

**Candidatura ao  
Título de Especialista em Assuntos  
Regulamentares**

**ORDEM DOS FARMACÊUTICOS**

**Ensaio Clínico: Evolução Regulamentar**

**Filipa Augusto Guerreiro Quintela da Luz**

Carteira Profissional: 14460

**2016**

## Índice

Abreviaturas e Siglas .....	3
<b>1. Introdução</b> .....	4
Ensaio Clínicos: Conceito .....	7
O Ciclo do Medicamento: da Descoberta ao Acesso ao Doente .....	8
Fases de um ensaio clínico .....	9
Principais intervenientes e o seu papel nos ensaios clínicos .....	12
Desenhos/ Tipos de ensaios clínicos .....	15
Etapas de um ensaio clínico.....	18
<b>2. Perspetiva Histórica da Investigação Clínica</b> .....	21
<b>3. Perspetiva Ética da Investigação Clínica Ética</b> .....	29
<b>4. Enquadramento Regulamentar</b> .....	31
<b>4.1 Legislação Europeia</b> .....	31
Diretiva Europeia dos Ensaio Clínicos: Diretiva 2001/20/CE de 4 de abril de 2001 ...	32
Diretiva Europeia das BPF: Diretiva 2003/94/ CE de 8 de outubro de 2003.....	34
Diretiva Europeia das BPC: Diretiva 2005/28/CE de 8 de abril de 2005.....	36
Guidelines de Boas Práticas Clínicas: .....	37
International Conference on Harmonisation/Good Clinical Practice-(ICH/GCP) E6....	37
Projeto Impact in Clinical Research of European Legislation - ICREL.....	39
Procedimento Voluntário de Harmonização de Avaliação de Ensaio Clínicos entre Estados Membros (VHP).....	43
Regulamento de Ensaio Clínicos: Regulamento n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014 .....	45
<b>4.2 Legislação Nacional – Portugal</b> .....	49
Decreto-Lei 97/94 de 9 de abril.....	49
Lei 46/2004, de 19 de agosto.....	50
Lei da Investigação Clínica (LIC) – Lei 21/2014 de de 16 de abril .....	52
Primeira Alteração à LIC – Lei n.º 73/2015, de 27 de julho .....	54
Decreto – Lei 102/2007 de 2 de abril .....	56
<b>5. Conclusão</b> .....	57
<b>6. Bibliografia</b> .....	59

## Abreviaturas e Siglas

AIM - Autorização de Introdução no Mercado  
BPC - Boas Práticas Clínicas  
BPF - Boas Práticas de Fabrico  
B/R - Benefício / Risco  
CE - Comissão de Ética  
CEIC - Comissão de Ética para Investigação Clínica  
CES - Comissão de Ética para a Saúde  
CNPD - Comissão Nacional de Proteção de Dados  
CRA - *Clinical Research Associate*  
CRF - *Case Report Form* (Caderno de Registo de Dados)  
CRO - *Clinical Research Organization*  
CTFG - Grupo de Facilitação de Ensaio Clínicos na Europa  
EC - Ensaio Clínico  
ECRIN - *TWG European Clinical Research Infrastructures Network- Transnational Working Groups*  
EM - Estado-Membro  
EMA - *European Medicines Agency*  
EU- Europeu  
EUA - *Estados Unidos da América*  
FDA - *Food and Drug Administration*  
GCP - *Good Clinical Practice*  
HMA - *Heads of Medicines Agencies*  
ICH - *International Conference of Harmonization*  
ICREL - *Impact in Clinical Research of European Legislation*  
IMP - Investigational Medicinal Product  
INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, IP  
I&D - Investigação e Desenvolvimento  
LIC - Lei da Investigação Clínica  
OMS - Organização Mundial de Saúde  
PAEC - Pedido de Autorização de um Ensaio Clínico  
PAS - Pedidos de Autorização de Alterações Substanciais  
RNEC - Registo Nacional de Estudos Clínicos  
RNCEs - Rede Nacional das Comissões de Ética para a Saúde  
VHP - Procedimento Voluntário de Harmonização  
SUSAR - *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*  
EU - União Europeia  
WMA - *World Medical Association's*

## 1. Introdução

Os ensaios clínicos são estudos de investigação destinados a dar resposta a questões científicas e a encontrar melhores formas de tratar ou prevenir doenças. Todos os medicamentos entram na prática clínica através de ensaios com validação de conceito, estudos de pequena escala concebidos para obter uma leitura antecipada sobre a segurança e eficácia de um medicamento e para ajudar a encontrar e a prosseguir com os candidatos a medicamentos mais promissores. Sempre que possível, especialmente quando os percursos moleculares são partilhados, várias doenças são exploradas em paralelo. Se o estudo com validação de conceito for bem-sucedido, geralmente, um medicamento avança para o desenvolvimento clínico completo. <sup>[1]</sup>

Nos ensaios clínicos, os medicamentos que obtiverem resultados promissores de investigação prévia, incluindo testes em modelos animais, são utilizados experimentalmente em cidadãos voluntários (saudáveis ou doentes) com o objetivo de ser cientificamente demonstrada a sua eficácia e segurança. A evidência produzida estará na base da ponderação do benefício e do risco (B/R) de um futuro medicamento, assumindo os ensaios clínicos um papel determinante para a obtenção da sua Autorização de Introdução do Mercado (AIM).

Reconhecida a importância dos ensaios clínicos (EC) para a investigação e desenvolvimento de novos medicamentos e, conseqüentemente, para a melhoria das condições de Saúde, importa salvaguardar acima de tudo a proteção dos direitos, e em particular da segurança dos cidadãos que se disponibilizam a participar nos mesmos.

Por este motivo, todas as etapas de conceção, planeamento, condução e análise dos resultados dos EC, devem observar normas de qualidade científica e ética, conhecidas como Boas Práticas Clínicas (BPC). Neste contexto, a realização de EC, obedece a planos de investigação cuidadosamente planeados, fundamentados e monitorizados pelos seus promotores e carece de avaliação e autorização por parte das autoridades reguladoras e comissões de ética. <sup>[2]</sup>

A ponderação Benefício/Risco (B/R) acima referida, só é possível a partir da demonstração da eficácia terapêutica e da segurança dos medicamentos na indicação terapêutica para a qual estão a ser desenvolvidos.

No entanto, enquanto testes em seres humanos, os EC situam-se numa zona de confluência de interesses fundamentais, desde logo resultantes dos direitos do ser humano, enquanto:

- Sujeito de experimentação/participante em ensaios clínicos, e
- Doente, que necessita de tratamento com medicamentos, cujos efeitos devem ter sido garantidamente verificados e demonstrados numa base experimental sólida.

Assim, a obtenção de conclusões válidas acerca da eficácia e/ou segurança de um medicamento só é possível através de EC cuidadosamente planeados e realizados, alicerçados na observância de um conjunto de requisitos fundamentais:

- Investigação biomédica de princípios éticos internacionalmente reconhecidos, de que a declaração de Helsínquia constitui a referência padrão. Estas normas visam garantir a proteção dos direitos dos seres humanos participantes em ensaios clínicos e assegurar a validade científica e a credibilidade dos dados obtidos nos estudos clínicos em humanos.
- Aplicação dos EC através de métodos cientificamente comprovados, de modo a garantir a segurança dos participantes e o cumprimento dos objetivos do estudo. Ainda fundamental no desenvolvimento dos EC, é a garantia da sua qualidade e transparência em todo o processo, desde a fase de planeamento, ao registo e validação dos seus resultados.

A regulação de todos estes aspetos de forma harmonizada a nível internacional e comunitário, garantindo a integração, numa base regulamentar dos princípios, orientações e requisitos de qualidade que devem presidir à realização dos EC, visando a proteção dos sujeitos que neles participam, constituiu um dos principais objetivos da extensa legislação que tem vindo a ser produzida. <sup>[2]</sup>

Os avanços da medicina, a melhoria significativa dos indicadores de saúde e o incremento da longevidade verificada nas últimas décadas é um resultado direto da melhoria dos cuidados assistenciais mas também, de forma inquestionável, do acesso a tecnologias de saúde inovadoras, decorrentes de complexos e rigorosos processos de I&D.

Nos países desenvolvidos, onde a investigação clínica atingiu já elevados níveis de maturidade, o desenvolvimento de novos medicamentos e terapêuticas tem uma influência direta na melhoria continuada dos cuidados de saúde e da qualidade de vida das populações. <sup>[4]</sup>

Enquanto etapa nuclear do processo de desenvolvimento de novos medicamentos e terapêuticas, os ensaios clínicos são também a sua principal parcela de investimento, o que leva a indústria a procurar os locais onde a realização dos seus ensaios clínicos possa ser o mais eficiente possível. Esta deslocalização dos ensaios clínicos para os países em desenvolvimento ou da Europa de leste, reflete uma perda de eficiência e consequente menor atratividade dos países mais desenvolvidos para a realização de ensaios clínicos.

Reconhecendo a importância de todas as vertentes da investigação clínica, é um facto que os ensaios clínicos constituem o paradigma da investigação de novos medicamentos e representam a fatia dominante desta atividade em Portugal.

No contexto de um “défice de translação” global, as preocupações das autoridades e da sociedade em geral, devem centrar-se naturalmente na necessidade de recuperar a eficiência e na implementação de medidas que visam promover uma dinâmica de investigação clínica.

A disparidade adotada pelos Estados Membros aquando da transposição da Diretiva Europeia 2001/20/CE, foi já reconhecida pelas autoridades responsáveis como um dos principais fatores geradores da perda de eficiência, rigidez e desigualdade no que toca à atividade de I&D. <sup>[4]</sup>

## Ensaio Clínico: Conceito

Ensaio Clínico, de acordo com a definição da Lei 21/2014 de 16 abril, é “Qualquer investigação conduzida no ser humano destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança e eficácia.”

O termo ‘clínico’ refere-se à pesquisa levada a cabo num ambiente hospitalar ou de clínica, no qual médicos, juntamente com outros profissionais de saúde, observam um doente. Um ensaio é um estudo no qual se analisam os efeitos produzidos por um medicamento, num grupo de doentes.

No entanto, antes de um medicamento entrar na fase de ensaio clínico, é extensivamente testado em laboratório, através de pesquisa básica, ou pré-clínica, tanto em experiências laboratoriais, como com animais. O tipo de experiências depende da doença em estudo e da existência dessa mesma doença em animais. Este tipo de investigação é extremamente importante para a recolha de informação sobre os possíveis benefícios e limitações do medicamento, antes de se dar início aos testes em seres humanos.

É importante compreender que tanto a pesquisa básica como a pesquisa feita através de ensaios clínicos é cuidadosamente supervisionada, monitorizada e documentada. Os novos medicamentos têm de dar provas inquestionáveis da sua eficácia antes de poderem ocupar o seu lugar numa farmácia. Os voluntários num ensaio clínico desempenham um papel de enorme importância neste processo.<sup>[3]</sup>

## O Ciclo do Medicamento: da Descoberta ao Acesso ao Doente

O desenvolvimento de um novo fármaco obedece a um processo de investigação bastante caro, arriscado, rigoroso e moroso, estruturado em duas grandes etapas: **descoberta e desenvolvimento**.<sup>[4]</sup>

Este processo que vai desde a síntese de uma nova substância ativa, à aprovação da sua comercialização, pode durar entre 10 e 15 anos, e envolver um investimento superior a 1000 milhões de euros.

A cada 10.000 substâncias, apenas uma ou duas serão medicamentos comercializáveis. O investimento na condução dos ensaios clínicos representa dois terços do custo de desenvolvimento de um novo medicamento.

A etapa de **descoberta** baseia-se no estudo da doença, na identificação dos alvos terapêuticos e na validação do papel das novas moléculas.

Com efeito, os investigadores procuram descobrir uma molécula ou composto capaz de atuar sobre o alvo terapêutico e alterar o curso da doença, seguindo um conjunto de procedimentos e testes que lhes permitem garantir uma correta avaliação da sua segurança e a otimização das suas propriedades.

Posteriormente, nos testes pré-clínicos, o novo fármaco é testado em células e animais, com vista à recolha de dados que permitam extrapolar informação necessária e suficiente de segurança para a passagem à fase clínica. Esta fase poderá ter a duração de três a seis anos, sendo que, de um total de cinco mil a dez mil moléculas ou compostos apenas 250 chegarão à fase pré-clínica e cinco à etapa de desenvolvimento.<sup>[4]</sup>

A etapa de **desenvolvimento** corresponde fundamentalmente às atividades desenvolvidas durante a fase clínica, podendo ainda incluir algumas atividades realizadas já durante o período de produção e comercialização do novo fármaco.

A etapa de desenvolvimento clínico são os ensaios clínicos e, é composta tradicionalmente por três fases que podem estender-se por um período entre seis a sete anos.<sup>[4]</sup>



## Fases de um ensaio clínico

As várias fases dos ensaios clínicos diferenciam-se quer nos objetivos quer no desenho do estudo.

### **Fase I:**

Os ensaios de fase I são os primeiros estudos farmacológicos a serem realizados em seres humanos e têm uma duração de algumas semanas a meses. Os ensaios nesta fase envolvem uma população reduzida de voluntários saudáveis (normalmente entre 10 a 100 indivíduos). Os objetivos principais são a avaliação da segurança e da tolerância (efeitos ou reações adversas) do medicamento experimental e o estabelecimento do perfil farmacocinético (i.e. absorção, distribuição, metabolização e excreção - ADME) e, se possível, farmacodinâmico. Nesta fase, também se tenta determinar a dose terapêutica do medicamento experimental, que corresponde àquela que apresenta uma melhor relação risco-benefício, ou seja, maior benefício com o mínimo de toxicidade (processo denominado por escalonamento de dose). Os ensaios podem ser controlados e abertos ou aleatorizados e em ocultação com o intuito de potenciar a validade das observações. Tal como referido anteriormente, geralmente os ensaios clínicos de fase I são realizados em voluntários saudáveis, no entanto podem ser conduzidos em doentes com patologias graves, tais como doença oncológica ou doentes com a síndrome de imunodeficiência adquirida. <sup>[4,5]</sup>

### **Fase II:**

Os ensaios clínicos de fase II, para além de continuarem a avaliar a segurança do medicamento experimental a curto prazo, também avaliam a sua potencial eficácia terapêutica. Estes ensaios abrangem um número superior de voluntários doentes (entre 100 a 600), com patologia ou condição para os quais o medicamento experimental possa ser benéfico, e decorrem num período de tempo de aproximadamente dois anos. Os doentes que participam na fase II são selecionados através de critérios rigorosos, conduzindo a uma população relativamente homogênea sujeita a uma monitorização cuidada. Estes ensaios clínicos podem ser subdivididos em duas fases, ou seja, a fase II-a e a fase II-b.

A fase II-a, designada como estudo-piloto, é realizada num período de tempo pequeno, envolvendo um número reduzido de doentes para avaliar a eficácia terapêutica do medicamento experimental.

A fase II-b envolve um número maior de participantes com a finalidade de determinar a dose terapêutica adequada. Desta forma, os objetivos principais dos ensaios clínicos de fase II são a determinação da dose e do regime terapêutico mais adequados, procurando estabelecer uma relação dose-resposta e privilegiando o conceito de dose mínima eficaz em detrimento da dose máxima tolerável. Como objetivos adicionais, os ensaios de fase II pretendem avaliar os *endpoints* possíveis do estudo, o regime terapêutico (i.e. a dose e a frequência de administração, incluindo medicação conjunta) e populações alvo para os ensaios seguintes. Os ensaios clínicos de fase II são geralmente aleatorizados e em dupla ocultação. [5,6,7,8]

### **Fase III:**

Os ensaios clínicos de fase III são os mais demorados, com uma duração que pode ir de alguns meses a vários anos, e envolvem entre 1000 a 5000 voluntários doentes. O tamanho da amostra depende de vários fatores entre os quais a magnitude da diferença esperada entre tratamentos, o número de eventos previstos e o desenho do estudo. São estudos comparativos necessários para completar as informações sobre a segurança, a eficácia e o benefício terapêutico do medicamento experimental. Através da comparação do medicamento experimental com o tratamento *standard* e/ou com o placebo, realiza-se uma avaliação do risco-benefício, estabelece-se o valor terapêutico do medicamento experimental e caracteriza-se as reações adversas mais frequentes (uma vez que alguns dos efeitos adversos surgem apenas quando o fármaco é usado num grupo envolvendo um maior número de pessoas ou durante períodos de tempo mais longos). Geralmente, os estudos desta fase são multicêntricos e multinacionais, em dupla ocultação e aleatorizados. [4,8]

Após a fase clínica, e admitindo a obtenção de resultados positivos, segue-se a análise dos resultados e avaliação do processo de registo pelas autoridades competentes nacionais e pela EMA ou Food and Drug Administration, no caso dos EUA, com vista à obtenção da autorização de introdução no mercado do medicamento. Estas entidades validam a segurança, eficácia e qualidade do medicamento, mediante a análise do dossier de registo onde se incluem os resultados dos ensaios clínicos.

**Fase IV:**

Os ensaios clínicos pós-comercialização, ou de fase IV, são conduzidos após a aprovação e comercialização do medicamento e incidem sobretudo na recolha de informação adicional sobre o comportamento do medicamento quando utilizado na prática clínica normal (dados de efetividade).

Através destes ensaios, os investigadores recolhem informação adicional acerca dos riscos a longo prazo, benefícios e otimização do seu uso. Estes ensaios envolvem frequentemente milhares de indivíduos e podem decorrer durante anos. <sup>[4]</sup>

## Principais intervenientes e o seu papel nos ensaios clínicos

A exigência e complexidade associadas ao processo de investigação e desenvolvimento de novos medicamentos implicam, na fase de ensaios clínicos, o envolvimento de um conjunto diversificado de intervenientes. <sup>[4]</sup>

### Promotores

Indivíduos, empresas farmacêuticas ou instituições académicas responsáveis pela conceção, realização, gestão ou financiamento dos ensaios clínicos. A realização dos ensaios clínicos pode, no entanto, ser subcontratada.

O Promotor do ensaio é a entidade responsável pela qualidade e integridade dos dados do estudo e pelo seu lançamento, gestão e/ou financiamento, assumindo como deveres e principais competências (entre outras):

- Apresentar ao INFARMED o pedido de autorização para a realização do ensaio, e à CEIC o pedido de parecer;
- Propor o investigador, comprovando documentalmente a qualificação científica e a experiência profissional deste, e assegurar que este realiza o ensaio em conformidade com as exigências legais e regulamentares aplicáveis;
- Facultar ao investigador todos os dados químico-farmacêuticos toxicológicos, farmacológicos e clínicos relevantes que garantam a segurança do medicamento e todas as informações necessárias à boa condução dos ensaios;
- Estabelecer e manter um sistema de segurança e vigilância do ensaio mediante monitorização efetuada sob responsabilidade médica;
- Assegurar o cumprimento dos deveres de notificação, comunicação e de informação previstos na lei.

### Centros de ensaio

Organizações de saúde, públicas ou privadas, laboratórios ou outras entidades que reúnam os meios técnicos e humanos adequados para a realização dos ensaios clínicos. Uma vez que a maioria dos centros de ensaio são hospitais, as administrações hospitalares constituem igualmente um interveniente relevante ao assumirem a

responsabilidade pela negociação do contrato financeiro e aprovação da realização do ensaio clínico no respetivo centro.

### ***Contract Research Organizations (CROs)***

O âmbito de atuação das CROs é diversificado e dependente das funções que lhes são delegadas pelo Promotor, podendo assegurar todas as atividades de desenvolvimento ou apenas uma parte, nomeadamente as atividades regulamentares, a monitorização dos centros / investigadores, a gestão de dados ou as atividades de farmacovigilância ao longo do processo.

### **Equipa de investigação**

O investigador é um médico ou outro profissional reconhecido para o exercício da atividade de investigação. É o responsável pela realização dos ensaios clínicos no centro de ensaio e pela coordenação da equipa técnica envolvida. A equipa de investigação é ainda constituída por enfermeiros, farmacêuticos responsáveis pelo circuito da medicação experimental, assim como outros colaboradores responsáveis por atividades laboratoriais e administrativas, qualificados para o exercício da atividade de investigação.

A equipa de investigação deverá acompanhar os participantes durante todo o período do ensaio clínico. Todos os elementos desta equipa deverão ter as competências e o conhecimento detalhado do ensaio clínico e das normas de Boas Práticas Clínicas, de forma a estarem preparados para responder a todas as questões que poderão ser levantadas pelos participantes.

É ainda responsabilidade do Investigador Principal onde se realiza o ensaio clínico assegurar que o seu centro de ensaio possui as condições e infraestruturas necessárias à implementação, condução e acompanhamento do ensaio clínico, nomeadamente, a existência de Serviços Farmacêuticos com recursos humanos e logísticos necessários para o correto armazenamento e manuseamento dos medicamentos, a disponibilidade de pessoas e equipamentos adequados à colheita, processamento e armazenamento de amostras biológicas, capacidade e recursos para manter os Cadernos de Registo de Dados (CRF) completos e atualizados, bem como a capacidade para o arquivo de toda a documentação e material de investigação relacionado com o ensaio clínico.

### **Autoridades regulamentares**

Para além do Estado que define a política do setor e o quadro regulamentar, inclui as entidades responsáveis pela regulação do setor, designadamente o INFARMED, a CEIC e a CNPD.

Importa igualmente referir a existência de CES que desempenham um papel ativo no circuito de aprovação ao nível das instituições e que, por delegação explícita, poderiam mesmo assumir o papel da CEIC. No entanto, até à data, esta delegação prevista na legislação nunca se verificou.

### **Doentes/ Participantes**

Doentes cujo diagnóstico se adequa ao medicamento em estudo, que cumprem critérios de inclusão e exclusão e que, de forma voluntária, aceitam participar nos ensaios clínicos. Em alguns casos poderão existir associações representativas dos doentes com determinadas patologias. De referir que os ensaios de fase I, são geralmente realizados em voluntários saudáveis.

Desta forma, as principais relações estabelecidas entre os diferentes intervenientes na realização dos ensaios clínicos, incluem:

- a definição, por parte da tutela, do enquadramento legal da atividade de ensaios clínicos, bem como das competências das entidades reguladoras;
- a avaliação, por parte das entidades reguladoras, dos pedidos de ensaio submetidos, assim como a supervisão da implementação e sua execução;
- a contratação, por parte dos promotores (empresas farmacêuticas ou instituições independentes / académicas) que financiam o estudo, de centros de ensaio para a realização dos ensaios;
- a possível externalização, total ou parcial, das atividades do ensaio junto de uma CRO;
- a contratação, por parte dos centros de ensaio, promotores e CROs, de investigadores e outro *staff* técnico e administrativo que participam na realização dos ensaios clínicos;
- a identificação e recrutamento, por parte da equipa de investigação, de doentes que preencham os requisitos necessários para integrar os ensaios e aceitem fazê-lo de forma voluntária;
- a geração de receitas fiscais para o Estado, em sede de impostos diretos e indiretos, bem como de receitas adicionais resultantes do processo de desenvolvimento de novos medicamentos, tais como taxas e coimas. <sup>[4]</sup>

## Desenhos/ Tipos de ensaios clínicos

A partir de 1800, os ensaios clínicos tornaram-se cada vez mais comuns, com mais atenção dada ao desenho do estudo. Os placebos foram usados pela primeira vez em 1863. A ideia de aleatorização foi apresentada pela primeira vez em 1923. O primeiro estudo que usou tratamento devidamente aleatorizado e de grupos controle foi realizado em 1948 pelo Conselho de Pesquisa Médica do Reino Unido. Este estudo também utilizou a ocultação, possibilitando análises imparciais dos resultados. Os três fundamentos do desenho do estudo clínico continuam a ser *controle, aleatorização e ocultação*.<sup>[7]</sup>

Embora o desenho de ensaio clínico exista há décadas, foi apenas em 1990 que recebeu o estatuto de desenho de estudo de escolha para ensaios clínicos intervencionais. Hoje, seria difícil publicar os resultados de um ensaio clínico intervencional em revistas médicas sem utilizar os conceitos de metodologia de pesquisa de estudos clínicos. Usar controles, aleatorização e ocultação é a forma ideal de garantir que os resultados não são influenciados de forma não aleatória por fatores externos. Embora fatores externos – como a atenção e cuidado médico extras normalmente associados à participação num ensaio - certamente terão algum tipo de influência sobre os participantes do estudo, mas não devem influenciar os grupos de tratamentos de forma diferente.

O objetivo geral ao escolher o desenho do ensaio clínico é obter a melhor e mais confiável estimativa do efeito e/ou segurança de certo medicamento em estudo. Esta estimativa nunca será absolutamente conclusiva, pois é observada apenas uma amostra, ou seja, um subgrupo da população estudada. Há sempre a possibilidade de que a amostra em questão não represente bem a população subjacente.

Assim, podem ocorrer dois tipos de erros: (I) concluirmos que há uma diferença entre os grupos de tratamento, quando na verdade não há diferença (resultado falso positivo), ou (II) concluirmos que não há diferença entre dois grupos de tratamento, quando na verdade há uma diferença (resultado falso negativo).<sup>[7]</sup>

O objetivo é identificar o melhor desenho do estudo com o objetivo de reduzir a probabilidade de resultados falsos; isso depende de muitos fatores, como objetivos do estudo, área terapêutica, comparação de tratamento, e fase do ensaio clínico.

A grande maioria dos ensaios clínicos usa um desenho fixo que permanece inalterado durante o período do estudo. Nestes casos, o desenho é definido antes do início do ensaio. Mas alguns estudos podem não ter informações suficientes para estimar corretamente o tamanho da amostra antecipadamente. Aqui, o protocolo pode explicitar que o tamanho da amostra será reavaliado e revisto em determinado momento – normalmente depois que um número específico de participantes completar um certo número de visitas do estudo. Aumentar o número de visitas ou a duração do acompanhamento é também prática comum em emendas ao protocolo.

**Ensaio Clínico Multicêntrico Multinacional:** estudo realizado de acordo com um único protocolo, em mais de um centro de ensaio e em mais do que um país.

**Ensaio Clínico Aleatorizado:** um ensaio em que todos os doentes são distribuídos ao acaso por dois ou mais grupos de tratamento.

**Ensaio Clínico Aberto:** estudo em que tanto o investigador como o participante sabem qual a medicação que está a ser administrada.

**Ensaio Clínico em Ocultação Simples:** estudo em que o investigador sabe que tratamento o doente está a receber, mas o doente não tem acesso a essa informação.

**Ensaio Clínico em Dupla Ocultação:** estudo em que nem o doente nem o investigador sabem qual o tratamento que o doente está a receber.

**Ensaio Clínico de Grupos Paralelos:** ensaios onde os diferentes braços do estudo recebem tratamentos diferentes e são avaliados em simultâneo sem nunca se cruzarem.

**Ensaio Clínico de Grupos Cruzados:** ensaios onde os diferentes braços do estudo recebem tratamentos diferentes e a certo ponto cruzam-se os grupos passando cada grupo a receber o tratamento anteriormente atribuído a outro.

**Estudo de Escalonamento de Dose:** ensaios onde se avaliam e comparam diferentes doses de um medicamento, por forma a determinar qual delas é mais eficaz sem ter mais efeitos secundários.

**Ensaio Controlado:** o controlo é um padrão em relação ao qual se podem avaliar observações experimentais

**Ensaio Controlado com Placebo:** ensaios nos quais é administrada uma substância inativa (placebo) a um grupo de participantes sendo administrado ao outro grupo o medicamento em estudo.



**Ensaio Controlado com Comparador Ativo:** ensaios nos quais é administrado o medicamento em estudo a um grupo de participantes, sendo administrado ao outro grupo um comparador ativo.

**Ensaio de Superioridade:** são ensaios nos quais se pretende demonstrar que o efeito do medicamento experimental é superior ao do comparador, seja este comparador ativo ou placebo.

**Ensaio de Equivalência:** são ensaios nos quais se pretende demonstrar que o efeito do medicamento experimental é semelhante ao do comparador.

**Ensaio de Não-inferioridade:** destinam-se a demonstrar que o efeito de um novo tratamento não é pior que o efeito do controlo ativo mais do que uma margem específica. Estes ensaios têm um conjunto de fragilidades que os ensaios de superioridade não têm, particularmente, a dificuldade em especificar a margem de não-inferioridade.

**Ensaio Clínico com Desenho Adaptativo:** permite aos promotores responderem aos dados recolhidos durante o estudo. Exemplos de desenhos de estudo adaptativos incluem: excluir um grupo de tratamento, modificação do tamanho da amostra, equilibrar a alocação ao tratamento usando aleatorização adaptativa, ou simplesmente encerrar um estudo mais cedo devido a sucesso ou fracasso.

Num estudo adaptativo, o promotor pode ter a opção de responder a dados interinos de segurança e eficácia de várias formas, incluindo estreitar o foco do estudo ou aumentar o número de participantes. Um exemplo de estreitamento do foco do estudo inclui a exclusão de um ou mais grupos de tratamento com base nas *regras de futilidade* pré-determinadas. Alternativamente, se os dados disponíveis no momento da avaliação não permitirem uma decisão clara entre *utilidade e futilidade*, pode-se decidir aumentar a inclusão de participantes em um ou mais grupos de tratamento.

O conceito de desenho adaptativo pode ser utilizado de diferentes formas para aumentar a flexibilidade do estudo. Num estudo adaptativo bem desenhado, tal flexibilidade pode reduzir os custos de desenvolvimento do medicamento, reduzir o tempo até comercialização, e aumentar a segurança dos participantes. A redução de custo é obtida identificando mais rapidamente os estudos que obtiveram sucesso, abandonando grupos de tratamento desnecessários, ou determinando os regimes de dose eficazes mais rapidamente. Há um aumento da segurança dos participantes, porque os estudos adaptativos tendem a reduzir a exposição a tratamentos sem sucesso e ampliar o acesso a tratamentos eficazes.<sup>[7]</sup>

## Etapas de um ensaio clínico

Um ensaio clínico decorre ao longo de um processo que envolve várias etapas, desde a identificação do centro de ensaio onde se vai realizar o estudo, passando pela autorização do pedido de realização do ensaio clínico, até ao fim do ensaio nesse centro.

As etapas são:

- a) Identificação do centro de ensaio
- b) Exequibilidade
- c) Visita de pré-estudo
- d) Submissão do estudo às autoridades competentes
- e) Visita de início
- f) Condução do ensaio
- g) Visita de encerramento

### a) Identificação do centro de ensaio

A identificação dos Centro de ensaio e /ou Investigador é da responsabilidade do Promotor ou pelo representante do promotor-CRO (Contract Research Organization).

Geralmente são selecionados centros que beneficiem de experiência prévia em ensaios clínicos, que sejam referenciados por outros investigadores ou *opinion leaders* ou que sejam sugeridos por outros departamentos da empresa farmacêutica. Os critérios geralmente usados na escolha do centro são:

- Experiência prévia do centro em ensaios clínicos e na área terapêutica em estudo, ou evidência demonstrada em como têm capacidade para conduzir o ensaio clínico.
- Capacidade de gerir o ensaio clínico e a equipa de investigação associada ao centro.
- Experiência e *compliance* do centro com as ICH-GCP e com a legislação nacional.
- Compatibilidade com períodos adequados de aprovação por parte da administração Hospitalar.
- Capacidade logística adequada à necessidade.
- Recursos da equipa apropriados. <sup>[15]</sup>

### b) Exequibilidade

O seu objetivo é confirmar a viabilidade de um determinado ensaio clínico, num centro de investigação.

Nesta fase é feito o contacto inicial com os potenciais investigadores e são fornecidas as informações iniciais relacionadas com a fase do estudo, a área terapêutica em estudo, as características do medicamento em investigação, os principais critérios de inclusão ou exclusão e finalmente, o grau de especialização necessário da equipa. A documentação relativa a estes pontos é discutida com o investigador ou enviada para o centro. Para que o investigador aceda a documentação com informação confidencial, é-lhe requerido que assine um acordo de confidencialidade. O promotor envia este documento para o investigador, que após o assinar e datar, o envia de volta para o promotor. Através do questionário de exequibilidade (em papel ou online), que é enviado para o Investigador Principal, são colocadas questões, como recrutamento, viabilidade dos procedimentos dos estudos, condições do centro, competição com outros ensaios. <sup>[15]</sup>

### **c) Visita de pré-estudo**

Durante a visita de pré-estudo discute-se a informação relativa ao medicamento em investigação, ao protocolo, à população em estudo, à capacidade do investigador para conduzir o estudo e avalia-se a logística do centro e dos recursos humanos (define-se a equipa de investigação). Ao longo deste processo discutem-se as visitas de monitorização a realizar durante o decorrer do ensaio, define-se o sistema de garantia e controlo de qualidade do ensaio e dos seus documentos fonte, a remuneração da equipa, os *timelines* e os procedimentos específicos da Administração Hospitalar.

Também é na visita de início que se obtém junto do investigador ou do coordenador do centro os documentos necessários para o processo de submissão do ensaio clínico. Estes documentos englobam as condições do centro para a realização do ensaio, o parecer ético da CE, o protocolo assinado pelo investigador principal, os *Curriculum Vitae* dos investigadores e o contrato financeiro celebrado entre o promotor e o centro. O contrato financeiro é um acordo escrito, datado e assinado entre as partes envolvidas que assenta qualquer arranjo ou delegação e distribuição de tarefas e obrigações e, se apropriado, as questões financeiras. O protocolo pode servir como base do contrato. <sup>[15]</sup>

### **d) Submissão do estudo às autoridades competentes**

Após obter todos os documentos necessários relativamente ao ensaio clínico, ao medicamento experimental e ao(s) centro(s) participante(s) a nível nacional, é feita a submissão do estudo. A submissão do estudo compreende o pedido de autorização à autoridade regulamentar, juntamente com o pedido do parecer da Comissão de Ética

para a Investigação Clínica (CEIC). Adicionalmente o pedido de autorização é avaliado pela Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd), de modo a assegurar que é respeitada a confidencialidade dos dados necessários. Deste modo, inicia-se o processo de submissão do pedido de autorização para realização de um ensaio clínico (PAEC). Após a aprovação, o contrato é assinado pela administração do(s) centro(s), permitindo dar início ao ensaio. <sup>[15]</sup>

#### **e) Visita de início**

Uma vez aprovado o ensaio, realiza-se a visita de início, cujo objetivo é treinar e capacitar toda a equipa para a realização do estudo de modo a assegurar que assimilam toda a informação e procedimentos necessários. Tal é conseguido através de uma reunião presencial e/ou através de treino via internet ou telefone. <sup>[15]</sup>

#### **f) Condução do ensaio**

A condução do ensaio engloba genericamente, a fase de recrutamento, que acaba quando o último doente é incluído, a fase de acompanhamento (que termina quando é realizada a última visita do último doente) e a fase de recolha final de dados. Cada uma destas etapas tem objetivos críticos que têm de ser cumpridos: na primeira fase é a obtenção do número proposto de doentes, na fase de acompanhamento é a recolha de dados e o seguimento dos doentes, e na fase final é a recolha do último questionário e o cumprimento dos prazos para conclusão das consultas. <sup>[15]</sup>

#### **g) Visita de encerramento**

Reunião/Visita ao Centro de ensaio que visa assegurar a finalização adequada dos procedimentos do estudo e garantir que o investigador entendeu e mantém as suas responsabilidades no ensaio.

Nesta visita é feita uma análise retrospectiva dos aspetos relevantes do estudo. <sup>[15]</sup>

## 2. Perspetiva Histórica da Investigação Clínica

A fim de promover o conhecimento no campo da ciência biomédica, a investigação que envolve participantes humanos é necessária. No entanto, há muitos exemplos ao longo da história de sujeitos de ensaio que foram tratados de forma não ética e das atrocidades em relação à pesquisa humana que ocorreram em todo o mundo. Concluiu-se portanto, que são necessários regulamentos, orientações e códigos de conduta éticos para garantir que os direitos e bem-estar dos participantes dos ensaios são protegidos e para garantir que situações semelhantes não se repitam.<sup>[9]</sup>

Os ensaios clínicos têm uma longa história, sendo que o primeiro ensaio clínico remonta ao Antigo Testamento da Bíblia e à data de 605 AC, no primeiro capítulo do “Livro do Daniel” em que se faz a comparação entre a dieta das pessoas com a saúde que apresentam. A Bíblia refere como o Rei Nebuchadnezzar II ordenou que as crianças de sangue real comessem apenas carne e vinho durante 3 anos. Daniel solicitou que ele e outras três crianças fossem autorizados a comer apenas pão e água. Daniel e as três crianças mostraram-se bastante mais saudáveis e enérgicos do que aqueles que cumpriram a dieta de carne e vinho.

Em 1747, James Lind conduziu o primeiro ensaio clínico controlado num grupo de marinheiros que sofriam de escorbuto. Ele colocou-os a todos com a mesma dieta, no entanto, num grupo adicionou à dieta vinagre e cidra e num outro grupo juntou sumo de limão. O grupo a quem foi dado o suplemento de sumo de limão recuperou do escorbuto em apenas seis dias.

Desde de então, inúmeros progressos foram sendo feitos, aperfeiçoando-se os processos de desenvolvimento de um ensaio clínico bem como os métodos de proteção dos participantes.<sup>[10]</sup>

Contudo, a legislação para a proteção e dignidade do ser humano apenas tem as suas origens no antigo juramento de Hipócrates de 1771, que especificou que o dever primordial de um médico é evitar prejudicar o doente. No entanto, esse juramento não era muito respeitado na experimentação humana e a maioria dos avanços na proteção de seres humanos foi em resposta aos abusos verificados, como por exemplo, as experiências que decorreram durante a segunda Guerra Mundial.

Os acidentes com os medicamentos foram sensibilizando as diferentes nações a criar legislação e estruturas reguladoras da comercialização de medicamentos.

Em 1937, 107 pessoas, incluindo 34 crianças, morreram por insuficiência renal em resultado da utilização de um elixir de sulfanilamida em dietilenoglicol. Na sequência do ocorrido, em 1938, publica-se a primeira legislação nos Estados Unidos da América (EUA) “Federal Food, Drug and Cosmetic Act” que obriga o produtor a provar a segurança da nova substância antes de obter a licença para a sua comercialização e, desta forma, nasce a obrigatoriedade de estudos sobre a toxicidade pré-clínica, sendo a partir destes que se dá o início aquilo que hoje se chama “Fase I dos Ensaio Clínicos”.<sup>[5,10]</sup>

Em 1944 são introduzidos os ensaios multicêntricos, nos quais os estudos são conduzidos em vários centros, em que todos eles seguem o mesmo protocolo de modo a alargar o alcance dos testes e melhorar a análise estatística.

A partir de 1945 o impacto ético dos ensaios clínicos tornou-se cada vez mais importante, o que resultou numa regulamentação rigorosa das experiências médicas em seres humanos. Estas diretivas foram colocadas em papel, resultando documentos que são hoje conhecidos como o **Código de Nuremberga** e a **Declaração de Helsínquia**.

### **Código de Nuremberga**

O Código de Nuremberga, formulado em agosto de 1947, é um conjunto de princípios éticos de pesquisa para a experimentação humana elaborado como resultado dos julgamentos de Nuremberga decorridos no final da Segunda Guerra Mundial. É um documento muito importante na história da ética da pesquisa médica e o primeiro elaborado para garantir os direitos das pessoas. Especificamente, os 10 princípios básicos para a proteção dos seres humanos participantes nos ensaios clínicos, foram criados em resposta à experimentação humana atroz, realizada em campos de concentração durante a guerra, pelos médicos nazis. O código de Nuremberga inclui princípios como a existência de consentimento informado voluntário e ausência de coerção; experimentação científica adequadamente formulada; e beneficência para com os participantes do ensaio.<sup>[9]</sup>

Os juízes de Nuremberga iniciaram assim um debate sobre a relevância da ética Hipocrática na experimentação humana, e se esta era suficiente para guiar a conduta ética na investigação biomédica. Apesar dos juízes compreenderem a importância do Código de Hipócrates, reconheceram que era necessário fazer mais para proteger os sujeitos de uma experiência clínica. Em conjunto, os juízes (três dos quais tiveram um papel central) articularam um grupo sofisticado de dez princípios éticos, centrados não

no médico mas sim no sujeito em estudo. Estes princípios foram designados por Código de Nuremberga (formulado em 1947 em Nuremberga, Alemanha). Este viria a ser o documento mais importante na história da ética biomédica, contendo os primeiros princípios éticos contemporâneos que regulam os padrões de investigação internacional. Dentro dos dez princípios incutidos no código, o primeiro assume especial relevância, por tornar o consentimento informado e voluntário do indivíduo obrigatório para que este possa ser participante no estudo clínico. Em síntese, o Código diz que a investigação tem de ter um desenho adequado, ser conduzida por pessoas cientificamente qualificadas e apresentar uma relação benefício/risco favorável, e que o participante é livre de desistir em qualquer momento. Ou seja, a importância do documento centra-se no consentimento informado, servindo este o propósito de proteger os participantes. A contribuição chave do Código de Nuremberga foi convergir a ética Hipocrática com a proteção dos Direitos Humanos num único documento. O Código não só requer que os investigadores protejam os interesses dos participantes mas também proclama que os participantes se podem proteger a si próprios.

Sensivelmente após sessenta anos, pode-se concluir que o Código de Nuremberga teve um efeito profundo do desenvolvimento da ética associada à investigação clínica. Apesar de não ter sido implementado como lei em nenhum país, o requisito essencial do consentimento informado e livre foi universalmente aceite e articulado no enquadramento regulamentar de vários países.

Aparte algumas tentativas anteriores pouco significativas, pode-se dizer que a nova era dos ensaios clínicos teve início em 1948 quando um grupo de clínicos, coordenados pelo perito em estatística Bradford Hill, publicou os resultados de um estudo encomendado pelo Medical Research Council com o fim de avaliar o efeito terapêutico da estreptomina na tuberculose pulmonar. Este foi o primeiro ensaio clínico controlado e “randomizado” cujos dados, submetidos a análise estatística, permitiram tirar conclusões acerca da eficácia e segurança de um medicamento. Esse momento marcou uma clara rotura com o passado e desde então a metodologia usada nos ensaios clínicos tem continuado a desenvolver-se e aperfeiçoar-se com vista a conseguir cada vez maior rigor. Surgiu assim uma nova área, altamente especializada e em rápido crescimento, relacionada com a introdução e licenciamento de novos medicamentos. <sup>[11]</sup>

Em 1948, a Declaração Universal dos Direitos Humanos (adotada pela Assembleia Geral da Organização das Nações Unidas) expressou preocupação com os direitos dos seres humanos submetidos a maus-tratos involuntários.

Em 1950, descobriu-se que o cloranfenicol poderia causar anemia aplásica. Após esta descoberta, em 1951, surge o “Durham-Humphrey Amendments” onde, pela primeira vez, se define quais os produtos medicamentosos que devem ser vendidos “sob receita médica” e quais não necessitam dessa mesma receita.

Em 1954, a Associação Médica Mundial adota os princípios para a Investigação e Experimentação onde se descreve a necessidade de informar o participante, bem como a obrigatoriedade do seu consentimento, de preferência, por escrito.

Em 1961, mulheres grávidas que tomaram talidomida para controlo das náuseas e vômitos matinais da gravidez tiveram filhos com focomelia (malformações nos membros), sendo cerca de 10000 recém-nascidos afetados. Na sequência desta tragédia foi publicado pelos EUA, em 1962, a “Kefauver Harris Amendments” que reforçou a fiscalização nos ensaios clínicos, exigindo que os fabricantes dos medicamentos fornecessem extensos estudos farmacológicos e toxicológicos de modo a provar de eficácia e segurança dos seus medicamentos antes da sua aprovação. Esta emenda delimitava, ainda, que todos os fármacos aprovados entre 1938 e 1962 deveriam ser revistos no sentido da comprovação da sua eficácia terapêutica.

O “desastre da talidomida” faz com que haja uma consciencialização do problema e marca, então, uma nova era, não apenas na regulamentação sobre autorização de introdução no mercado, mas também na vigilância das reações adversas aos medicamentos. Este acontecimento também incentivou a união internacional de esforços para a troca de informações e harmonização de procedimentos. <sup>[5,8,10]</sup>

Em 1962, a FDA determina, após o caso da talidomida, que os medicamentos deverão provar serem eficazes e seguros.



## **Declaração de Helsínquia**

Em 1964, em Helsínquia, a Associação Médica Mundial desenvolveu um conjunto de princípios éticos gerais e orientações específicas sobre o uso de seres humanos na pesquisa médica, conhecida como a Declaração de Helsínquia. Esta declaração já foi revista 7 vezes, sendo sua última revisão de outubro de 2013.

Reconhecendo algumas falhas no Código de Nuremberga, realizado no fim da Segunda Guerra Mundial, por ocasião dos Julgamentos em Nuremberga, a Associação Médica Mundial elaborou a Declaração de Helsínquia, em junho de 1964, durante a 18ª Assembleia Médica Mundial, em Helsínquia, na Finlândia. A partir de então, este documento tornou-se referência na maioria das diretrizes nacionais e internacionais, defendendo em 1º lugar a afirmação de que "o bem-estar do ser humano deve ter prioridade sobre os interesses da ciência e da sociedade", e dando importância especial ao consentimento livre e firmado em pesquisas médicas que envolvam seres humanos.

A Declaração desenvolveu os dez primeiros princípios defendidos no Código de Nuremberga, e aliou-os à Declaração de Genebra (1948), uma declaração de deveres éticos do médico. Dirigida mais à investigação clínica, efetuou mudanças na prática médica a partir do conceito de "Experimentação Humana" utilizada no Código de Nuremberga, sendo uma delas a flexibilização das condições de autorização, que era "absolutamente essencial" em Nuremberga. Os médicos foram convidados à obtenção do consentimento "se possível" e a possibilidade de investigação foi autorizada sem o consentimento, o qual poderia ser conseguido através de um guardião legal.

Este documento tornou-se uma orientação de referência internacional globalmente aceita como "padrão de ouro" na investigação com humanos.

A Declaração de Helsínquia proclama expressamente que a investigação em seres humanos é necessária para o desenvolvimento da medicina mas que tem de estar sujeita a critérios científicos e éticos concretos e explicitados. Acrescenta ao Código de Nuremberga certos princípios, como por exemplo a possibilidade do consentimento informado ser dado pelo representante legal do participante em casos de "incapacidade legal" (enquanto segundo o Código de Nuremberga o "consentimento informado voluntário do sujeito é absolutamente essencial"). Em síntese, a Declaração anuncia que o bem-estar do sujeito deve ter precedência sobre os interesses da ciência e da sociedade (ponto 5 da Declaração Helsínquia), reforça os requisitos do Consentimento informado,

nomeadamente que este deve ser dado por escrito, alerta que se deve ser prudente quando o participante possui um relacionamento de dependência com o investigador e declara que deve haver um maior acesso aos benefícios e que os riscos devem ser reduzidos ao mínimo. Dois princípios fundamentais trazidos pela Declaração anunciam que “os benefícios, riscos, encargos e a eficácia de um novo método deve ser testado comparando com o método corrente mais eficaz, não excluindo o uso de placebo quando não existe método alternativo” (ponto 29 da Declaração de Helsínquia) e que “após conclusão do estudo, deve ser garantido a todos os participantes o acesso ao método terapêutico, profilático ou de diagnóstico identificado como sendo o melhor pelo estudo” (ponto 30 da Declaração de Helsínquia).<sup>[12]</sup>

Esta situação de indefinição ética e moral associada à investigação científica levou a uma reflexão bioética da qual se destaca a publicação do Relatório Belmont (1979), pela Comissão Nacional de Proteção aos Sujeitos de Pesquisa Biomédica (criada em 1974). Este documento foi o primeiro a identificar e descrever os três princípios básicos para proteção dos seres humanos na investigação clínica. Os princípios estão descritos de modo generalista para auxiliar os cientistas, os participantes e qualquer cidadão a compreender os problemas éticos associados à investigação envolvendo seres humanos. O objetivo do documento é fornecer um enquadramento analítico que sirva de guia para a resolução desses problemas éticos.<sup>[13]</sup>

Os princípios identificados são:

- 1) **Respeito pelas pessoas:** Incorpora essencialmente duas convicções éticas, primeiro reconhecer e respeitar a autonomia de cada indivíduo, e segundo, proteger os indivíduos com autonomia reduzida (pessoas com capacidade diminuída devido a doença, incapacidade mental, ou circunstâncias em que a liberdade é restrita).
- 2) **Beneficência:** Pode ser traduzido como a obrigação de assegurar o bem-estar dos participantes, o que compreende não fazer mal e, ao mesmo tempo, maximizar os benefícios e minimizar os possíveis riscos. A questão imposta por este princípio passa por decidir quando é que é justificável perseguir certos benefícios tendo em conta os riscos envolvidos, ou quando os possíveis riscos ultrapassam os benefícios esperados.
- 3) **Justiça:** este princípio levanta a questão: quem deve receber os benefícios da investigação clínica e quem deve suportar os custos/riscos? Assim, os benefícios e os riscos devem estar distribuídos em equilíbrio nas diferentes populações e grupos.

Contudo, é bastante difícil determinar em que característica se deve basear a distribuição dos benefícios e dos custos, havendo várias formulações defendidas, como por exemplo: distribuir de igual modo por todos, distribuir de acordo com as necessidades individuais, de acordo com o esforço individual, de acordo com a contribuição social ou de acordo com o mérito de cada um. De certo modo, estas questões acabam por estar associadas a práticas sociais como taxaço e a representação política. Definir estas questões é crucial na investigação clínica e influência a seleção dos participantes de um ensaio.

A aplicação destes princípios exige que sejam respeitados determinados requisitos. O respeito pelas pessoas exige que cada participante possa escolher e decidir se quer ou não participar, o que se traduz no fornecimento do consentimento informado. O processo de obtenço do consentimento é reconhecidamente crucial e envolve três componentes: assegurar que o sujeito tem acesso a informação suficiente, que compreendeu essa informação (pelo que esta tem de ser fornecida de acordo com a capacidade de compreensáo do sujeito) e que o consentimento é voluntário (livre de qualquer influência ou forma de coerço).

Para se respeitar o princípio da beneficência tem de haver uma relação benefício/risco favorável. O princípio da justiça levanta questões morais para assegurar procedimentos justos na seleção dos participantes do estudo, tanto a nível individual como social. É necessário assegurar uma particular proteço a sujeitos vulneráveis (minorias raciais, desvantagem económica, doença e institucionalização) contra o perigo de serem selecionados apenas por conveniência administrativa ou por serem facilmente manipuláveis devido à sua doença ou condição socioeconómica.<sup>[13]</sup>

Contudo, durante o século XX e até meados dos anos setenta foram reportados inúmeros casos de violações dos direitos humanos em investigação não ética nos EUA. Um dos casos mais mediáticos foi o caso Tuskegee (1932-1973), que pretendia avaliar como a sífilis se desenvolve e mata. Durante quarenta anos, quatrocentos homens negros com sífilis foram envolvidos no estudo sem sequer serem informados do diagnóstico (apenas lhes era dito que tinham “sangue mau”) e sem lhes ser concedido acesso ao tratamento (que no ano 1947 foi identificado como sendo a penicilina).

Esta situação de indefinição ética e moral associada à investigação científica levou a uma reflexão bioética da qual se destaca a publicação do Relatório Belmont (1979), pela Comissão Nacional de Proteção aos Sujeitos de Pesquisa Biomédica (criada em 1974). Este documento foi o primeiro a identificar e descrever os três princípios básicos para proteção dos seres humanos na investigação clínica. Os princípios estão descritos de modo generalista para auxiliar os cientistas, os participantes e qualquer cidadão a compreender os problemas éticos associados à investigação envolvendo seres humanos. O objetivo do documento é fornecer um enquadramento analítico que sirva de guia para a resolução desses problemas éticos. <sup>[13,14]</sup>

### 3. Perspectiva Ética da Investigação Clínica Ética

A designação de investigação é aplicável a todo um conjunto de atividades destinadas a desenvolver ou contribuir para o conhecimento geral. Consiste na elaboração de teorias, princípios, relações ou acumulação de informação que pode ser confirmada por métodos científicos idóneos, de observação e inferência. <sup>[17]</sup>

A investigação médica com seres humanos tem como finalidade a melhoria dos procedimentos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos e o conhecimento da etiologia e patogénese da doença. Mesmo as metodologias mais conceituadas devem ser continuamente melhoradas do ponto de vista de eficácia, eficiência, acessibilidade e qualidade. <sup>[17]</sup>

A investigação fundamenta-se na incerteza relativamente a uma questão científica, integra a medicina enquanto ciência e é parte do conhecimento disciplinado dos profissionais de saúde. <sup>[17]</sup>

A ética da investigação deve respeitar várias condições:

- A prossecução do conhecimento;
- A presunção de que a investigação vai gerar conhecimento;
- Relação favorável benefícios-riscos para o sujeito da investigação;
- Seleção imparcial dos sujeitos;
- Imprescindibilidade da utilização de sujeitos humanos. <sup>[16]</sup>

A experimentação humana invoca a polaridade indivíduo-sociedade, ou seja, a tensão entre o bem individual e o bem público, entre o interesse privado e o público, entre os interesses a longo prazo da sociedade, da ciência e do progresso, por um lado, e os direitos do indivíduo, por outro: trata-se na essência dos direitos do indivíduo, face à sociedade.

Assim sendo, os princípios universais subjacentes à investigação biomédica contêm o respeito pelas pessoas (princípio da autonomia e consentimento informado, proteção das pessoas com autonomia diminuída ou sem autonomia, populações vulneráveis), exigência de razoabilidade dos riscos envolvidos, sendo que os benefícios têm sempre de ser superiores aos riscos (princípio da beneficência e não maleficência), equidade na

distribuição dos riscos e benefícios da investigação, bem como na carga económica que acarreta (princípio da justiça) e a responsabilidade que o ato clínico e de investigação acarretam (princípio da responsabilidade). Assim, a investigação clínica deve ser metodologicamente adequada, justificada, equilibrada nas suas consequências e justificada ao pretender responder a uma questão científica genuína. <sup>[16]</sup>

Dada a complexidade e interesses envolvidos (investigador, clínico, promotor interesses económicos) a investigação com seres humanos gera desassossegos e preocupações éticas relativamente aos participantes, face aos potenciais riscos e eventual desequilíbrio na relação custos-benefícios .

As Comissões de Ética devem preocupar-se prioritariamente com a proteção dos sujeitos de investigação, para estes não correrem riscos desnecessários em pesquisas sem justificação científica, privilegiando a equidade, anulando discriminações ou enviesamentos e devem considerar os critérios de transparência em vigor na investigação, designadamente no referente às contrapartidas a acordar entre promotor, centro de investigação e investigador. <sup>[16]</sup>

Atualmente os requisitos éticos vigentes (como o consentimento informado, seleção dos participantes, relação benefício/risco favorável) provêm dos documentos anteriormente descritos que estão cobertos por dois códigos éticos internacionais, a Declaração de Helsínquia e as ICH- GCP.

Concluindo, a ética clínica baseia-se no equilíbrio entre o reconhecimento dos potenciais benefícios e a necessidade de proteção dos participantes dos perigos associados, assegurando que estes não são expostos a riscos desnecessários. Ou seja, é exigido um equilíbrio favorável entre os benefícios e os riscos. <sup>[7]</sup>

## 4. Enquadramento Regulamentar

### 4.1 Legislação Europeia

Como resultado de alguns marcos acima referidos, os ensaios clínicos têm hoje, uma regulamentação rigorosa.

A diretiva elaborada pelo Parlamento Europeu, a fim de aproximação das legislações, regulamentares e administrativas de todos os Estados Membros, relacionados com a aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano, é a Diretiva 2001/20/CE. Esta diretiva implementou regras específicas sobre ensaios clínicos a nível da EU e aplica-se a todos os ensaios clínicos, excepto estudos "não-interventivos".

As Boas Práticas Clínicas da ICH (ICH E6) englobam os conteúdos implementados no enquadramento regulamentar da EU, através das Diretivas 2001/20/CE e 2005/28/CE (ambas transpostas para o ordenamento jurídico interno dos países).

A Diretiva 2003/94/CE de 8 de outubro de 2003, contém as disposições das Boas Práticas de Fabrico de medicamentos experimentais, especificamente no seu anexo 13 totalmente dedicado a medicamentos experimentais.

Estas diretivas, juntamente com outras guidelines, estão hoje reunidas no Volume 10 do Eudralex, e completam o ambiente legislativo para a preparação, aprovação, realização e notificação dos ensaios clínicos.

## **Diretiva Europeia dos Ensaio Clínicos: Diretiva 2001/20/CE de 4 de abril de 2001**

A Diretiva de Ensaio Clínicos, 2001/20/CE, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros (EM) aplicáveis à realização destes estudos, foi publicada com os seguintes objetivos principais:

- Proteção dos sujeitos na Investigação Clínica
- Aplicação transversal das boas práticas clínicas a todos os ensaios clínicos com medicamentos de uso humano
- Harmonização de procedimentos de autorização de ensaios clínicos por parte das autoridades competentes e comissões de ética
- Recolha e partilha de informação a nível comunitário relativamente às atividades em ensaios clínicos e respetivos resultados de segurança.

Estes objetivos visavam reforçar a proteção dos direitos e da segurança dos participantes e a credibilidade dos dados resultantes destes estudos, pela otimização da utilização de informação e harmonização dos sistemas e procedimentos aplicáveis aos mesmos. O aumento da eficiência decorrente desta harmonização comunitária perspectivava-se como um contributo de grande valor para o aumento da competitividade europeia no setor da I&D do medicamento.

Do ponto de vista operacional, a Diretiva 2001/20/CE traduziu-se na integração, por transposição para os regimes jurídicos internos dos Estados Membros, dos seguintes aspetos principais 1) Sistema de avaliação harmonizado para a realização de ensaios clínicos na Europa, com um pedido de autorização de ensaio clínico único por protocolo e por EM, um parecer ético por EM, prazos de resposta fixos, padronização de processos e da informação e partilha de informação através de Bases de Dados, nomeadamente a EudraCT; 2) as Boas Práticas Clínicas passaram a deter vínculo legal até então inexistente.

Com vista à implementação da diretiva nos Estados Membros, a Comissão Europeia em consulta com a EMA e com os Estados Membros desenvolveu e publicou uma vários



documentos de orientação, compilados no volume X da Eudralex (*"Volume 10 of the publications "The rules governing medicinal products in the European Union" contains guidance documents applying to clinical trials"*) que incorporam Instruções ao requerente, formulários e normas que contemplam diferentes áreas de interesse para a investigação clínica.

As dificuldades verificadas na implementação da diretiva, levaram a que o Grupo de Trabalho dos Chefes de Agência (*Heads of Agencies, HMA*) promovesse a formação de um Grupo de Trabalho nesta área logo desde 2004, intitulado Grupo de Facilitação de Ensaio Clínicos (*Clinical Trials Facilitation Group, CTFG*), com vista à introdução de melhorias ao sistema por via de articulação operacional inter-EM's. <sup>[18]</sup>

O balanço dos primeiros 5 anos de funcionamento da Diretiva 2001/20/CE, previsto na própria Diretiva, conduziu a Comissão Europeia a definir uma estratégia de revisão das Normas Orientadoras visando, por via da publicação de novas versões, levar os EM a ajustarem secundariamente o seu enquadramento jurídico nos aspetos em que o mesmo divergir da interpretação aí apresentada, numa fase intermédia em que a possibilidade da sua revisão ou mesmo substituição integral estava ainda em análise. <sup>[19]</sup>

## **Diretiva Europeia das BPF: Diretiva 2003/94/ CE de 8 de outubro de 2003**

A Diretiva 2003/94/CE, estabelece os princípios e as diretrizes de boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano.

Cada Estado Membro tinha até 30 de abril de 2004 para implementar os requisitos da Diretiva nas respetivas legislações nacionais. Em Portugal a Diretiva foi transposta para o Estatuto do Medicamento, Decreto-lei 176/2006, na sua redação atual

A Diretiva 2003/94/CE descreve os princípios da BPF e do sistema de garantia de qualidade que tem de ser aplicado em organizações que desempenham (ou que subcontratam) atividades de BPF para medicamentos de uso humano e para medicamentos experimentais. Esta Diretiva dá a base da legislação para os aspetos técnicos e de qualidade de sistemas a aplicar no fabrico.

No que se refere aos ensaios clínicos, o anexo da Diretiva a aplicar é o anexo 13 relativo aos medicamentos experimentais, contendo informações relativas aos princípios a seguir na produção e distribuição de medicamentos experimentais.

Os medicamentos experimentais devem ser produzidos em conformidade com os princípios e diretrizes enunciadas de Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos (Normas que regulam os Medicamentos na Comunidade Europeia, Volume IV). As outras diretrizes publicadas pela Comissão Europeia devem ser tidas em conta quando tal seja relevante e apropriado para a fase de desenvolvimento do produto. Os procedimentos necessitam de ser flexíveis, para permitir alterações à medida que o conhecimento do processo for aumentando, e apropriados para a fase de desenvolvimento do produto.

Nos ensaios clínicos, pode existir um risco adicional para os sujeitos participantes em comparação com os doentes tratados com produtos comercializados. A aplicação das BPF ao fabrico de medicamentos experimentais visa assegurar que os sujeitos do ensaio não são postos em risco e que os resultados dos ensaios clínicos não são afetados por uma segurança, qualidade ou eficácia inadequadas em consequência de um fabrico insatisfatório. Do mesmo modo, pretende-se assegurar que existe coerência entre os

lotes do mesmo medicamento experimental usado no mesmo ensaio clínico ou em ensaios clínicos diferentes, e que as alterações durante o desenvolvimento de um medicamento experimental são devidamente documentadas e justificadas.

A produção de medicamentos experimentais envolve uma maior complexidade do que a dos produtos comercializados, em virtude da falta de rotinas fixas, da variedade de concepções de ensaios clínicos, das concepções de embalagens consequentes e da necessidade, muitas vezes de aleatorização e ocultação, do risco aumentado de contaminação cruzada e confusão do produto. Além disso, pode existir um conhecimento incompleto da potência e toxicidade do produto e uma falta de validação completa do processo ou podem ser usados produtos comercializados que foram reembalados ou modificados de alguma forma. Estes desafios requerem pessoal com conhecimentos profundos e formação sobre a aplicação das BPF no que toca a medicamentos experimentais. É necessária a cooperação com promotores de ensaios que assumam a responsabilidade final por todos os aspetos do ensaio clínico, incluindo a qualidade dos medicamentos experimentais. A maior complexidade das operações de fabrico requer um sistema de qualidade altamente eficaz.

O Anexo inclui igualmente orientações respeitantes à encomenda, expedição e devolução de suprimentos clínicos, os quais se encontram na interface com, e complementam, as diretrizes sobre as Boas Práticas Clínicas.

## **Diretiva Europeia das BPC: Diretiva 2005/28/CE de 8 de abril de 2005**

A diretiva 2005/28/EC estabelece as regras a aplicar aos medicamentos experimentais para uso humano: os princípios de BPC e as diretrizes pormenorizadas conformes aos princípios previstos na Diretiva 2001/20/EC, para a conceção, realização e notificação de ensaios clínicos em sujeitos humanos que envolvam aqueles medicamentos; os requisitos para a autorização de fabrico ou de importação desses produtos e as diretrizes pormenorizadas, previstas na Diretiva 2001/20/CE, sobre a documentação relativa aos ensaios clínicos, o arquivo dos documentos do ensaio clínico, à qualificação dos inspetores e os procedimentos de inspeção.

Especificamente, os Estados Membros são aconselhados a estabelecer Comissões de Ética, com base em diretrizes comuns, a fim de assegurar a proteção dos participantes nos ensaios clínicos. É exigido que em ensaios clínicos de medicamentos experimentais para uso humano, a segurança e a proteção dos direitos dos sujeitos de ensaio sejam asseguradas. Outras especificações são dadas para o conteúdo da Brochura do Investigador, autorização de fabrico e importação, o processo permanente do ensaio clínico e arquivo dos documentos do estudo e procedimentos de inspeção.

## Guidelines de Boas Práticas Clínicas: International Conference on Harmonisation/Good Clinical Practice- (ICH/GCP) E6

Em 1990, a Conferência Internacional para a Harmonização (ICH) foi constituída para ajudar a eliminar as diferenças existentes nos requisitos necessários para o desenvolvimento dos medicamentos nos três mercados farmacêuticos globais: a União Europeia, o Japão e os Estados Unidos. As iniciativas da ICH promoveram um aumento na eficiência do desenvolvimento de novos medicamentos, melhorando a sua disponibilidade para os doentes.

Em 1996, a Conferência Internacional de Harmonização instituiu as Boas Práticas Clínicas, que se tornaram o padrão universal para a conduta ética dos ensaios clínicos.

Os ensaios clínicos devem ser realizados de acordo com os princípios éticos que têm a sua origem na Declaração de Helsínquia e que são consistentes com as boas práticas clínicas e com os requisitos regulamentares. As normas ICH GCP/BPC são facilmente compreensíveis e listam as responsabilidades de todos os envolvidos no ensaio clínico. Esta norma inclui seções específicas que listam as responsabilidades das comissões de ética, investigadores e promotores. Há também seções que detalham o formato dos protocolos experimentais, brochuras do investigador e documentos essenciais necessários para a realização de ensaios clínicos (antes do início, durante a condução, ou após a conclusão do EC).

As normas ICH GCP foram uma tentativa de harmonizar os standards GCP, mas foram sempre apenas orientações e não tinham o *status* legal necessário, para que fossem adotadas por todos. Embora a maioria das empresas promotoras tenha adotado estas normas, desde o início houve alguns que não o fizeram. Em particular, unidades de investigação académica que alegaram custos demasiado elevados para implementarem as GCP. Além disso, algumas comissões de ética estavam relutantes em aderir às exigências extras que a norma GCP prévia, uma vez que não eram legalmente obrigados a fazê-lo.<sup>[9]</sup>

No entanto, em 2001, a EU desenvolveu uma Diretiva (2001/20/EC) que requer que as ICH GCP sejam implementadas nas legislações nacionais, assegurando que todos os envolvidos na prática da investigação tenham que as seguir.

Os princípios das GCP são:

- Os Ensaio Clínicos devem estar de acordo com os Princípios Éticos e Regulamentares
- Os Ensaio devem basear-se numa adequada relação Benefício/Risco
- Os Direitos, Segurança e Bem-estar dos Participantes devem prevalecer sobre os interesses da Ciência e a da Sociedade
- A Informação Clínica e Não Clínica existente deve suportar a realização de um Ensaio Clínico
- Os Ensaio Clínicos devem ser suportados por um Protocolo
- Os Ensaio Clínicos devem ser submetidos e previamente aprovados por uma Comissão de Ética Independente
- Todas as decisões Médicas devem ser da Responsabilidade de um Médico Qualificado
- Todos os indivíduos envolvidos num Ensaio Clínico devem ter a Educação, Treino, e Experiência necessárias para a realização das suas tarefas
- Deve ser obtido o Consentimento Livre e Esclarecido dos Sujeitos Participantes previamente à realização de qualquer procedimento do Ensaio
- A Informação do Ensaio deve ser Registada, Manuseada e Guardada de forma a permitir adequada Transmissão, Interpretação e Verificação
- Deve ser estritamente respeitada a Confidencialidade e Privacidade dos Participantes;
- O Medicamento Experimental deve ser fabricado, manuseado e armazenado de acordo com as Boas Prática de Fabrico - GMP (Good Manufacturing Practices)
- Devem ser implementados procedimentos e sistemas que garantam o Controlo de Qualidade - Procedimentos Operacionais. <sup>[10]</sup>

Em 2000, um Documento Técnico Comum (CTD) foi desenvolvido. O CTD atua como um dossier standard usado na Europa, Japão e nos Estados Unidos para submeter os dados recolhidos nos ensaios clínicos às respetivas autoridades governamentais.

A Diretiva 2001/20/CE tornou-se um documento legal em todos os 25 estados membros da Comunidade Europeia em maio de 2004. Esta fornece novos requisitos para o investigador e respetivas equipas de investigação clínica conduzirem ensaios não comerciais.

## Projeto Impact in Clinical Research of European Legislation - ICREL

A Diretiva 2001/20/CE foi implementada na maioria dos Estados Membros em 2004, na perspectiva de simplificar e harmonizar o processo de submissão de um ensaio clínico e todo o ambiente regulamentar associado, para os Estados-Membros. Contudo, a diretiva não alcançou o seu principal propósito, provocando contrariamente ao esperado, um aumento dos custos e da burocracia associada.<sup>[20]</sup>

O projeto *Impact in Clinical Research of European Legislation* (ICREL) corresponde a um estudo longitudinal, retrospectivo, observacional e comparativo, que pretendeu avaliar o impacto da Diretiva 201/20/EC no número, dimensão e natureza dos ensaios clínicos, e na carga de trabalho, recursos necessários, custos e performance destes. Foram avaliadas diferenças médias de vários marcadores entre 2003 e 2007, no sentido de analisar as alterações nesses indicadores investigacionais após a implementação da Diretiva.<sup>[19]</sup>

A principal finalidade deste projeto foi melhorar a atratividade e a competitividade da Europa para a realização de ensaios clínicos, ao examinar os factos e propor vias que permitam melhorar a ambiente da UE para a realização de investigação clínica, possibilitando a existência de um equilíbrio entre uma elevada proteção dos participantes, um ótimo uso da informação de segurança e uma acentuada credibilidade e qualidade dos resultados, com um aceitável e adequado custo e carga de trabalho para os investigadores, promotores, comités de ética e autoridades competentes (tanto nos estudos nacionais como nos multinacionais).<sup>[19]</sup>

Através do projeto ICREL concluiu-se que a Diretiva 2001/20/CE não conseguiu alcançar todos os seus objetivos, por quatro razões principais.<sup>[19]</sup>

Em primeiro lugar, sendo a nova legislação dos ensaios clínicos implementada sob a forma de Diretiva, esta teve de ser transposta para a legislação nacional de cada país. Uma vez que cada país já apresentava legislação própria prévia à implementação da diretiva, acabou por haver diferenças na sua interpretação e, por conseguinte, as alterações incluídas na diretiva foram sujeitas ao enquadramento regulamentar pré-existente em cada país. Como resultado, o objetivo de harmonização falhou parcialmente.

Verifica-se que os processos de submissão de um ensaio clínico de alguns países variam comparativamente aos outros países da UE e, frequentemente, para obter o parecer único é necessário submeter múltiplas vezes informação e revisões, ocorrendo um atraso nos prazos. Adicionalmente, tal como os recursos humanos e orçamentais variam entre os países, também varia a gestão da notificação das SUSAR às autoridades competentes e a sua disseminação pelos EM, e a prática do envio de notificações eletrónicas para a *EudraVigilance*. Diferenças ao nível da interação entre as Comissões de ética e as Autoridades competentes, e ao nível do processo, composição, treino, honorários e contexto cultural ético, resultaram em marcadas discrepâncias entre os países (ao nível dos requerimentos para o protocolo e informação sobre os participantes, custos e aceitabilidade para um único protocolo num estudo multinacional).<sup>[19]</sup>

Em segundo lugar, devido às singularidades estruturais da Comissão Europeia, competiu ao *Directorate Enterprise and Industry* implementar a legislação dos ensaios clínicos e portanto, a Diretiva 2001/20/CE, mais centrada no medicamento, falhou em assegurar convictamente a proteção dos participantes, o que fez com que vários países alargassem o alcance da diretiva, no que toca à proteção dos participantes.

Como a revisão das legislações nacionais ocorreu sem coordenação da UE, o processo resultou em sistemas divergentes.

Em terceiro, na tentativa de assegurar os mesmos padrões de qualidade, foram introduzidos requisitos similares a todos os tipos de ensaios clínicos, não diferenciando, por exemplo, os ensaios clínicos comerciais dos não-comerciais.

Logicamente, isto criou maiores obstáculos para a investigação académica.

Verificou-se que, enquanto o aumento da responsabilidade e funções do promotor não foi problemático para as grandes empresas farmacêuticas, foi-o para as pequenas e médias empresas farmacêuticas, incluindo pequenas empresas de biotecnologia. Também os estudos multinacionais não-comerciais tornaram-se mais difíceis de organizar eficientemente porque o promotor alicerçado numa instituição académica de um EM, não apresenta cobertura institucional suficiente para comportar a responsabilidade legal pelas atividades clínicas efetuadas numa instituição académica de um outro EM. As próprias instituições académicas anteciparam este possível impacto negativo da Diretiva (fraca harmonização e aumento burocrático).<sup>[19]</sup>

Por último, revelou-se que, ao contrário do pretendido, vários aspetos da Diretiva 2001/20/CE conduziram a um aumento nas tarefas administrativas para todos os



intervenientes, o que levou ao aumento dos recursos necessários, paralelamente ao aumento dos custos, atrasos na preparação dos ensaios e a um maior perigo de gerar menor proteção dos participantes (na medida em que as Comissões de ética sofreram um aumento nas tarefas administrativas, especialmente na área dos relatórios de segurança).<sup>[19]</sup>

A análise do ICREL traduziu-se numa grande contribuição para o debate acerca da necessidade de uma possível revisão da legislação e enquadramento europeu atual da investigação clínica.

Desta avaliação, surgiram várias recomendações, entre as quais as mais importantes são:

- Uma abordagem regulatória baseada no risco, resultaria numa importante redução da carga de trabalho e custos, particularmente para as instituições académicas.
- Uma única submissão para autorização dos ensaios clínicos, no caso dos estudos multinacionais, iria evitar a duplicação de esforços e poupar tempo, custos e recursos humanos.
- Uma harmonização dos requerimentos dos Comitês de ética iria facilitar e reduzir os encargos administrativos para a submissão do ensaio clínico.
- Deveria ser considerado um seguro a nível europeu que cubra cada ensaio clínico, e ser concedido um adequado financiamento às instituições que executem ensaios clínicos para garantir a capacidade e especialização de todas as atividades relacionadas com o estudo.

A desarmonização na implementação nacional da Diretiva dos ensaios clínicos, a diferença nas definições e a variação no suporte e iniciativas providas pelos governos, gerou um aumento da preocupação sobre a competitividade da UE ao nível da investigação clínica e a sua atratividade para realização de ensaios clínicos, num contexto de globalização destas atividades e na sua emergente deslocalização para a Europa de Leste e continente asiático.

Considerando que os objetivos da Diretiva dos Ensaio Clínicos foram insuficientemente atingidos, conforme acima exposto, a Comissão dá início em 2009, a uma avaliação da aplicação e funcionamento da Diretiva.

Atendendo à conjuntura global dos ensaios clínicos, cuja redução global no contexto europeu se evidencia a partir de 2007, esta avaliação iria apontar para várias opções de melhoria do funcionamento da Diretiva 2001/2/CE visando o posterior desenvolvimento de propostas legislativas.

Em 2009/2010 decorre a 1ª consulta pública de Avaliação do impacto da Diretiva dos ensaios clínicos pela CE, através do concept paper Assessment of the functioning of the “Clinical Trials Directive.”<sup>[21]</sup>

A Comissão Europeia agendou nas suas iniciativas estratégicas de 2011, a adoção em 2012 de proposta legislativa para Revisão da Diretiva dos ensaios clínicos, tendo lançado em fevereiro de 2011 um novo “concept paper on the revision of the 'Clinical Trials Directive' 2001/20/CE”, que apresentou um estudo preliminar sobre as opções que se configuraram como mais adequadas para ultrapassar os principais problemas da Diretiva dos ensaios clínicos.<sup>[22]</sup>

## Procedimento Voluntário de Harmonização de Avaliação de Ensaio Clínicos entre Estados Membros (VHP)

Na tentativa de melhorar a harmonização da avaliação dos ensaios clínicos nos Estados-Membros, a Comissão Europeia publicou em março de 2010, a Comunicação 2010/C82/01. Este documento dá orientação detalhada sobre o pedido às autoridades competentes para a autorização de um ensaio clínico de um medicamento de uso humano, a notificação de alterações substanciais e a declaração de conclusão do ensaio (Guideline CT-1).

No entanto, este esforço não conduziu à esperada harmonização nem redução da carga de trabalho global da indústria para obter ensaios clínicos aprovados. Os Chefes das Agências de Medicamentos (HMA) através do CTFG - Grupo Facilitador de Ensaio Clínicos Europeu, que coordenou a implementação da diretiva relativa aos ensaios clínicos nos Estados Membros, reuniu-se para discutir e resolver os desafios à volta da gestão de ensaios clínicos em cada país. Como um passo específico, o CTFG introduziu o VHP, Procedimento Voluntário de Harmonização de Avaliação de Ensaio Clínicos entre Estados Membros), em março de 2009.

O Procedimento Voluntário de Harmonização de Avaliação de Ensaio Clínicos entre Estados Membros (EMs) - (VHP, de *Voluntary Harmonization Procedure*) visa promover a agilização de ensaios clínicos multinacionais e otimizar a harmonização de critérios e resultados de avaliação destes estudos no espaço comunitário, no contexto regulamentar de autorização descentralizada vigente (Diretiva 2001/20/CE, transposta em Portugal pela Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, alterada pela Lei n.º 73/2015 de 27 de julho).

O procedimento, voluntário por parte dos promotores e dos EM envolvidos, consiste numa avaliação de ensaios clínicos multinacionais, coordenada entre Estados-membros participantes, prévia ao pedido de Autorização de Ensaio Clínico ou de Alteração Substancial que, de acordo com a legislação vigente, tem lugar a nível nacional. Para o efeito, o procedimento requer a pressubmissão, ao CTFG, da informação essencial para esta avaliação, integrada num pacote de informação pré-definido. Após validada esta submissão, segue-se uma avaliação independente por parte de cada EM's envolvido, cujas decisões e respetivos fundamentos são partilhados e discutidos por todos, dentro de uma calendarização de ações muitíssimo exigente.

O resultado deste procedimento é a emissão de um relatório ao requerente, que identifica os EM's que consideram o ensaio como passível de autorização no seu país, e os vincula a decisão consistente com o mesmo, na sequência da submissão formal, posterior, a cada Estado Membro. Para o requerente, este Procedimento apresenta a vantagem de permitir que a gestão da avaliação de pedido, a dirigir a múltiplas autoridades competentes, se efetue uma única vez, integrando o conjunto das respetivas eventuais objeções ou pedido de informação adicional. Em termos de prazo, a sua incidência é deslocada/antecipada para o tempo do procedimento.

Os objetivos comuns desta avaliação VHP são a segurança dos participantes, o enfoque na avaliação de questões de segurança e na qualidade do medicamento experimental e a otimização da eficácia processual.<sup>[23,24]</sup>

Para este feito foi publicada pelo CTFG uma norma orientadora relativa a este procedimento, que contém informação dos prazos das diferentes etapas do processo, bem como os requisitos necessários.<sup>[25]</sup> Esta norma tem vindo a ser atualizada desde 2009 consoante o próprio procedimento VHP tem evoluído e cada vez mais próximo do procedimento previsto após a implementação do Regulamento de Ensaio Clínico.

## Regulamento de Ensaio Clínicos: Regulamento nº 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014

Em 2009, a Comissão Europeia iniciou uma "Avaliação do funcionamento dos Ensaio Clínicos da Diretiva 2001/20 /CE", com a publicação de um documento de consulta pública.

Segundo a Comissão Europeia, o número de pedidos de ensaios clínicos na Europa caiu 25% entre 2007 e 2011, após a introdução da diretiva, sobretudo devido a excesso de burocracia que terá também provocado o aumento: dos custos dos ensaios pela necessidade “do dobro de recursos humanos (107%) para o tratamento do processo de autorização”, isto é, custos sobretudo administrativos, mas também com seguros, os quais que terão sofrido um aumento de 800% e do “período médio decorrido até ao lançamento de um ensaio clínico” em “90%, atingindo 152 dias.” Ora se, a Diretiva 2001/20/CE tinha sobretudo desenvolvido os requisitos éticos prévios à realização de um ensaio clínico, parecem agora ser principalmente estes, os perspetivados entraves à concretização de um mercado único. <sup>[28]</sup>

Num dos recitais iniciais do regulamento (considerando (4)), é mencionado que a diretiva não levou a uma abordagem harmonizada para a obtenção de aprovação para um ensaio clínico na Europa. Como consequência desta avaliação, a Diretiva 2001/20/CE, será revogada pela implementação do novo Regulamento de Ensaio Clínicos nº 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014. <sup>[26,27]</sup>

A perspetiva é a de que a transposição das disposições da diretiva para legislações nacionais dos EM produziu resultados divergentes, que determinaram o não cumprimento de alguns dos seus objetivos comprometendo a visada harmonização, em particular no que toca a realização dos ensaios multicêntricos e, consequentemente, prejudicando a competitividade e atratividade da investigação clínica na UE. <sup>[26]</sup>

Em 2012, a 17 de julho, a Comissão Europeia apresenta uma “Proposta de Regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE”, a qual consideramos vir na esteira dos seus anteriores pronunciamentos sobre a matéria e em rigorosa coerência com os mesmos, evidenciando simultaneamente uma radicalização das orientações que vinham sendo traçadas. <sup>[28]</sup>

Com efeito, desde logo, a opção da Comissão Europeia pela forma jurídica de Regulamento, em detrimento da de Diretiva, corresponde já ao reforço quer da harmonização dos critérios, quer da centralização dos procedimentos. Paralelamente, a Comissão explicita os principais objetivos a alcançar através deste Regulamento como sendo a facilitação da realização de ensaios clínicos no espaço europeu e, assim também, a dinamização de um mercado interno de medicamentos.

Estes desideratos já vinham estando presentes nas Diretivas citadas, em particular na de 2001, mas não inequivocamente estabelecidos como metas a atingir através do Regulamento em elaboração que tem, assumidamente, “como objetivo a realização de um mercado interno no que diz respeito aos ensaios clínicos e aos medicamentos para uso humano, tomando como base um nível elevado de proteção da saúde. Ao mesmo tempo, o presente regulamento define normas elevadas de qualidade e de segurança dos medicamentos para responder às preocupações comuns de segurança relativas a esses produtos. Ambos os objetivos são visados em simultâneo. Ambos estão ligados de forma indissociável e nenhum deles é secundário em relação ao outro.” (Proposta de Regulamento, Considerando 64) De uma forma sistematizada podemos dizer que estes objetivos foram efetivamente procurados pela Comissão Europeia quer num plano formal, a nível jurídico, ao propor um “regulamento” para ser implementado da mesma forma em todos os Estados-Membros, não se sujeitando a requisitos ou particularidades nacionais adicionais introduzidas no processo de transposição, e garantindo uma aplicação uniforme quer num plano material, ao nível dos conteúdos ou orientações, ao estabelecer um conjunto de condições atraentes à realização de ensaios clínicos no espaço da União Europeia de forma a contribuir para aumentar o número atual de ensaios clínicos em curso. <sup>[28]</sup>

Especificando estes dois planos de intervenção, acrescentaríamos que, no plano formal, a Comissão Europeia investe na harmonização da legislação em todos os Estados-Membros e na simplificação das disposições legislativas que se aplicam aos ensaios clínicos. No plano material o investimento centra-se na facilitação dos processos administrativos e na descentralização de competências de natureza ética em oposição à centralização do processo de decisão para realização dos ensaios clínicos e até de

redução quer de intervenientes no processo de apreciação, quer de variáveis a considerar.

Assim, no que se refere à harmonização, e entre as propostas de maior impacto, destaca-se a autorização única para a realização de um ensaio clínico em vários Estados-Membros, com um único promotor responsável, devendo os dados produzidos serem aceites em toda a União Europeia. Aliás, também ao nível dos medicamentos utilizados nos ensaios clínicos e dos produtos farmacêuticos colocados no mercado, incluindo a autorização de introdução no mercado, devem estar sujeitos a um mesmo e único processo nos diversos Estados- Membros.

A desejada simplificação dever-se-á efetivar através do proposto novo procedimento de autorização: portal único gratuito para os promotores, denotando claramente o intuito de atrair a realização de ensaios clínicos no espaço europeu; sistema de avaliação flexível e rápido, com uma avaliação controlada pelos Estados-Membros (a “exclusão qualificada” por parte dos Estado-Membros dar-se-ia apenas em “certos casos bem definidos”); prazos claros e um princípio de aprovação tácita; um procedimento rápido para alargar um ensaio clínico a Estados-Membros adicionais; sendo que a alteração de um ensaio já aprovado só carece de autorização se tiver repercussões significativas.

Já no que classificamos no plano material, a facilitação evidencia-se, por exemplo, através da racionalização, simplificação e modernização das regras de comunicação de informações de segurança, nomeadamente através da exclusão da notificação de acontecimentos adversos ao promotor por parte do investigador, se tal estiver previsto no protocolo e a facilitação dos relatórios anuais, podendo-se dispensar alguns.

Entretanto, para além dos aspetos mais relevantes agora meramente apontados os quais, indo mais longe do que o proposto em qualquer das Diretivas anteriores, se mantêm numa linha de coerência com os anteriores pronunciamentos, importa sublinhar muito particularmente o descentramento de competências europeias para competências nacionais e/ou locais que agora se propõe com a curiosidade de não só se apresentar “contra corrente” como de incidir também apenas sobre aspetos de natureza ética. Referimo-nos especificamente: à responsabilidade por danos sofridos que se propõe passe a ser da competência nacional e independente do promotor do ensaio; ao seguro/indemnização obrigatório que, quando não houver risco adicional à prática clínica ou este seja negligenciável, dispensará à previsão de uma compensação específica, sendo que, se houver um risco adicional, será o Estado-Membro a dever

dispor de um mecanismo nacional de indemnização; a que acrescentaríamos ainda como incumbência nacional o processo de obtenção do consentimento esclarecido e como responsabilidade local a adequação do centro de ensaio clínico.

O regulamento foi aprovado a 16 de abril de 2014 e entrou em vigor em 16 de junho 2014, mas não se aplicará até que esteja desenvolvida a base de dados e o Portal EU previstos no regulamento e apenas após a auditoria aos mesmos que demonstre a sua funcionalidade completa e sejam atendidas as respetivas especificações funcionais.

Como o novo diploma é um regulamento, não é necessária a transposição para o direito nacional e é diretamente aplicável nos Estados-Membros da UE.

Há um período de transição de um ano após a implementação do regulamento em que os ensaios clínicos ainda podem ser submetidos e autorizados de acordo com a Diretiva 2001/20/CE. Ensaio que tenham sido autorizados ao abrigo da diretiva podem continuar a seguir as disposições legais da diretiva até 3 anos após a implementação do regulamento. <sup>[27]</sup>

As principais características que vêm com o novo regulamento são as seguintes <sup>[27]</sup>:

- Procedimentos simplificados: submissões de ensaios clínicos serão apresentadas através de um único ponto de entrada, o portal da UE, independentemente de ser um ensaio multinacional ou nacional.
- Apenas um único conjunto de documentos deve ser submetido pelo portal EU (como consta do anexo I do regulamento).
- A documentação consiste em duas partes - uma parte geral (parte I) e uma parte nacional (parte II). Parte I da submissão é avaliada por um processo harmonizado com prazos rigorosos (incluindo para a comissão de ética). A parte II é avaliada separadamente por cada Estado-Membro em causa.
- Aplica-se a aprovação tácita caso nenhuma objeção à avaliação seja express pela autoridade dentro dos prazos previstos.
- Maior transparência sobre dados de ensaios clínicos, desde o recrutamento aos resultados dos ensaios clínicos.
- A possibilidade de a Comissão efetuar controlos nos Estados-Membros e noutros países para se certificar de que as regras estão a ser devidamente supervisionadas e de que o seu cumprimento é garantido.
- Os ensaios clínicos que são referidas numa submissão de ensaio clínico na UE, mas são realizados fora da UE têm de cumprir os requisitos regulamentares da EU.



## 4.2 Legislação Nacional – Portugal

### Decreto-Lei 97/94 de 9 de abril

Em Portugal foi só em finais da década de 80 que surgiu o “Centro de Estudos de Bioética” que daria origem, em 1990, ao “Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida”, vocacionado para a reflexão teórica e para a definição das grandes diretrizes no campo da bioética.

Em 1994 foi publicado o Decreto-Lei 97/94 de 9 de abril, que estabeleceu “as normas a que devem obedecer os ensaios clínicos a realizar em seres humanos” que obrigava, entre outros requisitos, ao parecer favorável de uma comissão de ética. Mas este diploma só se tornou executável com a publicação do Decreto-Lei 97/95 de 10 de maio, que definiu a composição e funcionamento das “Comissões de Ética para a Saúde” (CES). Uma por cada instituição, as CES possuíam um vasto conjunto de competências entre as quais a de se pronunciar sobre os pedidos de autorização para a realização de ensaios clínicos e a de fiscalizar a sua execução.<sup>[11]</sup>

A era dos ensaios clínicos estava assim em marcha e em franco crescimento, com toda a competitividade e as exigências de calendário que são conhecidas, e às quais o modelo das CES dificilmente podia dar a resposta adequada. A questão não era apenas o não cumprimento dos prazos ou o risco de uma grande variedade de pareceres. Era também a constatação de que, sem estar em causa a competência profissional de cada um dos seus membros, as CES só em casos raros incluíam técnicos com formação em ensaios clínicos e bioética, preparados para analisar os complexos protocolos de investigação clínica sobre os quais se iriam pronunciar.<sup>[11]</sup>

Face a esta situação, gerou-se uma forte pressão no sentido de uma mudança que viria a surgir com a Diretiva 2001/20/CE. Além de procurar obter uma harmonização das várias legislações europeias e uma maior rapidez na apreciação dos projetos de ensaios clínicos, esta diretiva emitia também um claro sinal no sentido do parecer único que apontava para a criação, em cada país europeu, de uma só comissão de ética com competência para avaliar os ensaios clínicos com medicamentos para uso humano.

A legislação nacional, em investigação clínica, tem por base as Diretivas da Comissão Europeia, nomeadamente a Dir.2001/20/CE que regula os Ensaio Clínicos com medicamentos Uso Humano e a Dir. 2005/28/CE que define “Boas Práticas Clínicas” em investigação clínica.

## Lei 46/2004, de 19 de agosto

A Diretiva entrou em vigor em 1 de maio de 2004, mas verificou-se atraso na completa transposição das suas disposições num grande número de EM. Em Portugal foi transposta pela Lei 46/2004, de 19 de agosto, mas o sistema de autorização previsto na diretiva - que determina que a realização de ensaios clínicos careça de Autorização de Autoridade competente e de Parecer favorável prévio por parte de Comissão de Ética - só ficou regulamentado, com a completa operacionalização da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) em meados de 2005.

A Lei nº 46/2004 de 19 de agosto regulava a realização de ensaios clínicos em Portugal, transpondo para a ordem jurídica nacional a Diretiva n.º 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano, e estabelecia o regime jurídico da realização de ensaios clínicos em seres humanos com a utilização de medicamentos de uso humano.

Este diploma, reconhecia na realização dos Ensaio Clínico o respeito pelo princípio da dignidade da pessoa humana e dos seus direitos fundamentais, estabelecendo que os direitos dos participantes prevalecem sobre os interesses da ciência e da sociedade.

Previa ainda a aplicação dos princípios de boas práticas à realização de todos os EC, incluindo os estudos de biodisponibilidade e de bioequivalência.

Em Portugal, a realização de um ensaio clínico está dependente da aprovação/parecer prévio de três entidades independentes: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), a Comissão de Ética para a Investigação Científica (CEIC), e a Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd).<sup>[2]</sup>

- O INFARMED tem por função concluir que os potenciais benefícios individuais para o participante no ensaio e para outros participantes, atuais ou futuros, superam os eventuais riscos e inconvenientes previsíveis.
- A CEIC é o organismo independente constituído por profissionais de saúde e outros, incumbido de assegurar a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos ensaios clínicos e de garantir a mesma junto do público e emitir também o seu parecer favorável.

- A CNPD é a entidade que garante o direito à privacidade e à proteção dos dados pessoais dos participantes, de acordo com os respetivos regimes jurídicos.

Com esta legislação INFARMED passou a deter a competência para autorizar os ensaios clínicos, em vez de ser apenas notificado. Por outro lado, foi através desta legislação e por força da existência da mesma que foi criada a CEIC.

Para além da autorização de EC, a lei atribui ainda ao INFARMED, I.P. competências no domínio de:

- Fiscalização e inspeção da realização de ensaios clínicos e do fabrico e importação dos medicamentos experimentais (BPC e BPF);
- Partilha de dados sobre ensaios clínicos à escala europeia, pela criação e manutenção de bases de dados Nacional e EU - EudraCT;
- Vigilância da segurança da utilização experimental de medicamentos, de forma a permitir a revisão da relação de B/R em que se baseou a autorização dos ensaios clínicos em curso e, caso necessário, a suspensão ou revogação da autorização concedida para a sua realização. <sup>[2]</sup>

## Lei da Investigação Clínica (LIC) – Lei 21/2014 de de 16 de abril

Atualmente encontra-se em vigor, em Portugal, a Lei nº 21/2014 que veio regular a investigação clínica, abrangendo não só os ensaios clínicos com medicamentos de uso humano, mas também os dispositivos médicos e estudo clínico de produtos cosméticos e de higiene corporal. No âmbito da nova lei, surgem outras novidades como a constituição de uma Rede Nacional das Comissões de Ética para a Saúde; o Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC) e a redução dos prazos de avaliação/aprovação dos estudos clínicos.

A Lei da Investigação Clínica tinha como objetivos estratégicos a promoção da Investigação Clínica em Portugal, o aumento da competitividade e o aumento da transparência dos ensaios clínicos através do RNEC. As medidas previstas na LIC que tinham os objetivos acima mencionados, foram o desenvolvimento de um novo quadro de referência para a Investigação Clínica, o desenvolvimento de uma Rede Nacional de Comissões de Ética (RNCEs), a criação de um Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC), a diminuição de prazos de avaliação e decisão por parte das autoridades competentes/ comissão de ética e a agilização do processo de aprovação dos estudos clínicos.

Seria expectável expandir e agilizar a avaliação e supervisão da Investigação Clínica através da racionalização dos processos de aprovação dos estudos clínicos, salvaguardando o regime constante das diretivas da EU, clarificando e reforçando o papel das Comissões de Ética, criando a rede de Comissões de Ética (RNCEs) e reforçando o papel da CEIC. <sup>[32]</sup>

De acordo com a LIC, pretende-se que o Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC) seja um repositório de Informação de investigação com informação de protocolos, instrumentos de recolha de dados e bases de dados anonimizadas. Por outro lado, o RNEC seria também uma Plataforma de submissão eletrónica de processos para avaliação, iria dar visibilidade aos agentes e recursos envolvidos para colaboração nacional e internacional na maximização de ganhos e responsabilidade social da Investigação clínica. <sup>[32]</sup>

Esta legislação veio revogar a Lei 46/2004 de 19 de agosto (que transpôs a Diretiva 2001/20/CE) e parcialmente o Decreto-Lei 145/2009 de 17 de junho (que transpôs a Diretiva 2007/47, investigação clínica com Dispositivos Médicos).

O âmbito da Lei da Investigação Clínica passou a ser abrangente e heterogéneo pretendendo o alinhamento regulamentar de áreas já exaustivamente regulamentadas aos níveis nacional, comunitário e internacional, nomeadamente as áreas do medicamento e dos dispositivos médicos. Passou por outro lado a regulamentar “de novo” outros estudos clínicos, com intervenção (p.e. técnicas cirúrgicas) e sem intervenção/observacionais (com medicamentos, DM, suplementos alimentares, etc).<sup>[32]</sup> Para efeitos da Lei da Investigação Clínica, o termo "estudos clínicos" engloba os "estudos clínicos sem intervenção" (=estudos observacionais) e os "estudos clínicos com intervenção", estes últimos incluem (de forma expressa) os "ensaios clínicos" (ensaios clínicos com medicamentos), os “estudos clínicos com intervenção de Dispositivos Médicos” e os “estudos clínicos de P. Cosméticos e de Higiene Corporal”.

No que se refere à regulamentação da Lei Investigação Clínica, verificou-se a publicação de alguns diplomas. O n.º 5 do artigo n.º 35 da Lei n.º 21/2014 previa a publicação de legislação com a composição, o financiamento e as regras de funcionamento, bem como a articulação entre a CEIC e as CES, o que se efetivou pela publicação da Portaria n.º 135-A/2014, de 01 de julho. O Despacho n.º 8609-A/2014, de 02 de julho determinou a nomeação dos membros da nova CEIC.

Foram ainda publicadas três portarias, a Portaria n.º 63/2015, de 05 de março relativa às taxas que são devidas pelos atos prestados no âmbito da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, a Portaria n.º 64/2015, de 5 de março relativa ao funcionamento das RNCES e a Portaria n.º 65/2015, de 5 de março que estabelece as normas a que deve obedecer o funcionamento do Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC).

Conclui-se portanto que as principais alterações introduzidas pela Lei da Investigação Clínica relativamente à anterior legislação de implementação da Diretiva 2001/20/CE (Lei 46/20014 de 19 de agosto) em Portugal, são 1) a generalização a todas as áreas da Investigação Clínica das disposições previstas na Diretiva de Ensaio Clínicos; 2) a agilização da avaliação dos ensaios clínicos (nos prazos de avaliação mais reduzidos: 30 dias úteis para CEIC, CNPD e INFARMED e 15 dias úteis para Centros de estudos clínicos); 3) a revisão do sistema de avaliação ética (Criação da RNCES e reforço das competências da CEIC e integração das CES); 4) a criação do Registo – RNEC que tem como objetivos a submissão, o registo e a divulgação de estudos clínicos.<sup>[32]</sup>

## Primeira Alteração à LIC – Lei n.º 73/2015, de 27 de julho

Primeira alteração à Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, que aprova a lei da investigação clínica, no sentido de fixar as condições em que os monitores, auditores e inspetores podem aceder ao registo dos participantes em estudos clínicos

A realização de um Ensaio Clínico engloba múltiplas facetas, nomeadamente a implementação de mecanismos de garantia e controlo de qualidade que visam assegurar os direitos e bem-estar dos participantes, o cumprimento do protocolo do estudo e a consequente geração de conclusões sólidas e robustas. Estes mecanismos incluem a realização de auditorias pelo promotor aos centros de investigação, assim como inspeções pelas autoridades, assegurando-se desta forma a verificação independente e sistemática das atividades e documentos relativos ao ensaio e o cumprimento das exigências regulamentares aplicáveis.<sup>[30]</sup>

A necessidade de auditorias para a condução de Ensaio Clínicos está bem patente nas também ICH-GCP (Boas Práticas Clínicas). A legislação europeia sobre Ensaio Clínicos o reflete, aplicando as disposições das Boas Práticas Clínicas a todos os Estados-Membros (Diretiva 2001/20/CE e o novo Regulamento 536/2014 que a revogará).<sup>[30]</sup>

A realização de uma auditoria no âmbito das Boas Práticas Clínicas pressupõe o acesso direto aos dados do processo clínico do doente e aos documentos fonte. Este acesso tem de ser autorizado pelo participante do ensaio através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, ficando o auditor obrigado ao dever de confidencialidade relativos à identidade e dados da privacidade dos participantes.

Após a implementação da LIC, a Comissão Nacional de Proteção de Dados emitiu sucessivos pareceres no sentido de impedir o acesso dos auditores aos dados do processo clínico dos participantes. Esta posição era sustentada na interpretação *ad litteram* da Lei da Investigação Clínica (Lei n.º 21/2014) que, apesar de presumidamente transpor a Diretiva 2001/20/CE e as disposições das Boas Práticas Clínicas, é omissa quanto à figura da auditoria. Este entendimento colocava em causa a realização de Ensaio Clínicos em Portugal. Sendo vedado o exercício de auditoria previsto nas Boas Práticas Clínicas (que em si pressupõe o acesso aos dados), impossibilita-se a realização de novos Ensaio Clínicos, obrigados necessariamente ao cumprimento de tais normas.<sup>[30]</sup>

A presente alteração à Lei da Investigação Clínica, surge portanto na sequência desta interpretação da LIC por parte da CNPD e no sentido de clarificar o papel do auditor e das auditorias de âmbito BPC.

## **Decreto – Lei 102/2007 de 2 de abril**

Na elaboração deste Decreto-lei, que transpõe a Diretiva nº2005/28/CE das Boas Práticas Clínicas, foram considerados os vários textos no domínio das BPC, desde o Código de Nuremberga, a Declaração de Helsínquia, a Convenção dos Direitos do Homem e da Biomedicina do Conselho da Europa, normas internacionais para a investigação biomédica em seres humanos e as normas ICH-GCP. <sup>[31]</sup>

O Decreto-Lei n.º 102/2007, de 2 de abril complementa a Lei n.º 21/2014, no que se refere aos ensaios clínicos com medicamentos, nas áreas de reforço de requisitos de Boas Práticas Clínicas e aplicáveis às várias etapas dos ensaios clínicos; nas responsabilidades do Promotor e Investigador; no registo e tratamento da informação e de dados pessoais; nos requisitos para pedidos de autorização de fabrico e de importação de medicamento experimental; nas regras aplicáveis à documentação do Ensaio clínico; métodos de arquivo; na qualificação dos inspetores e nos procedimentos de inspeção. <sup>[31]</sup>



## 5. Conclusão

A investigação clínica é uma atividade fundamental para o desenvolvimento do conhecimento e inovação na saúde, contribuindo, de forma estratégica, para a melhoria da saúde das populações, ao gerar cuidados de saúde mais eficazes e eficientes.

O ensaio clínico é considerado um instrumento científico destinado a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos, farmacodinâmicos, a identificar os efeitos indesejáveis, a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia. Ensaio clínico cuidadosamente desenhado, conduzido e controlado são a forma mais segura para desenvolver novos medicamentos. O cumprimento das boas práticas clínicas assegura que os direitos, a saúde e o bem-estar dos participantes estão protegidos e que os direitos dos participantes prevalecem sobre os interesses da ciência e da sociedade.

Os requisitos regulamentares e éticos que regem os ensaios clínicos são muito exigentes e, são complementados por diretrizes e de Boas Práticas (incluindo BPF e BPC), sendo este controlo regulamentar resultado do desenvolvimento ao longo dos séculos, estimulado pela crescente preocupação ética.

Verificou-se nos últimos anos, uma redução do número de ensaios clínicos de medicamentos realizados na Europa, apesar de se tratar de uma atividade fundamental para permitir o rápido acesso a medicamentos inovadores. Simultaneamente, assistiu-se à deslocalização das atividades de investigação clínica para países de mercados emergentes como a China, a Índia e a Rússia, onde os requisitos regulamentares não são tão exigentes.

O enquadramento regulamentar dos ensaios clínicos na União Europeia (UE) não é certamente alheio a este movimento de globalização. Fortes críticas têm sido feitas pelos diversos intervenientes ao regime jurídico aplicável aos ensaios clínicos que resulta da diretiva n.º 2001/20/CE de 4 de abril, e ao défice de harmonização entre as legislações dos diversos Estados-membros nesta matéria.

É com o objetivo de fazer face ao claro declínio das atividades de investigação clínica na Europa que foi aprovado, no dia 16 de abril de 2014, o novo regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a ensaios clínicos de medicamentos para uso humano. Sendo este novo regime aprovado por regulamento, significa que foi dado um passo no sentido da uniformização das legislações nacionais, pois o regulamento é

diretamente aplicável em todos os Estados Membros, afastando inclusivamente a aplicação da legislação nacional que lhe seja contrária.

Em paralelo, no dia 16 de abril, foi publicada em Diário da República a lei n.º 21/2014, que é a nova lei da investigação clínica. Este diploma tem um âmbito mais alargado do que o regulamento acima mencionado, já que tem por objeto outros estudos clínicos, para além dos ensaios com medicamentos para uso humano. No entanto, há uma clara sobreposição entre os dois diplomas no que diz respeito à matéria dos ensaios clínicos, que terá de ser harmonizada para implementação do Regulamento de Ensaio Clínicos em Portugal.

Os objetivos visados pela aprovação do novo regulamento são claros e ambiciosos: estimular o desenvolvimento das atividades de investigação clínica na Europa, através da implementação de medidas que contribuam para criar um ambiente mais favorável à realização de ensaios clínicos. No entanto, este objetivo não pode ser atingido a qualquer custo, mantendo-se as exigências de rigor na proteção dos participantes em ensaios clínicos e de fiabilidade e robustez dos resultados produzidos pelos ensaios, os quais são determinantes para a aprovação da introdução no mercado de um novo medicamento.

É, sem dúvida, dado um impulso importante na agilização dos processos de autorização de ensaios clínicos, sobretudo no que diz respeito aos ensaios que se realizam em mais do que um Estado-membro, em que é introduzido um mecanismo de coordenação entre os diversos Estados-membros no processo de autorização. É também de realçar a maior transparência que passa a ser conferida a todo o processo, quer na fase de autorização, quer mais tarde na divulgação dos resultados dos ensaios clínicos, através da publicação de uma base de dados de ensaios da UE acessível ao público através do portal da UE.

Não obstante as medidas implementadas, só o futuro dirá se serão eficazes para fazer face à situação desafiante que atualmente se verifica quanto ao desenvolvimento das atividades de I&D na Europa. É sabido que os mercados, ditos emergentes, que atualmente se mostram mais atrativos para o investimento em investigação clínica, não se pautam pelo respeito dos mais rigorosos padrões de ética biomédica internacionalmente aceites. Tendo a Europa como objetivo claro reconquistar uma vantagem competitiva perdida nesta área, também é consensual que o enfraquecimento da proteção dos participantes em ensaios clínicos não é tolerável à luz dos nossos valores civilizacionais.<sup>[35]</sup>

## 6. Bibliografia

- [1] – Site Apifarma:  
[https://www.apifarma.pt/salaimprensa/noticias/Documents/Conclusoes\\_Conf%20Investigacao%20Clinica\\_18%20Jun2013\\_v2.pdf](https://www.apifarma.pt/salaimprensa/noticias/Documents/Conclusoes_Conf%20Investigacao%20Clinica_18%20Jun2013_v2.pdf) - consultado em 01/09/2016
- [2] – Site Atlas saúde: <http://www.atlasdasaude.pt/publico/content/ensaios-clinicos> - consultado em 25/8/2016
- [3] – Site AMGEN [http://www.amgen.pt/science/clinical\\_trials.html](http://www.amgen.pt/science/clinical_trials.html) - consultado em 25/8/2016
- [4] - APIFARMA & PwC. (2013). *Ensaio clínicos em Portugal*, disponível em:  
[http://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica\\_em\\_Portugal\\_jun2013vf.pdf](http://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica_em_Portugal_jun2013vf.pdf)
- [5] - “A guide to clinical trials, part I: understanding clinical studies”; San Francisco AIDS Foundation; 2005
- [6] – Site: <http://www.centerwatch.com/clinical-trials/overview.aspx>
- [7] – “Reviewing Clinical Trials: A Guide for the Ethics Committee”; A Speers, Johan, Clinical Trials Centre, The University of Hong Kong, PR China; Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs, Inc, Washington, USA; March 2010
- [8] – ICH Topic E8 General Considerations for Clinical Trials; CPMP/ICH/291/95; EMA, março 1998
- [9] - CLINICAL RESEARCH NURSE ORIENTATION PACK;  
An introduction to the role of the research nurse and the regulations and guidelines governing clinical research in Ireland September 2013, disponível em:  
[http://www.molecularmedicineireland.ie/uploads/files/Reports/MMI20131116IRNN\\_orientation\\_pack\\_cover.pdf](http://www.molecularmedicineireland.ie/uploads/files/Reports/MMI20131116IRNN_orientation_pack_cover.pdf)
- [10] – Site da Roche <http://www.roche.pt/corporate/index.cfm/farmaceutica/ensaios-clinicos> - consultado em 25/8/2016
- [11]- Barros Veloso, A.; *História*; Lisboa; CEIC; 9-2-2009; disponível em:  
<http://www.ceic.pt/documents/20727/58009/Hist%C3%B3ria/960e81e5-5a88-42ba-acb1-4cd3896f2e20>
- [12] - “The revision of the Declaration of Helsinki: past, presente and future”; Robert V. Carlson, Kenneth M. Boyd, David J. Webb; British Journal Clinical Pharmacology 57:6, 2004
- [13]- “The Belmont report Ethical Principles and Guidelines for the protection of human Subjects of Research”; The National Commission for the protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research; 1979

- [14]- The Belmont Report (1979)
- [15] – TRAINING CLINICAL RESEARCH Study Nurse 2015  
[http://www.ccabraga.org/2ca-braga\\_training\\_clinical\\_research\\_study\\_nurse.pdf](http://www.ccabraga.org/2ca-braga_training_clinical_research_study_nurse.pdf)
- [16]- Vale, M. *Ética da Investigação*, Lisboa. CEIC; disponível em:  
<http://www.ceic.pt/documents/20727/57508/%C3%89tica+da+Investiga%C3%A7%C3%A3o/6b0bba31-029c-4d9a-b7ad-0e8a6dc2eebb>
- [17] - CIOMS. (2002). *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. Genebra: World Health Organization.
- [18] – Site HMA/CTFG: <http://www.hma.eu/ctfg.html>
- [19] – “Project Final Report ICREL”, junho 2009 <http://www.efgcp.eu/ICREL/>
- [20] – <http://www.centerwatch.com/news-online/2009/07/02/icrel-survey-findings-reveal-need-for-eu-ct-directive-changes/>
- [21].Assessment of the functioning of the 'Clinical Trials Directive' 2001/20/EC, Public Consultation Paper. [Online] October 09, 2009. [Cited: May 17, 2015.]  
[http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/docs/2009\\_10\\_09\\_public-consultation-paper.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/docs/2009_10_09_public-consultation-paper.pdf).
- [22] – REVISION OF THE CLINICAL TRIALS DIRECTIVE 2001/20/EC  
[http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/concept\\_paper\\_02-2011.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/concept_paper_02-2011.pdf)
- [23] –Voluntary Harmonization Process for Multinational Clinical Trials in the EU Right Direction, But is it Enough? By Surendra Gokhale, PhD and Marina Gasser-Stracca, PhD ; 2012 by the Regulatory Affairs Professionals
- [24] –Site Infarmed:  
[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/ENSAIOS\\_CLINICOS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS)
- [25] – Guideline VHP Promotores [Guidance document for sponsors for a Voluntary Harmonisation Procedure \(VHP\) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications](#).
- [26] - The Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use and Repealing Directive 2001/20/EC – an update By Gerry Kamstra, Partner By Gerry Kamstra, Partner, disponível em:  
<http://www.twobirds.com/~media/pdfs/news/articles/2014/update-on-revision-of-eu-regulation-of-clinical-trials-with-investigational-medicinal-products.pdf>
- [27]- EU-CTR or Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 . *On clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC*.

[28] – Patrão Neves, M. *Ensaaios Clínicos: o Regulamento europeu*; disponível em: [http://www.mpatraoneves.pt/media/pub/paper/Ensaaios\\_cl%C3%ADnicos\\_-\\_O\\_PE\\_2014\\_1.pdf](http://www.mpatraoneves.pt/media/pub/paper/Ensaaios_cl%C3%ADnicos_-_O_PE_2014_1.pdf)

[29] - Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001. *On the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.*

[30] – Site AMPIF: <http://www.ampif.pt/>

[31] – Decreto-Lei nº 102/2007, de 2 de abril

[32] – Lei da Investigação Clínica - Lei n.º 21/2014, de 16 de abril

[33] – Novo Regulamento Europeu dos Ensaaios Clínicos e Nova Lei da Investigação Clínica. Disponível em: [http://www.srslegal.pt/xms/files/NEWSLETTERS/Newsletter\\_LifeSciences\\_17-06-14.pdf](http://www.srslegal.pt/xms/files/NEWSLETTERS/Newsletter_LifeSciences_17-06-14.pdf)

[34] – Site European Commission: [http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/regulation/index\\_en.htm#ct1](http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/regulation/index_en.htm#ct1)

[35] – <https://www.publico.pt/sociedade/noticia/a-nova-regulamentacao-dos-ensaaios-clinicos-e-os-desafios-da-globalizacao1635278>