



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
Departamento de Ciência e Tecnologia
Instância Nacional de Ética em Pesquisa

VOTO Nº 19/2026-INAEP/DECIT/SCTIE/MS

PROCESSO Nº 25000.091272/2026-89

INTERESSADO: INSTÂNCIA NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

Item da Pauta: 2.2 - Proposição de posicionamento da Inaep quanto aos aspectos de segurança dos estudos de bioequivalência com Olaparibe conduzidos em voluntários sadios e demais encaminhamentos.

Área responsável: Coordenação da Inaep

Agenda Regulatória: Art. 10, inciso I, do Decreto nº 12.651, de 7 de outubro de 2025.

Relator(a): Meiruze Sousa Freitas

1. RELATÓRIO

Trata-se de consulta formulada em 27 de maio de 2026, pela Coordenação de Equivalência Farmacêutica/Gerência Geral de Medicamentos/Segunda Diretoria/Anvisa (CETER/GGMED/DIRE2/ANVISA) à Instância Nacional de Ética em Pesquisa (Inaep), que visa subsidiar discussões técnicas e regulatórias relacionadas à proteção de participantes de pesquisa em estudos de bioequivalência envolvendo medicamentos antineoplásicos.

Em síntese, solicitaram posicionamento técnico e ético da Inaep o sobre a realização de estudos de bioequivalência com Olaparibe em voluntários sadios.

A consulta decorre de preocupações relacionadas à exposição de indivíduos sadios a medicamentos antineoplásicos com potencial citotóxico e genotóxico, à luz de manifestações técnicas internacionais e de recomendações regulatórias que indicam a condução desses estudos em pacientes portadores da doença alvo.

Nesse contexto, consideraram a aprovação e condução, no Brasil, de estudo de bioequivalência com Olaparibe em voluntários sadios, a CETER/GGMED/DIRE2/ANVISA esclarecimentos quanto:

- à adequação ética da realização desses estudos em voluntários sadios;
- à compatibilidade dessa prática com os princípios de minimização de riscos e proteção dos participantes de pesquisa;
- e
- à eventual necessidade de critérios éticos mais restritivos para protocolos envolvendo medicamentos antineoplásicos com potencial citotóxico e genotóxico.

Segundo a CETER/GGMED/DIRE2/ANVISA, o objetivo desta consulta é subsidiar discussões técnicas e regulatórias relacionadas à proteção de participantes de pesquisa em estudos de bioequivalência envolvendo medicamentos antineoplásicos.

Por solicitação da direção da Inaep, a Coordenação de Evidências em Saúde, da Coordenação-Geral de Evidências e Pesquisa em Saúde, do Departamento de Ciência e Tecnologia (COEVIS/CGPS/DECIT/SCTIE/MS) realizou uma revisão sistemática rápida sobre a segurança do uso dos inibidores de poli(adp-ribose) polimerase em indivíduos saudáveis, que apresentou a seguinte conclusão:

“Os achados desta Revisão Sistemática Rápida evidenciaram que os inibidores de PARP apresentam perfil de segurança e tolerabilidade relativamente aceitável em indivíduos saudáveis quando administrados em condições controladas de estudos clínicos de fase 1 e de bioequivalência. Os estudos incluídos contribuíram principalmente para a caracterização do perfil farmacocinético desses medicamentos e para a avaliação de potenciais interações medicamentosas e alimentares, sem identificação de sinais relevantes de toxicidade em curto prazo.

Entretanto, as evidências disponíveis são limitadas quanto à avaliação de potenciais efeitos citotóxicos, genotóxicos e desfechos de longo prazo decorrentes da exposição aos inibidores de PARP em indivíduos saudáveis. Tais informações sistemáticas podem subsidiar discussões técnicas sobre a segurança dessa classe terapêutica nessa população, além de orientar a realização de futuras pesquisas voltadas à investigação de possíveis efeitos tardios associados à inibição dos mecanismos de reparo do DNA.

Este documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação do Ministério da Saúde.” (SEI 0056209908)

Quanto à existência de protocolo de pesquisa de bioequivalência envolvendo o medicamento Olaparibe, informa-se que, em consulta realizada à Plataforma Brasil em 12/06/2026, foi identificado o estudo registrado sob o CAAE nº 86513625.9.0000.5599. Conforme os registros disponíveis, trata-se de estudo de bioequivalência conduzido com voluntários sadios do sexo masculino, com idade entre 18 e 50 anos, cujas etapas clínica, analítica e estatística ocorreram no período de 21/06/2025 a 21/10/2025, após aprovação ética emitida em 10/03/2025.

O estudo teve como objetivo principal avaliar a bioequivalência entre duas formulações contendo Olaparibe (comprimidos revestidos de 100 mg), administradas em dose única sob condição de jejum, em doses menores que as previstas no guia da EMA e FDA.

Registra-se, ainda, que a análise ética do protocolo foi realizada por Comitê de Ética em Pesquisa regularmente credenciado junto ao Sistema CEP/Conep à época da deliberação. Posteriormente, em 18/12/2025, o

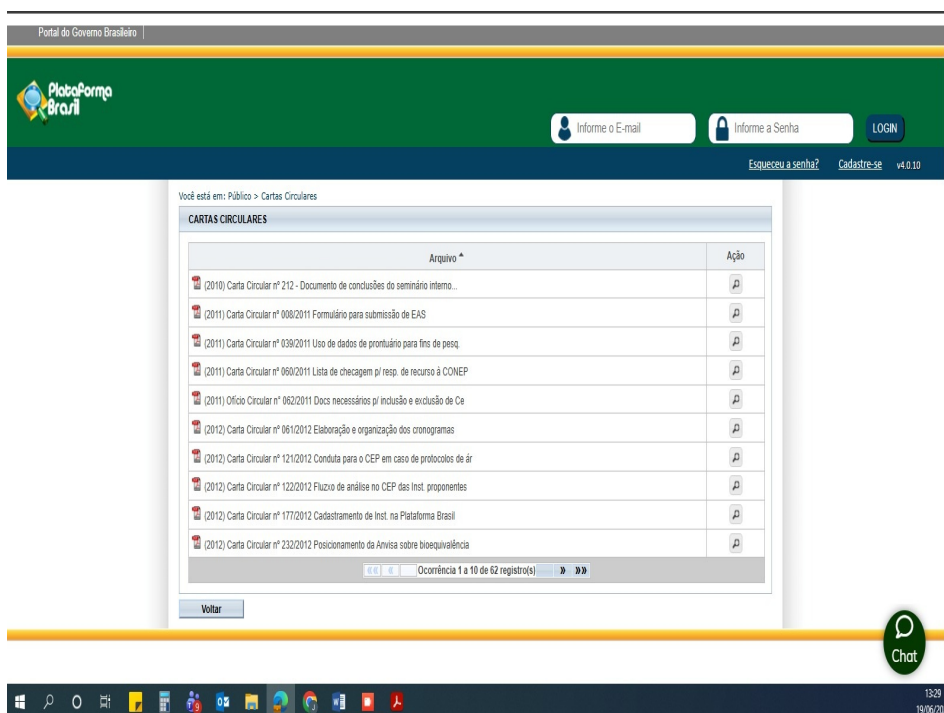
referido CEP teve seu credenciamento cancelado em decorrência do indeferimento do pedido de renovação, circunstância superveniente à aprovação do estudo.

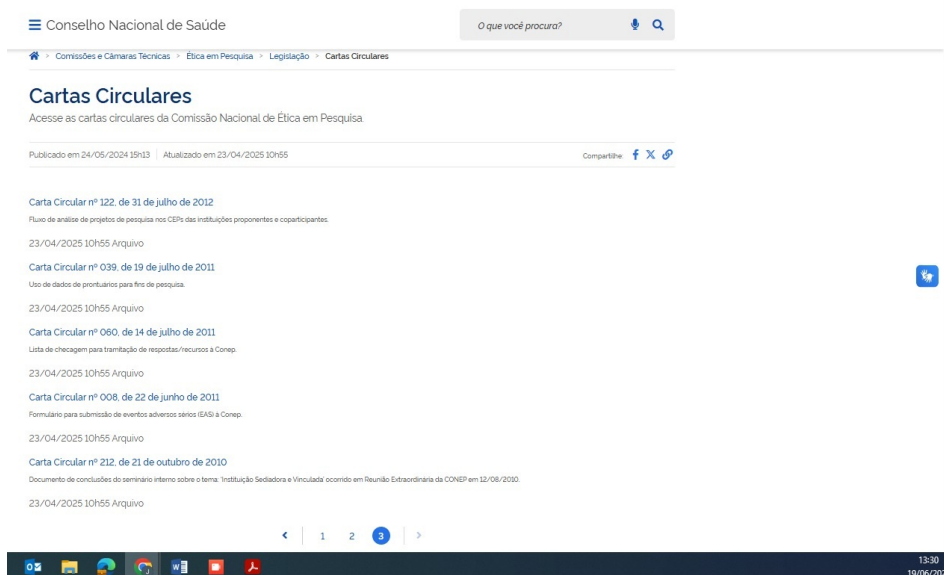
Para fins de contextualização da matéria, registra-se o seguinte panorama normativo e fático:

- **10/08/2011 - Carta Circular nº 007/2011 CONEP/CNS:** Após comunicação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) acerca da aprovação, por Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs), de estudos de bioequivalência envolvendo medicamentos com elevado potencial tóxico que não atendiam aos preceitos éticos estabelecidos pela Resolução CNS nº 196, de 10 de outubro de 1996, vigente à época, a Conep expediu orientação aos CEPs, recomendando especial atenção à análise ética desses protocolos. Entre as orientações constantes do documento, destacam-se:

*"Indivíduos sadios **não devem participar** de ensaios clínicos de bioequivalência com drogas de alto potencial tóxico (quimioterápicos, genotóxicas, etc.)." "Estudos com drogas com alto potencial tóxico somente deverão ser conduzidos em pacientes que possam se beneficiar da droga em teste;" "Estudos com hormônios deverão ser conduzidos conforme o sexo correspondente;" e "Estudos com drogas de potencial teratogênico não devem ser conduzidos em mulheres em fase reprodutiva." (CONEP, 2011)*

- **12/12/2012** - Resolução CNS nº 466/2012 (Item II.10): Fixou a regra geral de gratuidade da participação em pesquisas, ressalvadas as pesquisas clínicas de Fase I ou de bioequivalência.
- **27/03/2013** - O CEP que conduziu o estudo foi credenciado pela Conep, conforme registro na Plataforma Brasil. À época da análise do protocolo, o CEP responsável possuía credenciamento ativo junto ao Sistema CEP/Conep, conforme registros constantes da Plataforma Brasil.
- **28/05/2024** - Publicação da Lei nº 14.874/2024 que instituiu o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (Sinep) e estabeleceu o marco legal para a pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil. A lei não altera a estrutura de análise ética dos estudos de bioequivalência descentralizada nos CEPs já credenciados ou acreditados.
- **10/03/2025** - Aprovação Ética do Protocolo pelo Colegiado do CEP (Investiga - Institutos de Pesquisa). O protocolo de bioequivalência do Olaparibe foi submetido e recebeu parecer de aprovação ética por um CEP que estava plenamente credenciado e operando de forma regular.
- **21/06 a 21/10/2025** - Condução Operacional do Estudo: Conforme os registros disponíveis, após a emissão do parecer de aprovação ética, as etapas clínica, analítica e estatística do estudo foram conduzidas nesse período, envolvendo voluntários sadios do sexo masculino, com idade entre 18 e 50 anos.
- **08/10/2025** - Publicação no DOU do Decreto nº 12.651/2025, regulamento oficial da Lei nº 14.874/2024, que detalha o funcionamento do Sistema Nacional de Ética em Pesquisa, da instância de análise ética e indica o racional para as classificações de risco dos protocolos.
- **18/12/2025** - Cancelamento do Credenciamento do CEP: A Conep cancelou o credenciamento do comitê em razão da não aprovação da sua renovação (intercorrência ocorrido cerca de dois meses após o encerramento total das etapas práticas do estudo).
- **28/01/2026:** No bojo das ações de transição foi realizada a transferência do protocolo de pesquisa para o CEP da Fundação Roberto Rocha Brito (CEP/FRRB), em Campinas-SP, devido ao cancelamento do CEP de origem, conforme os procedimentos já realizados.
- **19/06/2026** - Registra-se que, em consulta realizada em 19/06/2026, não foi localizada a referida Carta Circular na área pública da Plataforma Brasil nem nos sítios eletrônicos institucionais consultados por esta relatora, conforme demonstrado nos prints a seguir:





Importante esclarecer que a análise realizada neste voto não constitui, por si, juízo sancionatório, invalidação automática de estudo já concluído ou pronunciamento sobre a suficiência técnico-regulatória dos dados de bioequivalência para fins de registro sanitário, matéria de competência da Anvisa. O escopo da manifestação é responder à consulta, orientar a análise ética prospectiva no âmbito do Sinep e avaliar medidas protetivas proporcionais aos participantes já expostos.

Considerando esse contexto, foi elaborada uma minuta de Despacho da Inaep, encaminhada aos seus membros em 22/06/2026, com solicitação de envio de contribuições até 26/06/2026. Na mesma data, a minuta também foi submetida à apreciação da Anvisa, que informou não haver considerações adicionais. Encerrado o prazo estabelecido, não foram recebidas contribuições adicionais, razão pela qual foram realizados apenas ajustes de forma na minuta de despacho originalmente encaminhada.

2. ANÁLISE

Para fins de análise do tema, importa contextualizar que o medicamento Lynparza® (Olaparibe) encontra-se devidamente registrado no Brasil junto à Anvisa como medicamento novo e foi eleito medicamento de referência, estando legalmente apto para ser utilizado como comparador em estudos destinados ao registro de genéricos e similares, compreendendo ensaios de equivalência farmacêutica e de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. Conforme sua bula aprovada pela autoridade sanitária nacional, o Lynparza® está disponível na forma farmacêutica de comprimidos revestidos nas concentrações de 100 mg e 150 mg.

O Olaparibe atua como um inibidor da PARP (poli [adenosina difosfato-ribose] polimerase), enzimas que exercem papel essencial nos mecanismos celulares de reparo de danos ao DNA. A inibição planejada dessa via compromete a capacidade de reparação celular, o que, nas células tumorais, induz a morte celular desejada. Esse mecanismo de ação fundamenta e justifica sua utilização clínica no manejo de diferentes neoplasias associadas a defeitos nos sistemas de recombinação homóloga. Atualmente, o medicamento possui indicações aprovadas no país para o tratamento de diversas patologias, incluindo os cânceres de ovário, mama, próstata, endométrio e o adenocarcinoma de pâncreas, seja em regime de monoterapia ou em associação com outros agentes antineoplásicos, a depender das características moleculares da doença e dos critérios clínicos de bula (BRASIL, 2026a).

Importa destacar que a classe dos inibidores da PARP não se restringe ao Olaparibe, abrangendo também fármacos como rucaparibe, niraparibe, talazoparibe, fuzuloparibe, senaparibe, venadaparibe, RBN-3143 e TSL-1502. Nesse contexto, o fato de o niraparibe e o talazoparibe já possuírem registro sanitário ativo no Brasil reforça a relevância e a urgência de se estabelecerem diretrizes claras para a condução de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa aplicáveis a toda essa classe terapêutica (BRASIL, 2026b) e o relatório da COEVS/DECIT/SCTIE/MS (BRASIL, 2026c).

Embora apresentem particularidades farmacológicas, os inibidores da PARP compartilham o mesmo mecanismo de ação e um perfil de toxicidade intrinsecamente associado à sua atividade biológica, o que demanda especial cautela sob as perspectivas regulatória e ética. Trata-se de medicamentos destinados ao tratamento de neoplasias avançadas ou de alto risco, inseridos no contexto da oncologia de precisão e direcionados a populações específicas de pacientes, circunstância que reforça a necessidade de uma avaliação criteriosa da exposição de indivíduos sadios em estudos com seres humanos envolvendo esses produtos.

Em razão de sua classificação regulatória e da complexidade de seus mecanismos de ação, os inibidores da PARP suscitam importantes discussões no contexto do desenvolvimento de medicamentos genéricos e similares no Brasil. Nesse cenário, torna-se imprescindível avaliar, sob as perspectivas ética, científica e regulatória, a adequação da inclusão de voluntários sadios em estudos de bioequivalência/ biodisponibilidade relativa envolvendo essa classe terapêutica, bem como outros medicamentos com potencial citotóxico e genotóxico.

Importante mencionar que os medicamentos citotóxicos possuem substâncias capazes de provocar lesão celular direta, comprometendo funções essenciais à sobrevivência e proliferação das células, podendo resultar em inibição do crescimento celular, apoptose ou morte celular. Em oncologia, os medicamentos citotóxicos atuam predominantemente por interferência na síntese, replicação ou segregação do DNA, afetando preferencialmente células com elevada taxa proliferativa. Em razão de sua limitada seletividade biológica, podem também causar danos a tecidos normais de rápida renovação celular, especialmente à medula óssea, ao trato gastrointestinal e aos folículos pilosos, produzindo toxicidades sistêmicas características.

Já os medicamentos genotóxicos possuem substâncias capazes de induzir danos ao material genético celular, incluindo alterações na estrutura ou na integridade do DNA e dos cromossomos, por mecanismos diretos ou indiretos. A genotoxicidade pode manifestar-se por meio de mutações gênicas, quebras cromossômicas, rearranjos genéticos, instabilidade genômica ou outras alterações hereditárias no material genético. Tais efeitos podem estar associados ao aumento do risco de carcinogênese, toxicidade reprodutiva, alterações hematopoiéticas e outras consequências biológicas de manifestação tardia.

Embora citotoxicidade e genotoxicidade representem conceitos distintos, ambas podem coexistir em um mesmo medicamento. Alguns medicamentos antineoplásicos, especialmente aqueles que promovem dano ao DNA ou interferem em seus mecanismos de reparo, apresentam simultaneamente potencial citotóxico e genotóxico, circunstância que exige avaliação particularmente rigorosa da relação risco e benefício quando se considera a exposição de participantes de pesquisa sem expectativa de benefício clínico direto.

Considerando a capacidade desses fármacos de induzir danos celulares relevantes e eventos adversos potencialmente graves, inclusive com possibilidade de manifestação tardia, impõe-se uma análise criteriosa dos limites éticos e científicos da exposição de indivíduos sadios em pesquisas clínicas dessa natureza. A discussão adquire especial relevância diante da necessidade de conciliar dois objetivos e legítimos: de um lado, promover o acesso a tratamentos por meio da ampliação da concorrência e da disponibilização de alternativas terapêuticas mais acessíveis; de outro, assegurar a observância dos princípios da não maleficência, da minimização de riscos e da proteção integral dos participantes de pesquisa.

Dessa forma, a definição de critérios regulatórios claros e eticamente consistentes para a condução desses estudos mostra-se fundamental para garantir que o avanço do acesso a medicamentos não ocorra à custa da exposição desnecessária de voluntários sadios a riscos que, por sua natureza e potencial gravidade, demandam justificativa científica robusta e avaliação ética particularmente rigorosa.

Do Contexto Regulatório Nacional

No cenário regulatório brasileiro, a condução de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa (BD/BE) é balizada pelas diretrizes da Anvisa que também considera a segurança dos participantes de pesquisa. De acordo com o artigo 18 da Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 742, de 10 de agosto de 2022, a Anvisa estabelece uma exceção à regra geral de testes em voluntários saudáveis: medicamentos que apresentam um significativo risco à segurança individual podem ser testados diretamente em pacientes que pertençam à população alvo da terapia. Essa diretriz visa impedir a exposição de indivíduos sadios a compostos com alto potencial de toxicidade sistêmica, resguardando-os de danos biológicos severos e desnecessários.

A transição do cenário de testes com voluntários sadios para pacientes exige cuidados metodológicos adicionais. Assim, em consonância com o Artigo 18 da RDC 742/2022 da Anvisa, medicamentos com significativo risco à segurança podem ser testados na população-alvo, desde que, conforme determina o seu parágrafo único, sejam incluídos no estudo apenas pacientes que se apresentem clinicamente estáveis com relação à patologia. Essa exigência assegura que flutuações naturais ou agravamentos agudos da doença não mascarem o perfil farmacocinético do medicamento em estudo, minimizando o risco de que os efeitos colaterais inerentes ao fármaco testado desestabilizem o quadro de saúde do participante.

Diante do desafio prático de julgar se o risco de determinado fármaco é aceitável ou se exige a migração para testes em pacientes, o documento oficial de Perguntas e Respostas da Anvisa sobre a RDC nº 742/2022 esclarece o fluxo de tomada de decisão. Sempre que houver potencial risco à segurança, cenário típico e consolidado de medicamentos antineoplásicos e quimioterápicos, a Agência Nacional recomenda formalmente que os patrocinadores do estudo adotem as orientações previstas nos guias de bioequivalência específicos emitidos pelas autoridades europeia (EMA) e americana (FDA). Para os casos de novos medicamentos ou moléculas complexas em que se verifique a ausência de diretrizes internacionais aplicáveis, o racional regulatório brasileiro estabelece uma via de consulta direta. A Anvisa sugere que o protocolo de desenvolvimento do estudo seja submetido previamente à agência para avaliação técnica e manifestação formal. Essa medida preventiva mitiga os riscos de inadequação regulatória e garante o alinhamento ético e científico antes do início do recrutamento (BRASIL, 2022a; BRASIL, 2022b).

Considerando que o estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência com Olaparibe já foi conduzido após aprovação por instâncias éticas competentes. Nesse contexto, é plausível que a Anvisa, no âmbito de suas competências, a conveniência da avaliação dos dados científicos e regulatórios produzidos, bem como a necessidade de adoção das medidas adicionais de monitoramento e acompanhamento dos participantes expostos ao medicamento, especialmente em razão das incertezas relacionadas a possíveis efeitos tardios decorrentes de sua atividade biológica.

Pondero que a análise do estudo já realizado deve considerar os princípios da proporcionalidade e da proteção dos participantes. A condução de estudos dessa natureza em voluntários sadios suscita relevantes questionamentos éticos e regulatórios e a exigência de repetição do estudo precisaria de cuidadosa reflexão, sobretudo diante da perspectiva de nova exposição de seres humanos, aos riscos inerentes ao medicamento e do tratamento.

Sob essa ótica, é importante conciliar a proteção dos participantes de pesquisa com os princípios éticos de não exposição desnecessária de novos indivíduos a riscos previsíveis. Contudo, a decisão sobre a fragilidade técnica ou validade metodológica dos dados é de competência da Autoridade Sanitária.

Do Contexto Internacional

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) estabelece que os estudos de bioequivalência devem ser realizados preferencialmente em voluntários sadios, em razão da menor variabilidade farmacocinética. Entretanto, o próprio guia reconhece que essa regra não se aplica quando a exposição de indivíduos saudáveis implicar riscos significativos à segurança, especialmente nos casos envolvendo medicamentos com potencial citotóxico, genotóxico ou associados a toxicidades graves. Nesses cenários, a seleção da população do estudo deve ser orientada, primordialmente, pela proteção dos participantes e pela adequada avaliação da relação risco-benefício (EMA, 2010).

No caso do Olaparibe (100 mg e 150 mg), a EMA publicou orientação regulatória específica para demonstração de bioequivalência na qual o desenvolvimento de medicamentos genéricos é estruturado a partir de estudos conduzidos em pacientes, refletindo a compreensão regulatória de que essa população representa o cenário mais adequado para avaliação farmacocinética e de segurança do medicamento. Nessa orientação, a EMA estabelece que a demonstração de bioequivalência deve ser realizada por meio de dois estudos de doses múltiplas, em desenho cruzado (*cross-over*), conduzidos em pacientes, com avaliação em condições alimentadas e em jejum. O documento prevê expressamente a utilização de pacientes como participantes da pesquisa, refletindo a compreensão regulatória de que essa população representa o cenário mais adequado para avaliação da farmacocinética e da bioequivalência do medicamento.

A EMA destaca ainda que o Olaparibe é um composto de baixa solubilidade e que sua formulação farmacêutica apresenta características específicas, baseadas em tecnologia de dispersão sólida (*solid dispersion*), razão pela qual são exigidos estudos tanto em condições alimentadas quanto em jejum. O objetivo é avaliar adequadamente eventuais efeitos da alimentação sobre a absorção do medicamento e assegurar a comparabilidade entre o produto teste e o medicamento de referência.

Observa-se que, ao estruturar o programa de desenvolvimento de medicamentos contendo Olaparibe, a EMA não adotou o modelo clássico de estudos conduzidos em voluntários sadios, normalmente empregado para medicamentos de menor complexidade ou menor potencial de risco. Ao contrário, a orientação específica foi construída com base na realização dos estudos em pacientes, o que constitui importante elemento técnico a ser considerado na avaliação ética da adequação da exposição de indivíduos saudáveis ao medicamento. Embora o documento não formule uma proibição expressa e abstrata da participação de voluntários sadios, a opção regulatória adotada pela EMA evidencia uma clara preferência pela condução dos estudos em pacientes, especialmente diante das características farmacológicas do Olaparibe, de seu mecanismo de ação sobre os sistemas de reparo do DNA e da necessidade de adequada avaliação da relação risco-benefício (EMA, 2026).

Em sentido convergente, a *Food and Drug Administration* (FDA) publicou, em novembro de 2024, a versão revisada de sua orientação específica para o desenvolvimento de medicamentos genéricos contendo Olaparibe, estabelecendo a recomendação de que os participantes do estudo sejam pacientes, afastando, portanto, a utilização de voluntários sadios como população padrão para esses estudos. A escolha regulatória da FDA demonstra o entendimento de que a avaliação da bioequivalência do Olaparibe deve ocorrer em indivíduos que já possuam indicação terapêutica para o medicamento e que estejam submetidos a um regime de tratamento estabelecido, permitindo a obtenção dos dados farmacocinéticos necessários sem a exposição adicional de indivíduos saudáveis a riscos decorrentes da utilização do produto (FDA, 2017; 2018a).

O olaparibe é classificado como um agente clastogênico e genotóxico. O relatório técnico de aprovação emitido pelo *Center for Drug Evaluation and Research* do FDA (NDA 206162) aponta que: "...o olaparibe foi clastogênico em um ensaio *in vitro* de aberração cromossômica em células de mamíferos CHO e em um ensaio *in vivo* de micronúcleos de medula óssea de ratos [...] e indica potencial para genotoxicidade em humanos" (CDER, 2014).

Observa-se, ainda, que a *Health Canada* adota entendimento semelhante ao considerar que medicamentos com potencial toxicológico relevante ou com mecanismos de ação capazes de interferir em processos celulares essenciais demandam avaliação especialmente cautelosa da inclusão de voluntários sadios em estudos clínicos. Tal posicionamento reforça uma tendência regulatória de priorização da proteção dos participantes quando existirem alternativas metodológicas viáveis envolvendo pacientes com indicação terapêutica para o uso do medicamento. Destaca-se que essas orientações não constituem apenas recomendações administrativas isoladas; elas refletem décadas de experiência acumulada por autoridades regulatórias responsáveis pela supervisão de milhares de estudos clínicos e pela avaliação contínua da segurança de medicamentos comercializados globalmente, representando importante fonte técnica para subsidiar a análise ética de pesquisas envolvendo seres humanos no contexto brasileiro. Bioequivalence - CGPA – Canadian Generic Pharmaceutical Association (CGPA, 2021)

A abordagem regulatória do Canadá e dos EUA convergem com a adotada pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), uma vez que essas autoridades estruturam seus programas de demonstração de bioequivalência utilizando pacientes como população de estudo e preveem medidas adicionais de proteção e monitoramento dos participantes. Embora tais orientações não constituam proibição absoluta da participação de voluntários sadios, representam importante evidência técnico-regulatória de que agências sanitárias internacionais de referência têm privilegiado modelos de pesquisa capazes de minimizar riscos desnecessários, especialmente quando existem alternativas metodológicas viáveis envolvendo pacientes que já possuem indicação clínica para utilização do medicamento.

Das Experiências Pontuais com Voluntários Sadios

A literatura científica registra estudo envolvendo Olaparibe, em experiências pontuais, com a avaliação farmacocinética e de segurança em voluntários sadios, ocorridas em alguns países asiáticos sob condições extremamente restritivas. Trata-se de casos isolados na literatura onde comitês de ética locais permitiram a participação de voluntários sadios sob condições controladas: o estudo utilizou apenas uma dose única reduzida (com braços de 100 mg e 150 mg, abaixo da dose terapêutica padrão de 300 mg) e uma amostragem restrita exclusivamente a homens, com o intuito de afastar risco de teratogenicidade reprodutiva feminina, mapeando a equivalência básica de absorção prévia aos estudos multifásicos em pacientes.

Destaca-se o estudo conduzido por *Chen et al.* (2024), que avaliou a segurança e a farmacocinética de comprimidos de Olaparibe em homens chineses saudáveis. Nesse estudo, foram utilizadas doses únicas reduzidas de 100 mg e 150 mg, inferiores à dose terapêutica usual de 300 mg administrada duas vezes ao dia, empregada nas indicações oncológicas aprovadas. O protocolo adotou medidas adicionais de mitigação de risco, incluindo: administração em dose única, utilização de doses inferiores às empregadas no tratamento clínico, inclusão exclusiva de participantes do sexo masculino, monitoramento intensivo de segurança e acompanhamento dos eventos adversos. Os autores relataram um perfil de tolerabilidade considerado aceitável nas condições específicas avaliadas, sem identificação de eventos adversos graves relacionados ao medicamento durante o período de observação.

Entretanto, a interpretação desses resultados deve ser realizada com cautela. O estudo não foi desenhado

para avaliar efeitos tardios decorrentes da inibição da PARP, nem possui poder estatístico ou duração suficiente para excluir riscos raros ou de longo prazo relacionados à interferência nos mecanismos de reparo do DNA. Além disso, as condições experimentais empregadas diferem substancialmente dos estudos de bioequivalência geralmente exigidos para fins regulatórios, que frequentemente envolvem exposições repetidas, avaliações em estado de equilíbrio farmacocinético e maior carga cumulativa de exposição ao medicamento. Dessa forma, embora a experiência asiática considere que a exposição controlada de voluntários sadios ao Olaparibe possa ser admitida por alguns comitês de ética em circunstâncias específicas, ela não afasta as preocupações éticas e científicas que fundamentam a preferência regulatória observada na EMA, FDA e *Health Canada* para a realização de estudos em pacientes com indicação terapêutica para o medicamento.

Sob a perspectiva ética, esses estudos ilustram que a aceitabilidade da inclusão de voluntários sadios não deve ser analisada de forma binária, mas sim a partir de uma avaliação caso a caso, considerando a dose utilizada, a duração da exposição, a existência de alternativas metodológicas, o conhecimento disponível sobre riscos de longo prazo e a robustez das medidas de proteção aos participantes. Ressalta-se que a existência de experiências internacionais envolvendo administração de doses únicas reduzidas de Olaparibe em voluntários sadios não elimina a necessidade de avaliação ética rigorosa, devendo cada protocolo ser apreciado individualmente à luz da dose proposta, da duração da exposição, das medidas de mitigação de risco e da existência de alternativas metodológicas menos gravosas. Assim, embora a legislação nacional atribua autonomia aos sistemas de revisão ética e regulatória brasileiros, o alinhamento observado entre EMA, FDA e *Health Canada* constitui elemento técnico altamente relevante para a apreciação da inadequação ética da exposição de voluntários sadios aos inibidores da PARP, especialmente diante da existência de alternativas metodológicas internacionalmente aceitas para a realização desses estudos em pacientes.

Outras informações da Literatura científica

Estudos recentes indicam que a exposição a inibidores da PARP pode favorecer a expansão de clones hematopoéticos portadores de alterações em genes envolvidos na resposta ao dano ao DNA, fenômeno associado ao desenvolvimento de neoplasias mieloides relacionadas ao tratamento. Embora tais evidências tenham sido produzidas em populações oncológicas submetidas a tratamento prolongado e não permitam extrapolação direta para exposições únicas em voluntários sadios, elas reforçam a existência de plausibilidade biológica para efeitos hematológicos tardios, recomendando especial cautela ética na inclusão de indivíduos sem benefício clínico direto em pesquisas envolvendo essa classe terapêutica (ARENDS, 2024).

A literatura científica recente tem demonstrado que exposições a terapias capazes de induzir dano ao DNA podem favorecer processos de hematopoiese clonal relacionada ao tratamento (therapy-related clonal hematopoiesis), caracterizados pela expansão seletiva de clones portadores de alterações em genes envolvidos na resposta ao dano genético, como TP53, PPM1D e CHEK2. Embora tais evidências tenham sido produzidas predominantemente em pacientes submetidos a tratamentos oncológicos prolongados e não permitam extrapolação direta para exposições únicas ou de curta duração, elas reforçam a existência de plausibilidade biológica para efeitos hematológicos tardios decorrentes da interferência em mecanismos de reparo do DNA, recomendando especial cautela na avaliação ética de pesquisas que proponham a inclusão de voluntários sadios sem benefício clínico direto (TAKAHASHI, 2024).

Embora a ocorrência de síndrome mielodisplásica (SMD) e leucemia mieloide aguda (LMA) associadas ao tratamento com inibidores da PARP seja considerada incomum, estudos clínicos e informações regulatórias indicam incidência em torno de 1% a 2% dos pacientes expostos, podendo ser superior em determinados contextos clínicos, especialmente em pacientes com câncer de ovário recidivado. Entretanto, a interpretação desses achados deve considerar importantes fatores de confusão, uma vez que grande parte desses pacientes também foi previamente submetida a múltiplos ciclos de quimioterapia à base de compostos de platina e, frequentemente, à radioterapia, ambas reconhecidas por seu potencial de indução de dano hematopoético e neoplasias mieloides relacionadas ao tratamento.

Em câncer de ovário tratado com carboplatina/PARP, estudos de dinâmica clonal mostraram hematopoese clonal guiada por genes de resposta ao dano do DNA em proporção relevante dos pacientes; clones TP53 e PPM1D expandiram mais rapidamente que clones DNMT3A/TET2, e clones DDR foram identificados como origem de LMA relacionada à terapia em casos estudados por single-cell sequencing (ARENDS, 2024).

O perfil de genotoxicidade celular do Olaparibe é tratado em artigos científicos publicados, os quais indicam, por meio de ensaios experimentais conduzidos em modelo animal e em testes *in vitro*, que o fármaco é capaz de induzir quebras estruturais e exacerbar de forma direta os danos ao DNA celular. Essas investigações laboratoriais e em tecidos normais sadios apontam que mesmo uma dose única e isolada da substância possui potencial clastogênico e carcinogênico, fortalecendo a tese que os mecanismos moleculares de toxicidade genética restringem o uso disseminado da molécula em seres humanos sadios (MCMAHON; MCMAHON, 2016).

Em diferentes casos de câncer tratado com a medicação, o risco de desenvolvimento de SMD/LMA foi de 1-2%, talvez mais elevado naquelas com câncer do ovário recidivado. Um fator confundidor é que quase todos os pacientes receberam doses acumuladas elevadas de platina e foram tratados com radioterapia, ficando difícil saber qual o verdadeiro desencadeante. De qualquer forma, a bula aprovada pelo FDA recomenda que a medicação só seja iniciada depois da recuperação das citopenias, após quimioterapia e com hemogramas mensais para avaliar citopenias.

Não obstante as incertezas quanto à contribuição relativa de cada exposição terapêutica para o desenvolvimento desses eventos, o próprio perfil de segurança reconhecido pelas autoridades regulatórias justifica cautela adicional. A bula aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o Olaparibe estabelece que o tratamento não deve ser iniciado antes da recuperação das toxicidades hematológicas decorrentes de quimioterapia prévia e recomenda monitoramento hematológico periódico durante o tratamento, com realização de hemograma completo na linha de base e acompanhamento mensal para detecção de citopenias clinicamente significativas (FDA, 2020).

Da Análise Bioética

A Lei nº 14.874/2024 estabelece que as pesquisas científicas e regulatórias envolvendo seres humanos estão sujeitas à análise ética prévia, destinada a garantir a dignidade, a segurança, o bem-estar e os direitos dos participantes de pesquisa, assegurando a observância da relação risco-benefício, a minimização dos riscos previsíveis e o respeito às Boas Práticas Clínicas. A proteção dos participantes constitui finalidade essencial do Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (Sinep) e expressão concreta da tutela da dignidade da pessoa humana como fundamento do Estado Democrático de Direito. Tal compreensão harmoniza-se com as diretrizes da Lei nº 15.378/2026, que reforça a centralidade dos direitos humanos, da dignidade humana, da igualdade e da proteção contra situações de vulnerabilidade, discriminação ou exposição indevida a riscos nas ações e políticas que envolvam a proteção da pessoa humana.

O Decreto nº 12.651/2025 incorpora expressamente a perspectiva dos direitos humanos à análise ética das pesquisas envolvendo seres humanos. O art. 2º do Decreto nº 12.651/2025 determina que a análise ética e a condução das pesquisas observem os tratados internacionais de direitos humanos ratificados pela República Federativa do Brasil, além de exigir que a pesquisa seja conduzida de forma a garantir a dignidade, a segurança e o bem-estar dos participantes.

A proteção dos participantes de pesquisa não constitui apenas uma exigência metodológica ou regulatória, mas também um dever de proteção decorrente da tutela dos direitos humanos fundamentais reconhecidos pela Constituição Federal do Brasil de 1988, pelos tratados internacionais ratificados pelo Brasil, pela Lei nº 14.874/2024 e pela Lei nº 15.378/2026 e pela Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos da UNESCO (DUBDH), especialmente os direitos à vida, à saúde, à integridade física e psíquica, à autodeterminação, à não discriminação e à proteção contra exposições desnecessárias ou desproporcionais a riscos decorrentes da atividade científica.

Sob essa perspectiva, a atividade científica deve ser conduzida de forma compatível com a promoção e a proteção dos direitos humanos, vedadas práticas que impliquem exposição desnecessária, desproporcional ou inadequadamente justificada de indivíduos a riscos decorrentes da pesquisa.

A DUBDH estabelece que os interesses e o bem-estar do indivíduo devem prevalecer sobre o interesse exclusivo da ciência ou da sociedade (art. 3º), impondo que qualquer intervenção envolvendo seres humanos seja avaliada à luz da dignidade humana, dos direitos humanos e das liberdades fundamentais. Tal diretriz assume especial relevância quando a pesquisa envolve indivíduos saudáveis expostos a medicamentos sem expectativa de benefício clínico direto.

Quando se trata da inclusão de indivíduos saudáveis em pesquisas envolvendo medicamentos antineoplásicos com potencial genotóxico ou associados a eventos adversos graves de longo prazo, o exame ético deve ser particularmente rigoroso, uma vez que tais participantes não auferem benefício terapêutico direto decorrente da intervenção.

Assim, a análise ética da participação de indivíduos saudáveis em estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa ou biodisponibilidade absoluta envolvendo Olaparibe ou outros medicamentos inibidores de PARP, medicamentos citotóxicos e genotóxicos deve ser conduzida à luz dos princípios legais e dos clássicos da bioética: beneficência, não maleficência, autonomia e justiça.

- **Princípio da Não Maleficência:** Impõe ao pesquisador, ao patrocinador e ao sistema de revisão ética o dever de evitar danos previsíveis aos participantes de pesquisa. No caso do olaparibe e dos demais inibidores da PARP, embora não se trate de agentes citotóxicos clássicos, seu mecanismo de ação envolve a inibição de vias essenciais de reparo do DNA. Em razão desse mecanismo e da experiência clínica acumulada, autoridades regulatórias como a FDA e a EMA reconhecem a ocorrência de eventos hematológicos graves, incluindo síndrome mielodisplásica (SMD) e leucemia mieloide aguda (LMA), como riscos associados ao tratamento, recomendando monitoramento hematológico periódico dos pacientes expostos. Embora tais eventos tenham sido observados predominantemente em pacientes oncológicos submetidos a tratamentos prolongados e frequentemente expostos a outros agentes lesivos ao DNA, sua ocorrência reforça a necessidade de cautela na avaliação ética da exposição de indivíduos sadios que não possuem perspectiva de benefício clínico direto. Nesses casos, somente riscos mínimos ou rigorosamente justificados podem ser considerados admissíveis, cabendo às instâncias de revisão ética aplicarem escrutínio reforçado quanto à necessidade, proporcionalidade e aceitabilidade da exposição proposta.
- **Princípio da Beneficência:** Exige que os riscos assumidos pelos participantes sejam proporcionais aos benefícios esperados. Nos estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa conduzidos em pacientes oncológicos elegíveis ao tratamento com Olaparibe ou com outros inibidores de PARP, existe um potencial benefício terapêutico associado à participação na pesquisa. Em contraste, voluntários sadios não obtêm qualquer benefício clínico direto da exposição ao medicamento. Consequentemente, a condução do estudo em pacientes representa a alternativa eticamente preferível, por permitir a obtenção do conhecimento científico pretendido mediante distribuição mais equilibrada entre riscos assumidos e benefícios potencialmente acessíveis aos participantes.
- **Consentimento Livre e Esclarecido e Autonomia:** Constitui requisito indispensável para a participação em pesquisas clínicas. Todavia, a autonomia não possui caráter absoluto e não é suficiente para legitimar exposições desproporcionais ao risco. O consentimento livre e esclarecido constitui condição necessária, mas não suficiente, para a legitimidade ética da pesquisa, permanecendo o dever institucional de impedir a submissão de participantes a riscos excessivos, evitáveis ou inadequadamente justificados. Conforme estabelecem a Declaração de Helsinque e as Diretrizes Éticas do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS), o consentimento do participante não elimina a obrigação dos sistemas de revisão ética de proteger indivíduos contra riscos excessivos ou injustificados. Assim, ainda que voluntários sadios consentam formalmente em participar de estudos envolvendo medicamentos da classe do Olaparibe ou medicamentos citotóxicos e genotóxicos, cabe aos CEPs e à Anvisa avaliar se o nível de risco é aceitável e se há mecanismos eficazes de minimização dos riscos e de segurança.
- **Princípio da Justiça:** Demanda uma distribuição equitativa dos ônus e benefícios da pesquisa. Quando existem razões científicas, éticas e regulatórias para que determinado estudo seja realizado em pacientes que já possuem indicação clínica para utilização do medicamento investigado, a transferência dos riscos da pesquisa para indivíduos saudáveis passa a representar distribuição injusta dos ônus da investigação científica, em desacordo

com o princípio da justiça e com o dever de proteção contra exploração de participantes.

- **Princípio da precaução:** Soma-se aos fundamentos o princípio da precaução, amplamente reconhecido na bioética contemporânea e particularmente relevante em pesquisas envolvendo intervenções cujos efeitos tardios ainda não são completamente conhecidos. Sempre que subsistirem incertezas cientificamente plausíveis acerca da magnitude ou extensão dos danos potenciais, especialmente em mecanismos relacionados à integridade genética e ao reparo do DNA, a decisão ética deve privilegiar a proteção dos participantes de pesquisa.

A posição observada pela Anvisa e pelos guias específicos da EMA, FDA e *Health Canada* é coerente com os principais referenciais éticos. A Declaração de Helsinque estabelece que o bem-estar dos participantes deve prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade. As Diretrizes CIOMS determinam que participantes saudáveis não devem ser expostos a riscos que excedam limites razoáveis quando não houver perspectiva de benefício clínico direto. A Resolução CNS nº 466/2012 adota entendimento semelhante ao exigir que toda pesquisa apresente uma relação risco benefício favorável e que os riscos previsíveis sejam minimizados sempre que possível.

É evidente que a condução de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa (BD/BE) e de ensaios clínicos fase I com medicamentos oncológicos envolve uma linha ética e regulatória muito específica, especialmente quando se discute a participação de indivíduos saudáveis. No Brasil, as diretrizes regulatórias desses estudos são estabelecidas pela Anvisa, alinhadas a guias internacionais (como os do ICH, EMA, *Health Canada*, FDA e outras autoridades de referência).

Da validade temporal, da competência deliberativa do CEP e do princípio da publicidade

O protocolo de pesquisa em tela obteve a sua aprovação ética em 10 de março de 2025. À época da deliberação e da emissão do parecer favorável, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) avaliador encontrava-se plenamente credenciado e em situação de regularidade perante o Sistema CEP/Conep.

As etapas operacionais e práticas do estudo de bioequivalência (fases clínica, analítica e estatística) foram executadas e encerradas entre 21 de junho e 21 de outubro de 2025. O cancelamento do credenciamento do referido comitê por parte da Conep ocorreu em 18 de dezembro de 2025, data posterior ao término do estudo.

Desse modo, o cancelamento posterior do credenciamento do CEP não produz, por si só, efeito invalidante automático sobre o parecer anteriormente emitido nem sobre os atos praticados quando o comitê se encontrava formalmente habilitado. Tais atos permanecem revestidos de presunção relativa de legitimidade, sem prejuízo de reavaliação, adoção de medidas protetivas, monitoramento dos participantes ou eventual apuração específica caso venham a ser identificados vícios próprios na aprovação, na condução do protocolo, na informação prestada aos participantes ou no manejo de riscos e eventos adversos.

A Carta Circular nº 007/2011 Conep/CNS, intitulada “Advertência sobre estudos de Bioequivalência”, constitui precedente administrativo-ético relevante. Seu conteúdo advertia os CEPs, a partir de comunicação recebida da Anvisa, de que indivíduos sadios não deveriam participar de ensaios clínicos de bioequivalência com drogas de alto potencial tóxico, incluindo quimioterápicos e genotóxicas, e de que estudos com drogas de alto potencial tóxico deveriam ser conduzidos em pacientes que pudessem se beneficiar da droga em teste.

Entretanto, a referida carta foi editada sob a égide e com remissão expressa à Resolução CNS nº 196/1996, posteriormente revogada pela Resolução CNS nº 466/2012. Soma-se a isso a ausência de republicação, consolidação ou reiteração expressa da diretriz em ato normativo posterior de maior densidade, bem como a dificuldade de localização da carta em canais oficiais (Plataforma Brasil e os canais oficiais de divulgação), circunstância que compromete sua cognoscibilidade pelos agentes regulados e pelos próprios CEPs.

Esse cenário não autoriza concluir, de modo automático, que a orientação material da Carta Circular nº 007/2011 tenha se tornado incompatível com o regime ético posterior. Ao contrário, a diretriz de evitar a exposição de indivíduos sadios a medicamentos de alto potencial tóxico permanece coerente com os princípios de não maleficência, minimização dos riscos previsíveis, proporcionalidade da relação risco-benefício e proteção da dignidade, segurança e bem-estar dos participantes de pesquisa.

Todavia, a vinculação expressa da carta à Resolução CNS nº 196/1996, a superveniência da Resolução CNS nº 466/2012, a posterior instituição do marco legal da Lei nº 14.874/2024 e do Decreto nº 12.651/2025, a natureza jurídico-administrativa limitada de carta circular e a deficiência de publicidade oficial tornam juridicamente insegura sua utilização como fundamento normativo autônomo e suficiente para impor restrição retrospectiva, invalidar protocolo já concluído ou imputar, isoladamente, desconformidade deliberada a patrocinador, investigador, instituição ou CEP.

A solução juridicamente adequada é reconhecer a Carta Circular nº 007/2011 como elemento histórico-interpretativo e como evidência de preocupação ética pretérita do sistema, sem utilizá-la isoladamente como base sancionatória ou invalidante. Justamente por essa insegurança normativa e informacional, impõe-se a edição de orientação atualizada pela Inaep, fundada expressamente na Lei nº 14.874/2024, no Decreto nº 12.651/2025, na RDC nº 742/2022 da Anvisa, nas normas éticas compatíveis e nas referências regulatórias internacionais aplicáveis.

A RDC nº 742/2022 da Anvisa, estabelece que o estudo de bioequivalência pode ser conduzido em pacientes se a indicação terapêutica e o perfil de segurança do medicamento sob investigação tornarem a inclusão de voluntários sadios inadequada. Contudo, uso do verbo “pode” no texto da Agência traz a interpretação o caráter de possibilidade e análise de caso a caso, e não uma redação impositiva (como “deve” ou “obrigatoriamente será”), o que abre margem para a interpretação de que o desenho metodológico caberia ser avaliado de acordo com as salvaguardas e mitigações de risco propostas no protocolo.

Do ponto de vista científico, embora a clastogenicidade e o potencial genotóxico do Olaparibe sejam fatos consolidados na literatura e nos registros de agências regulatórias como FDA e a ANVISA, o que, teoricamente, acionaria os critérios de restrição de uso em voluntários sadios, observa-se que o desenho experimental aprovado adotou uma abordagem de mitigação de risco. Ao fixar a administração em dose única de 100 mg (concentração inferior àquelas preconizadas nos guias do FDA e da EMA), ao ter excluído a população feminina, o protocolo buscou minimizar os riscos toxicológicos e reprodutivos. Ademais, ainda que o delineamento possa ser objeto de

questionamentos, a escolha dessa dosagem em indivíduos sadios encontra respaldo em precedentes da literatura científica internacional voltados à avaliação farmacocinética, ainda que possa ser questionável.

Trouxe esses pontos, apenas para ponderar que os elementos são frágeis para afirmar que houve uma falha intencional. O que se observa é um descompasso estrutural: de um lado, parâmetros científicos e precedentes de literatura que permitiram desenhar um estudo com riscos minimizados utilizando pacientes como voluntários; de outro, um apagão de publicidade por parte do Estado que deixou de sinalizar de forma acessível as restrições de classe da molécula.

Considerações finais

O ponto central dessa discussão reside no potencial toxicológico dos medicamentos utilizados no tratamento do câncer. Em farmacologia clínica, a regra geral é que estudos farmacocinéticos sejam conduzidos em voluntários sadios, uma vez que a ausência de doenças reduz a variabilidade biológica e facilita a comparação entre formulações. Contudo, essa lógica nem sempre se aplica aos medicamentos oncológicos.

Quando o medicamento apresenta propriedades citotóxicas e genotóxicas ou interfere em mecanismos essenciais de reparo do DNA, como ocorre com os inibidores da PARP, a exposição de indivíduos saudáveis exige cautela acrescida. Nesses casos, o risco potencial de eventos adversos graves, imediatos ou tardios, pode tornar eticamente inadequada a inclusão de voluntários sadios, favorecendo a realização dos estudos em pacientes que já possuem indicação terapêutica para o medicamento. Em contrapartida, determinados medicamentos oncológicos com perfil de segurança mais favorável e sem potencial genotóxico relevante podem, em situações específicas, admitir a participação de voluntários saudáveis, desde que haja adequada justificativa científica e regulatória.

No contexto dos ensaios clínicos que representam a primeira administração do medicamento em seres humanos e têm como objetivo principal a avaliação da segurança e da farmacocinética, a inclusão de voluntários sadios, quando admissível, deve ocorrer sob rigorosas condições de proteção. Nesses casos, utilizam-se, em geral, doses iniciais reduzidas, definidas com base nos estudos não clínicos, além de critérios rigorosos de elegibilidade, monitoramento intensivo e disponibilidade de suporte imediato para o manejo de eventos adversos graves.

Os estudos de biodisponibilidade relativa e bioequivalência, por sua vez, destinam-se a demonstrar a comparabilidade entre o medicamento teste e o produto de referência, subsidiando o registro de medicamentos genéricos e similares. Embora tradicionalmente sejam conduzidos em voluntários sadios, a utilização dessa população pressupõe evidências robustas de segurança e uma relação risco-benefício favorável. Quando houver potencial de toxicidade relevante ou de dano celular cumulativo, a condução dos estudos em pacientes com indicação terapêutica para o uso do medicamento passa a representar a alternativa metodológica mais apropriada.

Sob essa perspectiva, os inibidores da PARP merecem atenção especial. Seu mecanismo de ação, baseado na inibição de vias de reparo do DNA, está associado a preocupações relacionadas a toxicidades hematológicas graves e de manifestação tardia, incluindo síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda. Embora a ocorrência desses eventos seja pouco frequente, sua gravidade potencial impõe avaliação especialmente criteriosa da exposição de indivíduos saudáveis a essa classe terapêutica.

Assim, a tendência observada entre as principais autoridades regulatórias internacionais de priorizar pacientes em estudos envolvendo Olaparibe e outros inibidores da PARP encontra fundamento não apenas em considerações farmacológicas e toxicológicas, mas também na proteção da dignidade da pessoa humana, dos direitos humanos dos participantes de pesquisa e nos princípios bioéticos da não maleficência, da beneficência, da justiça e da precaução. O mesmo racional pode ser aplicado, conforme a avaliação de cada caso concreto, a outros medicamentos citotóxicos e genotóxicos.

Portanto, à luz da Lei nº 14.874/2024, do Decreto nº 12.651/2025, das evidências científicas atualmente disponíveis, dos princípios bioéticos e das referências regulatórias nacionais e internacionais, conclui-se que a inclusão de voluntários sadios em estudos de bioequivalência, biodisponibilidade relativa, biodisponibilidade absoluta e demais estudos envolvendo Olaparibe, outros inibidores da PARP, bem como medicamentos citotóxicos e/ou genotóxicos, mostra-se eticamente inadequada como regra geral. Tal entendimento fundamenta-se na exposição de indivíduos sem benefício clínico direto a riscos potencialmente graves ou irreversíveis, inclusive de manifestação tardia, e na existência de alternativas metodológicas reconhecidas e internacionalmente aceitas para a condução desses estudos em pacientes com indicação terapêutica para o uso do medicamento.

Eventuais exceções deverão ser devidamente justificadas por fundamentação científica e ética robusta, demonstrando a indispensabilidade metodológica da inclusão de voluntários sadios, a inexistência de alternativas menos gravosas e a adoção de medidas adequadas de mitigação e monitoramento dos riscos, observados os requisitos regulatórios e sanitários aplicáveis, inclusive a apreciação prévia da Anvisa.

Por fim, destaca-se a importância da articulação permanente entre a Inaep e a Anvisa para o fortalecimento do ambiente nacional de pesquisa clínica. A cooperação entre as instituições contribui para a harmonização dos aspectos éticos, científicos e regulatórios envolvidos na condução das pesquisas, promovendo elevados padrões de proteção aos participantes e de qualidade das evidências produzidas. Além disso, favorece o alinhamento das práticas nacionais às melhores referências internacionais, fortalecendo a governança do Sinep e a credibilidade da pesquisa clínica desenvolvida no país.

3. VOTO

Diante de todo o exposto, considerando o arcabouço jurídico estabelecido pela Lei nº 14.874/2024, pelo Decreto nº 12.651/2025 e pela Lei nº 15.378/2026; os princípios éticos consagrados nos tratados de direitos humanos ratificados pela República Federativa do Brasil e na Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos (DUBDH) da UNESCO; as diretrizes da Declaração de Helsinque e do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS); bem como as evidências científicas e farmacotoxicológicas vigentes, **VOTO** pela:

I - PELA EXPEDIÇÃO E PUBLICAÇÃO DE DESPACHO DELIBERATIVO DA INAEP, nos termos do art. 12, inciso VI, da Resolução do Colegiado da INAEP nº 1, de 2 de abril de 2026, formalmente publicizado e de fácil acesso aos Comitês de Ética em Pesquisa, pesquisadores, patrocinadores,

instituições e centros de pesquisa, destinado a expressar o entendimento institucional da Inaep em resposta à consulta formulada pela Anvisa e a orientar a interpretação ética no âmbito do Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (Sinep), com caráter prospectivo e sem prejuízo da avaliação individualizada de protocolos concretos e da posterior instauração ou conclusão de processo administrativo próprio para edição de ato normativo específico, quando cabível, contemplando critérios para a análise ética de estudos de bioequivalência, biodisponibilidade e farmacocinética envolvendo:

- a) medicamentos com potencial citotóxico, genotóxico ou de elevada toxicidade sistêmica;
- b) medicamentos com atividade farmacológica de impacto significativo sobre o sistema endócrino ou eixo hormonal reprodutivo; e
- c) medicamentos com potencial teratogênico ou mutagênico.

II - DO MONITORAMENTO DOS VOLUNTÁRIOS SADIOS EXPOSTOS

a) Determinar ao patrocinador, ao investigador principal e à instituição/centro de pesquisa responsável pela imediata implementação de plano de acompanhamento clínico e hematológico de todos os voluntários sadios expostos ao Olaparibe, compatível com os riscos conhecidos e potenciais associados aos inibidores da PARP (Polimerase Poli-ADP-Ribose);

b) O acompanhamento clínico deverá prever, obrigatoriamente, a avaliação por médico especialista em hematologia, bem como estratégias estruturadas para a identificação, o registro, o manejo e o fornecimento de assistência integral a complicações e eventos adversos ao olaparibe. Essa abordagem deve incluir o monitoramento de toxicidades hematológicas graves e de manifestação tardia, como a síndrome mielodisplásica e a leucemia mieloide aguda, decorrentes da exposição ao medicamento.

c) Determinar ao patrocinador, ao investigador principal e à instituição de pesquisa que apresentem à Inaep e ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) designado, no prazo máximo de 90 (noventa) dias a contar da ciência formal desta decisão, o plano detalhado de acompanhamento clínico e hematológico dos participantes expostos. Ressalta-se que, embora a implementação do referido plano de monitoramento deva ser imediata, ele poderá ser aprimorado após a avaliação das instâncias éticas competentes;

d) O referido plano deverá ser fundamentado na literatura científica vigente e pautado pelo princípio da precaução, definindo de forma técnica e explícita a periodicidade das avaliações, os exames laboratoriais necessários e o período de seguimento de longo prazo, o qual deve abranger a janela temporal epidemiologicamente adequada à vigilância de toxicidades hematológicas tardias e ao risco potencial de desenvolvimento de neoplasias secundárias associadas ao fármaco;

e) Determinar a execução do plano após a homologação de seu desenho inicial pelo CEP designado para o monitoramento, o qual deve ser obrigatoriamente respaldado por parecer técnico e assinatura do médico hematologista responsável, com o envio semestral (a cada 6 meses) de relatórios periódicos de monitoramento e, ao término do período de seguimento, de um relatório final conclusivo à Inaep e ao referido CEP; os relatórios deverão agregar os dados de todos os participantes expostos, acompanhados do parecer clínico do hematologista, da evolução dos exames laboratoriais e da discriminação detalhada dos eventos adversos identificados e das respectivas medidas assistenciais integrais adotadas;

f) Determinar ao patrocinador, ao investigador principal e à instituição de pesquisa que assegurem, em todas as etapas do monitoramento, a assistência humanizada aos participantes de pesquisa expostos. Esse suporte deve abranger estratégias estruturadas de comunicação clara e acolhimento contínuo. A abordagem inclui o cuidado na comunicação com os participantes, de modo a favorecer a compreensão e a adesão ao monitoramento decorrente da exposição ao Olaparibe no estudo de bioequivalência;

g) Determinar a ciência formal da presente decisão ao patrocinador, a instituição e ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) responsável pelo monitoramento do protocolo, para fins de registro, acompanhamento e do cumprimento das obrigações aqui estipuladas.

h) Reafirmar as responsabilidades do patrocinador nos termos da Lei nº 14.874/2024, a qual estabelece no art. 23 que “o participante será indenizado por eventuais danos sofridos em decorrência da sua participação na pesquisa e receberá a assistência à saúde necessária relacionada a esses danos”, sendo que, conforme o parágrafo único do mesmo artigo, “são de responsabilidade do patrocinador a indenização e a assistência previstas no caput”. Ademais, o art. 26, inciso XV, da referida lei, reforça que constitui responsabilidade do patrocinador “a indenização e a assistência à saúde do participante da pesquisa por eventuais danos sofridos em decorrência de sua participação na pesquisa”; e

i) Reafirmar as responsabilidades do pesquisador e das instituições envolvidas, nos termos da Lei nº 14.874/2024, determinando que o pesquisador ou investigador é a pessoa responsável pela condução da pesquisa em instituição ou em centro de pesquisa e corresponsável pela integridade e bem-estar dos participantes da pesquisa (conforme o art. 2º, inciso XXXVI). As instituições e as organizações envolvidas nas pesquisas serão corresponsáveis pela sua condução e proporcionarão assistência integral aos participantes no que se refere às complicações e aos danos decorrentes da pesquisa (conforme o art. 26, § 3º).

III - RECOMENDAÇÕES SOBRE O ESTUDO CONCLUÍDO

a) Comunicar à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em resposta à consulta formulada pela Coordenação de Equivalência Terapêutica, que a Inaep entende ser eticamente inadequada, como regra geral, a condução de estudos de bioequivalência, biodisponibilidade ou farmacocinética com olaparibe, outros inibidores da PARP ou demais medicamentos com potencial citotóxico, genotóxico, mutagênico, teratogênico ou de elevada toxicidade sistêmica em voluntários sadios, quando houver alternativa metodológica viável em pacientes com indicação terapêutica para o medicamento.

b) Recomenda-se, ainda, a articulação permanente entre Inaep e Anvisa para harmonização de diretrizes éticas e sanitárias, inclusive quanto à necessidade de medidas normativas complementares, farmacovigilância ou acompanhamento longitudinal dos participantes já expostos, no âmbito das respectivas competências institucionais.

c) Considerando as evidências da literatura científica e regulatória de que o olaparibe inibe os mecanismos de reparo do DNA (por ser um inibidor da PARP) e que apresenta potencial citotóxico e genotóxico, a exposição de indivíduos saudáveis requer extrema cautela. Diante disso, o colegiado deliberou pela necessidade de interpelar o pesquisador e o patrocinador para que justifiquem a ausência, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), dos riscos relacionados à clastogenicidade, citotoxicidade e genotoxicidade do composto (FDA, 2017; BRASIL 2018);

d) Encaminhar essa deliberação para a CGREP/DECIT/SCTIE/MS para que avalie, em conjunto com a equipe técnica de fiscalização, a necessidade de adoção de medidas adicionais sobre o tema em debate.

Este é o voto que submeto à apreciação pelo Colegiado da Inaep.

MEIRUZE SOUSA FREITAS
Coordenadora da Instância Nacional de Ética em Pesquisa

Referências bibliográficas

ARENDS, Christopher Maximilian et al. Dynamics of clonal hematopoiesis under DNA-damaging treatment in patients with ovarian cancer. *Leukemia*, v. 38, n. 6, p. 1378, 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consulta de Medicamentos: Lynparza (Registro nº 116180268). Brasília: Anvisa, 2018. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180268>. Acessado em: 1 jul. 2026.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Perguntas e respostas: RDC nº 742, de 10 de agosto de 2022: dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos. 1. ed. Brasília, DF: Anvisa, 2022a. Versão 1. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/bioequivalencia/perguntas-e-respostas-742_2022-1.pdf. Acessado em: 15 jun. 2026.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Sistema de Consultas. Brasília, DF: Anvisa, [2026c]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/sistema-de-consultas>. Acessado em: 15 jun. 2026.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Sistema de Consultas. Brasília, DF: Anvisa, [2026b]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1403293?checkNotificado=false&checkRegistrado=true&substancia=30694;%20https:%252F%252Fconsultas.anvisa.gov.br%252F>. Acessado em: 15 jun. 2026.

BRASIL. Lei nº 14.874, de 28 de maio de 2024. Dispõe sobre a pesquisa com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos. Brasília, DF: Presidência da República, 2024. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-2026/2024/lei/l14874.htm. Acesso em: 1 jul. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 742, de 10 de agosto de 2022. Dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos. Brasília, DF: Anvisa, 2022b. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-742-de-10-de-agosto-de-2022-422114757>. Acessado em: 15 jun. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Coordenação-Geral de Evidências e Pesquisa em Saúde. Coordenação de Evidências em Saúde. Revisão Sistemática Rápida: Segurança do uso dos inibidores de poli(adp-ribose) polimerase em indivíduos saudáveis, 2026c.

CANADIAN GENERIC PHARMACEUTICAL ASSOCIATION (CGPA). Bioequivalence. [S. l.], [2021]. Disponível em: <https://canadiangenerics.ca/medicines/bioequivalence/>. Acessado em: 15 jun. 2026.

CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH (CDER). Application Number: 206162Orig1s000: Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s) (Lynparza / Olaparib). Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2014. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/206162Orig1s000ClinPharmR.pdf. Acessado em: 1 jul. 2026.

CONEP. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Carta Circular nº 007/2011CONEP/CNS. Assunto: "Advertência sobre estudos de Bioequivalência.". Disponível em: <https://saude.ufpr.br/cometica/wp-content/uploads/sites/7/2015/03/estudosdebioequivalencia1.pdf>, Acessado em: 25/06/2026.

DONG R, CHEN J, GUO N, YANG Y, WU J, WANG X, ET AL. Evaluation of olaparib tablet safety and pharmacokinetics in healthy Chinese male subjects. *Drug Des Devel Ther.* 2024;18:5529-5539. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S481481>. Acessado em: 21 jun. 26

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. Amsterdam: EMA, 2010. (Doc. Ref. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **). Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/investigation-bioequivalence-scientific-guideline>. Acessado em: 15 jun. 2026.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Olaparib product-specific bioequivalence guidance. Amsterdam: EMA, [2026]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/olaparib-product-specific-bioequivalence-guidance>. Acessado em: 15 jun. 2026.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). LYNPARZA® (olaparib) tablets, for oral use. FDA: 2025 [cited 2026 Jun 16].

Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/208558s031lbl.pdf. Acesso em: 25 jun. 26.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Prescribing information [bula]. Silver Spring, MD: FDA, 2018. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208558s006lbl.pdf. Acessado em: 15 jun. 2026.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Prescribing information [bula]. Silver Spring, MD: FDA, 2020. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208558s014lbl.pdf. Acessado em: 15 jun. 2026.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Draft guidance on olaparib: capsule; oral; recommended studies for bioequivalence [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2017 Oct. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Olaparib_oral%20capsule_NDA%20206162_RC08-17.pdf. Acessado em: 16 jun. 2026.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Olaparib oral capsule NDA 206162: product-specific guidance. Silver Spring: FDA, 2017. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Olaparib_oral%20capsule_NDA%20206162_RC08-17.pdf. Acessado em: 15 jun. 2026.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). LYNPARZA® (olaparib) tablets, for oral use. FDA: 2025. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/208558s031lbl.pdf. Acessado em: 16 jun. 2026.

MCMAHON, Michael et al. Olaparib, alone or in combination with ionizing radiation, exacerbates DNA damage in normal tissues, as revealed by a new p21 reporter mouse. Molecular cancer research: MCR, v. 14, n. 12, p. 1195, 2016.

MCMAHON, Michael et al. Olaparib, monotherapy or with ionizing radiation, exacerbates DNA damage in normal tissues: insights from a new p21 reporter mouse. Molecular Cancer Research, v. 14, n. 12, p. 1195-1203, 2016.

TAKAHASHI, Koichi et al. Distinct landscape and clinical implications of therapy-related clonal hematopoiesis. The Journal of Clinical Investigation, v. 134, n. 19, 2024.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Coordenador(a) da Instância Nacional de Ética em Pesquisa**, em 02/07/2026, às 13:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0056439840** e o código CRC **BC96BFC3**.

Referência: Processo nº 25000.091272/2026-89

SEI nº 0056439840

Instância Nacional de Ética em Pesquisa - INAEP
SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 5º andar - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70719-040
Site - saude.gov.br