica/docs/Lei\\_2004\\_46.pdf](http://www.fcsaude.ubi.pt/comissaotica/docs/Lei_2004_46.pdf).

26. Richard Klein, "Post-Trial Responsibilities". Post-Trial Responsibilities: Ethics and Implementation, Harvard Law School, Cambridge, MA (2014). Available at: <[http://mrctcenter.org/wp-content/uploads/2015/11/2014-09-18\\_harvard\\_mrct\\_pta\\_conf\\_slides\\_for\\_session\\_2.pdf](http://mrctcenter.org/wp-content/uploads/2015/11/2014-09-18_harvard_mrct_pta_conf_slides_for_session_2.pdf)>.
27. Post-Trial Responsibilities Framework. Continued Access to Investigational Medicines. Multi-Regional Clinical Trials Center. Brigham and Women's Hospital and Harvard. 2017, (Version 1.1).
28. Ciaranello AL, Walensky RP, Sax PE, Chang Y, Freedberg KA, Weissman JS (2009) Access to Medications and Medical Care After Participation in HIV Clinical Trials: A Systematic Review of Trial Protocols and Informed Consent Documents. *HIV Clin Trials* 10(1):13–24.
29. World Health Organization (2014). Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva, Switzerland, 298 p.
30. Mano MS, Rosa DD, Dal Lago L (2006) Multinational clinical trials in oncology and post-trial benefits for host countries: where do we stand? *Eur J Cancer* 42(16):2675-2677.
31. Shah S, Elmer S, Grady C (2009) Planning for Posttrial Access to Antiretroviral Treatment for Research Participants in Developing Countries. *Am J Public Health* 99(9):1556-1562.
32. Caldwell PH, Murphy SB, Butow PN, Craig JC (2004) Clinical trials in children. *Lancet* 364(9436):803-811.
33. Joseph PD, Caldwell PHY, Tong A, Hanson CS, Craig JC (2016) Stakeholder Views of Clinical Trials in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. *Pediatrics* 137(2):e20152800

34. The United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation (2017). The World Health Organization, the World Bank Group and the United Nations Population Division. Levels and Trends in Child Mortality. Estimates Developed by the UN Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation. Report 2017. Available online at: <http://www.childmortality.org> (Accessed Dec 9, 2017).
35. Hossain M, Chisti MJ, Hossain MI, Mahfuz M, Islam MM, Ahmed T (2017) Efficacy of World Health Organization guideline in facility-based reduction of mortality in severely malnourished children from low and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *J Paediatr Child Health* 53:474–479.
36. Rahman AE, Moinuddin MD, Molla M, Worku A, Hurt L, Kirkwood B (2014) Childhood diarrhoeal deaths in seven low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ* 92:664–671.
37. Joseph PD, Caldwell PHY, Barnes EH, Craig JC (2017) Disease burden-research match? Registered trials in child health from low- and middle-income and high-income countries. *J Paediatr Child Health* 53(7):667-674
38. Canadian Institutes of Health Research, Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, and Social Sciences and Humanities Research Council of Canada. Tri-Council Policy Statement: ethical conduct for research involving humans, December 2014. [http://www.pre.ethics.gc.ca/pdf/eng/tcps2-2014/TCPS\\_2\\_FINAL\\_Web.pdf](http://www.pre.ethics.gc.ca/pdf/eng/tcps2-2014/TCPS_2_FINAL_Web.pdf). Accessed 21 February 2018.
39. Dal-Ré R, Ndebele P, Higgs E, Sewankambo N, Wendler D (2014) Protections for clinical trials in low and middle income countries need strengthening not weakening. *BMJ* 349:g4254.
40. Briggs R, Robinson S, O'Neill D (2012) Ageism and clinical research. *Ir Med J* 105(9):311-312.

41. Herrera AP, Snipes SA, King DW, Torres-Vigil I, Goldberg DS, Weinberg AD (2010) Disparate Inclusion of Older Adults in Clinical Trials: Priorities and Opportunities for Policy and Practice Change. *Am J Public Health* 100(Suppl 1): S105-S112.
42. Cohen ER, O'Neill JM, Joffres M, Upshur RE, Mills E (2009) Reporting of informed consent, standard of care and post-trial obligations in global randomized intervention trials: a systematic survey of registered trials. *Dev World Bioeth* 9(2):74-80.
43. World Health Organization. International Clinical Trial Registry Platform. The WHO Registry Network. Available at: <http://www.who.int/ictrp/network/en/>. Accessed January 2017.

**4.5 ARTIGO 5 – ARTIGO ORIGINAL: Research priorities and resource allocation in the investigation of new drugs for cancer in least developed countries.**

Artigo publicado no periódico Journal of Oncology, classificado pelo **Programa da CAPES-Qualis Medicina II como A2 em 2016.**

Versão aceita para publicação em inglês.

O artigo ainda não foi tornado público em versão impressa.

Research priorities and resource allocation in the investigation of new drugs for cancer in least developed countries

Recebido: 01 de fevereiro de 2018.

Aceito: 27 de maio de 2018.

Ricardo Eccard da Silva<sup>1,2</sup>, Angélica Amorim Amato<sup>2</sup>, Débora Dornelas Belchior Costa Andrade<sup>3</sup>; Alessandra Vanessa Leite e Silva<sup>4</sup>, Marta Rodrigues de Carvalho<sup>5</sup>, Maria Rita Carvalho Garbi Novaes<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA)

<sup>2</sup>Faculty of Health Sciences

University of Brasilia – UnB

Address: Campus Universitário Darcy Ribeiro, 70910-900, Brasília, Brazil.

<sup>3</sup>Secretary of Health, Government of the Federal District

Address: Quadra 45 Vila São José (Brazlândia) 72745000 - Brasília, Brazil.

<sup>4</sup>Hospital de Base, Secretary of Health, Government of the Federal District.

Address: SMHS, Quadra 101, Área Especial, s/n - Asa Sul – 70330-150, Brasília, Brazil.



<sup>5</sup>School of Medicine, Health Science Education and Research Foundation (FEPECS).  
Address: SMHN Quadra 03, Conjunto A, Bloco 1 Edifício FEPECS, 70.710-907,  
Brasília, Brazil.

## **ABSTRACT**

Cancer incidence has increased significantly in low- and middle-income countries. The priorities of international health research are not always aligned with the global burden of cancer. This study aims to analyze global tendencies in clinical trials in oncology and discuss research priorities and resource allocation in the investigation of new drugs for cancers that significantly affect the least developed countries. This was a retrospective and analytical study that included data collected from the World Health Organization's *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) in 2014*. According to our results, there was a tendency for clinical trials involving breast and lung cancer to be conducted in countries with a lower level of economic development. On the other hand, cervical, stomach and liver cancer, despite the significant burden these places on middle- and low-income countries, were studied little among the countries selected. In conclusion, the organizations that most fund research to develop new drugs for cancer treatment continue to show little interest in prioritizing resources to fund research for certain types of cancer such as those of the cervix, stomach and liver, which have a significant impact in low- and middle-income countries.

**Keywords:** trials; cancer; drugs; development status; research priorities.

## INTRODUCTION

In high-income countries (HIC), as defined by gross national income per capita, the incidence of cancer continues to be high, particularly for lung cancer, breast, colorectal area and prostate. Although the mortality rate has reduced in these countries, it has increased in low- and middle-income countries (LMIC). In these countries, an increase in the incidence of cancer of the stomach, liver, esophagus and cervix has been observed. Although certain types of cancer, such as cervical cancer, disproportionately affect less-developed regions, such as Latin America, they have been studied little in these regions [1, 2].

In the LMIC, the epidemiological transition influences the changes in the patterns of mortality and causes of death – characterized by the transition from infectious diseases to the noncommunicable diseases, such as cardiovascular disease, diabetes and cancer. Due to greater exposure to risk factors such as smoking, sedentarism, obesity and the aging of the population in LMIC, the proportion of new cases of cancer diagnosed is expected to increase from 59% in 2012 to 65% by 2030 [3].

In 2015, 8.8 million people died from cancer, which was the second greatest cause of death worldwide. Approximately 70% of these deaths occurred in LMIC [4]. Worldwide, there were 2 million cases of cancer of the bronchi and lungs and 1.7 million people died due to this form of cancer in 2015. In that same year, the incidence and mortality for other types of cancer, respectively, were: breast (2.4 million; 533,000 people), colorectal (1.7 million; 832,000 people), prostate (1.6 million; 366,000 people), stomach (1.3 million; 819,000 people), liver (854,000; 810,000 people) and cervix (526,000; 239,000 people) [5].

In relation to the global cancer burden, the difference between HIC and LMIC is found mainly in two aspects: firstly, the high global burden of cancer in LMIC is related to forms of cancer related to infection, such as that of the stomach, liver and cervix. Secondly, due to the epidemiological transition, cancers of the lungs, colon and breast are increasing rapidly in LMIC. On the other hand, reductions have been observed in the HIC in the rates of incidence and mortality from cancers of the lungs, breast, cervix and prostate [3].

Cancers of the stomach, liver and cervix have an important impact on mortality in LMIC in comparison with HIC. The number of deaths among individuals aged from 0 to 69 years old in both sexes in countries classified by level of economic development in 2012 may be separated as follows: stomach (HIC: 60,000; LMIC: 300,000), liver (HIC: 50,000; LMIC: 400,000), cervix (HIC: 20,000; LMIC: 200,000) [6].

In LMIC, 26% of all types of cancer are related to infectious agents, such as human papilloma virus [7]. The differences between HIC and LMIC in relation to the incidence of specific types of cancer, such as cancer of the cervix, are related to the implementation and extension of efficient screening programs, such as the smear test [8].

Difficulties related to prevention and control of risk factors and to screening programs for detecting cancers in the early stages are present in the LMIC. The number of cases, and mortality, due to cancer of the stomach, liver and cervix could be reduced were programs for prevention and early detection extended in these countries. It is also necessary to improve the treatment infrastructure and access to palliative care in these countries [7].

World health research is determined more by economic and marketing interests than by health priorities or disease burden [9]. Around 90% of the resources spent annually on medical and health-related research focus on the health needs of the richest 10% of the world's population, while only the remaining 10% of the resources are directed towards the needs of the remaining 90% of the population [10]. Unsurprisingly, given that the vast majority of studies are financed by the richest countries, most studies investigate rich countries' health needs. Worldwide, research is aligned with the global market for treating diseases which are related to financial return. In contrast, conditions which are unlikely to generate revenue – but which disproportionately impact the health of populations in LMIC - are less likely to attract the attention of organizations financing studies [11].

The neglected diseases, which mainly affect low income countries, have been of little interest to those financing research for developing new drugs. One already published study showed that among the therapeutic products approved in 2000 – 2011 in various countries only 4% were for these conditions, although the global health burden resulting from these diseases is estimated at 11% [12].

In regions with limited resources, such as Africa, the number of new cases of cancer has increased each year. This number is expected to increase by 60% by 2030. Although a public health problem in this region, cancer is not yet a priority in health care programs or in research into new forms of treatment. In African countries, cancer of the liver, cervix and bladder, along with Kaposi Sarcoma, are among the most prevalent [13, 14]. Clinical trials financiers, however, have directed few resources towards conducting studies on these types of cancer.

The 2030 Agenda of the World Health Organization (WHO) for Sustainable Development considers the control of these conditions to be a major challenge, and recommends that countries prioritize investment in the prevention and reduction of deaths [15].

The present study aimed to analyze the global tendencies of clinical trials in oncology and to discuss research priorities and allocation of resources in the investigation of new drugs for cancers that significantly affect the least developed countries.

## **METHODS**

### **Design**

The study reported here was a cross-sectional overview. The data was obtained from the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) database. The ICTRP accepts data from a total of 16 national and regional registries from various countries that meet their quality criteria, including the ClinicalTrials.gov of the United States, and the EU Clinical Trials Register of the European Union [16]. It considers studies registered in the ICTRP between 01/01/2014 and 12/31/2014. The period of data collection was: 01/03/2014 to 06/31/2015. Due to the limited number of studies in African countries over the one-year period, for these countries the selected period was 01/01/2006 to 12/31/2016. The period of data collection was the same.

## **Selection criteria**

### **Inclusion criteria**

Clinical trials in oncology, registered in the ICTRP, that involved drug interventions in countries with the highest average rates of growth in numbers of trials, highest trial densities and greatest trial capabilities.

### **Exclusion criteria**

Observational studies and studies on medical devices and procedures.

### **Selected variable**

Health condition, according to the International Classification of Diseases (ICD-10); the study population by age range; the study's sponsor; phase of development.

Clinical trials were selected from countries with the:

- (i) highest trial densities during 2005 to 2012, based on the trial density (annual number of registered clinical trials divided by country population in 2010): Denmark (106.9), Estonia (86.8), Netherlands (73.7), Israel (67.5), Finland (63.1) [17] and trial density (the number of recruiting sites on April 12th 2007 divided by the country population in millions): the United States (120.3), Germany (51.2), France (50.3), Spain (46.4), Italy (34.6) [18];
- (ii) highest average growth rates in clinical trials (2005 to 2012): Iran (196.6%), China (43.5%), Egypt (35.3%), South Korea (34.5%), Japan (33.3%), India (32.4%), Brazil (19.3%), Turkey (18.6%), Ukraine (16.9%), Colombia (15.4%), Singapore (11.6%), Russia (10.7%), Thailand (9.9%), Malaysia (9.5%) [17] and highest average growth rate in number of trial sites, based on the number of clinical sites completed or actively recruiting on April 12th 2007: Peru (32.5), the Philippines (30.9), Argentina (26.9), Mexico (22.1), Chile (10.6) [18] and
- (iii) greatest trial capabilities (calculated as the average number of clinical sites per trial that each country contributed in large trials): Japan (33.4), United Kingdom (7.6) and South Africa (4.3) [18].

The African countries (Zimbabwe, Malawi, Mozambique, Algeria, Mauritius, Mali, Tunisia, Libya, Uganda, Congo, Kenya, Nigeria), where cancer has a high incidence and significant impact on the health of the population, were also selected [13]. Figure 1 contains the steps for searching studies on the platform.

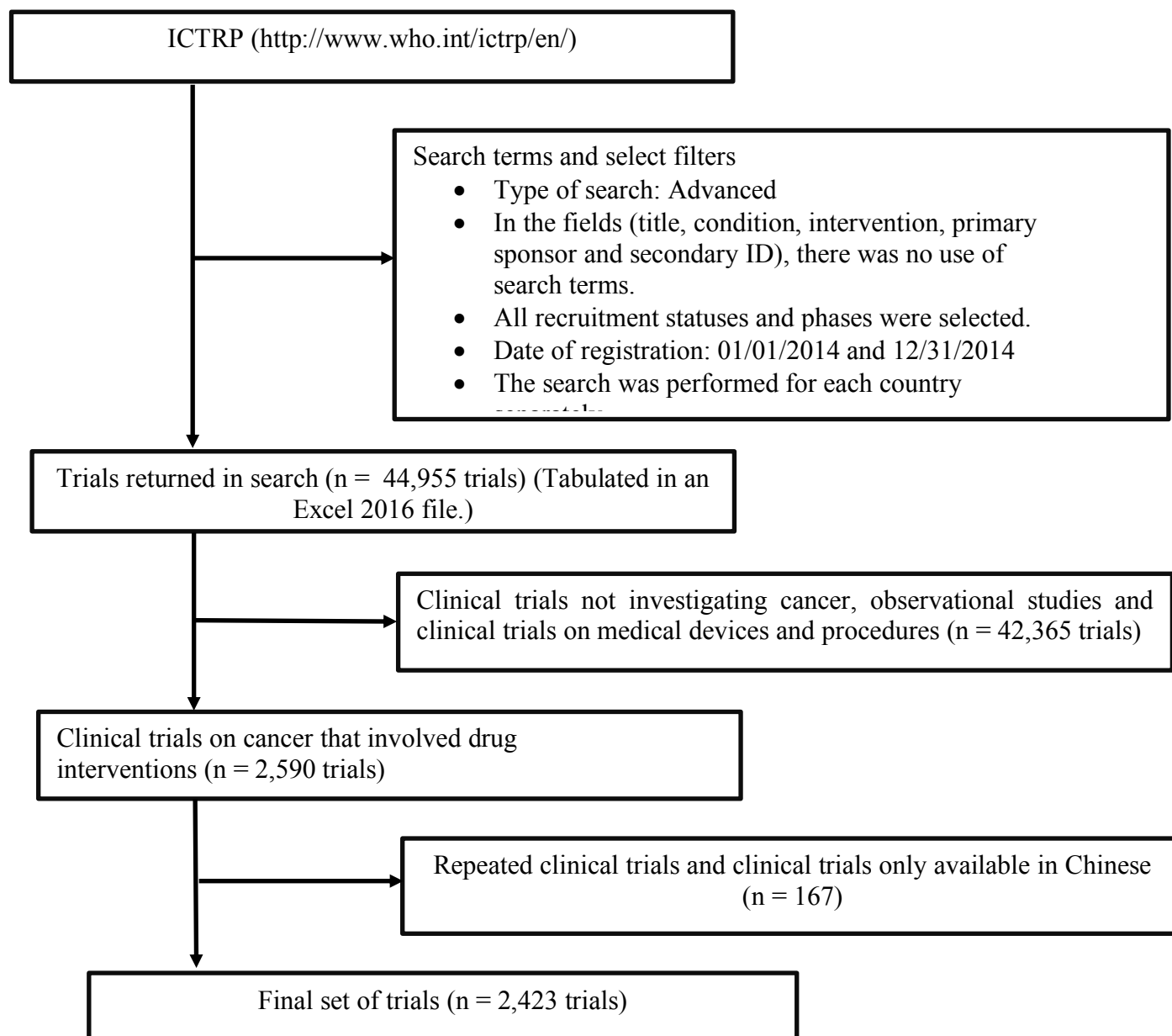


Figure 1 - Study selection criteria. Adapted figure [19].

No bias control procedure was used.

There were studies that investigated several cancer types, and the clinical condition was stated as “neoplasm”. In these situations, clinical condition was classified as "C00-C97".

### **Statistical analysis**

We hypothesize that cancers which have the greatest impact on health outcomes in LMICs have not been well studied in global multicenter clinical trials. The Kruskal-Wallis test [20, 21, 22] was used to analyze these tendencies and associations with different levels of development. Later, the Jonckheere [20] test was used. The statistical software used was the R Statistical Software [21].

### **Analysis**

Age range was classified according to the United States' National Institute of Health (NIH): 80+ years = 80 and over; 65+ years = Aged; 45-64 years = Middle-aged; 19-44 years = Adult; 13-18 years = Adolescent; 6-12 years = Child; 2-5 years = Preschool child; 1-23 months = Infant; birth-1 month = Newborn [23].

The countries were classified according to the World Bank's classification of their economic level [24] by 2016 Gross National Income (GNI) as follows:

- Low income countries - GNI per capita of US\$1,025 or less.
- Lower middle-income countries - GNI per capita between US\$1,026 and US\$4,035.
- Upper middle-income countries - GNI per capita between US\$4,036 and US\$12,475.
- High income countries - GNI per capita above US\$12,476.

The study sponsor was classified according to the information on the organization's website. The primary sponsor is defined in the WHO ICTRP as the “organization which takes responsibility for the initiation, management, and/or financing of a clinical trial” [25].

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Health Sciences College of the University of Brasília (Brazil).

## **RESULTS**

The search in the ICTRP returned 44,955 studies. After this, only cancer drugs clinical trials were selected (n=2,590). 145 studies from China were excluded, because the information was only available in Chinese. A further twenty-two studies were excluded because they were duplicated, that is, they were registered more than once in the same country. After eliminating these studies, 2,423 studies were evaluated.

### **Trends of Clinical Trials on Cancer in Countries Classified by Level of Economic Development**

There was a trend for the percentage of studies involving breast and lung cancer to reduce as the level of development increases, at a level of significance of 5% ( $p < 0.05$ ). Although the malignant neoplasm of the rectosigmoid junction had a value of  $p < 0.1$ , it was not possible to conclude that there was a trend in relation to the countries' level of economic development, as the distribution of the data of the HIC showed high variability. The cancer types (bladder, liver cell carcinoma, cervical and brain) had few observations and the Kruskal-Wallis test could not be performed.

Malignant neoplasms of ovary and head and neck had a low p-value (but not less than 5%). The problem was, however, that the small amount of data representing the group of LMIC made it impossible to use the Kruskal-Wallis statistical test.

Figure 2 shows that lung and breast cancer were the most studied in all of the countries selected, regardless of level of economic development. The least-studied types of cancer were liver, bladder and cervical cancer.



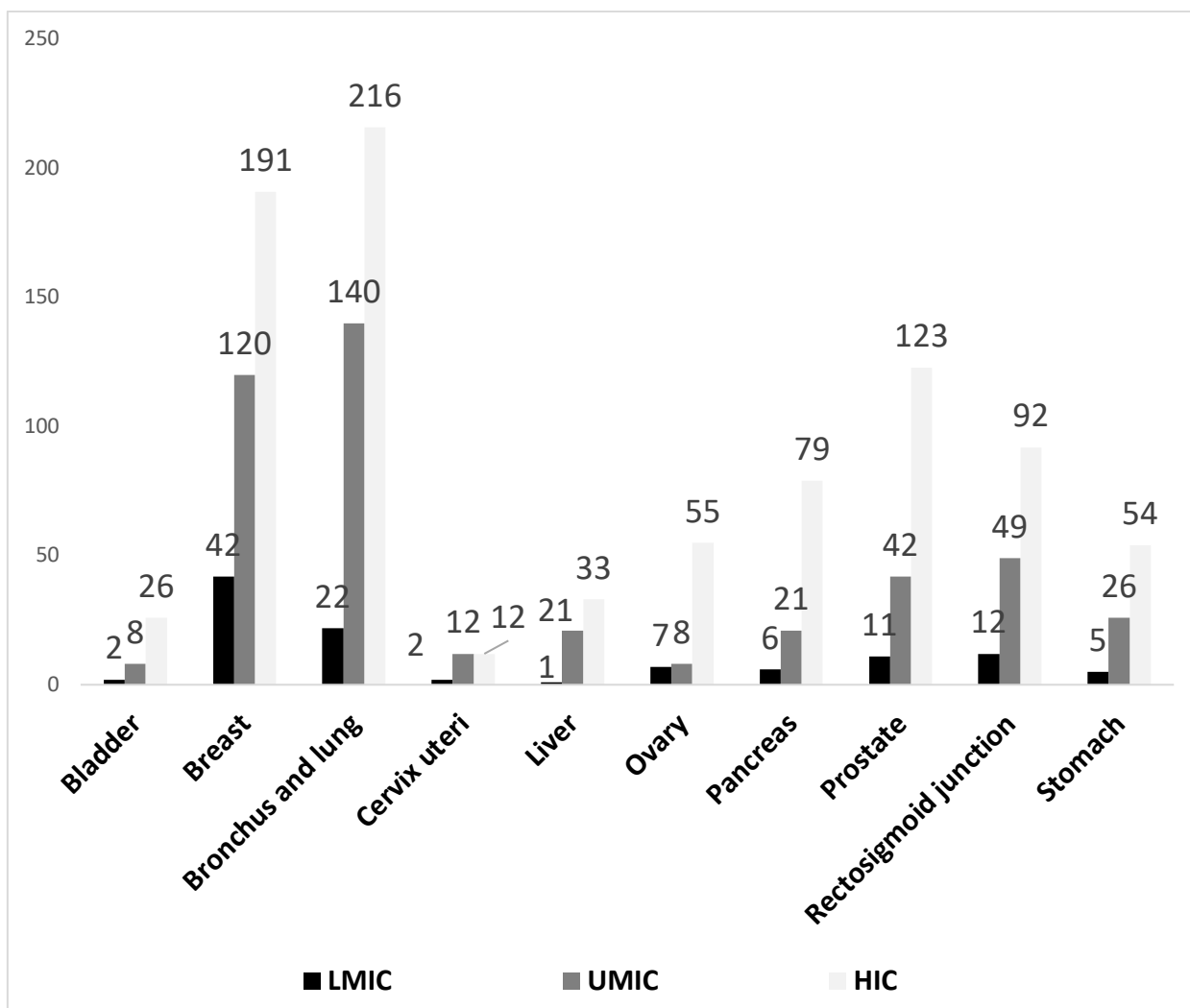


Figure 2 - Number of clinical trials by type of cancer and countries' incomes.

### Financing of cancer trials

Figure 3 shows that the cancers of the breast, lungs, prostate, and rectosigmoid junction were most studied by pharmaceutical companies. On the other hand, stomach cancer was most studied by universities. Government agencies sponsored few studies.

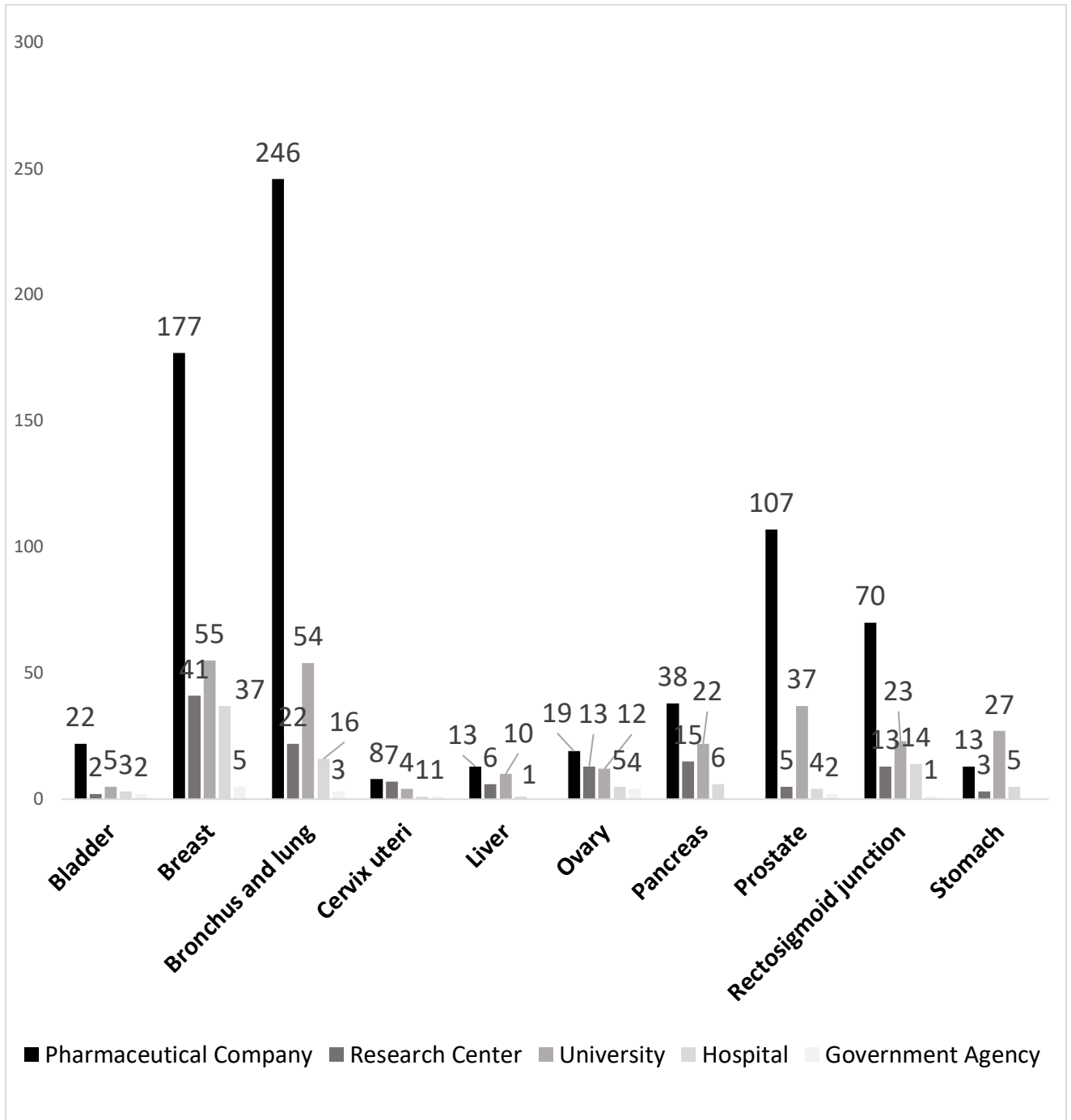


Figure 3 - Number of clinical trials by type of cancer and study sponsor.

### **Cancer clinical trials in Africa**

In a ten-year period, few studies to develop new drugs for cancer treatment were conducted in African countries. From 2006 to 2016 there were 12 studies in Algeria (Breast, thyroid, large B-cell lymphoma, renal, gastric, head and neck, nasal, rectosigmoid junction), 1 study in Libya (Liver), 2 studies in Malawi (Burkitt's lymphoma), 3 studies in Nigeria (Breast), 23 studies in Tunisia (breast, lungs, nasal, gastric, prostate, renal, head and neck, pancreatic, rectosigmoid junction) and 1 study in Zimbabwe (cervical). There were no studies in Congo, Kenya, Mali, Mauritius, Mozambique or Uganda.

### **Phase of development**

Phase I clinical trials are concentrated more heavily in regions such as the United States, Japan, and Europe (Table I).

Table 1 - Number of clinical trials with patients with cancer by phase of development.

Country	Phase 1	Phase 1/2	Phase 1/3	Phase 2	Phase 2/3	Phase 3	Phase 3/4	Phase 4	Not Stated	Total
Argentina	1	0	0	7	0	35	0	0	1	44
Brazil	1	2	1	6	0	33	0	2	2	47
Chile	0	0	1	1	0	16	0	1	0	19
China	21	21	0	83	13	63	0	34	19	257
Colombia	0	0	0	3	0	15	0	1	0	19
Denmark	5	5	0	26	1	26	0	4	0	67
Egypt	0	0	0	2	1	10	1	2	0	16
Estonia	0	0	0	2	0	8	0	0	0	10
Finland	1	2	0	8	0	17	0	5	0	33
France	19	14	0	40	3	37	0	3	0	116
Germany	13	8	0	44	5	34	0	3	5	112
India	5	1	1	6	3	27	2	12	20	77
Iran	1	1	0	9	5	6	0	0	7	29
Israel	3	7	0	18	0	43	0	1	0	72
Italy	2	8	1	38	1	34	0	2	1	87
Japan	17	7	0	35	1	13	0	2	12	87
Malaysia	0	0	0	4	1	16	2	1	0	24
Mexico	1	1	1	5	0	38	0	2	0	48
Netherlands	30	25	1	48	1	57	0	13	2	177

Peru	1	0	0	2	0	17	0	0	0	20
Philippines	0	0	1	4	1	25	0	1	0	32
Russia	2	4	1	19	2	51	1	2	0	82
Singapore	8	15	0	19	1	24	0	1	1	69
South Africa	0	0	1	0	0	23	1	0	0	25
South Korea	18	7	1	21	2	27	0	3	7	86
Spain	17	14	1	28	2	36	0	1	0	99
Thailand	2	4	0	11	1	30	2	3	0	53
Turkey	0	1	1	2	0	33	1	0	0	38
Ukraine	2	3	1	3	1	29	0	0	1	40
United K.	24	12	0	32	3	33	0	1	6	111
United States	170	59	1	123	3	35	0	4	32	427

---

### **The pediatric population in clinical trials**

Figure 4 shows that studies involving the pediatric population were concentrated more heavily in Denmark, France, Germany, Italy, Russia, Spain, Ukraine, the United Kingdom and the United States. By far the majority of these countries are high income. There were no pediatric studies in China, Colombia, Egypt, Estonia, Finland, Japan, the Philippines, Mexico, Peru, Singapore, South Africa or Turkey.

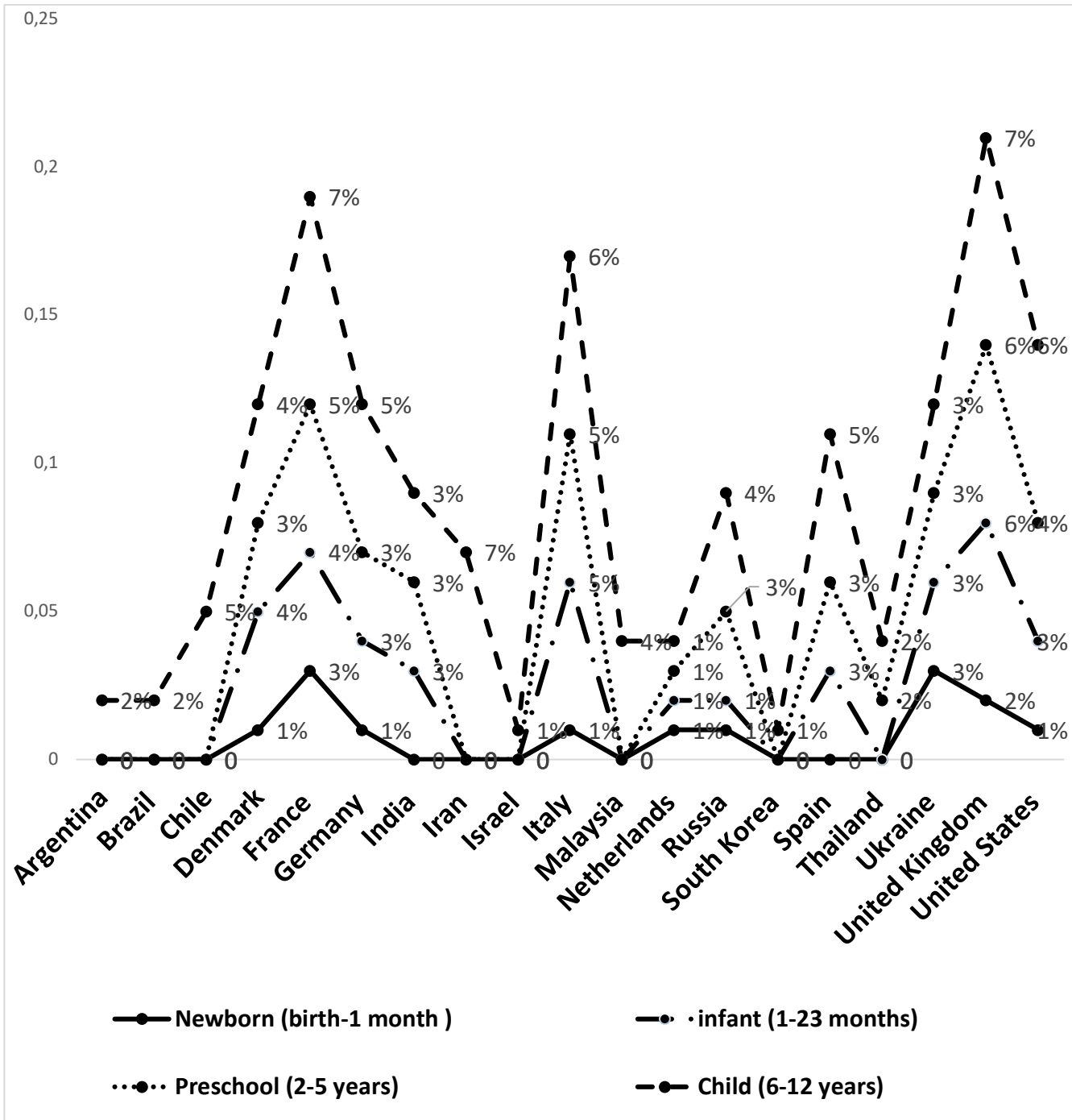


Figure 4 - Percentage of clinical trials by type of pediatric age group.

## DISCUSSION

### Addressing of LMIC health needs in international cancer clinical trials

The populations of LMIC are increasingly exposed to risk factors such as smoking, obesity, the adoption of sedentary lifestyles, and consumption of industrialized foods, as has already been occurring for some time in HIC [2]. The tendency for research into new drugs for treating breast and lung cancer in countries with a lower level of economic development may be related to greater exposure to risk factors.

According to the World Health Organization, the types of cancer which killed the most people in 2015 were: lung (1.69 million), liver (788,000), colorectal (774,000), stomach (754,000) and breast (571,000) [4]. In relation to the incidence of cancer per 100,000 individuals in LMIC selected in the study, breast cancer was the type with the largest number of cases in 2012 in Egypt (49.5), India (25.8), the Philippines (47.0) and Ukraine (41.3). In the same year, there were other types of cancer among those with the highest incidence: Egypt (liver – 25.6 and bladder – 13.1), India (cervical – 22.0 and oral cavity – 7.2), the Philippines (lungs – 19.3 and prostate – 18.0), Ukraine (colorectal – 23.4 and lungs – 22.2) [26].

According to our study's results, the types of cancer studied most in clinical trials were lungs, breast, prostate and colorectal – at all levels of income. If one considers the types of cancer which cause the most deaths worldwide, such as breast, lung and colorectal, the development of new drugs is aligned with these health needs. Besides this, in relation to the types of cancer most common in LMIC, the study of cancer of the breast, lungs, prostate and colorectal area addresses the health priorities of LMIC.

It is necessary to prioritize investment, such that new drugs for specified types of cancer – such as cervical, liver and stomach cancer - may be developed. Although breast and lung cancer have important impacts on global health, types of cancers related to less favorable socioeconomic conditions, such as stomach cancer, cervical cancer and liver cancer despite their increase in developing countries, have been studied little in global medical trials [1, 2].



Although it is the fourth-highest cause of death from cancer worldwide [4], stomach cancer has been studied little in global clinical trials. A large proportion of these deaths is concentrated in LMIC, where the resources for triage are limited [27]. The number of disability-adjusted life years for 2013 was 17.9 million for stomach cancer, below only lung cancer (34.7 million) and liver cancer (20.9 million). For stomach cancer, 77% of this number took place in developing countries [28]. The results of our study showed that only five clinical trials involving this type of cancer were conducted in LMIC.

The present study showed that cervical cancer was studied least. Although reductions in mortality rates from cervical cancer have been achieved in Mexico, this type of cancer continues to cause many deaths in Latin America – approximately 28,000 deaths in this region in 2012. In that same year, there were approximately 36,000 deaths from cervical cancer in the Americas as a whole, 80% of which occurred in Latin America and the Caribbean [29, 30]. One of the countries affected most by this condition is India, where 11.1 per 100,000 deaths are caused by it each year, corresponding to more than 20% of deaths worldwide from this type of cancer [8].

Globally, liver cancer was the fifth most prevalent cancer in 2012 [31] and the second leading cause of cancer death in the world. The patients have short survival rates [4]. This cancer is concentrated in less developed regions, where about 83% of the cases are diagnosed [24]. This type of cancer is related to 20.9 million disability-adjusted life years; 86% of this is found in developing countries [28].

### **Financing Clinical Trials**

The resources directed toward the prevention, early diagnosis and treatment of cancer do not take into account this condition's impact in certain regions, as 80% of the disability-adjusted life years lost due to cancer worldwide are found in LMIC, while only 5% or less of global resources are spent in these countries. These regions' populations are increasingly exposed to risk factors such as smoking. If incidence and mortality are to be reduced, it is fundamental to allocate resources in cancer prevention based on controlling these factors. Furthermore, the local governments in these countries spend very little on preventing cancer or on diagnosing and treating it at an early stage. Although among the main causes of death worldwide, this condition is not

included among the global health priorities of the United Nations Millennium Development Goals [32].

The limited resources for financing cancer research must take into account the social burden that each type of cancer involves. If one considers the parameter of "years of life lost by incidence" (calculated based on the division of the number of years of life lost and the number of new cases) cancers of the mouth, uterus and stomach receive few resources for research in comparison with cancers of the breast and prostate, or leukemia. It is cancers of the bladder, esophagus, mouth, pancreas, liver, stomach and uterus that receive the fewest public resources for research. These types of cancer, however, have an important impact on the patients' social commitment [14]. In addition, one study showed that there is a disconnection between the mortality rate and the number of clinical trials by cancer site [33]. These types of cancer mainly affect the populations of LMIC. Cancer of the stomach receives the lowest funding for research, equivalent to less than 10% of the sum of the total resources allotted to breast cancer [14].

Our results showed that governmental agencies sponsored few studies. However, data from the United States' National Cancer Institute show that major public investment has been directed towards cancer research. In 2016, \$5.38 billion was made available for the National Cancer Institute for research into cancer. The budget spent by the National Cancer Institute by type of cancer in 2015 was: breast (543.7), lung (256.2), prostate (228.9), colorectal (209.3), pancreas (125.3), ovaries (92.8), liver (70.3), cervix (63.4), and stomach (13.5). Few resources, therefore, have yet been allocated to finance research into types of cancer such as those of the liver, cervix and stomach, considering the burden caused by these types of cancer in LMIC [34, 35].

Cancer Research United Kingdom has conducted studies into improving treatments and increasing survival for patients with rare types of cancer, such as uveal melanoma and neuroendocrine tumors, as well as cancers of the bladder, cervix, lungs and esophagus. This last, which is difficult to treat, has been a priority in terms of resource allocation for research [36]. In spite of this, one study indicates that even in countries such as the United States and the United Kingdom, the amount invested in financing research into specified forms of cancer – such as cancer of the bladder, liver, stomach, lungs and pancreas – is not proportional to either the social burden or to the years of life lost due to these types of cancer in these countries [37].

A separate study, that investigated the financing of research in cancer in 2000 – 2013 by public and philanthropic institutions in the United Kingdom, including the Medical Research Council, showed that there were discrepancies between the social burden of certain types of cancer and the amount invested in research. Cancers of the liver, stomach, esophagus, thyroid, lungs and bladder, which have substantial social burdens, were underfinanced. The absence of clear criteria for allocating resources may contribute to the inequalities in research and development [38].

In spite of the efforts and investments made by pharmaceutical companies in identifying molecular targets and in research into new drugs [39], the clinical trials for investigating treatments for stomach cancer have been financed by universities, according to the results of our study. Research in universities is fundamental for generating knowledge and for developing innovative products. Such studies tend to be aligned with health needs, promoting the development of medications for neglected or rare diseases. Moreover, universities may implement the Global Access Licensing (GAL) that adhere to principles which facilitate access to their innovation for populations with fewer resources [40, 41]. However, types of cancer considered relatively rare – such as cancer of the mouth – continue to be studied little by institutions, including by universities [14, 40].

Pharmaceutical companies concentrate their research on new drugs for specific cancers, such as breast or lung cancer, or melanoma [42]. One study has shown that private companies tend to invest less in research into conditions with longer survival times, as this leads to delays in commercialization [43]. The greater the survival time, the longer the study will last, as it is necessary to assess the effects of the experimental drug on improvement in survival. Private companies understand that long studies tend to delay the process of commercializing new drugs [43]. The present study showed that pharmaceutical companies mainly sponsor clinical trials involving cancer of the breast, lungs, prostate and colorectal. The data from our study, therefore, contradict those of the already-published study mentioned above, as the 5-year relative survival rate for cancer of the breast, prostate and colorectal in stage III is approximately 72%, 99% and 89% respectively. The rates for cancer of the stomach and liver, on the other hand, in stage IIIA, are 20% and 31% [44].

Financers of clinical trials have shown little interest in undertaking studies for treating cancer in African countries, according to the results of our study. It is important to attract research into cancer in these countries if strategies and treatments related to local needs are to be developed. Due to these countries' limited human and material resources, however, conducting quality studies could be a challenge. Accordingly, it is necessary to encourage programs for developing local skills, through the training of the study team and the development of appropriate research infrastructure. Partnerships with other countries are important in the development of best practices in research [45]. Conducting clinical trials in LMIC may bring benefits besides those related to the new treatment which was tested; such trials may also improve the quality of the medical services and care provided to patients in an institution, regardless of its participation in the study, as the clinical trial may assist in changing the institution's organizational culture through the implementation of systems for ensuring the clinical trial's quality [46]. Although cancers associated with HIV are prevalent in African countries, few resources have been directed towards research into these types of cancers.

On the other hand, participation in clinical trials also involves concerns. One of these is that communities from these regions that participate in clinical trials may not have access to the benefits generated by these studies. One study indicated that out of thirty-three drugs approved for marketing by the US Food and Drug Administration after having been studied in Latin America, only eight had been registered and commercialized in all the Latin American countries where they had been tested, and ten had been neither registered nor commercialized in any of the countries. Moreover, drugs studied in Latin America are often not available to most of the population and have few advantages over previously existing interventions [47].

The migration of clinical trials from developed regions to less-developed ones mainly involves phase III studies, which are longer, more expensive, and require a large number of study participants. In LMIC, there is greater availability of patients, and the costs involved in the study are lower. The safety profile of new drugs is little-known in the initial phases of clinical development. As a result, the research centers which conduct phase I studies must have appropriate infrastructure, with equipment and research teams which have been trained to provide rapid, quality attendance to the participants, should unexpected events occur involving the use of the drug. The initial

phases of clinical trials tend to be concentrated in developed regions, such as the United States, Japan or Europe, where the research centers generally have better research infrastructure [48]. Our study's results are consistent with this information. Besides the United States, Japan and European countries, however, our results also showed that Asian countries – such as China and South Korea – have participated more actively in phase I trials than other regions.

In countries with limited resources, as well as shortcomings in research infrastructure, there is also a concern with ethical issues, such as the conducting of phase 1 studies which involve healthy volunteers who could be socially and economically vulnerable [49, 50]. For example, the Latin American region still has 92 million people living in a situation of extreme poverty. Economic vulnerability is related to people with a daily income of between \$4 and \$10. The incidence of vulnerable people in 2013 was: Brazil (38.4%), Colombia (36.7%), Argentina (34.4%), Chile (37.7%), Mexico (37.8%), Peru (40.5%) [51]. In addition, there is evidence that unethical practices occur in clinical trials conducted in Egypt by transnational pharmaceutical companies. This country has been the most popular place for testing drugs in the Middle East. Historically, a significant proportion of people living in Egypt have lived in poverty, with only half covered by the public health system. Due to the difficulties in accessing the health system, some people readily accept to participate in a trial as it may be the only way for them to access health care. These factors potentially expose vulnerable people to exploitation as trial participants [52].

Although the incidence of cancer in the pediatric age range is low [53], research into new drugs is necessary in order to improve these patients' clinical condition [54]. Few studies involving the pediatric population have been undertaken among the countries evaluated. According to our study's results, clinical trials involving the pediatric population are more heavily concentrated in HIC, such as the United States, United Kingdom, France and Italy. These results are consistent with data from a report of the European Medicines Agency, published in 2012, which states that among the European countries studied, the United Kingdom, France and Italy are the only countries providing financial incentives to develop pediatric drugs [55].

The report of the European Medicines Agency, published in 2016, states that new drugs for the pediatric population are more readily-available in Europe and in the United States because these regions have a legal framework regulating the development of drugs for this population. The same document notes that Japan lacks regulations requiring the undertaking of research into new drugs for this population [56].

The forming of global networks, with the aim of reducing the burden of cancer in countries with fewer resources, should be promoted. The more developed nations can help other countries, by sharing their experiences in implementing effective programs for preventing and treating cancer. Some Canadian institutions have contributed to the formation of this network for supporting work on cancer through training health professionals, promoting research into prevention strategies, and supporting means of improving access to diagnosis and treatment [57]. Among networks for supporting work on cancer, the Union for International Cancer Control (UICC) has stood out because of its work in LMIC measuring the global burden resulting from cancer and monitoring and evaluating the data [58, 59].

The WHO has recognized the importance of training researchers and developing infrastructure so that high-quality research may be conducted in LMIC. One example of a successful initiative was in Guatemala, where cancer is the third largest cause of death and the systems for monitoring, preventing and treating cancer are inadequate. A partnership between the University of Washington, in the United States, and a cancer institute in Guatemala resulted in the training of researchers from Guatemala. Various of these professionals are currently involved in research projects on cancer of the cervix and breast, in consonance with local needs [60].

## **LIMITATIONS**

Data which are incomplete, missing or inaccurate are limitations related to the databases for registering clinical trials. Although the ICTRP receives data from various registers from a number of countries [16], there are other clinical trial registries, such as those developed by the pharmaceutical industry; as a result, this study may not have captured all cancer clinical trials registered globally. The fact remains, however, that trial registration in WHO-approved registries is broadly endorsed. In addition to

this, the data were restricted to the year 2014. For African countries, we defined a period of 10 years for the study, as – in a single year – few clinical trials were registered on the platform. We recognize that these different periods hinder comparison of the data from African countries with those of other countries.

## **CONCLUSIONS**

At a level of significance of 5%, there is a tendency for research into new drugs for treating breast and lung cancer to be undertaken in countries with a lower level of economic development, which may be related to greater exposure to risk factors such as smoking, alcohol, the consumption of industrialized foods and the adoption of sedentary lifestyles.

The organizations which most finance clinical trials for the development of new drugs for treating cancer continue to have little interest in prioritizing resources for financing research into specific types of cancer such as cancer of the cervix, stomach and liver, which have a major impact on the health of populations of LMIC. It follows that the priorities of international studies in health are not aligned with the public health burden of countries with limited resources.

The participation of pediatric populations in clinical trials has been more common in countries where there are legal frameworks promoting, and financial incentives to encourage, the development of new drugs for this population. Few clinical trials are undertaken in pediatric populations. Although the incidence of cancer in this population is low, research into new drugs is necessary in order to improve these patients' clinical condition.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

The authors thank the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA) (Brazil), University of Brasilia (UnB) (Brazil) and Health Science Education and Research Foundation (FEPECS) (Brazil).

## **FUNDING STATEMENT**

No external funding was provided for this project.

## **AVAILABILITY OF DATA AND MATERIAL**

All data generated or analyzed during this study are included in this published article.

## **AUTHORS' CONTRIBUTIONS**

RES, MRC, MRCGN, DDBCA and AVLS made substantial contributions to the study concept and design and acquisition of data. In addition to they analyzed and interpreted the data. AAA made substantial contributions to conception and design. All authors read and approved the final manuscript.

## **ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE**

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Health Sciences College of the University of Brasília (Brazil).

## **CONSENT FOR PUBLICATION**

This research did not involve human beings.

## **CONFLICTS OF INTEREST**

The authors declare no potential conflicts of interest.

## **SUPPLEMENTARY MATERIALS**

Not applicable.



## REFERENCES

1. G. Nigenda, M. C. Gonzalez-Robledo, L.M. Gonzalez-Robledo, R. M. Bejarano-Arias, "Breast cancer policy in Latin America: account of achievements and challenges in five countries," *Global Health*, vol. 12, no. 39, pp. 1-11, 2016.
2. L. A. Torre, R. L. Siegel, E. M. Ward, A. Jemal, "Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update," *Cancer Epidemiol Biomarkers*, vol. 25, no. 1, pp. 16-27, 2016.
3. F. Bray, A. Jemal, L.A. Torre, D. Forman, P. Vineis, "Long-Term Realism and Cost-Effectiveness: Primary Prevention in Combatting Cancer and Associated Inequalities," *Worldwide JNCI J Natl Cancer Inst.*, vol. 107, no. 12, Article djv273, 2015.
4. World Health Organization (WHO). "Cancer. Fact sheet," 2017. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> Accessed on 07 December 2017.
5. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. "A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study". *JAMA Oncology*, vol. 3, no. 4, pp.524-528, 2017.
6. H. Gelband, P. Jha, R. Sankaranarayanan and S. Horton, editors. 2015. "Cancer. Disease Control Priorities", third edition, volume 3. Washington, DC: World Bank. doi:10.1596/978-1-4648-0349-9. License: Creative Commons Attribution CC BY 3.0 IGO.

7. S. Sivaram, M.A. Sanchez, B.K. Rimer, J.M. Samet, R.E. Glasgow, "Implementation Science in Cancer Prevention and Control: A framework for research and programs in low and middle-income countries," *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, vol. 23, no. 11, pp. 2273-2284, 2014.
8. R. Catarino, P. Petignat, G. Dongui, P. Vassilakos, "Cervical cancer screening in developing countries at a crossroad: Emerging technologies and policy choices," *World Journal of Clinical Oncology*, vol. 6, no. 6, pp. 281-290, 2015.
9. J. J. Miranda and M. J. Zaman, "Exporting Failure: Why Research from Rich Countries may not Benefit the Developing World," *Revista de saude publica*, vol. 44, no. 1, pp. 185–189, 2010.
10. D. Vidyasagar, "Global notes: the 10/90 gap disparities in global health research," *Journal of Perinatology*, vol. 26, no. 1, pp. 55–56, 2006.
11. J. A. Evans, J. M. Shim, J. P. Ioannidis JP, "Attention to Local Health Burden and the Global Disparity of Health Research," *PLoS ONE*, vol. 9, no. 4, Article e90147, 2014.
12. B. Pedrique, N. Strub-Wourgaft, C. Some, et al., "The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000-11): a systematic assessment," *Lancet Global Health.*, vol. 1, no. 6, Article e371-9, 2013.
13. D. M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, A. Jemal, "Cancer in Africa 2012," *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*, vol. 23, no. 6, pp. 953-966, 2014.
14. A. J. Carter and C. N. Nguyen, "A comparison of cancer burden and research spending reveals discrepancies in the distribution of research funding," *BMC Public Health*, vol. 12, pp. 526, 2012.

15. World Health Organization (WHO). "No Communicable Diseases". Available online at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/> (Accessed November 15, 2017).
16. World Health Organization (WHO), "International Clinical Trial Registry Platform. The WHO Registry Network," 2017. Available at: <http://www.who.int/ictrp/network/en/>. (Accessed 17 January 2017).
17. P. K. Drain, M. Robine, K. K. Holmes, I. V. Bassett, "Global Migration of Clinical Trials in the Era of Trial Registration," *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 13, no. 3, pp. 166-167, 2014.
18. F. A. Thiers, A. J. Sinsky, E. R. Berndt, "Trends in the globalization of clinical trials," *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 7, pp. 13-14, 2008.
19. R. J. Williams, T. Tse, K. DiPiazza, D. A. Zarin, "Terminated Trials in the ClinicalTrials.gov Results Database: Evaluation of Availability of Primary Outcome Data and Reasons for Termination," *PLoS ONE*, vol. 10, no. 5, Article e0127242, 2015.
20. E. L. Lehmann, "Nonparametrics: Statistical Methods Based on Ranks," Springer Verlag, Berlin, 2006, 464 p.
21. R Core Team, "A language and environment for statistical computing," R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2015. Available at: <https://www.R-project.org/>. Accessed 12 June 2017.
22. E. S. Venkatraman, "clinfun: Clinical Trial Design and Data Analysis Functions," R package version 1.0.11, 2015. Available at: <http://CRAN.R-project.org/package=clinfun>. Accessed 12 June 2017.
23. National Institute of Health (NIH), "Age filters", 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/>. Accessed 16 April 2016.

24. World Bank, "World Development Report". Washington DC, 2016.
25. World Health Organization (WHO), "International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)," Glossary, 2017. Available at: <http://www.who.int/ictrp/glossary/en/>. Accessed 14 June 2017.
26. World Health Organization (WHO), International Agency for Research on Cancer, "Cancer Today," 2017. Available at: [http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?mode=population&mode\\_population=continents&population=900&sex=0&cancer=29&type=0&statistic=0&prevalence=0&color\\_palette=default&projection=natural-earth](http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?mode=population&mode_population=continents&population=900&sex=0&cancer=29&type=0&statistic=0&prevalence=0&color_palette=default&projection=natural-earth) Accessed 07 December 2017.
27. R. Caprara, K. L. Obstein, G. Scozzarro et al., "A Platform for Gastric Cancer Screening in Low- and Middle-Income Countries," *IEEE transactions on biomedical engineering*, vol. 62, no. 5, pp. 1324-1332, 2015.
28. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, C. Fitzmaurice, D. Dicker, et al., "The Global Burden of Cancer 2013," *JAMA oncology*, vol. 1, no. 4, pp. 505-527, 2015.
29. S. Luciani, A. Cabanes, E. Prieto-Lara, V. Gawryszewski, "Cervical and female breast cancers in the Americas: current situation and opportunities for action," *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 9, no. 9, pp. 640-649, 2013.
30. L. G. Capote Negrin, "Epidemiology of cervical cancer in Latin America," *ecancermedicalscience*, vol. 9, pp. 577, 2015.
31. M. C. S. Wong, J. Y. Jiang, W. B. Goggins et al., "International incidence and mortality trends of liver cancer: a global profile," *Scientific Reports*, vol. 7, Article 45846, 2017.

32. P. Farmer, J. Frenk, F. M. Knaul et al., "Expansion of cancer care and control in countries of low and middle income: a call to action," *Lancet*, vol. 376, no. 9747, pp. 1186-1193, 2010.
33. F. M. Patafio, S. C. Brooks, X. Wei, et al., "Research output and the public health burden of cancer: is there any relationship?," *Current Oncology*, vol. 23, no. 2, pp. 75-80, 2016.
34. US National Institute of Health (NIH), National Cancer Institute, "Recent Trends in NCI Budgets", 2017. Available at: <https://www.cancer.gov/about-nci/budget> Accessed 10 December 2017.
35. US National Institute of Health (NIH), National Cancer Institute, "Funding for Research Areas", 2017. Available at: <https://www.cancer.gov/about-nci/budget/fact-book/data/research-funding> Accessed 10 December 2017.
36. Cancer Research UK. "Our research by cancer type". Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/our-research-by-cancer-type> Accessed 20 April 2018.
37. A.J.R. Carter, B. Delarosa, H. Hur, "An analysis of discrepancies between United Kingdom cancer research funding and societal burden and a comparison to previous and United States values," *Health Research Policy and Systems*, vol. 13, no. 62, pp. 1-11, 2015.
38. M. Maruthappu, M.G. Head, C. D. Zhou, et al., "Investments in cancer research awarded to UK institutions and the global burden of cancer 2000–2013: a systematic analysis," *BMJ Open*, vol. 7, no. 4, Article e013936, 2017.
39. C. Fellner, "Promising Drugs in Clinical Development To Treat Advanced Colorectal Cancer," *Pharmacy and Therapeutics*, vol. 42, no. 4, pp. 262-265, 2017.

40. D. A. Chokshi, "Improving access to medicines in poor countries: The role of universities," *PLoS Medicine*, vol. 3, no. 6, Article e136, 2006.
41. C.E. Chen, C.T. Gilliland, J. Purcell, S. P. Kishore, "The Silent Epidemic of Exclusive University Licensing Policies on Compounds for Neglected Diseases and Beyond," *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 4, no. 3, Article e570, 2010.
42. D. Buffery, "The 2015 Oncology Drug Pipeline: Innovation Drives the Race to Cure Cancer," *American Health & Drug Benefits*, vol. 8, no. 4, pp. 216-222, 2015.
43. E. Budish, B. N. Roin, H. Williams, "Do Firms Underinvest in Long-Term Research? Evidence from Cancer Clinical Trials," *American Economic Review*, vol. 105, no. 7, pp. 2044–2085, 2015.
44. American Cancer Society, "Survival Rates," 2017. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/stomach-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>; <https://www.cancer.org/cancer/liver-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>; <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>; <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>; <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> Accessed 2 December 2017
45. I. Adewole, D. N. Martin, M. J. Williams et al., "Building capacity for sustainable research programmes for cancer in Africa," *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 11, no. 5, pp. 251–259, 2014.
46. A. Denburg, C. Rodriguez-Galindo, S. Joffe, "Clinical Trials Infrastructure as a Quality Improvement Intervention in Low- and Middle-Income Countries," *The American Journal of Bioethics*, vol. 16, no. 6, pp. 3-11, 2016.

47. H. Homedes and A. Ugalde, "Availability and affordability of new medicines in Latin American countries where pivotal clinical trials were conducted," *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 93, no. 10, pp. 674-683, 2015.
48. R. P. Gomes, V. P. Pimentel, A. B. Landim, J. P. Pieroni, "Ensaio clínico no Brasil: competitividade internacional e desafios. Complexo Industrial da Saúde," *BNDES Setorial*, vol. 36, pp. 45-84, 2012.
49. A. S. Iltis, "Payments to Normal Healthy Volunteers in Phase 1 Trials: Avoiding Undue Influence While Distributing Fairly the Burdens of Research Participation," *The Journal of Medicine and Philosophy*, vol. 34, no. 1, pp. 68-90, 2009.
50. S. W. Glickman, J. G. McHutchison, E. D. Peterson, et al., "Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research," *The New England Journal of Medicine*, vol. 360, no. 8, pp. 816-823, 2009.
51. M. Stampini, M. Robles, M. Sáenz, P. Ibararán, N. Medellín, "Poverty, Vulnerability and the Middle Class in Latin America," Inter-American Development Bank (IDB). Social Protection and Health Division. WORKING PAPER SERIES, no 591, Washington, D.C. (USA), 2015, 44 p.
52. Industry-sponsored clinical drug trials in Egypt: Ethical questions in a challenging context. A joint study by Public Eye et. al., June 2016. Edited by Public Eye Centre for Research on Multinational Corporations (SOMO), Wemos Foundation, the Egyptian Initiative for Personal Rights and Shamseya for Innovative Community Healthcare Solutions. Available at: <https://www.somo.nl/industry-sponsored-clinical-drug-trials-in-egypt/> Accessed 18 April 2018
53. U.S. National Cancer Institute (NCI), National Institute of Health, "Cancer in Children and Adolescents," 2017. Available at:

<https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/child-adolescent-cancers-fact-sheet> Accessed 10 December 2017.

54. World Health Organization (WHO), "Promoting safety of medicines for children. Library cataloguing in publication data," Geneva, Switzerland, 2007.
55. European Medicines Agency (EMA), 5-year Report to the European Commission, "General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation," United Kingdom: European Medicines Agency, London, 2012, 88 p.
56. European Medicines Agency (EMA), 10-year Report to the European Commission, "General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation," European Medicines Agency and its Paediatric Committee. United Kingdom: European Medicines Agency, London, 2016, 95 p.
57. O. M. Ginsburg, T. P. Hanna, T. Vandenberg, et al., "The global cancer epidemic: opportunities for Canada in low- and middle-income countries," *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, vol. 184, no. 15, pp. 1699-1704, 2012.
58. T. P. Hanna and A. C. Kangolle, "Cancer control in developing countries: using health data and health services research to measure and improve access, quality and efficiency," *BMC International Health and Human Rights*, vol. 10, no. 24, pp. 1-11, 2010.
59. The Union for International Cancer Control's (UICC). "About us". Available at: <https://www.uicc.org/who-we-are/about-us> Accessed 20 April 2018.
60. L. D. Arnold, J. Barnoya, E. N. Gharzouzi, P. Benson, G. A. Colditz, "A training programme to build cancer research capacity in low- and middle-income countries: findings from Guatemala," *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 92, no. 4, pp. 297-302, 2014.



**4.6 ARTIGO 6 – ARTIGO ORIGINAL: Perfil de centros de pesquisa clínica no Brasil e outros indicadores de pesquisa em países competitivos na atração de ensaios clínicos.**

Artigo não submetido. Artigo em fase de tradução para a língua inglesa.

## RESUMO

**Introdução:** Um estudo publicado em 2004 identificou uma significativa desigualdade em relação ao número de centros de pesquisa entre as regiões brasileiras. Esse estudo informou que no Brasil a pesquisa médica estava mais concentrada em apenas 20 centros nas regiões sul e sudeste. A identificação das diferenças na distribuição dos centros de pesquisa entre as regiões do Brasil pode contribuir para a discussão relativa à necessidade de melhoria da infraestrutura de pesquisa. **Objetivo:** Apresentar e analisar indicadores de pesquisa clínica no Brasil e outros indicadores de pesquisa em países competitivos na atração de ensaios clínicos. **Métodos:** As informações dos centros de pesquisa foram obtidas do Sistema de Controle de Pesquisa Clínica da Anvisa, onde estão cadastrados os ensaios clínicos que já foram avaliados e aprovados pela Anvisa. Informações adicionais dos centros como unidade federativa, tipo de instituição e tipo de atendimento foram obtidos no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES). Ainda, foram obtidos dados de ensaios clínicos fases 0, I, II, III e IV registrados na Plataforma Internacional de Ensaios Clínicos da Organização Mundial da Saúde no período de 2006 a 2016 nos países da América do Sul e de outras regiões que tiveram elevadas taxas de crescimento de ensaios clínicos fase I. **Resultados:** A Austrália e a Coreia do Sul estão bem a frente dos outros países, como o Brasil, em relação ao número de ensaios clínicos fases iniciais proporcionalmente à população do país. O número de centros de pesquisa por região brasileira foi: Sudeste (388), sul (125), nordeste (86), centro-oeste (48), norte (10). **Conclusão:** A pesquisa mostrou uma grande desigualdade de concentração de centros de pesquisa participantes dos ensaios clínicos entre as regiões do Brasil. Essa desigualdade também se reflete a outros aspectos, como os programas de doutorado, os investimentos em infraestrutura de pesquisa, o número de médicos especialistas e gastos federais em saúde.

**Palavras-chave:** ensaio clínico; centro de pesquisa; infraestrutura.

## INTRODUÇÃO

A inovação e o desenvolvimento tecnológico, econômico e social do país dependem da existência de infraestrutura científica e tecnológica avançada. Seu fortalecimento é influenciado, entre outros fatores, pela criação de novos centros de pesquisa no Brasil. Nas últimas quatro décadas, o país teve iniciativas para diminuir as carências de infraestrutura, recursos humanos e mecanismos institucionais adequados ao desenvolvimento científico e tecnológico. Entretanto, isso não foi suficiente para acompanhar a evolução de outras economias como China e Coreia do Sul, que não somente investiram em infraestrutura de pesquisa, como reformularam as políticas de ciência e tecnologia [1].

Em regiões emergentes, alguns países estão aumentando a capacidade de oferecer centros de pesquisa competitivos, em relação aos países desenvolvidos, para participar de ensaios clínicos globais. A capacidade de ensaio de um país é calculada como o número médio de centros de pesquisa por ensaio que cada país contribui em grandes ensaios clínicos (mais do que 20 centros de pesquisa). Entre países da América do Sul e outras regiões emergentes, essa capacidade é: Brasil (5,1), Argentina (4,8), México (4,0), Colômbia (2,6) e Peru (2,0), Índia (5,8), China (5,3) e Coreia do Sul (3,4). Já para países desenvolvidos como Japão e Alemanha os valores são 33,4 e 10,9, respectivamente [2].

Os estudos clínicos de fase 0, I e II envolvem maiores desafios tecnológicos e, portanto, estão concentrados em regiões desenvolvidas, como os Estados Unidos, o Japão e a Europa [3]. Esses estudos não têm sido comuns nos países de baixa e média renda devido à falta de infraestrutura necessária para garantia da segurança dos participantes, como por exemplo, a incapacidade dos profissionais de identificar e tratar rapidamente os eventos adversos inesperados [4]. Os ensaios clínicos fase 0 não são muito comuns e se caracterizam pelo uso de baixas doses, com o objetivo de verificar efeitos preliminares nos voluntários. Como as doses são muitas baixas o risco é bem menor em comparação as fases posteriores. Em contrapartida, é pequena a chance do voluntário se beneficiar nessa fase. O estudo fase I tem por objetivo descobrir a dose mais elevada e segura do novo fármaco em voluntários saudáveis, ou seja, sem causar eventos adversos sérios. O estudo fase II é realizado em um

maior número de pacientes, com objetivo de avaliar dose-resposta e perfil de segurança do fármaco. O estudo fase III é um estudo com um grande número de pacientes, com objetivo de comparar a eficácia e segurança do medicamento teste com o medicamento controle. Os estudos fase IV são aqueles realizados com o medicamento já registrado e tem por principal objetivo a avaliação de aspectos de segurança, que tem sido aspectos de preocupação no cenário de pós-comercialização [5].

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) atua na regulação de ensaios clínicos dos medicamentos e dispositivos médicos cujos dados possam ser usados num futuro registro sanitário para uso humano e um dos pilares dessa regulação é a verificação da aplicação de Boas Práticas Clínicas (BPC) [6]. As BPC foram inicialmente publicadas pela Organização Mundial da Saúde em 2002 sendo um consolidado de atividades e requisitos necessários na condução de ensaios clínicos [7]. Após este documento, surgiram outros guias de BPC, como o Documento das Américas de 2005 [8] e o E6 (Revisão 2 de novembro de 2016) da Conferência Internacional de Harmonização, que é o documento mais recente [9]. A essência de cada um desses documentos são os princípios de BPC, que estão primordialmente relacionados à garantia dos direitos e segurança dos participantes, a condução dos estudos por profissionais adequadamente qualificados e a realização em centros de pesquisa com infraestrutura adequada para resguardar a integridade dos participantes [8]. Após a avaliação e aprovação de um ensaio clínico no Brasil, a Anvisa realiza o acompanhamento do estudo. Uma das estratégias desse acompanhamento é a inspeção dos estudos nos centros de pesquisa para verificar se o estudo esta sendo conduzido de acordo com o protocolo aprovado e as BPC. A Instrução Normativa nº 20 de 2017 dispõe sobre procedimentos de inspeção [10].

Entre os principais critérios utilizados pelos patrocinadores para selecionar países e centros de pesquisa participantes de estudos clínicos multicêntricos está a capacidade de captação de participantes de pesquisa que atendam os critérios de seleção específicos de um determinado projeto de pesquisa (taxa de inclusão esperada), a adesão aos princípios de Boas Práticas Clínicas, a qualidade dos investigadores (capacitação de profissionais e serviços), a qualidade do sistema de revisão ética (controle e segurança), a flexibilidade do sistema regulatório local (agilidade e eficiência) e o potencial do mercado local para a comercialização do

medicamento. Portanto, a infraestrutura de pesquisa necessária ao desenvolvimento de ensaios clínicos de acordo com as BPC requer a alocação de investimentos, por exemplo em equipamentos para resguardar a segurança dos participantes, disponibilidade de leitos hospitalares, formação de profissionais em pesquisa clínica e treinamento das equipes que conduzem os estudos [8, 11].

Um estudo publicado em 2004 mostrou que os centros de pesquisa clínica estão desigualmente distribuídos entre as regiões do Brasil. A pesquisa médica estava mais concentrada em apenas 20 centros nas regiões sul e sudeste [12]. A partir do mapeamento dos centros no Brasil é possível verificar se as diferenças persistem em relação às atividades de pesquisa entre as regiões e discutir a necessidade de melhoria e investimento em infraestrutura de pesquisa.

O objetivo da pesquisa foi apresentar e analisar indicadores de pesquisa clínica no Brasil e em outros países que são competitivos na atração de ensaios clínicos.

## MÉTODOS

### Desenho

Foi realizado um estudo transversal com coleta de dados retrospectivos na Plataforma de Registro Internacional de Ensaios Clínicos da Organização Mundial da Saúde (ICTRP) e no Sistema de Controle de Pesquisa Clínica (SCPC) da Anvisa.

Na ICTRP buscou-se identificar a quantidade de estudos fase 0, I, II, III e IV registrados no período de 01/01/2006 a 31/12/2016 para os países da América do Sul (Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, México, Peru) e de outras regiões (Austrália, China, Coreia do Sul e Rússia) que tiveram as maiores taxas de crescimento de ensaios clínicos fase I no período de 2011 a 2013 [13]. Os países da América do Sul incluídos são os que possuem altas taxas de centros de pesquisa recrutando ativamente os participantes de pesquisa [2].

Nessa plataforma *online* (<http://www.who.int/ictcp/en/>), o tipo de pesquisa foi selecionado: “avançada”. Em seguida, alguns filtros foram marcados para seleção dos estudos. Todas as “fases de pesquisa” bem como todos os “Status de recrutamento” foram selecionadas. Na plataforma, o período selecionado referente a data de registro de estudos foi 01/01/2006 a 31/12/2016. A coleta de dados foi realizada no período

de 01/12/2017 a 23/12/2017. Considerando que a pesquisa da fase de desenvolvimento clínico não impactava nos prazos estabelecidos no cronograma da pesquisa, foi selecionado um período de dez anos. Nos campos (título, condição, intervenção, patrocinador primário e secundário) não foram usados termos de pesquisa. A pesquisa foi feita para cada país separadamente. Todos os tipos de estudos, como observacionais, ensaios clínicos envolvendo medicamentos, produtos para a saúde e outros foram incluídos. Não houve critério de exclusão.

O Sistema de Controle de Pesquisa Clínica (SCPC) da Anvisa permitiu a identificação dos centros de pesquisa participantes dos ensaios clínicos autorizados pela Anvisa. Foram incluídos os centros de pesquisa de ensaios clínicos fases I, II, III, IV e aprovados pela Anvisa no período de 2009 a 2012. No SCPC foi inserido no campo específico o período 01/01/2009 a 31/12/2012 e selecionado o item “centro de pesquisa” para a busca. O período de coleta de dados foi de janeiro a junho de 2014. Os dados dos centros de pesquisa estavam disponíveis no SCPC apenas nesse período. Considerando que foram incluídos todos os ensaios clínicos aprovados e estudos observacionais notificados à Anvisa, não houve critério de exclusão.

A partir da identificação do nome dos centros de pesquisa e respectivos números do cadastro nacional de estabelecimentos de saúde (CNES), foi possível obter as seguintes informações para cada centro: localização do centro (Unidade Federativa), tipo de natureza do centro e tipo de atendimento do centro. Essas informações foram obtidas no site do CNES (<http://cnes.datasus.gov.br/pages/estabelecimentos/consulta.jsp>) [14].

Para a consideração do número total de centros de pesquisa, aqueles que estavam repetidos (com o mesmo número de CNES) entre os anos de 2009 a 2012, foram excluídos.

## Análise

A primeira análise refere-se ao número de ensaios clínicos em fases iniciais (0, I e II) no Brasil/população frente ao número de centros em outros países/população (tabela 1).

Os dados do Banco Mundial relativos às populações totais (em milhões) dos países também foram utilizados na pesquisa [15].

A segunda análise refere-se à comparação do número de centros de pesquisa nas cinco regiões brasileiras e os seguintes indicadores: i) porcentagem de programas de doutorado de acordo com o Centro de Gestão e Estudos Estratégicos do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação [16], ii) número de instituições de educação superior mensuradas pelo censo da educação superior em 2012 [17], iii) número de grupos de pesquisa no país de acordo com o censo do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) [18], iv) número de leitos hospitalares de acordo com o sistema de tecnologia da informação a serviço do Sistema Único de Saúde (DATASUS) [19], v) número de médicos por 100 mil habitantes de acordo com o cadastro nacional de especialista do Governo Federal [20] e vi) gasto federal per capita com ações e serviços públicos de saúde de acordo com a Secretaria Executiva do Ministério da Saúde [21]. Esses indicadores foram escolhidos como intuito de investigar possíveis fatores relacionados às diferenças relativas ao número de centros de pesquisa entre as regiões e possivelmente, diferenças nas atividades de pesquisa clínica.

No Sistema Único de Saúde (SUS), cabe às instituições privadas apenas a realização de atividades complementares [22]. Por este motivo, em relação ao tipo de atendimento, os centros de pesquisa que possuíam, pelo menos, um serviço privado, foram classificados como atendimento não exclusivo pelo SUS nesta pesquisa. Os centros que ofereceriam todos os seus atendimentos pelo SUS foram classificados como centros exclusivos do SUS.

Os resultados foram descritos por frequências simples.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Segurança institucional e comitê de pós-graduação da Anvisa. Considerando que a pesquisa não envolve Seres Humanos, não foi necessária a avaliação e aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa.

## RESULTADOS

O número absoluto de ensaios clínicos em fases iniciais (0, I e II) é muito maior em países como China (3.792), Austrália (3.106) e Coréia do Sul (2.447) em comparação com os outros países selecionados. A Austrália e a Coréia do Sul estão bem à frente dos outros países em relação ao número de ensaios clínicos fases iniciais proporcionalmente à população do país. Dentre os países da América do Sul, o Brasil é o que possui mais ensaios clínicos em fases iniciais em números absolutos, com 1.022 estudos. Entretanto, em relação ao número total de centros pela população do país, o Brasil ficou na última posição entre os países da América do Sul selecionados (Tabela 1).

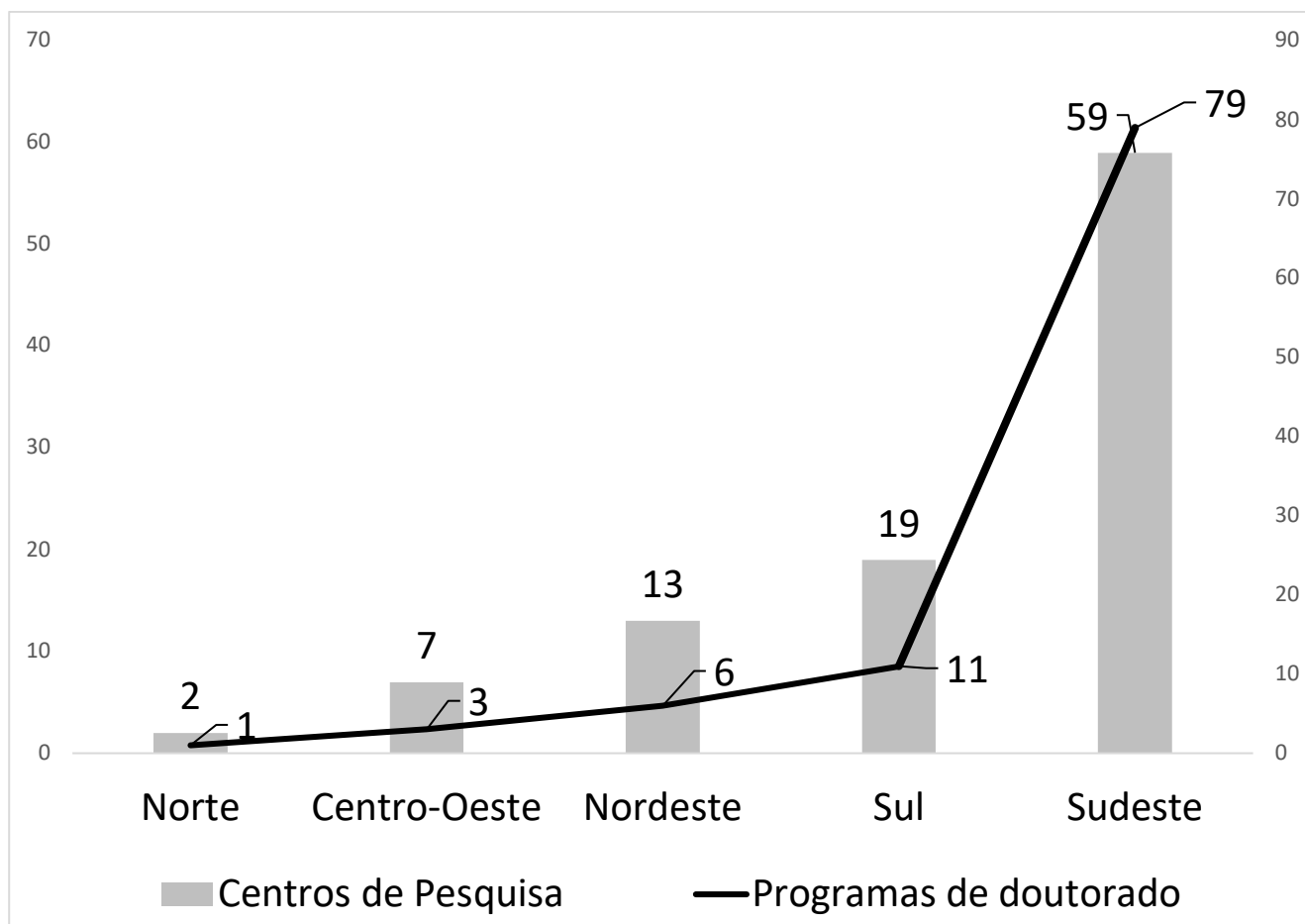


Tabela 1 - Número de estudos fases iniciais com recrutamento ativo (ICTRP, 2006).

Países	Fases da pesquisa n (%)					Total de estudos	População do país em milhões	Relação do número de estudos pela população do país
	0	I	II	III	IV			
Austrália	34 (0%)	1.010 (14%)	2.062 (29%)	3.006 (42%)	1.009 (14%)	7.121	24,13	128,71
Argentina	1 (0%)	41 (2%)	454 (19%)	1.613 (69%)	221 (9%)	2.330	43,85	11,31
Brasil	34 (1%)	185 (5%)	803 (20%)	2.179 (55%)	773 (19%)	3.974	207,65	4,92
Chile	3 (0%)	22 (2%)	277 (21%)	908 (68%)	129 (10%)	1.339	17,91	16,86
China	49 (1%)	1.695 (18%)	2.048 (21%)	2.313 (24%)	3.437 (36%)	9.542	1.378,67	2,75
Colômbia	1 (0%)	15 (1%)	224 (18%)	860 (71%)	119 (10%)	1.219	48,65	4,93
Coréia do Sul	10 (0%)	891 (14%)	1.546 (25%)	2.361 (38%)	1.364 (22%)	6.172	51,25	47,74
México	6 (0%)	78 (3%)	586 (21%)	1.787 (64%)	317 (11%)	2.774	127,54	5,25
Peru	1 (0%)	26 (2%)	253 (22%)	779 (68%)	92 (8%)	1.151	31,77	8,81
Rússia	0 (0%)	118 (3%)	950 (25%)	2.412 (64%)	280 (7%)	3.760	144,34	7,39

A Anvisa aprovou 818 ensaios clínicos no período de 2009 a 2012. Um total de 657 centros de pesquisa foram relacionados como locais de recrutamento pelos estudos aprovados no período investigado. O número de centros de pesquisa por região foi: Sudeste (388), Sul (125), Nordeste (86), Centro-oeste (48), Norte (10).

As regiões com maiores quantidades de centros de pesquisa também são aquelas com mais programas de doutorado (Figura 1).



Programas de doutorado [16].

População estimada com data de referência em 01 de julho de 2016. Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE [23].

Norte: 17.707.783

Nordeste: 56.915.936

Sudeste: 86.356.952

Sul: 29.439.773

Centro-Oeste: 15.660.988

Figura 1 - Porcentagem de centros de pesquisa dos ensaios clínicos aprovados pela Anvisa (2009 a 2012) e de programas de doutorado (2014) por região brasileira.

Aproximadamente 23% dos centros oferecem serviços totalmente públicos, ou seja, são centros com atendimento exclusivo no SUS. Em torno de 77% dos centros de pesquisa não possuem atendimento exclusivo no SUS.

Em relação à natureza do centro de pesquisa, o hospital beneficente sem fins lucrativos, clínica privada e hospital privado são os tipos mais prevalentes entre as instituições com atendimento não exclusivo no SUS, correspondendo a 29, 28 e 17%, respectivamente (Tabela 2). Já entre as instituições com atendimento exclusivo no SUS, o Hospital da Administração Direta da Saúde, Hospital da Administração Indireta – Autarquias e Clínica da Administração Direta da Saúde são os tipos mais prevalentes, correspondendo a 37, 17 e 13%, respectivamente (Tabela 2). O Hospital Beneficente sem fins lucrativos é mais prevalente nos Estados de São Paulo, Rio Grande do Sul, Paraná, Minas Gerais e Bahia. A Clínica privada é mais prevalente em São Paulo, Minas Gerais, Goiás, Bahia, Ceará e Paraná. O Hospital da Administração Direta da Saúde é mais prevalente no Rio de Janeiro, Pernambuco e Ceará. O Hospital da Administração Indireta – Autarquias é mais prevalente no Estado do Pará.

Tabela 2 - Tipos de Organizações (centros de Pesquisa), classificados pelo tipo de atendimento no SUS. SCPC (Anvisa), 2009 a 2012.

<b>Tipo de Organização (Centro de pesquisa)</b>	<b>Atendimento exclusivo SUS</b>	<b>Atendimento não exclusivo no SUS</b>
Hospital da administração direta da saúde	52 (34%)	1 (0%)
Hospital da administração indireta - autarquias	19 (13%)	6 (1%)
Hospital beneficente sem fins lucrativos	14 (9%)	112 (22%)
Hospital da administração direta de outros órgãos	12 (8%)	2 (0%)
Hospital da administração indireta – Fundação pública	13 (9%)	-
Centro de saúde da administração direta da saúde	8 (5%)	-
Clínica da administração direta da saúde	5 (3%)	-
Clínica da Administração Indireta - Autarquias	2 (1%)	-
Clínica privada	-	146 (29%)
Hospital privado	-	100 (20%)
Consultório privado	-	65 (13%)
Unidade de apoio diagnose e terapia privada	-	32 (6%)
Policlínica privada	-	14 (3%)
Clínica beneficente sem fins lucrativos	-	6 (1%)
Unidade de terapia beneficente sem fins lucrativos	-	3 (1%)
Policlínica beneficente sem fins lucrativos	-	2 (0%)
<b>Total</b>	<b>151 (100%)</b>	<b>506 (100%)</b>

## DISCUSSÃO

Os resultados da presente pesquisa indicaram que os centros de pesquisas estão mais concentrados nas regiões Sudeste, Sul e Nordeste do Brasil. A maior quantidade de centros de pesquisa não implica necessariamente em maior atividade de pesquisa clínica, pois não temos informações sobre o número de ensaios clínicos por centro. Mas devido à grande quantidade de centros de pesquisa na região Sudeste e Sul, acreditamos que a atividade de pesquisa clínica também seja mais expressiva. Um estudo publicado em 2004 já identificava uma significativa desigualdade em relação número de centros de pesquisa entre as regiões. Esse estudo informou que no Brasil a pesquisa médica estava mais concentrada em 20 centros nas regiões Sul e Sudeste [12]. Em um período de 14 anos após a publicação desse estudo, os resultados da presente pesquisa reforçam que os centros de pesquisa clínica estão mais concentrados nas regiões sudeste e sul, entretanto, apesar do pequeno número de centros, também houve uma expansão de ensaios clínicos para outras regiões

como Nordeste e Centro-oeste. Já a região Norte evoluiu muito pouco em relação ao número de centros e participação em ensaios clínicos.

Um estudo publicado mostrou que entre os vinte centros de pesquisa que mais conduzem ensaios clínicos, que estão registrados na base de registro eletrônico *Clinicaltrials.gov*, 90% estão na região Sudeste e Sul e 10% na região Nordeste, mais especificamente no estado da Bahia. Esses centros que mais conduzem pesquisas, desenvolveram uma estrutura para captação de pacientes e recursos humanos especializados em atividades de pesquisa clínica [24]. Uma outra pesquisa mostrou que no período de 2005 a 2009, as cidades brasileiras com mais centros de pesquisa clínica estão localizadas nas regiões Sudeste e Sul: São Paulo (37), Porto Alegre (13), Rio de Janeiro (10), Belo Horizonte (10), Campinas (9) e Curitiba (7) [25]. Isso mostra que os resultados de nossa pesquisa estão alinhados com os dados desse estudo.

Um estudo que investigou o perfil dos centros de pesquisa na área respiratória no Brasil mostrou que 55,1% e 20,6% desses centros estavam localizados nas regiões Sudeste e Sul. Já as regiões Nordeste e Centro-oeste representaram 10,3% e 3,4%, respectivamente. A região Norte não teve nenhum centro de pesquisa nessa área terapêutica [26].

Um estudo publicado mostrou que no Brasil a região Sudeste possui maior proporção de projetos de pesquisa clínica (49%) e recebe mais investimentos do Ministério da Saúde em infraestrutura de pesquisa clínica (58%). Nas outras regiões as proporções de projetos e investimentos são: Nordeste (19 e 16%), Sul (16 e 18%), Norte (10 e 4%) e Centro-oeste (6 e 4%). Portanto o nível de atividade de pesquisa e centros de pesquisa pode ter correspondência com a quantidade de investimento em infraestrutura recebido pelo governo [27].

Além da disponibilidade de potenciais participantes de pesquisa, a infraestrutura de pesquisa relativa a equipes capacitadas e centros com equipamentos para resguardar a segurança dos participantes pode ser um fator crucial para a seleção dos centros e atividades de pesquisa [28]. As diferenças em relação à participação dos centros de pesquisa entre os estados e regiões do Brasil podem estar relacionadas ao número de instituições com infraestrutura necessária para condução de ensaios clínicos.

Os dados do Censo da educação superior de 2012 mostraram que o número de instituições de educação superior, incluindo federais, estaduais, municipais e privadas, é maior nas regiões Sudeste (1.173), Nordeste (444) e Sul (409) em comparação com Centro-oeste (236) e Norte (154) [17], ou seja, essas instituições estão mais concentradas nas regiões onde existem mais centros de pesquisa, de acordo com os resultados deste trabalho. As instituições de ensino superior foram escolhidas para a comparação com os resultados deste estudo sobre centros de pesquisa, pois essas instituições são importantes agentes de geração de conhecimento e pesquisa e desenvolvimento de novas tecnologias [29].

Em relação ao número de grupos de pesquisa no país em 2016, a distribuição está mais concentrada nas regiões Sudeste (16.009), Sul (8.637) e Nordeste (7.713) em comparação com as regiões Centro-oeste (2.899) e Norte (2.382) [18]. Com base nesses dados da literatura, além da maior quantidade de centros de pesquisa nas regiões Sudeste, Sul e Nordeste, conforme os resultados desta pesquisa, também as atividades de pesquisa parecem estar mais presentes nessas regiões.

As regiões Sudeste e Sul, que possuem mais centros de pesquisa, também são aquelas que tem mais programas de doutorado [16]. A distribuição de pesquisadores e das produções científicas, no que se refere às publicações, é desigual entre as regiões do país e está muito concentrada na região Sudeste do Brasil. Somente o estado de São Paulo é responsável por aproximadamente 20% da produção científica brasileira. Isso é devido à maior concentração de universidades públicas conceituadas nesse estado. No ano de 2009, aproximadamente 60% dos trabalhos científicos publicados em revistas internacionais foram desenvolvidos por universidades da região Sudeste e Sul [30].

As regiões Norte e Centro-oeste tem apenas 4% dos programas de doutorado do país [16]. A falta de mão de obra especializada e de centros de pesquisa pode implicar em pouca atividade de pesquisa nessas regiões. O setor de pesquisa e desenvolvimento de novas tecnologias requer investimentos na formação de profissionais qualificados para o planejamento e condução das pesquisas. Em relação a outros países, o Brasil forma pouco doutores. No país, cinco doutores são formados por ano, por cem mil habitantes. A Coreia do Sul forma 13,6 e Alemanha 30 [31].

As bolsas de produtividade em pesquisa são concedidas pelo governo aos profissionais que se destacam em suas áreas [32]. No período de 2005 a 2007, 77,4% dessas bolsas foram concedidas aos pesquisadores da região Sudeste, 13,8% aos pesquisadores da região Sul, 4,2 aos pesquisadores da região Nordeste, 0,6% a pesquisadores da região Centro-oeste e 0,3% aos pesquisadores da região Norte [33]. Isso mostra que os pesquisadores das regiões Sudeste e Sul estão recebendo mais bolsas, o que acaba sendo um estímulo à produção científica de melhor qualidade.

As regiões Sudeste e Sul, com melhor infraestrutura de pesquisa, ou seja, com maior quantidade de centros de pesquisa e programas para formação de doutores, também estão entre as que possuem melhores indicadores relacionada à assistência médica. Por exemplo, um maior número de médicos especialistas por 100 mil habitantes está na região Sudeste (154), seguida pela região Sul (145) e Centro-oeste (134). Já as regiões Nordeste (68) e Norte (50) possuem menos médicos [20].

O número de leitos hospitalares públicos e privados, vinculados ou não ao SUS, desde 1990 até 2005, estão mais concentrados nas regiões Sudeste (179.484), Nordeste (115.519) e Sul (37.066). As regiões Centro-oeste (37.066) e Norte (31.605) possuem menos leitos hospitalares [19]. Em relação aos gastos per capita com ações e serviços públicos de saúde pelo governo federal em 2016, os maiores montantes ocorreram nas regiões Sul (301,35), Nordeste (272,84) e Sudeste (267,80). Nas regiões Centro-oeste e Norte, os gastos foram menores, 253,82 e 226,14, respectivamente [21].

As regiões Sudeste e Sul se destacam nos aspectos relacionados à assistência hospitalar, número de profissionais médicos e investimentos em saúde, que contribui para a consolidação de uma infraestrutura que pode atrair os patrocinadores dos ensaios clínicos na busca por centros de pesquisa. Entretanto, um fator a ser considerado para a concentração de estudos nessas regiões é a existência de centros de referência nas áreas terapêuticas dos estudos. No Brasil, os hospitais de excelência, que tem reconhecida infraestrutura e profissionais altamente qualificados, se concentram nos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul [34]. Os centros da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Hospitais de Ensino, que foram estabelecidos para atender os ensaios clínicos de interesse nacional, estão mais concentrados na região Sudeste (14 centros) e Nordeste (9). A região Sul possui 5 centros, a Norte e a Centro-oeste tem 2 centros cada uma [35]. Apesar da região Nordeste possuir mais



centros dessa rede, os dados da Anvisa mostram que a região Sul tem mais centros de pesquisa. Entretanto, como a diferença no número de centros entre essas duas regiões é pequena, não se sabe exatamente qual dessas regiões tem maior quantidade de ensaios clínicos.

Os possíveis benefícios da participação em ensaios clínicos vão além dos próprios participantes. Um estudo mostrou que os centros de pesquisa que participam de ensaios clínicos melhoram a qualidade dos cuidados, a cultura organizacional e desenvolvem sistemas de qualidade que impactam nos resultados de toda a instituição e para os seus pacientes, independente da participação no estudo. Dessa forma, a participação de centros de pesquisa de países de baixa e média renda nos ensaios clínicos multicêntricos internacionais pode proporcionar, além do desenvolvimento da capacidade de pesquisa, o desenvolvimento e melhoria da qualidade dos serviços de saúde [36].

Os centros de pesquisa que oferecem serviços exclusivos do sistema público de saúde devem possuir mecanismos de controle fiscais adequados com o objetivo de gerenciar os gastos decorrentes dos ensaios clínicos multicêntricos. Se, por exemplo, o participante de pesquisa for internado no centro devido a evento adverso que está definitivamente relacionado ao medicamento experimental, ou a algum procedimento do estudo, o patrocinador é responsável pelo custo da internação e do tratamento, pois segundo a Resolução nº 9 de 20 de fevereiro de 2015, o patrocinador é responsável por todas as despesas relacionadas a procedimentos e testes, especialmente àqueles para diagnóstico, tratamento e hospitalização do participante do teste, e outras ações necessárias para a resolução de eventos adversos relacionados ao ensaio clínico [6]. Ainda o Documento das Américas (Boas Práticas Clínicas) [8] informa que: “As políticas e os procedimentos do patrocinador devem abranger os custos do tratamento dos sujeitos da pesquisa no caso de danos relativos ao estudo, em consonância com as exigências regulatórias aplicáveis”.

A grande maioria dos ensaios clínicos realizados na América Latina ocorre em hospitais, quando comparada aos Estados Unidos [37]. Este dado da literatura está alinhado com os resultados do presente estudo, pois a grande maioria dos centros de pesquisa são classificados como hospitais. Entretanto, um estudo publicado em 2004, afirmou que os ensaios clínicos eram realizados em grande parte nas universidades públicas e que investimentos e melhoria dos hospitais universitários era um caminho

para ampliar e descentralizar a rede de pesquisa clínica no país [12]. Pode ser que dentre os centros de pesquisa classificados como hospitais, que foram identificados no presente estudo, existam hospitais universitários, todavia, nossa pesquisa não dimensionou isso.

No Brasil, o número de hospitais vinculados ao SUS no ano de 2013 foi maior na região Nordeste (2.011) quando comparado às outras regiões: Sudeste (1.528), Sul (928), Centro-oeste (571) e Norte (492) [38]. Isso mostra que apesar das regiões Sudeste e Sul possuírem mais centros de pesquisa, de acordo com os resultados da pesquisa, não tem mais hospitais públicos em comparação às outras regiões. Além disso, apesar dos resultados da presente pesquisa mostrarem que apenas 17% dos ensaios clínicos ocorreram em hospitais privados, esses correspondem a 70% dos hospitais do Brasil [39].

Os hospitais beneficentes sem fins lucrativos estão entre os centros que mais conduzem ensaios clínicos, de acordo com o presente estudo. O Ministério da Saúde no Brasil reconhece a importância das instituições beneficentes na prestação de serviços de saúde de qualidade com base nas internações hospitalares e atendimento ambulatoriais, que impactam na melhoria do atendimento à população. A rede hospitalar beneficente é responsável por 37,98% dos leitos disponíveis no SUS. A grande maioria dessas instituições estão localizadas nas regiões Sudeste e Sul [40].

O Ministério da Saúde brasileiro apoiou o setor de pesquisa clínica no país, com o objetivo de incentivar competitividade e inovação no complexo industrial de saúde. No período 2002-2009, foram investidos R\$ 140 milhões em 368 projetos. O maior número de projetos financiados foi em pesquisa básica, com 118 projetos. Os maiores investimentos foram direcionados para ensaios clínicos (44 milhões) e infraestrutura de pesquisa (37 milhões) [27, 41]. Entretanto, apesar desses investimentos, o Brasil não alcance o nível de competitividade de países como China e Coreia do Sul.

No processo de modernização da China está sendo priorizada a pesquisa para o desenvolvimento científico e tecnológico até 2050 em áreas prioritárias definidas pela Academia Chinesa de Ciências. Na área da saúde, o objetivo é desenvolver tecnologias avançadas para o tratamento principalmente de doenças crônicas e fortalecer a pesquisa básica [42]. Nos últimos anos, a Coreia do Sul tem criado uma série de iniciativas com o objetivo de melhorar a infraestrutura de pesquisa,

desenvolver novas tecnologias para a condução de ensaios clínicos e treinar recursos humanos para realizar os estudos. Em 2015, o Ministério da Saúde da Coreia do Sul estabeleceu uma organização nacional para ensaios clínicos (*Korea National Enterprise for Clinical Trials (KoNECT)*), com o objetivo de estimular as parcerias entre a academia, governo e indústria, além de criar um ambiente propício para a colaboração internacional em ensaios clínicos. Um centro colaborativo dessa organização fornece serviços e informações essenciais para atender às necessidades dos patrocinadores globais de ensaios clínicos e melhorar a viabilidade da condução de estudos no país [43].

A Coreia do Sul tem sido considerada o destino mais atraente para a condução de ensaios clínicos de fases iniciais, com base na disponibilidade de centros com infraestrutura adequada, no número de prestadoras de serviços como as Organizações Representativas de Pesquisa Clínica, na disponibilidade de participantes e no atual cenário regulatório do país. Ainda, o crescimento de ensaios de fases I e II na Coreia do Sul se deve a fatores como: investimento do governo sul-coreano no desenvolvimento de sua indústria de biotecnologia, recursos humanos altamente treinados na realização de estudos de fases iniciais, foco na qualidade, infraestrutura em tecnologia da informação e centros avançados de testes de bioequivalência e biodisponibilidade [44].

Os serviços de ensaios clínicos de fase inicial foram considerados como estratégicos pelas companhias farmacêuticas devido à complexidade desses estudos e um alto nível de risco envolvido, pois nessa fase se conhece muito pouco sobre perfil de segurança do produto em investigação. Os países que tiveram crescimento de estudos fase I no período de 2011 a 2013 foram Austrália (1,56%), China (2,07%), Coreia do Sul (8,22%) e Rússia (32,15%) [44]. O governo australiano vem investindo na infraestrutura de centros para se tornar um polo de excelência em ensaios clínicos de fases iniciais. Uma rede de centros de pesquisa tem sido criada para desenvolver estudos iniciais de acordo com as melhores práticas clínicas. Também processos burocráticos têm sido diminuídos no processo de aprovação desses estudos iniciais [45].

## **LIMITAÇÕES DA PESQUISA**

Os dados sobre o perfil de centros de pesquisa por região podem não refletir a atual situação, pois se referem ao período de 2009 a 2012. Ainda, o número de centros de pesquisa pode não ser um parâmetro diretamente relacionado às atividades de pesquisa, considerando que não há informações sobre o número de ensaios clínicos conduzidos por cada centro de pesquisa.

## **CONCLUSÃO**

A pesquisa mostrou uma grande desigualdade de concentração de centros de pesquisa participantes dos ensaios clínicos entre as regiões do Brasil. Essa desigualdade também se reflete a outros aspectos, como os programas de doutorado, os investimentos em infraestrutura de pesquisa, o número de médicos especialistas e gastos federais em saúde. As regiões com melhores indicadores em relação a esses aspectos são aquelas que possuem maiores quantidades de centros de pesquisa e possivelmente, também atividades de pesquisa clínica. A qualificação das equipes de pesquisa e estrutura de assistência médico-hospitalar podem ser aspectos da infraestrutura de pesquisa que são levados em consideração pelos patrocinadores dos estudos para qualificação dos centros de pesquisa na participação nos ensaios clínicos. Os investimentos em infraestrutura são necessários para a capacitação de centros brasileiros para atração e condução de fases iniciais de desenvolvimento clínico.

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Estratégia Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação 2012 – 2015. Balanço das atividades estruturantes (2011).
2. Thiers FA, Sinsky AJ, Berndt ER. Trends in the Globalization of Clinical Trials. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2008;7:13-14.
3. Pieroni JP, Gomes RP, Pimentel VP, et al. Ensaio clínico no Brasil: competitividade internacional e desafios. *Complexo Industrial da Saúde. BNDES Setorial*. 2012;36:45-84.
4. Kafiriri L, Lavery JV, Singer PA, Mshinda H, Babiuk L and Daar AS. The case for conducting first-in-human (phase 0 and phase 1) clinical trials in low and middle income countries. *MC Public Health* 2011, 11:811.
5. American Cancer Society. What Are the Phases of Clinical Trials? Available at: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/clinical-trials/what-you-need-to-know/phases-of-clinical-trials.html> Accessed on 16 January 2018.
6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 9 de 20 de fevereiro de 2015, que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.
7. World Health Organization. Handbook for Good Clinical Research Practice: Guidance for implementation. 2002. Available from: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/gcp1.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/gcp1.pdf) Access on 25 Oct 2017.
8. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica. República Dominicana (2005). Disponível em

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf> Acesso em 25 Outubro 2017.

9. International Conference on Harmonisation (ICH). Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2). Current step 4 version dated 9 november 2016. Available from: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R2\\_Step\\_4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4.pdf) Access on 25 Oct 2017.
10. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Instrução Normativa nº 20 de 2017, que dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas.
11. Da Silva RE, Amato AA, Guilhem DB, Novaes MR CG. Globalization of clinical trials: ethical and regulatory implications. *Int J Clin Trials* 2016;3(1):1-8.
12. Zago MA. A pesquisa clínica no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2004;9(2):363-374.
13. Ilancheran M, Pritchard JF. Is South Korea the Next Emerging Early Phase Destination? *Applied Clinical Trials* (2015). Available at: <http://www.appliedclinicaltrials.com/south-korea-next-emerging-early-phase-destination?pageID=1> (Accessed 14 Jun 2017).
14. Ministério da Saúde. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde. Sistema administrado pelo Datasus. Disponível em: (<http://cnes.datasus.gov.br/pages/estabelecimentos/consulta.jsp>) Acesso em 30 nov. 2014.
15. World Bank Open Data. The World Bank. Available at: <https://data.worldbank.org> Accessed on 12 January 2018.

16. Mestres e doutores 2015 - Estudos da demografia da base técnico científica brasileira. – Brasília, DF: Centro de Gestão e Estudos Estratégicos, 2016. 348 p.; il.
17. Censo da educação superior 2012: resumo técnico. – Brasília: Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira. Ministério da Educação, 2014. 133 p. : il.
18. Diretório dos Grupos de Pesquisa no Brasil. Censo atual. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Disponível em: <http://lattes.cnpq.br/web/dgp/censo-atual/> Acesso em 10 de janeiro de 2018.
19. DATASUS. Tecnologia da informação a serviço do SUS. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?cnes/cnv/leiintbr.def> Acesso em 10 de Janeiro de 2017.
20. Sudeste e Sul concentram 72% dos médicos com especialidades. Governo Federal. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2016/04/sudeste-e-sul-concentram-72-dos-medicos-com-especialidades> Publicado em 29/04/2016. Acesso em 11 de janeiro de 2018.
21. Gasto per capita com ações e serviços públicos de saúde em 2012. Secretaria Executiva. Ministério da Saúde. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/e0602.def> Acesso em 11 de janeiro de 2018.
22. Brasil. Lei n 8.080 de 19 de setembro de 1990, que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Disponível em <http://conselho.saude.gov.br/legislacao/lei8080.htm>

23. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Estimativas populacionais para os municípios e para as Unidades da Federação brasileiros em 01.07.2016. Disponível em: [https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2016/estimativa\\_do\\_u.shtm](https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2016/estimativa_do_u.shtm) Acesso em 25 outubro 2017.
24. Quental C, Salles Filho S. Ensaio clínico: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. *Rev Bras Epidemiol* 2006;9:408-24.
25. Zucchetti C and Morrone FB. Perfil da pesquisa clínica no Brasil. *Revista HCPA*. 2012;32(3):340-347.
26. Carvalho AK, Nascimento OA, Fonseca MC, Pereira ED, Jardim JR. Sponsored multicentric clinical research conducted in Brazil in the respiratory area - losses and gains. *Rev assoc med BRas* 2016; 62(2):131-137.
27. Paula AP, Giozza SP, Pereira MZ, Boaventura PS, Santos LMP, Sachetti CG, Tamayo COC, Kowalski CCG, Elias FTS, Serruya SJ, Guimarães R. Clinical investigations for SUS, the Brazilian public health system. *Sao Paulo Med J*. 2012; 130(3):179-86.
28. Dainesi SM, Goldbaum M. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2012;58(1):2-6.
29. Chiarini T, Vieira KP. Universidades como produtoras de conhecimento para o desenvolvimento econômico: sistema superior de ensino e as políticas de CT&I. *Rev. Bras. Econ.* 2012;66(1):117-132.
30. Sidone OJG, Haddad EA, Mena-Chalco JP. A ciência nas regiões brasileiras: evolução da produção e das redes de colaboração científica. *TransInformação*. 2016;28(1):15-31.



31. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa – Interfarma. Inovações e pesquisa clínica no Brasil. Edições especiais Saúde, volume II, São Paulo (2010). Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/9-inov-pesq-clin-no-brasil.pdf> Acesso em 23 Outubro 2017.
32. Sacco AM, Vilanova F, Desousa DA, Valiente L, Wendt GW, Koller SH. Perfil dos Bolsistas de Produtividade em Pesquisa do CNPq atuantes em Psicologia no Triênio 2012-2014. *Psicologia: Ciência e Profissão*. 2016;36(2): 292-303.
33. Mendes PHC, Martelli DRB, Souza WP, Filho SQ e Júnior HM. Perfil dos Pesquisadores Bolsistas de Produtividade Científica em Medicina no CNPq, Brasil. *Revista brasileira de Educação médica*. 2010;34 (4): 535-541.
34. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Programa de Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde. *Rev Saúde Pública* 2011;45(4):808-11.
35. Ministério da Saúde. Rede Nacional de Pesquisa Clínica. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/folder/rede\\_nacional\\_pesquisa\\_clinica.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/folder/rede_nacional_pesquisa_clinica.pdf)
36. Denburg A, Rodriguez-Galindo C, Joffe S. Clinical Trials Infrastructure as a Quality Improvement Intervention in Low- and Middle-Income Countries. *Am J Bioeth*. 2016 Jun;16(6):3-11.
37. Glass HE, Glass JM. Latin American Physicians' Attitudes toward participation in Clinical Trials. A comparison with US Physicians. *Pharm Med*. 2011; 25(2):87-94.
38. Número de hospitais (SUS) no Brasil em 2013. Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS). Disponível em <http://www.conass.org.br/consensus/numero-de-hospitais-brasil-sus/> Acesso em 11 de janeiro de 2018.

39. Hospitais no Brasil. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES). Outubro de 2017. Disponível em [http://www.cns.org.br/links/DADOS\\_DO\\_SETOR.htm](http://www.cns.org.br/links/DADOS_DO_SETOR.htm) Acesso em 11 de janeiro de 2018.
40. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde certifica 104 entidades beneficentes. Publicado em 28/07/2016. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2016/07/ministerio-da-saude-certifica-104-entidades-beneficentes> (Acesso em 14 de Julho de 2017).
41. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. Rev. Saúde Pública. 2010;44(1):200-2.
42. Chen H. Large Research Infrastructures Development in China: A Roadmap to 2050. Preface to the Roadmaps 2050. Chinese Academy of Sciences (2011).
43. South Korea. Infrastructures. Korea Clinical Trials Global Initiative(KCGI). The Korea National Enterprise for Clinical Trials (KoNECT) (Accessed 14 Jun 2017) <http://en.konect.or.kr/Infrastructures/kicc.htm>
44. Ilancheran M, Pritchard JF. Is South Korea the Next Emerging Early Phase Destination? Applied Clinical Trials (2015). Available at: <http://www.appliedclinicaltrials.com/south-korea-next-emerging-early-phase-destination?pageID=1>(Accessed 14 Jun 2017).
45. Early Phase Clinical Trials Framework for NSW. NSW Government. Available at: <http://www.health.nsw.gov.au/ohmr/Pages/early-phase-clinical-trials.aspx> Accessed on 15 January 2018.

**4.7 ARTIGO 7 – ARTIGO ORIGINAL: A segurança dos participantes e os riscos envolvidos nas descontinuações precoces de ensaios clínicos.**

Artigo não submetido. Artigo em fase de tradução para a língua inglesa.

## RESUMO

**Introdução:** Os ensaios clínicos podem ser encerrados precocemente devido a dificuldades no processo de recrutamento de participantes, quando surgem problemas relacionados à segurança ou à falta de eficácia do medicamento experimental. Ainda, esses estudos também têm sido descontinuados puramente por questões comerciais.

**Objetivos:** Investigar os motivos que levaram a solicitações de cancelamentos de ensaios clínicos pelos seus patrocinadores, que foram submetidas à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no período de 2012 a 2017. **Métodos:** Trata-se de um estudo documental e descritivo das petições submetidas à Anvisa relativas aos cancelamentos de ensaios clínicos pelos patrocinadores dos estudos. Os dados foram coletados das bases de dados da Anvisa: i) Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária (Datavisa) e ii) Sistema de Controle de Pesquisa Clínica (SCPC). **Resultados:** Os motivos que mais levaram à solicitação de cancelamentos dos ensaios clínicos foram: encerramento do recrutamento global de participantes antes das obtenções das aprovações éticas e regulatórias no Brasil (110; 26%), outros motivos (103; 24%), razões administrativas, logísticas e comerciais (48; 11%), motivos informados pelo patrocinador não são claros (36; 8%), falta de eficácia do medicamento experimental (35; 8%) e problemas no recrutamento de participantes (25; 6%). **Conclusão:** O Brasil precisa ser mais competitivo na atração de ensaios clínicos globais, pois tem perdido a oportunidade de participar de ensaios clínicos importantes aos pacientes. As decisões estratégicas dos patrocinadores baseadas em questões comerciais também têm influenciado os cancelamentos dos estudos. Esses tipos de decisões também devem levar consideração outros aspectos como bem-estar, benefício clínico e segurança dos participantes, tendo por base os princípios de beneficência, justiça e não maleficência.

**Palavras-chave:** ensaios clínicos; término precoce; medicamentos.

## INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos medicamentos é um processo caro e que envolve muitos riscos. Dentre as moléculas descobertas, são poucas aquelas que serão registradas e disponíveis comercialmente. A cada 30.000 moléculas sintetizadas, 20.000 (66,7%) entram na fase de estudos não clínicos, 200 (0,67%) entram na fase I de estudos clínicos; 40 (0,13%) passam para a fase II, 12 (0,04%) entram na fase III e somente 9 (0,027%) são aprovados pelos órgãos regulatórios [1].

Na fase clínica, cerca de 90% das novas drogas falham em alcançar os desfechos de eficácia ou segurança. Isso parece estar relacionado a diversos aspectos, entre eles, a validação inadequada de alvos das drogas, valor preditivo limitado dos modelos animais e desfechos clínicos mal definidos [2]

O cancelamento do registro e a retirada do mercado de alguns medicamentos anti-inflamatórios inibidores seletivos da ciclooxigenase II, devido ao surgimento de reações adversas graves, expôs o risco relacionado ao desenvolvimento de novas tecnologias em saúde. Esses eventos que ocorreram na fase de pós-comercialização, deveriam ter sido identificados durante os ensaios clínicos. Isso mostra que o modelo atual de pesquisa e desenvolvimento pode ser falho em evidenciar possíveis riscos relacionados aos produtos [3].

O comitê de monitoramento de dados é formado por um grupo de especialistas independentes, que é contratado pelo patrocinador do ensaio clínico, com o objetivo de avaliar a relação risco/benefício ao longo do ensaio clínico a partir da análise de dados acumulados sobre a eficácia e segurança do medicamento experimental. Esse comitê pode recomendar o encerramento precoce do ensaio clínico quando o medicamento experimental tem evidências suficientes de benefícios, quando não existe evidência de nenhum benefício para justificar a continuação do estudo ou quando existe evidência clara de dano [4].

Os ensaios clínicos podem ser encerrados precocemente devido a dificuldades no processo de recrutamento de participantes ou quando surgem problemas relacionados à segurança ou à falta de eficácia do medicamento experimental. Entretanto, os ensaios clínicos também têm sido descontinuados puramente por questões comerciais, quando o patrocinador do ensaio clínico decide finalizar um estudo com a justificativa de que prefere alocar os recursos em outro projeto de

desenvolvimento visando obter um melhor retorno sobre o investimento. Os ensaios clínicos não deveriam ser descontinuados apenas por motivos econômicos ou comerciais, antes dos resultados da primeira análise interina de eficácia estiverem disponíveis. Nesse caso, as questões relacionadas ao bem-estar, segurança e benefício clínico dos pacientes podem não ser levadas em consideração na decisão de finalizar o estudo. A suspensão de um ensaio clínico por razões econômicas pode nem sempre ser inadequada, mas é preciso que a tomada de decisão de descontinuar o estudo seja transparente, baseada nos princípios de justiça, beneficência, não maleficência e envolva os representantes de pacientes e investigadores [5, 6].

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) atua na regulação de ensaios clínicos dos medicamentos e dispositivos médicos cujos dados possam ser usados num futuro registro sanitário para uso humano. De acordo com a Resolução RDC nº 9 de 20 de fevereiro de 2015, os relatórios de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental devem ser enviados à Anvisa. As decisões e as devidas justificativas dos cancelamentos de ensaios clínicos pelo patrocinador devem ser submetidas à Anvisa. Ainda, o patrocinador do ensaio clínico deve apresentar à Anvisa um plano de acompanhamento dos participantes dos ensaios clínicos já iniciados no país e as medidas para mitigação de riscos aos participantes, caso os ensaios clínicos tenham sido descontinuados por motivos de segurança [7].

A Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 12 de dezembro de 2012 estabelece que as pesquisas envolvendo seres humanos devem ser avaliadas por Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs). Ainda, quando a pesquisa se enquadra em áreas temáticas específicas, como as pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, o projeto além de ser avaliado pelo CEP, também deve ser apreciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) [8].

O objetivo da pesquisa foi investigar os motivos que levaram a solicitações de cancelamentos de ensaios clínicos pelos seus patrocinadores, que foram submetidas a Anvisa no período de 2012 a 2017.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo documental e descritivo das petições relativas a solicitações de cancelamentos de ensaios clínicos pelo patrocinador dos estudos. Os dados foram coletados das bases de dados da Anvisa: i) Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária (Datavisa) e ii) Sistema de Controle de Pesquisa Clínica (SCPC). No Datavisa foram obtidos os relatórios com códigos de assunto (10826, 1393, 10767, 10828, 10830) relativos a cancelamentos de ensaios clínicos e relatórios com a situação de cancelamento das petições (petição encerrada, cancelado a pedido da empresa, desistência a pedido, comunicado especial cancelado a pedido e arquivado a pedido). No sistema Datavisa, foi inserido o período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017. O período de coleta de dados ocorreu de janeiro a maio de 2018. As petições duplicadas com mesmo número de expediente foram consideradas apenas uma vez. Nesses relatórios há a descrição dos motivos que levaram o patrocinador do ensaio clínico a descontinuar e a carta do comitê de monitoramento de dados (CMD), quando aplicável, pois em nem todos os ensaios clínicos havia um comitê. No SCPC foram coletadas as seguintes informações: fase do ensaio clínico, condições clínicas investigadas nos ensaios clínicos e o insumo farmacêutico ativo do medicamento experimental.

Os ensaios clínicos selecionados foram aqueles que envolveram medicamentos. Os ensaios clínicos que envolveram produtos para a saúde e os programas assistenciais (uso compassivo, acesso expandido e fornecimento pós-estudo) cancelados não foram incluídos na pesquisa.

Um banco de dados foi produzido no Microsoft Excel (versão 2016), com as seguintes informações: Nome do insumo farmacêutico ativo do medicamento experimental, DCB, sinônimos, nome comercial (se aplicável), condição clínica investigada no ensaio clínico, classificada pelo Código Internacional de Doenças (CID-10), fase do ensaio clínico, motivos da solicitação de cancelamento do ensaio clínico pelo patrocinador e resumo da carta do CMD, quando aplicável.

Os resultados foram descritos por frequências simples.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

## **RESULTADOS**

O número total de ensaios clínicos descontinuado foi de 425. Os motivos que mais levaram à solicitação de cancelamentos dos ensaios clínicos foram: Encerramento do recrutamento global de participantes antes da obtenção das aprovações éticas e regulatórias no Brasil (110; 26%), outros motivos (103; 24%), razões administrativas, logísticas e comerciais (48; 11%), motivos informados pelo patrocinador não são claros (36; 8%), falta de eficácia do medicamento experimental (35; 8%) e problemas no recrutamento de participantes (25; 6%) (Figura 1).





Figura 1 - Porcentagem de ensaios clínicos de acordo com a razão para o cancelamento a pedido do patrocinador.

O número de cancelamentos de ensaios clínicos devido ao encerramento do recrutamento global de participantes antes da obtenção das aprovações éticas e regulatórias no Brasil foi maior no ano de 2013 (Figura 2).

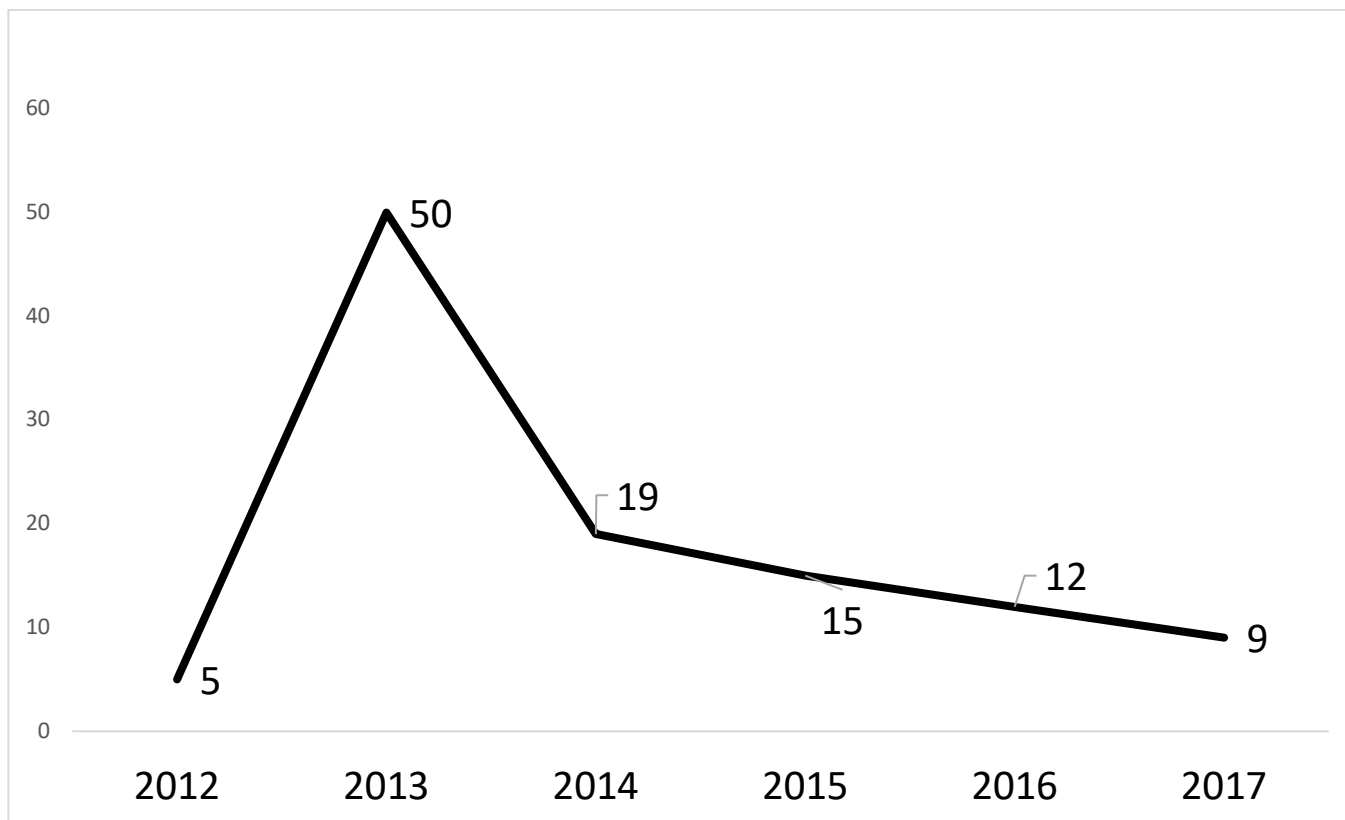


Figura 2 - Número de cancelamentos de ensaios clínicos a pedido do patrocinador devido ao encerramento do recrutamento global de participantes antes da obtenção das aprovações éticas e regulatórias no Brasil.

Dentre as descontinuações devido a razões administrativas, logísticas e comerciais, o número de ensaios clínicos encerrados por motivos estritamente comerciais foram: Decisão estratégica da empresa que está focando o desenvolvimento do portfólio em outros produtos (10), alteração no ambiente competitivo de mercado a partir do lançamento de outros produtos (8) e transferência de direitos de desenvolvimento do medicamento para outra companhia (3), o que correspondeu a 5% do total de descontinuações de ensaios clínicos.

O número de cancelamentos de ensaios clínicos por fase de desenvolvimento foi: I: 9 (3%), II: 46 (16%), III: 212 (72%), IV: 15 (5%), I/II: 5 (2%), II/III: 6 (2%). Os ensaios clínicos sem informação da fase de desenvolvimento corresponderam a 132.

As indicações clínicas, de acordo com a CID10, dos ensaios clínicos descontinuados devido a preocupações de segurança foram: (1) Leiomioma do útero D25, (1) Deficiência hereditária do fator VIII e IX D66/D67, (2) doença de Crohn K50, (1) angina pectoris I20, (2) neoplasia maligna da mama C50, (1) insuficiência cardíaca

congestiva I50.0, (1) Linfoma Difuso de Células B Grandes C83.3, (1) gripe devido ao vírus da gripe sazonal identificado J10, (1) doença renal crônica N18, (1) artrite reumatoide ativa M05, (2) neoplasia maligna dos brônquios e pulmões C34, (1) diabetes mellitus tipo II E11, (1) Doença do vírus da imunodeficiência humana não especificada B24, (2) cardiomiopatia em doenças metabólicas I43.1, (1) neoplasia maligna da próstata C61, (1) Acidente vascular cerebral, não especificado I64. Dessa forma, os ensaios clínicos em oncologia e cardiologia foram os que tiveram mais descontinuações.

## **DISCUSSÃO**

Apesar do Brasil ter regulamentações que incorporam as Boas Práticas Clínicas, possuir pesquisadores qualificados, centros de pesquisa de excelência e ter aumentado sua participação nos ensaios clínicos multicêntricos internacionais nos últimos anos, ainda o país precisa ser mais competitivo na avaliação dos projetos e diminuir os prazos de análise, pois o país tem perdido a oportunidade de incluir participantes em ensaios clínicos importantes devido ao encerramento do recrutamento global de participantes antes da obtenção das aprovações éticas e regulatórias no Brasil, considerando que esses ensaios clínicos têm inclusão competitiva, ou seja, aqueles países que são mais eficientes na avaliação ética e regulatória dos projetos de pesquisa, conseguem iniciar a inclusão de participantes mais rapidamente. Quando o número de participantes planejados no tamanho de amostra é atingido, os países menos competitivos podem não conseguir incluir participantes nesses estudos. Segundo os resultados da presente pesquisa, o principal motivo para o cancelamento de ensaios clínicos foi o encerramento do recrutamento global de participantes antes da obtenção das aprovações éticas e regulatórias no Brasil (26%). Um estudo já publicado mostrou que esse percentual pode ser maior, pois 39% dos ensaios clínicos cancelados no Brasil durante o processo de avaliação regulatória foi devido ao encerramento da inclusão de participantes por outros países, no período de 2007 a 2013. Esse mesmo estudo estimou que ao menos 530 pacientes brasileiros deixaram de participar desses estudos cancelados no referido período [9].

Nós últimos anos, o Brasil tem perdido menos ensaios clínicos devido ao encerramento do recrutamento de participantes em outros países, de acordo com os resultados da presente pesquisa. Isso pode ser resultado das medidas implementadas pela Conep e Anvisa para redução dos prazos éticos e regulatórios. Com o estabelecimento da Plataforma Brasil, que é uma base nacional e unificada de registros de pesquisas envolvendo seres humanos para todo o sistema CEP/Conep, houve otimização dos processos e redução dos prazos de análise pela Conep [9]. A Anvisa tem revisado seus processos de trabalho e publicou, em 2015, a Resolução RDC nº 9, que estabeleceu prazos legais para a manifestação de análise [7].

Os programas de desenvolvimento clínico encerrados por questões puramente econômicas podem aumentar consideravelmente, pois o número de fusões e aquisições de companhias farmacêuticas também tem aumentado, o que influencia as mudanças nos interesses e portfólios das empresas. Outro aspecto que influencia é a competitividade do mercado, com o lançamento de drogas inovadoras, o que impacta no desenvolvimento de outros produtos investigados para a mesma população alvo. Os resultados da pesquisa mostraram que a realocação de investimentos para outros produtos e as mudanças no ambiente competitivo de mercado a partir do lançamento de outros produtos tem sido razões para as descontinuações de ensaios clínicos. Em 2001, um estudo publicado mostrou que as questões comerciais já influenciavam as decisões de descontinuar o desenvolvimento de novas drogas. Uma companhia farmacêutica resolveu encerrar o desenvolvimento global do produto fluvastatina, pois um ensaio clínico com o produto similar (pravastatina), que estava sendo testado na prevenção primária da doença cardiovascular em idosos, seria concluído antes do ensaio clínico da fluvastatina. A companhia farmacêutica que estava desenvolvendo a fluvastatina informou que, por questões estratégicas, necessitava realocar recursos para outros produtos e que os concorrentes no mercado estavam entrando no segmento de idosos [5].

Um estudo publicado conclui que 68% dos ensaios clínicos registrados no ClinicalTrials.gov, que é a base de registro de ensaios clínicos dos Estados Unidos, no período de fevereiro a dezembro de 2013, foram descontinuados por questões não relacionadas aos dados científicos dos ensaios. Dentre esses 68%, os ensaios clínicos encerrados devido a questões comerciais ou razões estratégicas corresponderam a 12%. Já os resultados do presente estudo, mostraram que 87% e

5% dos ensaios clínicos foram cancelados devido a razões não relacionadas aos dados científicos e devido a questões comerciais e estratégicas, respectivamente [10]. Um outro ponto a ser discutido é o relativo à falta de transparência das razões que levaram as decisões de descontinuações dos estudos. A presente pesquisa mostrou que em 8% dos cancelamentos de ensaios clínicos, o patrocinador não informava claramente as razões para a descontinuação.

O recrutamento de participantes é um fator importante nas descontinuações de ensaios clínicos pelos patrocinadores dos estudos [11]. Um estudo publicado mostrou que dentre 363 ensaios clínicos descontinuados precocemente por diversas razões, 153 (43%) corresponderam a falhas no processo de recrutamento de participantes. Nesse estudo os fatores que contribuíram para as dificuldades de captação de participantes foram relacionados aos critérios restritos de elegibilidade, ensaios clínicos não patrocinados por indústrias, fases iniciais dos estudos e estudos com a participação de poucos centros de pesquisa [12].

De acordo com os resultados da presente pesquisa, os ensaios clínicos cancelados por falhas no recrutamento de participantes corresponderam a 6%, o que está muito abaixo do percentual indicado na literatura. Isso pode estar relacionado a origem dos dados das pesquisas, pois a presente pesquisa restringiu os dados de ensaios clínicos submetidos a Anvisa, já na outra pesquisa os dados corresponderam aos ensaios clínicos registrados em 2011 na base de registro de ensaios clínicos dos Estados Unidos (ClinicalTrials.gov).

A falta de eficácia (56%), as questões de segurança (28%), as mudanças de estratégias (7%), as razões comerciais (5%) e os desafios operacionais (5%) foram as causas que resultaram na descontinuação dos ensaios clínicos fase II e III que haviam sido aprovados pela agência reguladora de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration – FDA*) em 2012 [13]. Comparando os resultados dessa pesquisa com os achados da presente pesquisa, não existe uma consonância entre as principais causas. Os Estados Unidos concentram mais ensaios clínicos do que qualquer outro lugar e as novas drogas tendem a ser testadas nesse país [14]. Dessa forma, quanto maior a quantidade de ensaios clínicos sendo conduzidos, maiores podem ser os riscos relacionados a questões de eficácia e segurança envolvidos no desenvolvimento de novas drogas.

As companhias farmacêuticas têm se esforçado a identificar mais precocemente, nos ensaios clínicos fase I, as possíveis falhas no desenvolvimento do medicamento experimental que podem resultar em descontinuações dos programas clínicos em fases posteriores. A partir disso, tem se observado nas últimas décadas uma diminuição nas taxas de sucesso de drogas que estão em fase I alcançarem a fase de comercialização, pois as falhas têm sido identificadas em fases mais precoces do desenvolvimento clínico [15]. Entretanto, os resultados da presente pesquisa mostraram que os cancelamentos de ensaios clínicos pelo patrocinador ocorreram em sua grande maioria na fase III de desenvolvimento.

Segundo um estudo publicado na literatura, as áreas terapêuticas que possuem mais porcentagens de insucesso no desenvolvimento de medicamentos são a oncologia (32%), doenças do Sistema Nervoso Central (SNC) (17%), doenças musculoesqueléticas (13%), doenças cardiovasculares (7%), alimentares (7%), metabólicas (6%) e doenças infecciosas (5%). A maior proporção de fracassos no desenvolvimento de novas drogas em oncologia ou neurologia pode estar relacionado ao maior número de ensaios clínicos direcionados para essas áreas [16]. Os resultados do presente estudo também mostraram que os ensaios clínicos em oncologia e cardiologia foram os que tiveram mais descontinuações.

A participação dos Comitês de Monitoramento de Dados (CMD) nos ensaios clínicos é importante para identificação de possíveis riscos ou falta de eficácia do medicamento experimental a partir das análises interinas dos dados. Quanto mais precocemente as preocupações de segurança e ausência de eficácia são identificadas, menos participantes serão expostos a um produto com chances reduzidas de ser registrado e comercializado [17]. Apesar de grande parte dos ensaios clínicos conduzidos na América Latina e Caribe terem tido a participação de CMD, isso não significa que esses comitês têm funcionado de forma independente [18]. O cumprimento da missão desses comitês depende da independência deles [19].

Apesar de haver uma tendência de planos de acesso pós-estudo em países de renda média baixa em comparação a países de renda alta, nos países de menores rendas as populações vulneráveis têm participado de ensaios clínicos sem planos de acesso pós-estudo [20]. Quando os ensaios clínicos são cancelados ou os programas clínicos globais são encerrados pelos patrocinadores dos estudos, deve haver planos de acesso pós-estudo para os pacientes, principalmente os vulneráveis e de países

onde o acesso a tratamentos alternativos é limitado. O acesso pós-estudo deve ser planejado com a participação dos patrocinadores, investigadores, autoridades regulatórias nacionais e comitês de ética em pesquisa.

## **LIMITAÇÕES DA PESQUISA**

As limitações estão relacionadas aos dados incompletos ou ausentes das bases de dados utilizadas, como por exemplo, a falta de informação sobre a fase de desenvolvimento de alguns ensaios clínicos. Ainda, o escopo da pesquisa é relativo apenas aos projetos submetidos a Anvisa, conseqüentemente, os dados de ensaios clínicos de outras bases de registro eletrônico não foram considerados na pesquisa.

## **CONCLUSÃO**

Os patrocinadores de ensaios clínicos que submetem os projetos à Anvisa têm cancelado esses estudos por diversos motivos, entre eles o encerramento do recrutamento de participantes em outros países. O Brasil ainda precisa ser mais competitivo na atração de ensaios clínicos globais. Mas, os avanços já têm sido observados, como a diminuição dos cancelamentos de ensaios clínicos devido ao encerramento do recrutamento de participantes em outros países. As decisões estratégicas dos patrocinadores baseadas em questões comerciais também têm influenciado os cancelamentos dos estudos. Esses tipos de decisões também devem levar em consideração outros aspectos como o bem-estar, o benefício clínico e a segurança dos participantes, tendo por base os princípios de beneficência, justiça e não maleficência. É importante que haja transparência a respeito das razões que levaram os patrocinadores a descontinuar os ensaios clínicos ou programas globais de desenvolvimento clínico. Ainda, após o encerramento do ensaio clínico ou programa clínico de desenvolvimento do novo medicamento, o acesso pós-estudo deve ser garantido aos participantes.

## REFERÊNCIAS

1. Calixto JB, Siqueira Júnior JM. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. *Gazeta Médica da Bahia*. 2008;78(1):98-106.
2. Workman P, Draetta GF, Schellens JHM, Bernards R. How Much Longer Will We Put Up With \$100,000 Cancer Drugs? [Cell](#). 2017 Feb 9;168(4):579-583.
3. Figueiredo TA, Pepe VLE, Osorio-de-Castro CGS. Um enfoque sanitário sobre a demanda judicial de medicamentos. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*. 2010;20(1):101-118.
4. DeMets DL, Ellenberg, SS. Data Monitoring Committees — Expect the Unexpected. *N Engl J Med* 2016;375:1365-71.
5. Lièvre M, Ménard J, Bruckert E, Cogneau J, Delahaye F, Giral P, et al. Premature discontinuation of clinical trial for reasons not related to efficacy, safety, or feasibility. *BMJ*. 2001 Mar 10;322(7286):603-5.
6. Boyd K. Commentary: Early discontinuation violates Helsinki principles. [BMJ](#). 2001 Mar 10;322(7286):605-6.
7. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 9 de 20 de fevereiro de 2015, que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.
8. Brasil. Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.



9. Russo LAT, Eliaschewitz FG, Harada V, Trefiglio RP, Picciotti R, Machado PGP, et al. Impact of regulatory assessment on clinical studies in Brazil. *Rev Assoc MedBras* 2016; 62(5):447-453.
10. Williams RJ, Tse T, DiPiazza K, Zarin DA. Terminated Trials in the ClinicalTrials.gov Results Database: Evaluation of Availability of Primary Outcome Data and Reasons for Termination. *PLoS ONE*. 2015;10(5): e0127242.
11. Kahan BC. Using re-randomization to increase the recruitment rate in clinical trials – an assessment of three clinical areas. [Trials](#). 2016; 17: 595.
12. Carlisle B, Kimmelman J, Ramsay T, MacKinnon N. Unsuccessful Trial Accrual and Human Subjects Protections: An Empirical Analysis of Recently Closed Trials. *Clin Trials*. 2015;12(1):77–83.
13. Schuhmacher A, Gassmann O, Hinder M. Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies. *J Transl Med*. 2016; 14: 105.
14. Drain PK, Parker RA, Robine M, Holmes KK. Global migration of clinical research during the era of trial registration. *PLoS ONE*. 2018;13(2): e0192413.
15. Smietana K, Siatkowski M, Møller M. Trends in clinical success rates. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(6):379-80.
16. Harrison RK. Phase II and phase III failures: 2013-2015. *Nat Rev Drug Discov*. 2016 Dec;15(12):817-818.
17. Fleming TR, DeMets DL, Roe MT, Wittes J, Calis KA, Vora AN, et al. Data monitoring committees: Promoting best practices to address emerging challenges. *Clin Trials*. 2017;14(2):115–123.

18. Da Silva, R. E., Amato, A. A., Guilhem, D. B., de Carvalho, M. R., & Novaes, M. R. C. G. International Clinical Trials in Latin American and Caribbean Countries: Research and Development to Meet Local Health Needs. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 961.
19. Chow SC, Corey R, Lin M. On the independence of data monitoring committee in adaptive design clinical trials. *J Biopharm Stat.* 2012;22(4):853-67.
20. da Silva, R.E., Amato, A.A., Sousa, T. et al. The patient's safety and access to experimental drugs after the termination of clinical trials: regulations and trends. *Eur J Clin Pharmacol* (2018). <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2474-9>.

## 5 CONCLUSÕES FINAIS

O processo de globalização de ensaios clínicos envolve benefícios aos pacientes, como acesso a novos tratamentos, mas também os riscos à segurança dos pacientes estão presentes nesse processo, que se caracteriza pela migração de ensaios clínicos para regiões com diferentes rendas, populações, prevalência de doenças e acesso a tratamentos médicos. Os patrocinadores dos ensaios clínicos têm buscado regiões com alta disponibilidade de potenciais participantes e menos custos de desenvolvimento. A eficiência dos países em relação aos prazos de análise ética e regulatória também é um fator considerado por esses patrocinadores. A Estônia e a Malásia tem sido países competitivos na atração de ensaios clínicos e o tempo de avaliação dos projetos de pesquisa parece ser um fator crucial para explicar essa competitividade e se diferenciar de países como o Brasil, que ainda precisa ser mais competitivo na atração de ensaios clínicos multicêntricos internacionais e reduzir os prazos de análise dos projetos.

Ainda em relação ao Brasil, a pesquisa mostrou uma grande desigualdade de concentração de centros de pesquisa participantes dos ensaios clínicos entre as regiões do Brasil. Essa desigualdade também se reflete em outros aspectos, como os programas de doutorado, os investimentos em infraestrutura de pesquisa, o número de médicos especialistas e gastos federais em saúde. A qualificação das equipes de pesquisa e estrutura de assistência médico-hospitalar podem ser aspectos da infraestrutura que são levados em consideração pelos patrocinadores dos estudos para qualificação dos centros de pesquisa na participação nos ensaios clínicos. Os investimentos em infraestrutura são necessários para a capacitação de centros brasileiros para atração e condução de fases iniciais de desenvolvimento clínico.

Os ensaios clínicos têm migrado para países de renda média e baixa, onde existem populações consideradas vulneráveis. A proteção dessas populações pode ser colocada em risco pois ainda existe uma falta de clareza em relação ao conceito e escopo de vulnerabilidade. A presente pesquisa mostrou que no registro de ensaios clínicos da União Européia, critérios arbitrários podem estar sendo utilizados para definir se uma população de pesquisa é ou não vulnerável. Uma compreensão que pode ter uma população vulnerável pode diferir entre os países, e diferentes fatores, conceitos ou níveis de vulnerabilidade podem ser considerados pelos patrocinadores.

Portanto, o registro de ensaios clínicos da União Européia deve fornecer orientações sobre exatamente quais aspectos ou fatores devem ser levados em consideração para enquadrar populações consideradas vulneráveis.

Os resultados da pesquisa mostraram que entre os cinco países com os maiores percentuais de ensaios clínicos envolvendo populações vulneráveis estão os da América Latina. Isso pode estar relacionado às desigualdades socioeconômicas. Por outro lado, a maioria dos ensaios clínicos na América Latina e no Caribe foram monitorados por comitês de monitoramento de dados. Esses comitês são importantes não só na garantia da integridade dos dados do estudo, mas também na análise do aumento do risco do uso do medicamento experimental, a partir dos dados relativos a eventos adversos e eficácia desse medicamento. Todavia, esses comitês somente conseguem cumprir seu papel, se houver autonomia e independência de seus membros.

Outro ponto a ser discutido no contexto do processo de globalização de ensaios clínicos, é se as prioridades de pesquisa estabelecidas pelos desenvolvedores de novos medicamentos estão em consonância com as necessidades de saúde das populações onde os tratamentos experimentais são estudados. Na região da América Latina e Caribe, os ensaios clínicos multicêntricos internacionais que investigam novas drogas estão alinhados com as necessidades de saúde da região, quando se considera o ônus das doenças não transmissíveis nessa região. No entanto, as doenças transmissíveis, como a tuberculose e a AIDS, e as doenças negligenciadas, como a doença de Chagas e a dengue, que têm impacto importante na saúde pública nessa região, continuam a despertar pouco interesse entre as instituições que financiam esses estudos.

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo e o desenvolvimento de novos agentes antineoplásicos tem sido uma prioridade no portfólio dos financiadores de ensaios clínicos. A pesquisa mostrou que em um nível de significância de 5%, há uma tendência para a pesquisa de novos fármacos para o tratamento de câncer de mama e pulmão em países com menor nível de desenvolvimento econômico, o que pode estar relacionado à maior exposição a fatores de risco como tabagismo, o álcool, o consumo de alimentos industrializados e a adoção de estilos de vida sedentários. Ainda, as organizações que mais financiam os ensaios clínicos para o desenvolvimento de novos medicamentos para o

tratamento do câncer continuam tendo pouco interesse em priorizar recursos para financiar pesquisas sobre tipos específicos de câncer, como câncer do colo do útero, estômago e fígado, que têm grande impacto na saúde das populações de países de renda média baixa. Portanto, é possível concluir que as prioridades dos ensaios clínicos internacionais em oncologia não estão alinhadas com as prioridades de saúde de países de renda média baixa.

Os riscos envolvidos na condução de ensaios clínicos não estão somente relacionados aos eventos adversos graves inesperados ou a falta de padrões éticos ou regulatórios durante a realização dessas pesquisas. Os riscos continuam após o encerramento dos estudos, pois é preciso garantir o acesso aos tratamentos pelos pacientes que tem tido benefícios de acordo com o critério médico. A garantia de acesso pós-estudo permanece obrigatória em poucos países. Essa obrigatoriedade está mais presente em países da América do Sul. As diretrizes e regulamentações sobre o tema não são claras em relação à duração do fornecimento do tratamento, aos critérios para o fornecimento ou aos responsáveis pela garantia do acesso. A falta de critérios claros nas regras e diretrizes sobre o acesso contínuo após o ensaio clínico pode resultar na criação de regras pelos patrocinadores de ensaios clínicos, com base em seus próprios interesses. Embora os planos de acesso pós-estudo tendem a estar mais presentes em países de renda média baixa e em países de renda média alta, em comparação com os países de renda alta, os ensaios clínicos sem planos de acesso pós-estudo e que envolveram populações vulneráveis estão mais presentes em países de renda média baixa. Portanto, as partes interessadas envolvidas nos ensaios clínicos devem discutir a necessidade de elaborar regulamentações que obriguem a garantia de acesso pós-estudo em determinadas situações.

No cenário brasileiro de desenvolvimento clínico de novos medicamentos, os patrocinadores de ensaios clínicos que submetem os projetos à Anvisa têm cancelado esses estudos por diversos motivos, entre eles o encerramento do recrutamento de participantes em outros países. Nos últimos anos tem sido observada uma diminuição dos cancelamentos de ensaios clínicos devido ao encerramento do recrutamento de participantes em outros países. As decisões estratégicas dos patrocinadores baseadas em questões comerciais também têm influenciado os cancelamentos dos estudos. Esses tipos de decisões também devem levar em consideração outros

aspectos como o bem-estar, o benefício clínico e a segurança dos participantes, tendo por base os princípios de beneficência, justiça e não maleficência. É importante que haja transparência a respeito das razões que levaram os patrocinadores a descontinuar os ensaios clínicos ou programas globais de desenvolvimento clínico. Ainda, após o encerramento do ensaio clínico ou do programa clínico de desenvolvimento de novos medicamentos, o acesso pós-estudo deve ser garantido aos participantes.

Os países precisam aprimorar e fortalecer seus mecanismos de controle ético e regulatório, considerando os riscos envolvidos na migração de ensaios clínicos e identificados na presente pesquisa. O monitoramento dos ensaios clínicos é fundamental para garantir que esses estudos sejam conduzidos em acordo com as Boas Práticas Clínicas e diretrizes internacionais. Os países com maior tradição e conhecimento na regulação e acompanhamento dos ensaios clínicos devem tomar a iniciativa de auxiliar os países com sistemas deficientes de regulação, onde também a vulnerabilidade dos participantes é mais expressiva.

## 6 REFERÊNCIAS

1. Pieroni JP, Gomes RP, Pimentel VP, Landim AB. Ensaios clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. *Complexo Industrial da Saúde. BNDES Setorial*. 2012; 36: 45-84.
2. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Califf RM et al. Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research. *N Engl J Med*. 2009; 360(8): 816-823.
3. Thiers FA, Sinsky AJ, Berndt ER. Trends in the Globalization of Clinical Trials. *Nat Rev Drug Discov*. 2008; 7: 13-14.
4. Drain PK, Robine M, Holmes KK, Bassett IV. Global Migration of Clinical Trials in the Era of Trial Registration. *Nat Rev Drug Discov*. 2014; 13(3): 166–167.
5. Virk KP. Addressing issues affecting clinical trials in Brazil. *Clin Res Regul Aff*. 2010; 27(2): 1-8.
6. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. Organização Panamericana da Saúde. Organização Mundial da Saúde. Rede Panamericana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica. 2005.
7. European Medicines Agency (EMA). Annual Report of the Good Clinical Practices Inspectors Working Group 2012.
8. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. Inspeções em Boas Práticas Clínicas. Pasta Pública, 2014.
9. Annas GJ. Globalized clinical trials and informed consent. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2050-53.

10. Jessop N. European regulators struggle with globalisation of clinical trials: the globalisation of clinical trials is putting pressure on the European Medicines Agency. *Pharm Technol Eur.* 2012; 24(6): 1-5.
11. Berndt ER, Cockburn I, Thiers FA. The globalization of clinical trials for new medicines into emerging economies: where are they going and why?" UNU-MERIT Conference, micro evidence on innovation in developing countries, Maastricht, the Netherlands. 2007.
12. Drain PK, Parker RA, Robine M, Holmes KK. Global migration of clinical research during the era of trial registration. *PLoS ONE.* 2018; 13(2): e0192413.
13. Novaes MRG, Quezada FLA. *Ética Y Farmacia. Una Perspectiva Latinoamericana. Ética y ensayos clínicos: preguntas y dilemas.* Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética – Universidad de Chile, Programa de Bioética – OPS/OMS. Monografías de Acta Bioethica, N° 2. 2009.
14. Food and Drug Administration – FDA. Inspections, compliance, enforcement, and criminal investigations. Clinical investigators – disqualification proceedings. Available at <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/ucm321308.htm>. Accessed on 02 May 2014.
15. Sepúlveda AQ. Perspectivas éticas de la publicación Biomédica. In: Novaes, et all (editores). *Monografías de Acta Bioethica. Ética y Farmacia. Una Perspectiva Latinoamericana.* Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética Universidad de Chile–OPAS/OMS: N°2, OPAS/OMS; 2009:301-310.
16. Marcos JF; Bisson, MP. *Ética e industria farmacéutica: patentes, publicidad y salud.* In: Novaes, et all (editors). *Monografías de Acta Bioethica. Ética y Farmacia. Una Perspectiva Latinoamericana.* Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética - Universidad de Chile OPAS/OMS: N°2, OPAS/OMS; 2009:219-241.



17. Rochon PA, Sekeres M, Hoey J, Lexchin J, Ferris LE, Moher D et al. Investigator experiences with financial conflicts of interest in clinical trials. *Trials*. 2011; 12(9): 1-9.
18. Hanauer SB. Outsourcing clinical trials. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009; 6: 191.
19. Allison M. Reinventing clinical trials. *Nat biotechnol*. 2012; 30(1): 41-9.
20. Binkowitz B, Ibia E. Multiregional clinical trials: an introduction from an industry perspective. *Drug Inform J*. 2011; 45: 569.
21. Industry-sponsored clinical drug trials in Egypt: Ethical questions in a challenging context. A joint study by Public Eye et. al. Edited by Public Eye Centre for Research on Multinational Corporations (SOMO), Wemos Foundation, the Egyptian Initiative for Personal Rights and Shamseya for Innovative Community Healthcare Solutions. Public Eye: Lausanne. 2016.
22. Clinical Drug Trials in Argentina: Pharmaceutical Companies Exploit Flaws in the Regulatory System. Berne Declaration: Lausanne, 2013. Available at: <https://www.publiceye.ch/en/topics-background/health/clinical-trials>
23. Hughes B. Evolving R&D for emerging markets. *Nat Rev Drug Discov*. 2010; 09: 417-20.
24. Silva RE, Novaes MRC, Pastor EM, Barragan E, Amato AA. Trends in research involving human beings in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2015; 37(2): 118-24.
25. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa – Interfarma. Opportunities for Brazil and for Brazilians. *Innovation and Clinical Research in Brazil*. Editions Specials Health, volume II, Outubro; 2010.

26. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Ministério da Saúde Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
27. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Ministério da Saúde Resolução nº 251 de 7 de agosto de 1997. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Brasília: Ministério da Saúde; 1997.
28. Novaes MRG, Novaes LCG, Guilhem D, Stepke FL, Silveira CCC, Komatsu RS et al. Actitudes Éticas de los estudiantes y egresados en carrera de medicina con metodologías activas. *Revista Brasileira de Edu Méd.* 2010; 34(1): 43-56.
29. EU Clinical Trials Register. European Medicines Agency. Glossary. Available at: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/doc/EU\\_Clinical\\_Trials\\_Register\\_Glossary.pdf](https://www.clinicaltrialsregister.eu/doc/EU_Clinical_Trials_Register_Glossary.pdf) (Accessed May 14, 2016).
30. Bracken-Roche, D., Bell, E., and Racine, E. (2017). The concept of “vulnerability” in research ethics: an in-depth analysis of policies and guidelines. *Health Res. Policy Syst.* 15, 8. doi: 10.1186/s12961-016-0164-6.
31. National Institute of Health (2016). Age Filters, 2014. Available online at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/> (Accessed April 16, 2016).
32. World Bank, “World Development Report”. Washington DC, 2016.
33. United Nations (2016). Statistics Division. Composition of Macro Geographical (Continental) Regions, Geographical Sub-Regions, and Selected Economic and Other Groupings. Available online at: <https://unstats.un.org/unsd/methods/m49/m49regin.htm#>

34. WHO (2017a). International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Glossary. Available online at: <http://www.who.int/ictrp/glossary/en/> (Accessed June 14, 2017).
35. E. L. Lehmann, "Nonparametrics: Statistical Methods Based on Ranks," Springer Verlag, Berlin, 2006, 464 p.
36. R Core Team, "A language and environment for statistical computing," R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2015. Available at: <https://www.R-project.org/>. Accessed 12 June 2017.
37. E. S. Venkatraman, "clinfun: Clinical Trial Design and Data Analysis Functions," R package version 1.0.11, 2015. Available at: <http://CRAN.R-project.org/package=clinfun>. Accessed 12 June 2017.

## APÊNDICE

### APÊNDICE A - Publicação de livros

Silva, Ricardo Eccard; Novaes, Maria Rita Carvalho Garbi; Amato, Angélica Amorim. **Research and development of new drugs in Brazil: The challenge of innovation, globalization and technological dependence.** Editora Lambert Academic Publishing. OmniScriptum Marketing DEU GmbH, Saarbrucken, Germany, 2016. ISBN: 978-3-659-88027-8.

**Resumo:** A capacidade incipiente do Brasil para inovação na produção de novos medicamentos reflete-se no déficit na balança comercial. O país tem importado insumos farmacêuticos e medicamentos, a fim de atender às necessidades da população. Entre outros fatores, a dependência tecnológica de um país está relacionada à sua capacidade de pesquisar e desenvolver tecnologia. De acordo com o Banco Mundial, os investimentos em ciência e tecnologia estão diretamente relacionados com o desenvolvimento social e econômico de um país, além de sua dependência sobre a tecnologia estrangeira. A grande maioria dos ensaios clínicos envolvendo as inovações radicais (novas moléculas e novas associações) e incrementais (inclusão de novas indicações terapêuticas), que foram aprovados pela Anvisa, possuem cooperação estrangeira. Isso mostra a capacidade de inovação das companhias estrangeiras. A globalização da pesquisa clínica é um fenômeno relativamente recente, onde os ensaios clínicos estão ocorrendo em uma escala global. Com este processo, torna-se necessário fortalecer os regulamentos e diretrizes para garantir a integridade dos participantes da pesquisa, pois esses estudos têm migrado para regiões onde existem populações vulneráveis e também onde são expressivas as desigualdades sociais, econômicas e de saúde. Por outro lado, esse processo tem possíveis benefícios, como por exemplo, o acesso a tratamentos inovadores pelos participantes.

Silva, Ricardo Eccard; Novaes, Maria Rita Carvalho Garbi. **Cancer in South America: Burden of Disease and Research of New Drugs**. Editorial Académica Española. OmniScriptum Marketing DEU GmbH, Saarbrücken, Germany, 2017. ISBN: 978-3-639-72216-1.

**Resumo:** Em 2012 o câncer matou 8 milhões de pessoas, correspondendo a 12% de todas as mortes. Os tipos mais comuns de câncer na América do Sul incluem câncer de mama, próstata, região colorretal e pulmão. O fungo *Agaricus sylvaticus* tem sido amplamente utilizado como suplemento dietético em pacientes com câncer. Os resultados sugerem que a suplementação dietética com esse fungo possui benefícios metabólicos com impacto positivo na qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal na fase pós-cirúrgica. Dentre os ensaios clínicos multicêntricos internacionais, a neoplasia maligna de brônquios e pulmões e a neoplasia maligna da mama foram os tipos de câncer mais estudados na América do Sul. O câncer do colo do útero, que tem um impacto importante na saúde pública dessa região, tem sido pouco estudado. Por outro lado, o câncer colorretal esteve entre os mais estudados na Argentina, no México e no Peru, e continua sendo uma causa importante de morte nessa região. A companhia farmacêutica transnacional é a organização que mais patrocinou ensaios clínicos envolvendo câncer na América do Sul. Em contraste, as universidades patrocinaram poucos estudos.

**APÊNDICE B – Resoluções e guias nacionais e internacionais relacionados a pesquisas envolvendo seres humanos.**

**Tabela: Resoluções da Agência Nacional de Vigilância Sanitária relativas a programas assistenciais, ensaios clínicos e pesquisas científicas.**

<b>Regulamento</b>	<b>Escopo</b>
Resolução RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013	Programas assistenciais (Uso compassivo, Acesso expandido e fornecimento de medicamentos pós-estudo). <a href="http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038_1_2_08_2013.html">http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038_1_2_08_2013.html</a>
Resolução RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015	Condução de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil <a href="http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2_015_.pdf/843a88bd-3381-489e-8711-aca256cb4360">http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2_015_.pdf/843a88bd-3381-489e-8711-aca256cb4360</a>
Resolução RDC nº 10, de 20 de fevereiro de 2015	Procedimentos e requisitos para realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil. <a href="http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_10_2_015_.pdf/9ecdac85-1b8e-4f69-9a69-996de4386244">http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_10_2_015_.pdf/9ecdac85-1b8e-4f69-9a69-996de4386244</a>
Resolução RDC nº 172, de 8 de setembro de 2017	Procedimentos para a importação e a exportação de bens e produtos destinados à pesquisa científica ou tecnológica e à pesquisa envolvendo seres humanos, e dá outras providências. <a href="http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2917036/RDC_172_2017_.pdf">http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2917036/RDC_172_2017_.pdf</a>
Instrução Normativa nº 20, de 02 de outubro de 2017	Procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos. <a href="http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&amp;data=03/10/2017&amp;pagina=46">http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&amp;data=03/10/2017&amp;pagina=46</a>
Instrução Normativa nº 21, de 02 de outubro de 2017	Procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para Ensaios Clínicos com Dispositivos Médicos em Investigação. <a href="http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&amp;data=03/10/2017&amp;pagina=47">http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&amp;data=03/10/2017&amp;pagina=47</a>
Resolução RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017	Enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos. <a href="http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_204_2017_.pdf/b2d4ae64-2d91-44e9-ad67-b883c752c094">http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_204_2017_.pdf/b2d4ae64-2d91-44e9-ad67-b883c752c094</a>
Resolução RDC nº 205 de 28 de dezembro de 2017	Procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. <a href="http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_205_2017_.pdf/996fc46e-216b-44ab-b8c8-2778151b786e">http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_205_2017_.pdf/996fc46e-216b-44ab-b8c8-2778151b786e</a>

**Tabela: Resoluções do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisas envolvendo seres humanos.**

<b>Regulamento</b>	<b>Escopo</b>
Resolução n° 251 de 07 de agosto de 1997	Pesquisas na área temática especial de novos fármacos, vacinas e testes diagnósticos e delega aos CEPs a análise final dos projetos nessa área, que deixa de ser especial
Resolução n° 292 de 08 de julho de 1999 Resolução n° 301 de 16 de março de 2000	Pesquisas com cooperação estrangeira. Posicionamento do Conselho Nacional de Saúde e Conep frente as modificações da Declaração de Helsinque
Resolução n° 304 de 09 de agosto de 2000 Resolução n° 340 de 08 de julho de 2004	Pesquisas em povos indígenas  Diretrizes para Análise Ética e Tramitação dos Projetos de Pesquisa da Área Temática Especial de Genética Humana.
Resolução n° 346, de 13 de janeiro de 2005	Processo de tramitação de projetos de pesquisa multicêntricos no sistema Comitês de Ética em Pesquisa-CEPs – Conep.
Resolução n° 441, de 12 de maio de 2011	Diretrizes para análise ética de projetos de pesquisas que envolvam armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado em pesquisas anteriores
Resolução n° 446, de 11 de agosto de 2011	Funcionamento e competências da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conep.
Resolução n° 466, de 13 de junho de 2013	Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.
Resolução n° 506, de 03 de fevereiro de 2016	Processo de acreditação de comitês de ética em Pesquisa (CEP) que compõem o Sistema CEP/Conep.
Resolução n° 563, de 10 de novembro de 2017	Acesso pós-estudo em protocolos de pesquisa clínica destinados aos pacientes diagnosticados com doenças ultrarraras.

As Resoluções estão disponíveis em:

[http://conselho.saude.gov.br/web\\_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/resolucoes.htm](http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/resolucoes.htm)

**Tabela: Regulamentações e guias internacionais sobre pesquisa envolvendo seres humanos.**

Regulamento ou guia	Escopo
Manual para boas práticas de pesquisa clínica: orientação para Implementação. Organização Mundial da Saúde (OMS). França, 2005.	Apresenta os princípios de Boas Práticas Clínicas da OMS. <a href="http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43392/924159392X_eng.pdf;jsessionid=844672B879009932D845E4260D01458B?sequence=1">http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43392/924159392X_eng.pdf;jsessionid=844672B879009932D845E4260D01458B?sequence=1</a>
Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. IV Conferência Panamericana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica. República Dominicana, 2005.	Diretrizes para as Boas Práticas Clínicas que podem servir como base para agências reguladoras, bem como para investigadores, comitês de ética, universidades e empresas. <a href="http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22153en/s22153en.pdf">http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22153en/s22153en.pdf</a>
Organização das Nações Unidas para a Educação, Ciência e Cultura, Divisão de Ética das Ciências e Tecnologias, Setor de Ciências Sociais e Humanas. Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos e Cultura. Paris: UNESCO; 2005.	Questões éticas relacionadas à medicina, ciências da vida e tecnologias aplicadas aos seres humanos, levando em conta suas dimensões sociais, legais e ambientais. <a href="http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001428/142825e.pdf#page=80">http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001428/142825e.pdf#page=80</a>
Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial. Fortaleza, 2013.	Princípios Éticos para a Pesquisa Médica Envolvendo Seres Humanos. <a href="https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/">https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/</a>
Declaração de Política em Conselho tripartite. Conduta Ética para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos. Instituto Canadense de Pesquisa em Saúde. Governo do Canadá, 2014.	Princípios para orientar o desenho, a conduta ética e o processo de revisão ética de pesquisa envolvendo seres humanos. <a href="http://www.pre.ethics.gc.ca/pdf/eng/tcps2-2014/TCPS_2_FINAL_Web.pdf">http://www.pre.ethics.gc.ca/pdf/eng/tcps2-2014/TCPS_2_FINAL_Web.pdf</a>
Conferência Internacional de Harmonização. Guia de Boas Práticas Clínicas E6	Padrão unificado para a União Européia, Japão e Estados Unidos, para facilitar a aceitação mútua de dados clínicos pelas autoridades regulatórias nessas jurisdições. A diretriz



---

(R2). Versão 4 de 9 novembro de 2016.

foi desenvolvida considerando as boas práticas clínicas atuais da União Européia, do Japão e dos Estados Unidos, bem como da Austrália, Canadá, países nórdicos e Organização Mundial de Saúde (OMS).

[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R2\\_Step\\_4\\_2016\\_1109.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4_2016_1109.pdf)

Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Relacionadas à Saúde Envolvendo Seres Humanos. Genebra, 2016.

Princípios éticos universais em pesquisas conduzidas em regiões menos favorecidas.

<https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>

Código de Regulamentos Federais, Título 21, capítulo 1, parte 50. Proteção de sujeitos humanos. Agência de medicamentos e alimentos dos Estados Unidos, 2017.

Garantia dos direitos e a segurança dos participantes envolvidos em investigações clínicas protocoladas na Agência de medicamentos e alimentos dos Estados Unidos.

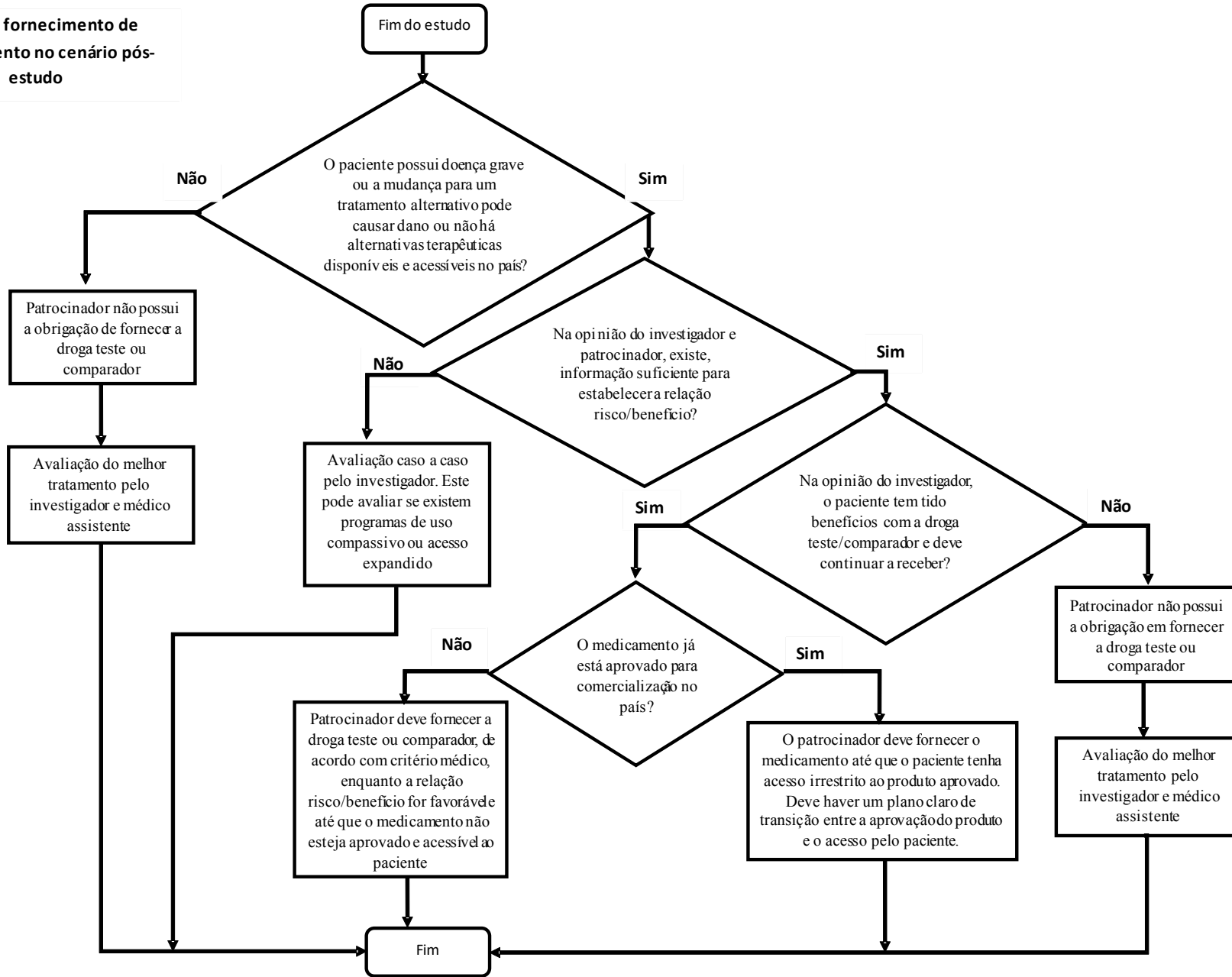
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=50&showFR=1>

---

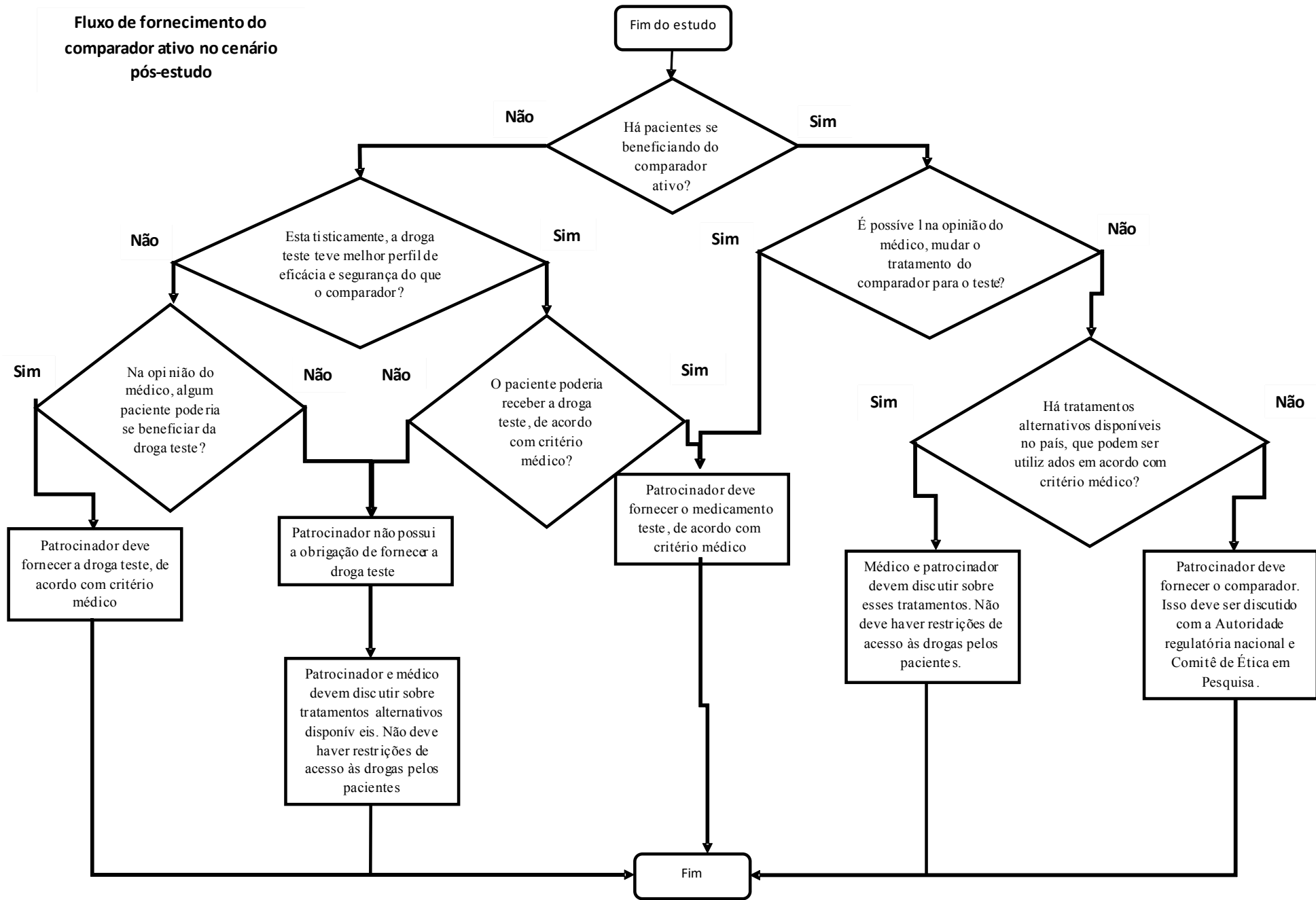
## **APÊNDICE C - Participação em grupo de trabalho**

Participação no grupo de trabalho “*post-trial responsibilities*” da Universidade de Harvard. Essa participação resultou na construção de fluxos (em anexo) e do guia de responsabilidades pós-estudo: acesso continuado a medicamentos em investigação (*Post-Trial Responsibilities Framework: Continued Access to Investigational Medicines Guidance Document*). Esse guia será utilizado na revisão da Resolução RDC nº 38 de 12 de agosto de 2013 da Anvisa, que trata dos programas assistenciais (Uso compassivo, Acesso expandido e fornecimento de medicamentos pós-estudo).

**Fluxo de fornecimento de medicamento no cenário pós-estudo**

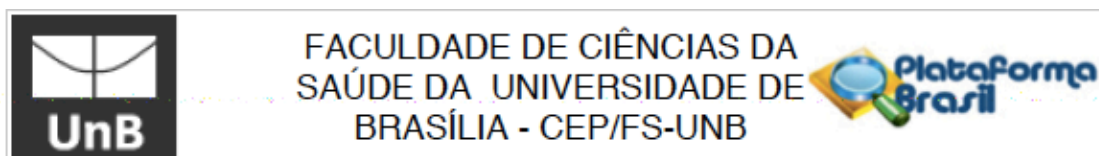


**Fluxo de fornecimento do comparador ativo no cenário pós-estudo**



## ANEXOS

## ANEXO A - Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** GLOBALIZAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS: ESTUDO ETIOLÓGICO, EPIDEMIOLÓGICO E SOCIODEMOGRÁFICO NOS PAÍSES BRASIL, DINAMARCA, HOLANDA, ISRAEL, FINLÂNDIA, ESTÔNIA, UCRÂNIA, MALÁSIA, EGITO, COREIA DO SUL, JAPÃO, RÚSSIA, ÍNDIA, CHINA, ÁFRICA DO SUL, PERU, MÉXICO, CHILE, COLÔMBIA, ARGENTINA, TURQUIA, SINGAPURA, TAILÂNDIA.

**Pesquisador:** Ricardo Eccard da Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 55035116.6.0000.0030

**Instituição Proponente:** Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.579.547

**Apresentação do Projeto:**

Apresentação do projeto:

"Com o objetivo de redução dos custos de desenvolvimento e a possibilidade de encurtar o tempo de recrutamento de pacientes, o processo de globalização de ensaios clínicos tem impulsionado a migração de ensaios clínicos para diversos países. A escolha de um país para participar de um ensaio clínico pode se basear em critérios como velocidade do recrutamento de pacientes, redução de custos, infraestrutura e capacitação de pessoal, além de ambiente ético e regulatório e potencial comercial para o produto. Esse processo de globalização de ensaios clínicos envolve benefícios, como a atração de investimentos e tratamentos inovadores, mas também envolve riscos como violação dos direitos dos participantes de pesquisa. O investimento em infraestrutura de pesquisa é fundamental para a condução de ensaios clínicos com qualidade e atração de estudos globais para os países. Nos últimos anos é observado um maior crescimento anual de ensaios clínicos em regiões emergentes, principalmente países da Ásia, quando comparado a regiões como Estados Unidos e países da Europa. No Brasil foi formada a Rede Nacional de



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE  
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB



Continuação do Parecer: 1.579.547

Pesquisa Clínica em Hospitais de Ensino. Os centros de pesquisa dessas instituições são planejados para a realização de ensaio clínico de interesse do Sistema Único de Saúde. O objetivo da pesquisa é realizar uma avaliação etiológica, epidemiológica e sociodemográfica de participantes de ensaios clínicos em países emergentes BRASIL, DINAMARCA, HOLANDA, ISRAEL, FINLÂNDIA, ESTÔNIA, UCRÂNIA, MALÁSIA, EGITO, KORÉIA DO SUL, JAPÃO, RÚSSIA, ÍNDIA, CHINA, ÁFRICA DO SUL, PERU, MÉXICO, CHILE, COLÔMBIA, ARGENTINA, TURQUIA, SINGAPURA e TAILÂNDIA. Este estudo será descritivo, com dados referentes aos ensaios clínicos conduzidos em Seres Humanos, a partir de três bases de dados: (i) Sistema de Controle de Pesquisa Clínica (SCPC), no período de 2009 a 2015; (ii) Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária - Datavisa (Anvisa) no período de 2012 a 2016 e (iii) Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos da Organização Mundial da Saúde (International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP), no período de janeiro a dezembro de 2014. O mapeamento das pesquisas realizadas no Brasil e em outros países, que são emergentes e semelhantes em desenvolvimento socioeconômico, possibilita avaliar as potencialidades, as fragilidades e oportunidades na atração e condução de pesquisas. Além disso, o conhecimento da capacidade técnica e de infraestrutura de pesquisa do Brasil e a comparação com outros países emergentes pode contribuir para discussão de estratégias para o aumento da competitividade do país no cenário de ensaios clínicos globais e com o fomento de políticas públicas de saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.”.

Hipótese: “Os países emergentes como China e Índia possuem aspectos diferenciais (sociais, econômicos e de infraestrutura de pesquisa) que impactam na competitividade de atração de ensaios clínicos globais, mas podem existir fragilidades em relação às questões éticas e de acompanhamento dos ensaios clínicos, que não estão sendo consideradas na escolha dos países para participação no estudo.”.

Metodologia:

- estudo descritivo com base em dados referentes à ensaios clínicos conduzidos em Seres Humanos no Brasil, Rússia, China, Índia, África do Sul, Malásia e Estônia;
- envolve análise de três bases de dados: (i) Sistema de Controle de Pesquisa Clínica (SCPC), no período de 2009 a 2015; (ii) Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária - Datavisa (Anvisa) no período de 2012 a 2016 e (iii) Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos da Organização Mundial da Saúde (International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP), no



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE  
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB



Continuação do Parecer: 1.579.547

período de janeiro a dezembro de 2014;

- base SCPC: os autores informam que: "Os dados a serem coletados do SCPC estão disponíveis publicamente no site da Anvisa em: proteção à saúde > medicamentos

> pesquisa clínica > consulta de ensaios clínicos autorizados pela Anvisa". 1) serão coletados dados sobre centros de pesquisa (número do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde - CNES), no período de 2009 a 2015. 2) a partir desse número serão pesquisados aspectos no site do CNES, como: Unidade Federativa; tipo de organização e tipo de atendimento (convênios privados e/ou serviços do Sistema Único de Saúde) nos centros de pesquisa. Os nomes dos centros de pesquisa serão divulgados como resultados da pesquisa. 3) serão coletadas as fases de desenvolvimento, doenças, e populações dos estudos clínicos por centro de pesquisa.

- base Datavisa: serão coletados os seguintes dados: 1) Programas de fornecimento pós-estudo, como: nome do medicamento; ingrediente farmacêutico ativo; tipo de patrocinador; doença; tipo de estudo (nacional ou cooperação estrangeira); previsão de plano de acesso pós-estudo no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; previsão de divulgação dos resultados da pesquisa aos participantes; população do estudo; fase da pesquisa; registro do medicamento no país; 2) Programas assistenciais (acesso expandido e uso compassivo): indicação clínica, medicamento; insumo farmacêutico ativo e tipo de empresa (exemplo: Indústria Farmacêutica Transnacional); 3) Importações em caráter excepcional: tipo de importador; medicamento; insumo farmacêutico ativo, doença e justificativas para importação; 4) Para investigação dos motivos de cancelamento a pedido dos dossiês de anuência em pesquisa clínica submetidos à Anvisa, serão pesquisadas as petições de cancelamento de estudo a pedido (códigos de assunto de petição: 10826; 1393; 10767; 10828; 10830) e petições de anuência em pesquisa clínica com a seguinte situação: Desistência a pedido; cancelado a pedido da empresa; Comunicado especial cancelado a pedido; petição encerrada, arquivado a pedido; arquivado por desistência; arquivado por cancelamento; arquivado a pedido (cancelado). Os dados serão coletados da WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) que é uma plataforma que agrega dados de ensaios clínicos registrados em seus provedores de dados, como por exemplo, o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – Rebec. Nessa plataforma serão selecionados apenas os estudos de intervenção com fármacos;

- base ICTRP: as informações coletadas serão: faixa etária e gênero da população estudada, fases de desenvolvimento, doenças (Código Internacional de Doenças), insumos farmacêuticos ativos com código Anatomical Therapeutic Chemical (ATC), patrocinadores dos estudos, tipos de procedimentos para minimizar vieses (duplo-cegamento e randomização), desfecho primário do estudo, comparador do estudo, estudos envolvendo um comitê de monitoramento de dados,



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE  
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB



Continuação do Parecer: 1.579.547

centros de pesquisa e cidades brasileiras. Os estudos de intervenção com produtos para a saúde, observacionais e de avaliação de procedimentos médicos serão excluídos. Considerando que a European Clinical Trials Database – EudraCT, que é o registro de ensaios clínicos europeu, aprofunda em relação aos aspectos éticos, as seguintes informações serão coletadas: • Origem do Insumo farmacêutico ativo • Há estudo de farmacogenômica envolvido? • A população do estudo é caracterizada como vulnerável?

#### **Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:** “Realizar uma avaliação etiológica, epidemiológica e sociodemográfica de participantes de ensaios clínicos em países emergentes BRASIL, DINAMARCA, HOLANDA, ISRAEL, FINLÂNDIA, ESTÔNIA, UCRÂNIA, MALÁSIA, EGITO, KORÉIA DO SUL, JAPÃO, RÚSSIA, ÍNDIA, CHINA, ÁFRICA DO SUL, PERU, MÉXICO, CHILE, COLÔMBIA, ARGENTINA, TURQUIA, SINGAPURA e TAILÂNDIA no período de 2014.”.

**Objetivo Secundário:** “a. Avaliar o estado da arte da condução de ensaios clínicos entre países desenvolvidos e emergentes, com base em evidências científicas de artigos publicados no período 2010 a 2015. b. Analisar os dados do Sistema de Controle de Pesquisa Clínica (SCPC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no período de 2009 a 2015. c. Analisar os dados do Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária - Datavisa (Anvisa) no período de 2012 a 2016, referente aos programas assistenciais (acesso expandido; uso compassivo e fornecimento de medicamentos após estudo) e as importações referentes ao caráter excepcional. d. Analisar e comparar os dados epidemiológicos, socioeconômicos e demográficos de pacientes incluídos em ensaios clínicos registrados na plataforma de registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (WHO International Clinical Trials Registry Platform), de países emergentes BRASIL, DINAMARCA, HOLANDA, ISRAEL, FINLÂNDIA, ESTÔNIA, UCRÂNIA, MALÁSIA, EGITO, KORÉIA DO SUL, JAPÃO, RÚSSIA, ÍNDIA, CHINA, ÁFRICA DO SUL, PERU, MÉXICO, CHILE, COLÔMBIA, ARGENTINA, TURQUIA, SINGAPURA e TAILÂNDIA.”.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** “O estudo não envolve participantes de pesquisa e será garantido o sigilo das informações confidenciais a respeito dos projetos de pesquisa submetidos à Anvisa.”.

**Benefícios:** “O estudo pretende gerar resultados sobre a situação atual do país no cenário dos





FACULDADE DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE  
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB



Continuação do Parecer: 1.579.547

ensaios clínicos globais e a partir disso possibilitar a discussão de instrumentos necessários para alavancar a competitividade do país nesse setor estratégico, que atrai investimentos e tratamentos inovadores para pacientes sem alternativas terapêuticas no país.”.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Os pesquisadores responderam à solicitação deste CEP, conforme elencado no último ponto do parecer postado em 04 de maio de 2016, número 1.530.633 (Considerações finais a critério do CEP), enviando carta resposta, com as devidas informações e apontamentos necessários para a análise do projeto.

Foram realizadas satisfatoriamente todas as modificações solicitadas no projeto de pesquisa.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Documentos que compõem o processo:

1. Informações Básicas do Projeto: "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_674479.pdf", postado em 11/04/2016;
2. Outros: "TA.docx", postado em 11/04/2016. Documento elaborado pelo pesquisador responsável pelo estudo solicitando informação para fins de trabalhos acadêmicos e de pesquisa para a ANVISA. Documento não assinado;
3. Outros: "Lattes.docx", postado em 11/04/2016. Currículo do pesquisador principal, gerado pela Plataforma Lattes;
4. Outros: "FR.docx", postado em 11/04/2016. Documento referente à Folha de Rosto para pesquisa envolvendo seres humanos do Ministério da Saúde – CNS – CONEP. Documento não assinado;
5. Outros: "CEPEP.doc", postado em 11/04/2016. Documento de encaminhamento do projeto (sem assinaturas);
6. TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência: "TCLE.doc", postado em 11/04/2016. Documento solicitando dispensa de TCLE. Redigido adequadamente, sem assinaturas;
7. Declaração de pesquisadores: "TC.doc", postado em 11/04/2016. Documento referente ao termo de responsabilidade do pesquisador – devidamente redigido, sem assinaturas;
8. Orçamento: "Orçamento.xlsx", postado em 09/04/2016. Documento não pôde ser visualizado;



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE  
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB



Continuação do Parecer: 1.579.547

9. Outros: "CEPEP.pdf", postado em 04/04/2016. Documento de encaminhamento do projeto, com as devidas assinaturas;
10. Outros: "TCA.PDF", postado em 04/04/16. Documento elaborado pelo pesquisador responsável pelo estudo solicitando informação para fins de trabalhos acadêmicos e de pesquisa para a ANVISA. Documento devidamente assinado pelos responsáveis pelo estudo e da ANVISA, liberando a possibilidade de visualização dos dados solicitados;
11. TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência: "DTCLE.pdf", postado em 04/04/2016. Documento solicitando dispensa de TCLE. Redigido e assinado adequadamente;
12. Declaração de pesquisadores: "TRP.pdf", postado em 04/04/2016. Documento referente ao termo de responsabilidade do pesquisador – devidamente redigido e assinado;
13. Folha de rosto: "FR.pdf", postado em 04/04/16. Folha de rosto devidamente assinada.
14. Projeto Detalhado / Brochura Investigador: "Projeto.docx", postado em 12/03/2016. Documento contendo o projeto completo do estudo;
15. Outros: "Currículo.pdf", postado em 12/03/216. Currículo do pesquisador principal, gerado pela Plataforma Lattes;

Documentos que foram acrescentados ao processo após Parecer consubstanciado nº 1.530.633 de 04 de maior de 2016.

1. Informações Básicas do Projeto: "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_674479.pdf", postado em 10/05/2016;
2. Outros: "Carta resposta.docx", postado em 10/05/2016. Documento contendo carta resposta ao Parecer consubstanciado nº 1.530.633 de 04 de maior de 2016;
3. Outros: "LattesAAA.pdf", postado em 10/05/2016. Currículo Lattes da co-orientadora;
4. Projeto Detalhado / Brochura Investigador: "ProjDoutorado.docx", postado em 10/05/2016. Documento contendo o projeto completo do estudo;
5. Outros: "LattesMR.pdf", postado em 10/05/2016. Currículo Lattes da orientadora;

#### **Recomendações:**

Pesquisador deveria ter assinado documento com resposta ao Parecer consubstanciado nº 1.530.633 de 04 de maior de 2016. Proposta de formato do mesmo encontra-se na página oficial do CEP – FS.



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE  
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB



Continuação do Parecer: 1.579.547

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Para atender a Resolução CNS466 de 2012, solicita-se:

1) O professor orientador não foi incluído como pesquisador na Plataforma Brasil. Solicita-se a inclusão do mesmo na plataforma;

ANÁLISE DO PARECER ATUAL, com base nos apontamentos do Parecer consubstanciado nº 1.530.633 de 04 de maio de 2016: A orientadora (Maria Rita Carvalho Garbi Novaes) e co-orientadora (Angélica Amorim Amato) foram incluídas na Plataforma Brasil. PENDÊNCIA ATENDIDA.

2) Anexar o currículo do orientador na Plataforma Brasil;

ANÁLISE DO PARECER ATUAL, com base nos apontamentos do Parecer consubstanciado nº 1.530.633 de 04 de maio de 2016: os currículos da orientadora e da co-orientadora foram incluídos na Plataforma Brasil. PENDÊNCIA ATENDIDA.

3) Esclarecimento sobre a disponibilidade dos dados da International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Se os dados não forem públicos, solicita-se documento formal de liberação para utilização dos mesmos na pesquisa;

ANÁLISE DO PARECER ATUAL, com base nos apontamentos do Parecer consubstanciado nº 1.530.633 de 04 de maio de 2016: o pesquisador esclarece que banco de dados é público. PENDÊNCIA ATENDIDA.

4) No projeto gerado pela Plataforma Brasil, o autor cita como benefícios do estudo: "O estudo não envolve participantes de pesquisa e será garantido o sigilo das informações confidenciais a respeito dos projetos de pesquisa submetidos à Anvisa.". Solicita-se que o autor reveja os benefícios de seu estudo e pondere os benefícios diretos e indiretos do mesmo;

ANÁLISE DO PARECER ATUAL, com base nos apontamentos do Parecer consubstanciado nº 1.530.633 de 04 de maio de 2016: o pesquisador realizou adequação dos benefícios de sua pesquisa. PENDÊNCIA ATENDIDA.

5) Solicita-se uniformização do orçamento do projeto da plataforma e do projeto detalhado;

ANÁLISE DO PARECER ATUAL, com base nos apontamentos do Parecer consubstanciado nº 1.530.633 de 04 de maio de 2016: foi realizada a adequação/uniformização dos orçamentos, com valor de R\$ 6.700,00. PENDÊNCIA ATENDIDA.



Continuação do Parecer: 1.579.547

**Conclusão:** Todas as pendências foram atendidas. Não há óbices éticos para a realização deste projeto. Protocolo de pesquisa está em conformidade com a Resolução CNS 466/2012 e Complementares.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

De acordo com a Resolução 466/12 CNS, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_674479.pdf	10/05/2016 15:19:37		Aceito
Outros	Cartaresposta.docx	10/05/2016 15:18:06	Ricardo Eccard da Silva	Aceito
Outros	LattesAAA.pdf	10/05/2016 15:05:45	Ricardo Eccard da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjDoutorado.docx	10/05/2016 15:03:12	Ricardo Eccard da Silva	Aceito
Outros	LattesMR.pdf	10/05/2016 14:33:21	Ricardo Eccard da Silva	Aceito
Outros	TA.docx	11/04/2016 10:37:55	Ricardo Eccard da Silva	Aceito
Outros	Lattes.docx	11/04/2016 10:37:33	Ricardo Eccard da Silva	Aceito
Outros	FR.docx	11/04/2016 10:37:04	Ricardo Eccard da Silva	Aceito
Outros	CECEP.doc	11/04/2016 10:36:47	Ricardo Eccard da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	11/04/2016 10:36:14	Ricardo Eccard da Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TC.doc	11/04/2016 10:35:59	Ricardo Eccard da Silva	Aceito
Orçamento	Orcamento.xlsx	09/04/2016 21:43:43	Ricardo Eccard da Silva	Aceito
Outros	CECEP.pdf	04/04/2016	Ricardo Eccard da Silva	Aceito



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE  
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB

Continuação do Parecer: 1.579.547

Outros	CECEP.pdf	13:40:50	Silva	Aceito
Outros	TCA.PDF	04/04/2016 13:39:58	Ricardo Eccard da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DTCLE.pdf	04/04/2016 13:38:39	Ricardo Eccard da Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TRP.pdf	04/04/2016 13:37:56	Ricardo Eccard da Silva	Aceito
Folha de Rosto	FR.pdf	04/04/2016 13:36:53	Ricardo Eccard da Silva	Aceito
Outros	curriculo.pdf	12/03/2016 22:27:01	Ricardo Eccard da Silva	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

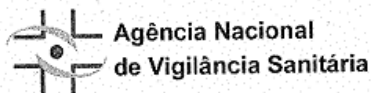
Não

BRASILIA, 07 de Junho de 2016

---

**Assinado por:**  
**Keila Elizabeth Fontana**  
(Coordenador)

## ANEXO B - Termo de Concordância Institucional para coleta de dados e realização do projeto



Agência Nacional  
de Vigilância Sanitária

Superintendência de Medicamentos  
Coordenação de Pesquisa Clínica em  
Medicamentos e Produtos Biológicos

DATAVISA/COPEC/ANVISA

Expediente nº 325956/16-1

Data: 03 / 03 / 2016

Memorando nº. 30/2016/COPEC/GESEF/GGMED/ANVISA

Brasília, 02 de março de 2016.

À CSEGI,

Assunto: Solicitação de Parecer quanto à utilização de dados da Anvisa em tese de doutorado.

Prezado(a) Coordenador(a),

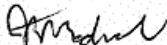
Gostaríamos de solicitar parecer desta coordenação quanto à utilização de dados do Datavisa e o Sistema de Controle de Pesquisa Clínica (SCPC) pelo Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária Ricardo Eccard da Silva, SIAPE 1492899, aluno regular do programa de pós-graduação em Ciências da Saúde, da Universidade de Brasília, para elaboração de tese de doutorado e publicação de artigos científicos.

O projeto de pesquisa do servidor fora analisado pelo Comitê de Pós-graduação da Anvisa e a Dicol deliberou pelo afastamento integral do servidor para realização do projeto de pesquisa, de acordo com o Boletim de Serviço nº 73 de 28 de dezembro de 2015.

Cabe ressaltar que se trata de um projeto que pode sofrer alterações ao longo do andamento da pesquisa, como redução ou ampliação do escopo da pesquisa.

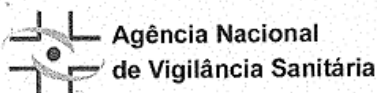
Assim sendo, encaminhamos o projeto em anexo, juntamente com o formulário de solicitação de informações para fins de trabalhos acadêmicos e de pesquisa.

Atenciosamente,

  
Flávia Regina Souza Sobral

Coordenadora de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos

Flávia Regina Souza Sobral  
SIAPE 1492899  
Coordenadora  
COPEC/GESEF/GGMED/ANVISA



**SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES PARA FINS DE TRABALHOS ACADÊMICOS E DE PESQUISA**

TODOS os campos devem ser preenchidos e digitados

Nome: Ricardo Eccard da Silva	Matrícula SIAPE: 1492899
Unidade: Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos - COPEC	Ramal: 5625
Instituição de Ensino: Universidade de Brasília – UnB	
Curso: Doutorado em Ciências da Saúde	Turma:
<p><b>Título da pesquisa: GLOBALIZAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS: ESTUDO ETIOLÓGICO, EPIDEMIOLÓGICO E SOCIOEDEMOGRÁFICO NOS PAÍSES BRASIL, DINAMARCA, HOLANDA, ISRAEL, FINLÂNDIA, ESTÔNIA, UCRÂNIA, MALÁSIA, EGITO, COREIA DO SUL, JAPÃO, RÚSSIA, ÍNDIA, CHINA, ÁFRICA DO SUL, PERU, MÉXICO, CHILE, COLÔMBIA, ARGENTINA, TURQUIA, SINGAPURA, TAILÂNDIA.</b></p>	
<p><b>Objetivo da Pesquisa:</b></p> <p>OBJETIVO GERAL</p> <p>Realizar uma avaliação etiológica, epidemiológica e sociodemográfica de participantes de ensaios clínicos em países emergentes <b>BRASIL, DINAMARCA, HOLANDA, ISRAEL, FINLÂNDIA, ESTÔNIA, UCRÂNIA, MALÁSIA, EGITO, KORÉIA DO SUL, JAPÃO, RÚSSIA, ÍNDIA, CHINA, ÁFRICA DO SUL, PERU, MÉXICO, CHILE, COLÔMBIA, ARGENTINA, TURQUIA, SINGAPURA e TAILÂNDIA</b> no período de 2014.</p> <p>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Avaliar o estado da arte da condução de ensaios clínicos entre países desenvolvidos e emergentes, com base em evidências científicas de artigos publicados no período 2010 a 2015.</li> <li>Analisar os dados do Sistema de Controle de Pesquisa Clínica (SCPC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no período de 2009 a 2015.</li> <li>Analisar os dados do Datavisa no período de 2012 a 2016, referente aos programas assistenciais (acesso expandido; uso compassivo e fornecimento de medicamentos após</li> </ol>	

estudo) e as importações referentes ao caráter excepcional.

- d. Analisar e comparar os dados epidemiológicos, socioeconômicos e demográficos de pacientes incluídos em ensaios clínicos registrados na plataforma de registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (*WHO International Clinical Trials Registry Platform*), de países emergentes **BRASIL, DINAMARCA, HOLANDA, ISRAEL, FINLÂNDIA, ESTÔNIA, UCRÂNIA, MALÁSIA, EGITO, KORÉIA DO SUL, JAPÃO, RÚSSIA, ÍNDIA, CHINA, ÁFRICA DO SUL, PERU, MÉXICO, CHILE, COLÔMBIA, ARGENTINA, TURQUIA, SINGAPURA e TAILÂNDIA.**

**Área a ser visitada ou servidor (a) a ser entrevistado (a):**

No projeto de pesquisa esta prevista a obtenção dos dados do Sistema de Controle de Pesquisa Clínica (SCPC) da COPEC e o Datavisa.

**Tipo de informação desejada (especificar):**

Serão coletados dados no SCPC sobre centros de pesquisa (número do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde - CNES). A partir desse número serão pesquisados aspectos no site do CNES, como: Unidade Federativa; tipo de organização e tipo de atendimento (convênios privados e/ou serviços do Sistema Único de Saúde) nos centros de pesquisa. Os nomes dos centros de pesquisa também serão divulgados como resultados da pesquisa. Além disso, serão coletadas as fases de desenvolvimento, doenças, e populações dos estudos clínicos por centro de pesquisa. Os dados a serem coletados do SCPC já estão disponíveis publicamente no site da Anvisa em: proteção à saúde > medicamentos > pesquisa clínica > consulta de ensaios clínicos autorizados pela Anvisa.

Serão coletados os dados sobre inspeções em Boas Práticas Clínicas, como as principais não conformidades.

No Datavisa serão coletados dados:

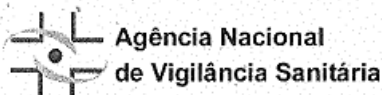
- Programas de fornecimento pós-estudo, como: nome do medicamento; ingrediente farmacêutico ativo; tipo de patrocinador; doença; tipo de estudo (nacional ou cooperação estrangeira); previsão de plano de acesso pós-estudo no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; previsão de divulgação dos resultados da pesquisa aos participantes; população do estudo; fase da pesquisa; registro do medicamento no país.



- Programas assistenciais (acesso expandido e uso compassivo): indicação clínica, medicamento; insumo farmacêutico ativo e tipo de empresa (exemplo: Indústria Farmacêutica Transnacional).
- Importações em caráter excepcional: tipo de importador; medicamento; insumo farmacêutico ativo, doença e justificativas para importação.
- Para investigação dos motivos de cancelamento a pedido dos dossiês de anuência em pesquisa clínica submetidos à Anvisa, serão pesquisadas petições de cancelamento de estudo a pedido (códigos de assunto de petição: 10826; 1393; 10767; 10828; 10830) e petições com a seguinte situação: Desistência a pedido; cancelado a pedido da empresa; Comunicado especial cancelado a pedido; petição encerrada, arquivado a pedido; arquivado por desistência; arquivado por cancelamento; arquivado a pedido (cancelado).

Também serão coletados dados da *WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)* que é uma plataforma de acesso público que agrega dados de ensaios clínicos registrados em seus provedores de dados, como por exemplo, o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – Rebec. Nessa plataforma serão selecionados apenas os estudos de intervenção com fármacos e o estudos registrados no período de janeiro a dezembro de 2014, que foram realizados nos países referenciados. As informações coletadas na ICTRP serão: faixa etária e gênero da população estudada, fases de desenvolvimento, doenças (Código Internacional de Doenças), insumos farmacêuticos ativos com código *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*, patrocinadores dos estudos, tipos de procedimentos para minimizar vieses (duplo-cegamento e randomização), desfecho primário do estudo, comparador do estudo, estudos envolvendo um comitê de monitoramento de dados, centros de pesquisa e cidades brasileiras. Os estudos de intervenção com produtos para a saúde, observacionais e de avaliação de procedimentos médicos serão excluídos. Considerando que a *European Clinical Trials Database – EudraCT*, que é o registro de ensaios clínicos europeu, aprofunda em relação aos aspectos éticos, as seguintes informações serão coletadas:

- Origem do Insumo farmacêutico ativo
- Há estudo de farmacogenômica envolvido?
- A população do estudo é caracterizada como vulnerável?



- Estudo envolve situação de emergência?
- Pacientes incapazes de dar o consentimento pessoalmente?
- Há planos para tratamento ou cuidados após o participante terminar a participação no estudo?
- Envolve estudo de farmacodinâmica?

Os estudos clínicos pesquisados na *ICTRP* tiveram as seguintes informações cadastradas:

- Intervenção com insumos farmacêuticos ativos;
- Busca por todos os tipos de patrocinadores;
- Busca por todos os status de recrutamento.

Declaro que, de acordo com os termos das Resoluções CE Anvisa RE nº 3 e nº 4, datadas de 02/10/2009, publicadas no Boletim de Serviço nº 47, de 05/10/2009, todas as opiniões e o tratamento dado as informações são de minha inteira responsabilidade, como autor do trabalho acadêmico ora em curso.

Brasília, 02 de março de 2016.

Ricardo Eccard da Silva  
SIAPE 1492899

Assinatura do Servidor

De acordo. Concordo em ceder as informações solicitadas, pois não colocam em risco a segurança institucional.

Assinatura/carimbo Gestor Responsável

A CSEGI não se opõe desde que dados sigilosos e da identidade das pessoas, físicas e jurídicas, sejam resguardados e haja observância à legislação vigente, em especial, Leis 9.279/1996 e 12.527/2011, e Decretos 7.727/2012 e 7.845/2012.

Assinatura/Carimbo Coordenador /CSEGI

DATAVISA

Expediente nº.:	Recebido por (Assinatura/Carimbo):
Data: / /	Data: / /