

Andreia Sofia Escada Fontes Medeiros

ENSAIOS CLÍNICOS EM PORTUGAL E NO CONTEXTO EUROPEU

Orientador: Dr. João Martins

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2013

ENSAIOS CLÍNICOS EM PORTUGAL E NO CONTEXTO EUROPEU

Monografia apresentada para obtenção de grau de Mestrado

Orientador: Dr. João Martins

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2013

Agradecimentos

Agradeço ao Dr. João Martins por me ter orientado na elaboração da monografia e pela disponibilidade prestada. À Dra. Helena Beaumont e à Dra. Ana Isabel Severiano pela colaboração na obtenção dos dados relativos aos ensaios clínicos em Portugal e na Europa.

A todos, família e amigos, que me apoiaram durante o meu percurso académico e na elaboração da dissertação de mestrado.

Resumo

A investigação clínica está na origem do desenvolvimento da ciência e do conhecimento na área da saúde, e pretende explorar se uma estratégia médica, terapêutica ou um dispositivo é seguro e eficaz em humanos.

O desenvolvimento de um ensaio clínico envolve a coordenação e cooperação entre várias entidades, principalmente a Autoridade competente, o *sponsor*, o investigador e o Comité de Ética. É fundamental compreender o papel e a responsabilidade de cada uma destas entidades e o modo como estas interagem entre si. Todo o processo desde o planeamento estratégico até ao desenvolvimento do ensaio clínico encontra-se legislado por regulamentação bem definida, e orientada sobretudo para a proteção dos direitos e bem-estar dos participantes e para a obtenção de dados clínicos com elevada qualidade científica. Este enquadramento regulamentar foi sendo desenvolvido ao longo do século XX, paralelamente à evolução do enquadramento ético.

Apesar da qualidade científica e ética proporcionada pelos países desenvolvidos, no século XXI começou a assistir-se a uma deslocalização dos ensaios clínicos para países em desenvolvimento, nomeadamente a Ásia, América do Sul e África. Tratam-se de regiões que envolvem populações vulneráveis e onde os princípios éticos não assumem a mesma importância. Como consequência verificou-se uma redução no número de ensaios realizados tanto a nível europeu inclusive em Portugal. Perante tal, tornou-se imperativo fazer esforços no sentido de aumentar a atratividade da Europa como região para a realização de ensaios clínicos. Estes esforços passam pela apuramento da legislação europeia, e simultaneamente nacional, de modo a agilizar e a simplificar todo o processo de um ensaio clínico e adequá-lo às necessidades atuais, sem reduzir a proteção dos participantes. O âmbito do presente trabalho é dar a conhecer e clarificar de modo abrangente a situação atual dos ensaios clínicos em Portugal e enquadrá-la no contexto europeu.

Palavras-chave: Ensaaios Clínicos, Regulamentação, Ética.

Abstract

The development of scientific and medical knowledge arose from clinical research, and its objective is to explore whether a medical strategy, treatment, or device is safe and effective for humans.

The development of a clinical trial involves a coordination and cooperation between different entities, mainly the competent authority, the sponsor, the investigator and the ethics committee. It is essential to understand the role and responsibility of these entities and how they interact with each other. The entire process from strategic planning to the development of the clinical trial is legislated by well-defined rules, and primarily focused towards protecting the rights and welfare of participants and to obtain clinical data with high scientific quality. This regulatory framework was developed throughout the twentieth century, alongside the evolution of ethical framework.

Despite the scientific and ethical quality provided by developed countries, in the twenty-first century we began to attend to a relocation of clinical trials to developing countries, particularly Asia, South America and Africa. These are regions that involve vulnerable populations and where ethical principles do not assume the same importance. As a result there is a reduction in the number of clinical trials performed in Europe, including Portugal. In this scope it has become imperative to make efforts to increase the attractiveness of Europe as a region for conducting clinical trials. These efforts involves both European and national legislation improvement, in order to streamline and simplify the entire process of a clinical trial and adapt it to the today's needs without reducing the protection of the participants. The aim of this thesis is to present and clarify the current status of clinical trials in Portugal and frame it in the European context.

Keywords: Clinical Trials, Regulamentation , Ethics.

Abreviaturas e Siglas

AIM Autorização de Introdução no Mercado

BPC Boas Práticas Clínicas

BPF Boas Práticas de Fabrico

CE Comité 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*

CRO *Clinical Research Organization*

CTFG Grupo de Facilitação de Ensaio Clínicos

DEEC Diretiva Europeia dos Ensaio Clínicos

EC Ensaio Clínico

ECRIN-TWG *European Clinical Research Infrastructures Network- Transnational Working Groups*

EM Estado-Membro

EMA *European Medicines Agency*

EMR Estado Membro de Referência

GCP *Good Clinical Practice*

HMA *Heads of Medicines Agencies*

ICH *International Conference of Harmonization*

ICREL *Impact in Clinical Research of European Legislation*

IMP Produto Medicinal Investigacional

INFARMED Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, IP

I&D Investigação e Desenvolvimento

OMS Organização Mundial de Saúde PAEC Pedido de Autorização para realização de um Ensaio Clínico

ONU Organização das Nações Unidas

PAAS Pedidos de Autorização de Alterações Substanciais

PHV Procedimento de Harmonização Voluntário

PPAS Pedidos de Parecer para Alterações Substanciais

PAEC Pedidos de Autorização de Ensaio Clínicos

PPREC Pedidos de Parecer para Realização de Ensaio Clínicos

SUSAR *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*

UE União Europeia

WMA *World Medical Association's*

ÍNDICE

Agradecimentos	2
Resumo	3
<i>Abstract</i>	4
Abreviaturas e Siglas	5
Índice	6
Índice de tabelas	7
Índice de figuras	7
1. Introdução	9
1.1 Ensaios Clínicos: Conceito	9
1.2 Principais intervenientes dos ensaios clínicos	9
1.3 Fases de ensaios clínicos	12
1.4 Etapas de um ensaio clínico	15
2. Enquadramento Ético da Investigação Clínica	19
3. Enquadramento Regulamentar Europeu	29
3.1 Diretiva europeia dos Ensaios Clínicos: Diretiva 2001/20/CE	30
3.2 Projeto <i>Impact in Clinical Research of European Legislation</i>	32
3.3 Proposta de regulamento de Ensaios Clínicos da Comissão Europeia.	37
3.4 Procedimento de Harmonização Voluntário	41
3.5 Diretiva 2005/28/CE de 8 de Abril 2005.....	43
3.6 <i>Guidelines</i> de Boa Prática Clínica: ICH-GCP	45
3.7 Estão os ensaios clínicos na Europa atrasados em relação aos EUA?.	49
4. Enquadramento Regulamentar em Portugal	50
4.1 Lei 46/2004, de 19 de Agosto	50
4.2 Portaria nº 57/2005 de 20 de Janeiro	53
4.3 Portaria nº 396/2005, de 7 de Abril	53
4.4. Decreto-Lei 102/2007, de 2 de Abril	54
5. Ensaios Clínicos em Portugal	55
5.1 INFARMED.....	55
5.2 CEIC	56
6. Ensaios Clínicos na Europa	60
7. Estratégias para melhorar a performance dos centros de investigação	61
8. Deslocalização dos Ensaios Clínicos para os países em desenvolvimento	64
9. Conclusão	66
10. Referências Bibliográficas	68
ANEXOS	69

Índice de Tabelas

Tabela 1: Resumo das diferenças propostas pelo novo regulamento em relação à Diretiva 2001/20/CE.

Tabela 2: Princípios fundamentais das Boas Práticas Clínicas.

Tabela 3: Tempo (em dias) necessário para emissão do parecer final dos Pedidos de Parecer para Realização de Ensaaios Clínicos (PPREC) e Pedidos de Parecer para Alterações Substanciais (PPAS)

Tabela 4: Causas mais comuns de atrasos nos estudos.

Índice Figuras

Figura 1: Interação entre os principais intervenientes de um ensaio clínico.

Figura 2: Classificação das diferentes fases dos ensaios clínicos.

Figura 3: Representação da triagem que ocorre ao nível dos compostos descobertos. De dez mil compostos descobertos, apenas um dá origem a um fármaco com Autorização de Introdução no Mercado.

Figura 4: Os principais objetivos das diferentes fases dos ensaios clínicos, e o número de pacientes normalmente envolvidos em cada uma delas.

Figura 5: Juramento de Hipócrates.

Figura 6: Hipócrates (480 A.C. – 370 A.C.)

Figura 7: Tribunal Internacional Militar, arguidos e advogados de defesa, a 10 de Dezembro de 1945.

Figura 8: Principais acusados no julgamento de Nuremberga por crimes de guerra.

Figura 9: Uma das vítimas das experiências médicas nazis é imersa numa banheira com água e gelo no campo de concentração de Dachau, Alemanha, em 1942.

Figura 10: Declaração Universal dos Direitos Humanos (1948).

Figura 11: Declaração de Helsínquia (1964).

Figura 12: Revelação da Experiência Tuskegee em 1972- Investigação clínica que estudou o efeito da Sífilis não tratada em seiscentos indivíduos afro-americanos pobres, em Tuskegee (EUA).

Figura 13: Relatório Belmont (1979).

Figura 14: Número de ensaios clínicos registados em ClinicalTrials.gov a 19/12/2012 a nível mundial.

Figura 15: Número de ensaios clínicos registados em ClinicalTrials.gov a 19/12/2012 em cada país da Europa.

Figura 16: Deslocalização dos ensaios clínicos de fase II e III (num total de 6492 centros de ensaio) do Norte da América e da Europa para o resto do Mundo, entre Setembro 2007 e Dezembro 2008.

Figura 17: Locais mais atrativos para a realização de ensaios clínicos fora dos Estados Unidos.

1. Introdução

1.1 Ensaaios Clínicos: Conceito

Um ensaio clínico compreende “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 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.”

(Lei 46/2004 de 19 de Agosto)

Os ensaios clínicos são investigações conduzidas em humanos para testar novos produtos ou procedimentos médicos. Têm como objetivo avaliar a eficácia e a segurança desses produtos ou procedimentos medicinais em humanos, para que estes possam ser usados na prática médica. O primeiro ensaio clínico (EC) documentado aparece no antigo testamento, e compara a utilização de água em vez de vinho na dieta. James Lind é considerado o pai da investigação clínica por ter sido o primeiro a introduzir grupos de controlo, documentando em 1747 que os citrinos podem prevenir o escorbuto. A partir do século dezanove verificou-se um aumento exponencial do número de ensaios clínicos, dando-se cada vez mais importância ao desenho do estudo. Os placebos foram usados pela primeira vez em 1863 e a randomização surgiu em 1923. Em 1948 foi conduzido o primeiro ensaio cego, o que permitiu obter resultados mais reais. Estas características (uso de grupos de controlo, randomização e *blinding*) tornaram-se essenciais para que os resultados de um estudo clínico intervencional sejam credíveis. Contudo, só em 1990 é que um ensaio clínico controlado, randomizado e cego, se tornou o desenho padrão de escolha para os estudos intervencionais. Os princípios básicos do desenho e análise de um ensaios clínico estão definidos atualmente na *guideline* E9-ICH- “*Statistical Principles for Clinical Trials*”.⁽¹⁾

1.2 Principais intervenientes dos ensaios clínicos

Podem-se definir quatro entidades principais envolvidas na área dos ensaios clínicos: A autoridade regulamentar, o *sponsor*, o investigador clínico e o comité de ética (CE). Os participantes não podem ser considerados entidades ativas na medida em que não participam no planeamento e monitorização do estudo. As entidades referidas cooperam em harmonia consoante um padrão estrito de

interação, cada uma com as suas responsabilidades, possibilitando a obtenção de dados com elevada qualidade científica e ética. Nas últimas décadas tem ocorrido um aumento do *outsourcing* relacionado com os ensaios clínicos, isto é, a contratação de empresas para prestarem serviços na área da investigação. O *sponsor* contrata organizações de investigação clínica denominadas *Clinical Research Organization* (CRO), empresas independentes que prestam serviços de investigação à indústria farmacêutica. Durante o estudo, a CRO pode ser responsabilizada pela gestão do projeto, monitorização do ensaio ou por trabalhos estatísticos, partilhando a responsabilidade do *sponsor*.⁽¹⁾

- Entidade Reguladora ou Autoridade Competente

Cada país apresenta um organismo responsável pela regulação do sector do medicamento, denominada autoridade competente. No âmbito dos ensaios clínicos, a autoridade competente é responsável por rever e aprovar os protocolos de ensaios clínicos e por assegurar que durante a sua condução são respeitadas as *guidelines* internacionais e a regulamentação nacional. A entidade reguladora a nível europeu é a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e em Portugal é o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED).⁽¹⁾

- Sponsor

O *sponsor* de um ensaio clínico corresponde a uma companhia, instituição ou organização individual que assume responsabilidade pelo início, organização e financiamento de um ensaio clínico- é a quem compete pedir autorização para a realização do ensaio clínico à(s) autoridade(s) competente(s), desenvolver o protocolo, financiar do estudo e assegurar a sua qualidade. Pode ser uma empresa farmacêutica ou uma organização sem fins lucrativos como um fundo de investigação, uma instituição onde se realiza o ensaio ou um investigador individual. O *sponsor* tem de garantir que o protocolo é seguido, que a informação recolhida é precisa, que os efeitos adversos são revistos e reportados e que o ensaio respeita toda a regulação associada à investigação clínica.⁽¹⁾

O *sponsor* ou o CRO pode ainda nomear um monitor, isto é um indivíduo que age em seu nome, e responsabilizá-lo pela monitorização do progresso nos centros de investigação envolvidos. O monitor ou o Clinical Research Associate (CRA) interage continuamente com o investigador e a sua equipa enquanto supervisiona o processo do consentimento informado, a taxa de recrutamento dos participantes, os testes realizados ao fármaco, a *compliance* com o protocolo e os prazos de pagamentos.⁽¹⁾

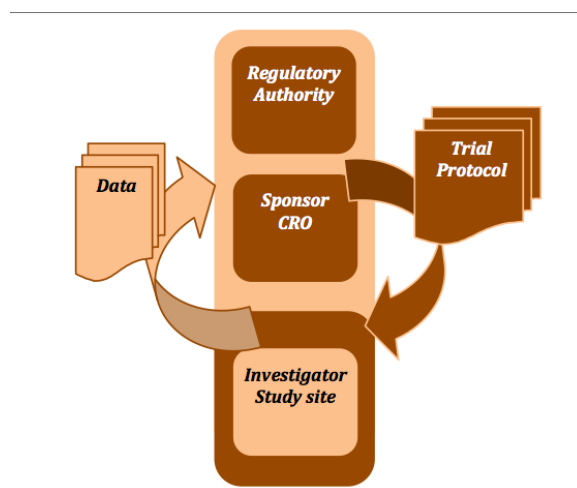


Figura 1: Interação entre os principais intervenientes dos ensaios clínicos. (Fonte: “Reviewing Clinical Trials: A Guide for the Ethics Committee”, A Speers, Johan, Clinical Trials Centre, The University of Hong Kong, PR China; Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs, Inc, Washington, USA; March 2010)

Nota: A autoridade reguladora interage com o *sponsor* e aprova o protocolo do ensaio clínico o qual é fornecido ao investigador. O investigador identifica, recruta e acompanha os participantes ao longo do estudo e é responsável por transmitir toda a informação ao *sponsor*.

- Investigador

O investigador é a pessoa responsável pela condução do ensaio clínico no centro de investigação. Se o estudo é conduzido por um equipa de investigação, o investigador principal é o líder responsável pela equipa. Algumas das competências do investigador são: proteger os direitos e bem-estar dos participantes, seguir as ICH-GCP (International Conference of Harmonization- Good Clinical Practice) e outras *guidelines*, seguir o protocolo, assegurar o correto procedimento de obtenção do consentimento informado e rever e reportar os efeitos adversos que surjam ao comité de ética e ao monitor.⁽¹⁾

- Comité de ética

A principal responsabilidade do CE é assegurar os direitos, segurança e bem-estar dos participantes, através da revisão e aprovação do protocolo, e assegurando que o investigador é adequado para conduzir o ensaio, que as instalações, os métodos e materiais usados na obtenção do consentimento informado são apropriadas.⁽¹⁾

O status legal, a composição, funções e requerimentos legais dos comités de ética diferem entre os países mas devem sempre permitir que este atue de acordo com as Boas Práticas Clínicas (BPC).⁽¹⁾

O CE deve representar o ponto de vista da sociedade, sendo constituído por membros da instituição, representantes do ponto de vista dos participantes, membros científicos e não científicos. A diversidade do conhecimento e experiência dos membros de um CE é importante para que a revisão do ensaio seja compreensiva.⁽¹⁾

1.3 Fases de um Ensaio Clínico

O processo de desenvolvimento de um fármaco prolonga-se durante anos, e pode ser dividido em quatro fases. Cada fase do processo de aprovação de um fármaco é tratada como um ensaio clínico individual. As fases diferenciam-se quer nos objetivos, quer no desenho do estudo. Se o medicamento experimental for bem sucedido na fase I, II e III, a sua introdução no mercado, para uso da população geral, é aprovada pela autoridade competente, dando-se início aos ensaios de fase IV.

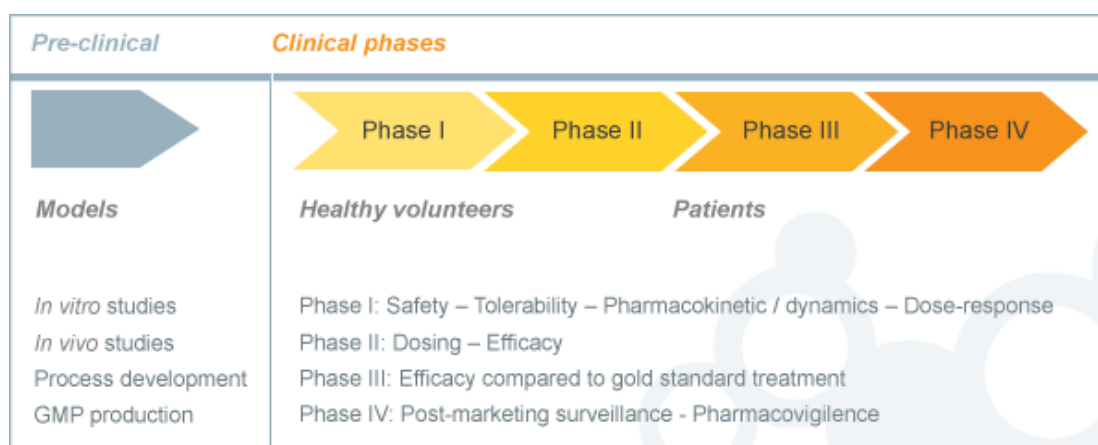


Figura 2: Classificação das diferentes fases dos ensaios clínicos. (Fonte: <http://www.geneuro.com/en/patients/english/clinical.php>)

A primeira fase inicia-se com a administração de um novo fármaco experimental em humanos e envolve um número pequeno de participantes (tipicamente 10 a 100). Os estudos nesta fase não têm objetivos terapêuticos e portanto são conduzidos em indivíduos saudáveis. Os ensaios podem ser controlados e abertos ou randomizados e cegos de modo a potenciar a validade das observações. O principal objetivo é avaliar a segurança do fármaco, o que é conseguido através da análise da tolerabilidade das doses que se esperam administrar em estudos posteriores e da determinação da natureza da toxicidade esperada (efeitos ou reações adversas), antes que um número superior de sujeitos seja colocado em risco. Este tipo de estudo também pretende caracterizar a

farmacocinética do medicamento experimental, isto é, a sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção (particularmente importante porque permite prever uma possível acumulação do fármaco ou dos seus metabolitos) e a farmacodinâmica. Também nesta fase se começa a tentar precisar a dose ótima do fármaco, que corresponde àquela que traz maiores benefícios com o mínimo de toxicidade (processo denominado por *dose-ranging*). Normalmente os sujeitos são colocados em contacto com o fármaco durante um curto período de tempo, pelo que os estudos de fase I têm uma curta duração. Cerca de 70% dos fármacos testados em fase I, passam para a fase II.^(2,3)

Uma vez verificado que o fármaco não acarreta problemas de segurança relevantes, é testado num grupo superior de indivíduos (tipicamente 50 a 500). Inicia-se assim um ensaio de fase II que pretende, em primeiro lugar, avaliar a eficácia do fármaco, isto é, explorar a sua eficácia terapêutica. Um dos objetivos é determinar a dose e dosagem adequadas para usar na fase III. Objetivos adicionais incluem avaliar os *endpoints* potenciais do estudo, regimes terapêuticos (incluindo medicação concomitante) e populações alvo para os estudos seguintes (indivíduos que apresentam a condição ligeira ou grave da doença).⁽⁴⁾ Neste tipo de estudo, os indivíduos selecionados apresentam a doença em estudo, já se conseguindo obter informação preliminar acerca da eficácia do composto. Por vezes estes estudos são divididos em duas fases, a fase II-a (estudo piloto) e a fase II-b (pequeno ensaio clínico controlado). Os ensaios de fase II são mais longos que os de fase I, durando desde vários meses a dois anos. Tratam-se geralmente de ensaios randomizados, em que um grupo de pacientes recebe o medicamento experimental enquanto o outro grupo recebe ou um placebo ou um medicamento já disponível no mercado. O mais frequente é serem ensaios duplamente cegos (nem o paciente nem o investigador sabe quem recebe o medicamento experimental). Nesta etapa, ocorre uma acentuada triagem dos compostos experimentais, sendo que apenas um terço dos compostos são bem sucedidos, prosseguindo assim para a fase III.⁽²⁾ Por vezes, na tentativa de acelerar o processo, realizam-se ensaios combinados, fase I com II e fase III com IV.⁽³⁾

Segue-se a fase III, a qual pretende confirmar o benefício terapêutico do fármaco, recorrendo para isso a um coorte superior de sujeitos, desde várias centenas a vários milhares. Estes estudos são desenhados de modo a confirmar que o fármaco é seguro e eficaz para uma determinada indicação terapêutica, servindo uma base adequada para a aprovação comercial.⁽⁴⁾ A fase III dura pelo menos dois anos, e regularmente, bastante mais. Os estudos mais comuns são prospetivos, duplamente cegos, randomizados, controlados, e comparam o

composto experimental com um placebo ou com uma terapêutica já disponível no mercado. A toxicidade continua a ser monitorizada, na medida em que alguns efeitos adversos surgem apenas quando o fármaco é usado em grupos maiores de pessoas ou durante longos períodos de tempo. Cerca de 70 a 90% dos fármacos de fase III, completam esta fase com sucesso.⁽²⁾ Concluindo, os ensaios de fase III fornecem à autoridade regulamentar um conhecimento mais profundo e concreto acerca da efetividade do fármaco experimental, dos seus benefícios e reações adversas. Uma vez terminado o ensaio de fase III, os seus resultados são submetidos à autoridade competente, no âmbito de um pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM).⁽³⁾

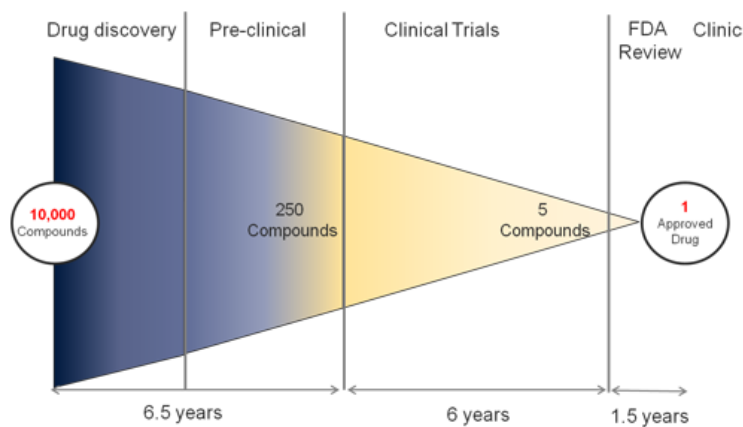


Figura 3: Representação da triagem que ocorre ao nível dos compostos descobertos. De dez mil compostos descobertos, apenas um dá origem a um fármaco com Autorização de Introdução no Mercado.

(Fonte: <http://www.nimh.nih.gov/about/director/2012/experimental-medicine.shtml>)

Após a entrada do medicamento no mercado, iniciam-se os ensaios de fase IV, frequentemente chamados ensaios de vigilância pós comercialização, cujo propósito é analisar o medicamento sob as condições do “mundo real”.⁽³⁾ Estes são estudos que não são necessários para a aprovação do medicamento mas são importantes para otimizar o seu uso. As empresas farmacêuticas pretendem avaliar se a sua eficácia é duradoura, o seu impacto na qualidade de vida dos doentes, se existem reações adversas que não surgiram nas fases anteriores e determinar o custo-efetividade do fármaco comparativamente a outras terapêuticas disponíveis. Também pode ser revelada informação adicional relativa a interações medicamentosas e ao uso em diferentes populações, como é o caso de indivíduos com condições coexistentes. Os ensaios de fase IV podem resultar na retirada do

medicamento do mercado ou na colocação de restrições ao seu uso, dependendo dos resultados obtidos.⁽²⁾

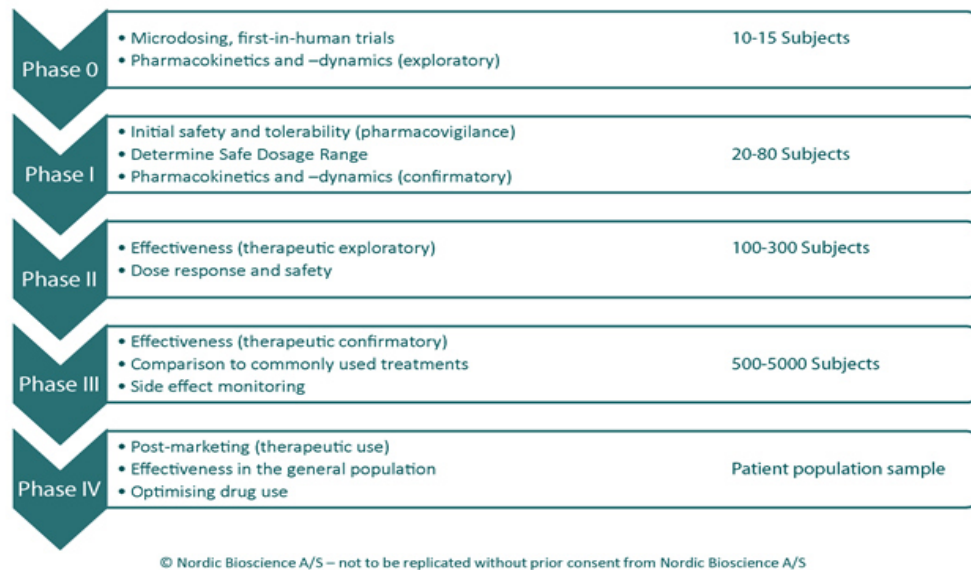


Figura 4: Os principais objetivos das diferentes fases dos ensaios clínicos, e o número de pacientes normalmente envolvidos em cada uma delas. (Fonte: http://www.nordicbioscience.com/clinical_development)

1.4 Etapas de um Ensaio Clínico

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

- Identificação do centro
- Exequibilidade
- Visita de pré-estudo
- Submissão do estudo às autoridades e ao CE
- Visita de início
- Condução do ensaio
- Visita de encerramento

a) Identificação do centro

Geralmente selecionam-se 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:⁽⁵⁾

- 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.

b) Exequibilidade

Nesta fase é feito o contacto inicial com os potenciais investigadores (ou, no caso de ser aplicável, com o coordenador do centro) e são fornecidas aos investigadores as informações iniciais relacionadas com a fase do estudo, a área terapêutica em estudo, as características do produto de 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. Após análise da documentação, é desenvolvido um questionário para avaliar a exequibilidade do ensaio nesse centro de investigação.⁽⁵⁾

c) Visita de pré-estudo

Durante a visita de pré-estudo discute-se a informação relativa ao produto de 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 desenvolvimento 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.⁽⁵⁾

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 do 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.⁽⁶⁾

O contrato financeiro inclui como cláusulas principais: as atividades (número de doentes, *timelines*, etc.), as obrigações (como a segurança, critérios de inclusão de doentes, o acesso aos dados e a supervisão do ensaio), os pagamentos feitos por visita ou exame clínico realizado, os relatórios e publicações posteriormente desenvolvidos, a informação que é classificada como confidencial, as condições de rescisão do contrato, o seguro e possíveis indemnizações associadas. O contrato é assinado e datado pelo promotor, investigador e pela Administração Hospitalar.⁽⁵⁾

d) Submissão do estudo às autoridades e ao CE

Após obter todos os documentos necessários relativamente ao estudo 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).⁽⁵⁾

Após a aprovação do INFARMED (a qual requer o parecer positivo da CEIC e o consentimento da CNPD) o contrato é assinado pela administração do(s) centro(s), permitindo dar início ao ensaio.⁽⁵⁾

e) Visita de início

Uma vez aprovado o ensaio, realiza-se a visita de início, cujo objectivo é treinar e capacitar 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.⁽⁵⁾

f) Condução do ensaio

A condução do ensaio engloba 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 resolução das consultas. ⁽⁵⁾

g) Visita de encerramento

É a visita final durante a qual o monitor recolhe todos os materiais usados e não usados do centro de ensaio. Nesta visita são discutidas as responsabilidades relativas ao local e ao tempo de armazenamento dos documentos associados ao estudo. ⁽⁷⁾

2. Enquadramento Ético da Investigação Clínica

A ética e os princípios éticos estendem-se a todos os aspetos das atividades do Homem e pode-se afirmar que hoje em dia se encontram bem estabelecidos. No entanto, nem sempre assim foi. O surgimento da ética associada à atividade médica remonta ao século V A.C. com o Código de Hipócrates (Hipócrates: 480 AC-370 AC). A filosofia Hipocrática defendia que a ação do médico deve ser realizada primeiramente em benefício do paciente. Hipócrates nomeou três valores que devem ser tidos em conta durante o exercício da profissão, sendo eles a filantropia (amor às pessoas, isto é gostar do paciente), a filosofia (amor ao conhecimento, isto é vontade de aumentar o conhecimento) e a filotécnia (amor à profissão, isto é, dedicar-se ao trabalho com amor).⁽⁸⁾

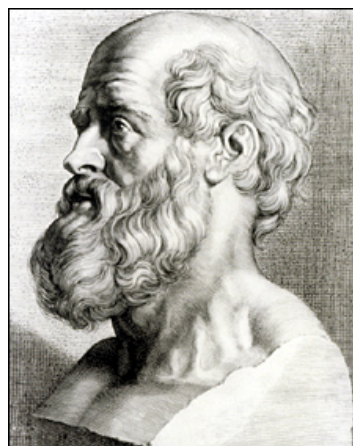
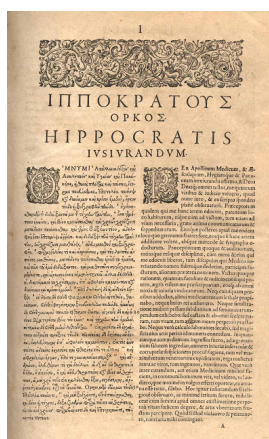


Figura 5 (à esquerda): Juramento de Hipócrates. (Fonte: <http://terapiafloralonline.blogspot.pt/2010/02/175-juramento-de-hipocrates-revelacoes.html>)

Figura 6 (à direita): Hipócrates (480 A.C – 370 A.C). (Fonte: <http://news.bbc.co.uk/2/hi/7654432.stm>)

Os valores éticos na investigação clínica centraram-se no Código de Hipócrates até aos séculos dezanove e vinte, durante os quais ocorreu uma revolução nos valores éticos, principalmente à custa de fenómenos terríveis. Os direitos aplicados à investigação biomédica que o Homem apresenta hoje em dia, estão contidos num conjunto de declarações solenemente proclamadas a partir do termo da II Guerra Mundial (encontrando-se também na regulamentação de maior parte dos países democráticos) com o Código de Nuremberga. Nos séculos dezanove e vinte foram conduzidas várias experiências em humanos, sem o seu consentimento e sem qualquer preocupação com o seu bem-estar.⁽⁹⁾ Um dos

exemplos mais conhecidos é o “Caso Neisser”. Em 1898, Neisser pretendia descobrir um modo de prevenir a sífilis, e para tal injetava soro de pacientes com sífilis em pacientes sem a doença, sem estes o saberem. Neste contexto, surgiu no ano 1900 a primeira diretiva formulada pelo governo da antiga Prússia, a qual integrou a “primeira noção” de consentimento informado. Segundo esta diretiva, o médico teria de fornecer uma explicação adequada da intervenção, incluindo as suas possíveis consequências negativas.⁽¹⁰⁾

No entanto, e apesar do aparecimento de alguns documentos de conduta ética no início do século vinte, estes não foram suficientes para impedir o desenvolvimento de experiências em humanos que, claramente, violavam os direitos humanos fundamentais. Durante a II Grande Guerra, na Alemanha nazi de forma disseminada, mas em particular, nos campos de concentração, foram realizadas experiências em humanos, que tiveram consequências graves e fatais para a vida e saúde dos prisioneiros, os quais se encontravam em condições de total vulnerabilidade e completamente destituídos da capacidade de consentimento.⁽⁹⁾

Fora estas experiências, o início do século vinte foi marcado pela realização de pequenas experiências ou introdução de novas técnicas, sem a preocupação de informar ou obter a autorização prévia do participante, o que revelava um evidente desrespeito pela dignidade e integridade dos sujeitos envolvidos. No rescaldo da Segunda Grande Guerra tudo isto mudou. Os principais criminosos de guerra alemães foram julgados pelo Tribunal Internacional Militar, situado em Nuremberga (Alemanha) (Ver figuras 7 e 8) . Após este principal julgamento, seguiram-se doze julgamentos adicionais de nazis representativos de vários sectores do Terceiro Reich. O primeiro destes julgamentos ficou conhecido por “Julgamento dos médicos” (*Doctor's Trials*), envolvendo vinte e três arguidos, vinte dos quais eram médicos acusados de homicídio e tortura durante a realização de experiências médicas nos prisioneiros dos campos de concentração (Na figura 9 está representada uma das experiências realizadas).



Figura 7: Tribunal Internacional Militar, arguidos e advogados de defesa, a 10 de Dezembro de 1945. (Fonte: http://nuremberg.law.harvard.edu/php/docs_swi.php?DI=1)



Figura 8: Principais acusados no julgamento de Nuremberga por crimes de guerra. (Fonte: <http://historyimages.blogspot.pt/2011/12/nuremberg-trials-removing-traces-of.html>)



Figura 9: Uma das vítimas das experiências médicas nazis é imersa numa banheira com água e gelo no campo de concentração de Dachau, Alemanha, em 1942. (Fonte: http://www.ushmm.org/wlc/en/media_ph.php?ModuleId=10005168&MediaId=1674)

Nota: Nesta experiência esperava-se que o indivíduo morresse por hipotermia com o objetivo de determinar a temperatura mínima tolerada pelo Homem. O propósito era definir a melhor maneira de proteger os soldados alemães do frio, durante a guerra. Argumentava-se que o “bem do Estado” precede ao bem individual.

Os juízes 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 de Nuremberga 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.⁽¹¹⁾

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.^(8, 11) 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 (princípios do 2 ao 8 e princípio 10) mas também proclama que os participantes se podem proteger a si próprios (princípios 1 e 9).^(11, 12)

Sensivelmente após cinquenta 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 requerimento essencial do consentimento informado e livre foi universalmente aceite e articulado no enquadramento regulamentar de vários países.⁽¹¹⁾

Em Dezembro de 1948, a Assembleia Geral da ONU (Organização das Nações Unidas) proclamou a Declaração Universal dos Direitos do Homem (a qual só foi ratificada em Portugal em 1978), que veio afirmar que “todos os seres humanos nascem livres e iguais em dignidade e direitos”. A Declaração reconheceu a dignidade fundamental do indivíduo e contribuiu como base para a regulamentação de toda a investigação biomédica. Evidentemente que desde a sua proclamação ocorreram inúmeras situações de desrespeito pelo Documento, mas a necessidade de impor universalmente os direitos do Homem manteve-se.⁽¹³⁾



Figura 10: Declaração Universal dos Direitos Humanos (1948). (Fonte: http://www.un-ngls.org/spip.php?page=article_s)

Assim, em 1964 a *World Medical Association's* (WMA) reuniu-se em Helsínquia, onde promulgou um conjunto de princípios éticos para servirem como guia de proteção dos direitos humanos na investigação clínica, conhecido por Declaração de Helsínquia. Nos seus quase cinquenta anos de existência, a

Declaração já foi revista cinco vezes (conduzindo quase sempre a alterações mínimas) e atingiu um estatuto de proeminência como guia ético na investigação clínica. A origem deste documento está relacionada com o Código de Nuremberga. Contudo, verifica-se que ocorre uma mudança de contexto, de uma orientação jurídico-legal sobre direitos humanos (ética teleológica) para um conjunto de recomendações (interpares) orientadoras da ética investigacional biomédica envolvendo seres humanos (ética deontológica). 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.⁽¹³⁾ 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).⁽¹⁴⁾

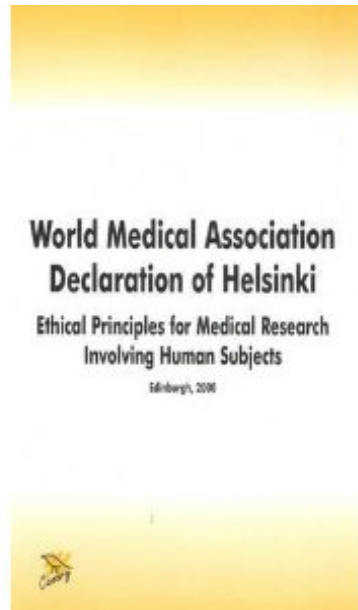


Figura 11: Declaração de Helsínquia (1964). (Fonte: <http://globalbioethics.blogspot.pt/2008/10/declaration-of-helsinki-was-revised.html>)

Este documento tornou-se uma orientação de referência internacional globalmente aceite como “padrão de ouro” na investigação com humanos.

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 concebido acesso ao tratamento (que no ano 1947 foi identificado como sendo a penicilina).⁽¹⁵⁾



Figura 12: Revelação da Experiência Turkegee em 1972- Investigação clínica que estudou o efeito da Sífilis não tratada em seiscentos indivíduos afro-americanos pobres, em Tuskegee (EUA). (Fonte: <http://www.dipity.com/awilding/Ethics-in-Medicine/>)

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.⁽¹⁶⁾ 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).^(16, 17)

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.^(16, 17)

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 taxação e a representação política. Definir estas questões é crucial na investigação clínica e influencia a seleção dos participantes de um ensaio. É preciso avaliar e determinar se certas classes (exemplificando, minorias étnicas ou pessoas confinadas a instituições como as instituições prisionais) são sistematicamente escolhidas simplesmente devido à sua vulnerabilidade (fácil disponibilidade, posição

comprometida, facilidade de manipulação) ou devido a razões diretamente relacionadas com o problema alvo do estudo.^(16, 17)

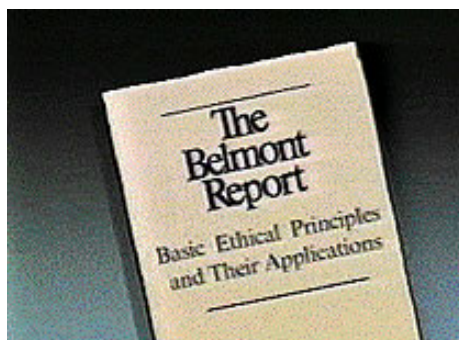


Figura 13: Relatório Belmont (1979).

(Fonte: http://www.klinikarastirmalar.org.tr/en/news_archive.php)

A aplicação destes princípios exige que sejam respeitados determinados requerimentos. 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 obtenção 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 compreensão do sujeito) e que o consentimento é voluntário (livre de qualquer influência ou forma de coerção). Para se respeitar o princípio da beneficência tem de haver uma relação benefício/risco favorável. O princípio da justiça levanta requerimentos morais para assegurar procedimentos justos na seleção dos participantes do estudo, tanto a nível individual como social. É necessário assegurar uma particular proteção 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.^(16, 17)

A convenção de Oviedo (Adotada pelo Comité de Ministros do Conselho da Europa e assinada em Oviedo em 1997), melhor designada por Convenção dos Direitos do Homem da Biomedicina, constitui o conjunto de regras nucleares da boa prática clínica na atualidade, tendo como princípios fundamentais subjacentes 1) o primado da dignidade do ser humano, 2) o interesse pelo desenvolvimento do conhecimento e da ciência e 3) os interesses globais e certos interesses específicos da sociedade.⁽¹⁸⁾

A investigação em humanos representa a aspiração ao conhecimento e ao avanço da sociedade, e é importante reconhecer que, havendo sempre riscos associados uma vez que se procura conhecer o desconhecido, a boa investigação pode beneficiar muito a sociedade. Os princípios éticos que envolvem a investigação clínica nem sempre foram consistentes, diferindo ainda muito a nível mundial. Nenhum documento consegue fornecer uma única resposta para as questões éticas associadas à investigação clínica, nem refletir a diversidade dos seus requerimentos legais. Neste sentido, ocorreram ao longo do tempo vários casos em que participantes de ensaios clínicos foram prejudicados desnecessariamente. Por outro lado, dezenas de milhares de ensaios clínicos foram bem sucedidos, contribuindo para o avanço da ciência e aparecimento de novas terapêuticas. 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. ⁽¹⁾

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. ⁽¹⁾

3. Enquadramento regulamentar europeu

A investigação clínica é uma atividade crítica para o desenvolvimento da ciência e do conhecimento sobre a saúde, permitindo o desenvolvimento e uso de estratégias preventivas, de diagnóstico e terapêuticas. É uma atividade central na “indústria da saúde”, possibilitando inovação e portanto, o seu crescimento económico. É ainda uma fonte de emprego e de receitas para os centros de ensaios. O enquadramento regulatório e legislativo da investigação clínica é uma das maiores determinantes para a atratividade de uma determinada região para a realização de ensaios clínicos.

Uma das consequências do julgamento de Nuremberga foi a necessidade de implementar a obtenção do consentimento informado dos seres humanos que participam nas investigações biomédicas. Este princípio foi alargado e refinado através da Declaração de Helsínquia e pelas suas várias revisões, e adotado como padrão para os ensaios clínicos com produtos medicinais levados a cabo por indústrias farmacêuticas para fins de registo e propostas pós-comercialização de fármacos. A Conferência Internacional de Harmonização com base num acordo entre as três áreas nas quais os ensaios clínicos são mais proeminentes, em 1996, definiu um padrão para todos os tipos de ensaios clínicos – ICH-GCP-E6 – mas que apenas foi adotado pelas indústrias para os ensaios clínicos comerciais, ou seja, destinados à obtenção de uma AIM. Deste modo, as autoridades competentes exigiam concordância com as ICH-GCP para os ensaios comerciais, mas não havia nenhum mecanismo que forçasse o mesmo para os ensaios não-comerciais. Significa isto que continuou a não existir um documento que forçasse a implementação dos princípios de Helsínquia e que assegurasse uma adequada proteção dos participantes, tanto nos ensaios clínicos com dispositivos médicos como nos não-comerciais.⁽¹⁹⁾

Consequentemente, durante os anos oitenta e noventa, alguns países europeus desenvolveram legislação nacional que preenchesse essa falha, tentando assegurar a proteção dos participantes em todas as categorias de investigação clínica. Huriet Law (França) foi pioneiro a assegurar a proteção dos participantes em qualquer investigação clínica intervencional (1988), ao solicitar um *sponsor* responsável pelo estudo, um seguro sobre a saúde dos participantes, uma aprovação pelo CE, a obtenção de um consentimento informado, uma notificação à autoridade competente e um mecanismo para gestão/controlo dos efeitos adversos. Contudo, o tipo de ensaios clínicos cobertos pela legislação e a dimensão da proteção conferida aos participantes, divergia bastante entre os vários países. As

práticas dos Estados-Membros (EM) diferiam significativamente em relação às modalidades de início e de condução de ensaios clínicos e ao grau, muito variável, de requisitos para a sua realização, de onde resultavam atrasos e complicações prejudiciais à sua condução efetiva no território comunitário.⁽¹⁹⁾

Enquanto uns desenvolviam legislação centrada no paciente (na sua segurança e proteção), outros países centravam-se no produto (na credibilidade dos dados para efeitos de obtenção da futura AIM). Isto criou grandes desafios para as indústrias farmacêuticas e instituições académicas envolvidas em estudos multinacionais dentro da União Europeia (UE), o que enfatizou a necessidade de harmonizar a legislação europeia relativa à investigação clínica, no sentido de sintonizar os sistemas regulatórios, de aumentar a segurança dos participantes, de otimizar o uso de informação segura e garantir a qualidade dos estudos e a credibilidade dos resultados. Afigurou-se, portanto, necessário simplificar esses ensaios, através do estabelecimento de procedimentos claros e transparentes e da criação de condições propícias à sua realização no território europeu.

Foi nesta sequência de eventos que foi desenvolvida a Diretiva 2001/20/CE, adotada a 4 de Abril de 2001, e implementada pelos Estados-Membros a 1 de Maio de 2004 (a implementação nos 27 Estados-Membros apenas ficou completa em 2006).

3.1 Diretiva Europeia dos Ensaios Clínicos: Diretiva 2001/20/CE

A Diretiva 2001/20/CE apresenta como principal objetivo assegurar a proteção dos Direitos Humanos, aplicando-se no âmbito dos ensaios clínicos (exclui os estudos sem intervenção), e paralelamente, harmonizar os procedimentos e os requisitos para a autorização dos ensaios clínicos, concebida pelas autoridades competentes e pelas comissões de ética.⁽²⁰⁾

Outros objetivos da Diretiva Europeia dos Ensaios Clínicos (DEEC) são: implementar as BPC em todos os tipos de ensaios clínicos; criar um sistema de recolha central da informação relacionada com as atividades dos ensaios clínicos e dos seus resultados de segurança, e um sistema para a partilha desta informação (a transparência da informação é conseguida através da criação de bases de dados a nível europeu); e fortalecer a comprovação de qualidade dos ensaios clínicos, assegurada pela realização de inspeções que validam a concordância com as BPC e Boas Práticas de Fabrico (BPF).⁽²⁰⁾

De modo a alcançar estes objetivos, a diretiva implementou inúmeras alterações. Esta nova legislação conduziu a um fortalecimento da responsabilidade

dos *sponsors* e dos próprios EM nos ensaios clínicos, a uma partilha de responsabilidade entre os CE e as autoridades competentes, reduzindo a responsabilidade dos investigadores e aumentando a proteção dos participantes. A avaliação passou a ser feita tanto pela autoridade competente como pela comissão de ética. Um único *sponsor* na UE, coberto por um seguro de possíveis “efeitos” do estudo sobre os participantes, passou a ter de submeter uma aplicação para autorização do ensaio clínico à(s) autoridade(s) competente(s) e, paralelamente, requerer um parecer ético único (conferido pelo CE) a cada EM (ao contrário do que sucedia anteriormente). A DEEC teve um grande impacto na estrutura, procedimentos e atividade da maioria das autoridades competentes, conduzindo à necessidade de recursos adicionais e à aplicação de uma taxa ao *sponsor* para a aplicação de ensaios clínicos e alterações substanciais. Relativamente aos CE, verificou-se que o impacto da DEEC nestes foi elevado, na medida em que passou a haver uma única opinião por EM. Foi criada e implementada uma base de dados europeia – *EudraCT*- e adicionada uma secção sobre os ensaios clínicos à base de dados *Eudra Vigilance*. A legislação teve ainda como preocupação assegurar a proteção dos dados pessoais.^(19, 20)

3.2 Projeto *Impact in Clinical Research of European Legislation*

A DEEC foi implementada em 2004, na perspectiva de simplificar e harmonizar o processo de aplicação de um ensaio clínico e todo o ambiente regulamentar associado, para os Estados-Membros. Contudo, a diretiva não alcançou o seu principal propósito, provocando um aumento dos custos e da burocracia associada.⁽²¹⁾

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 DEEC no número, dimensão e natureza dos ensaios clínicos, e na carga de trabalho, recursos necessários, custos e performance destes. Foram avaliadas diferenças de vários marcadores entre 2003 e 2007, no sentido de analisar as alterações nesses indicadores investigacionais após a implementação da DEEC.⁽²⁰⁾

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, *sponsors*, comités de ética e autoridades competentes (tanto nos estudos nacionais como nos multinacionais). Juntas, prevê-se que as alterações propostas, aumentem a competitividade da UE para a investigação académica e a sua atratividade como local para realização de ensaios clínicos comerciais.⁽²⁰⁾

As seguintes questões foram colocadas: Terá a DEEC potenciado a proteção e segurança dos participantes? Qual foi o impacto da DEEC na qualidade da ciência desenvolvida? Garantiu o progresso da ciência para os pacientes, a tempo útil? Pode a natureza dos ensaios conduzidos por investigadores ser preservada, quando a sua independência da indústria é ameaçada pelo aumento da responsabilidade na orientação desse tipo de atividades?⁽²⁰⁾

Através do projeto ICREL concluiu-se que a diretiva 2001/20/CE não conseguiu alcançar todos os seus objetivos, por quatro razões principais.⁽²⁰⁾

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.⁽²⁰⁾

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. Por exemplo, na Hungria a autoridade competente, e não o sponsor, interage com o comité de ética, enquanto que a submissão paralela pelo sponsor é uma regra na maioria dos países.^(19, 20) 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 electrónicas para a *EudraVigilance*. Diferenças ao nível da interação entre os Comités 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 pacientes, custos e aceitabilidade para um único protocolo num estudo multinacional).⁽²⁰⁾

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 DEEC, mais centrada no produto, 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.⁽²⁰⁾

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. Revelou-se que, enquanto o aumento da responsabilidade e funções do sponsor não foi um grande problema para as indústrias farmacêuticas grandes, foi-o para as pequenas e médias empresas farmacêuticas, incluindo pequenas empresas de biotecnologia. Também os estudos multinacionais não-comerciais se tornaram mais difíceis de organizar eficientemente porque o *sponsor* 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 DEEC (fraca harmonização e aumento burocrático).⁽²⁰⁾

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 *stakeholders*, 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 redução da proteção dos participantes (na medida em que os Comitês de ética sofreram um aumento nas tarefas administrativas, especialmente na área dos relatórios de segurança).⁽²⁰⁾

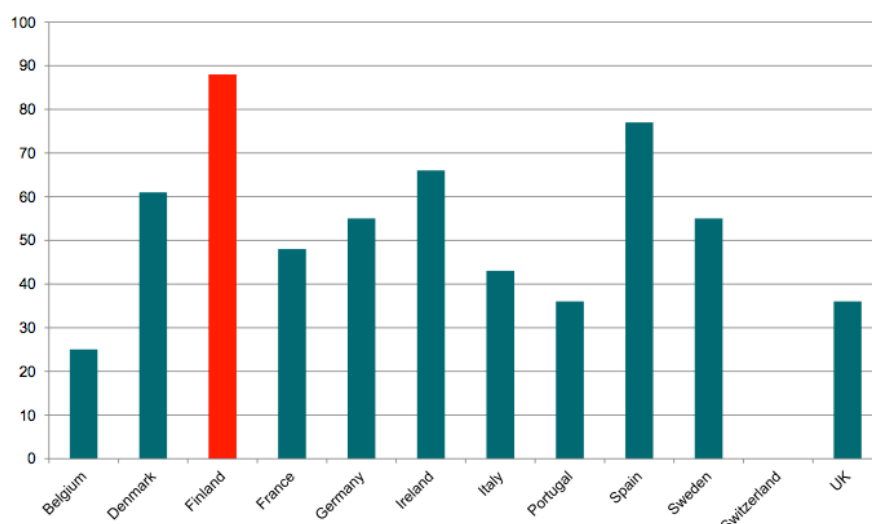


Gráfico 1: Duração média (em dias) para aprovação de um ensaio clínico pela autoridade competente, em vários países da UE. (Fonte: http://www.tekes.fi/fi/gateway/PTARGS_0_201_403_994_2095_43/http%3B/tekesali1%3B7087/publish/content/publish/programmes/pharma/documents/seminaariaineistot/paulevans11110.pdf)

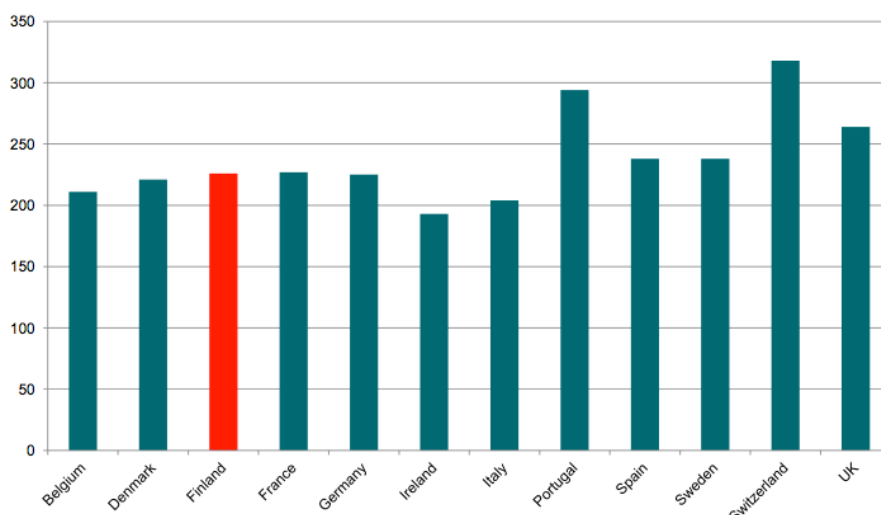


Gráfico 2: Duração média (em dias) desde a seleção do centro de estudo até ao início do estudo nesse centro, em vários países da UE. (Fonte: http://www.tekes.fi/fi/gateway/PTARGS_0_201_403_994_2095_43/http%3B/tekesali1%3B7087/publish edcontent/publish/programmes/pharma/documents/seminaariaineistot/paulevans11110.pdf)

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:⁽²⁰⁾

- 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 executam ensaios clínicos para garantir a capacidade e especialização de todas as atividades relacionadas com o estudo.

As conclusões e recomendações provenientes do ICREL não devem ser aplicadas ao longo do tempo para a monitorização da legislação europeia, mas sim reavaliadas periodicamente (de 2 em 2 anos), e atualizadas.

A desarmonia na implementação nacional da DEEC, 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.

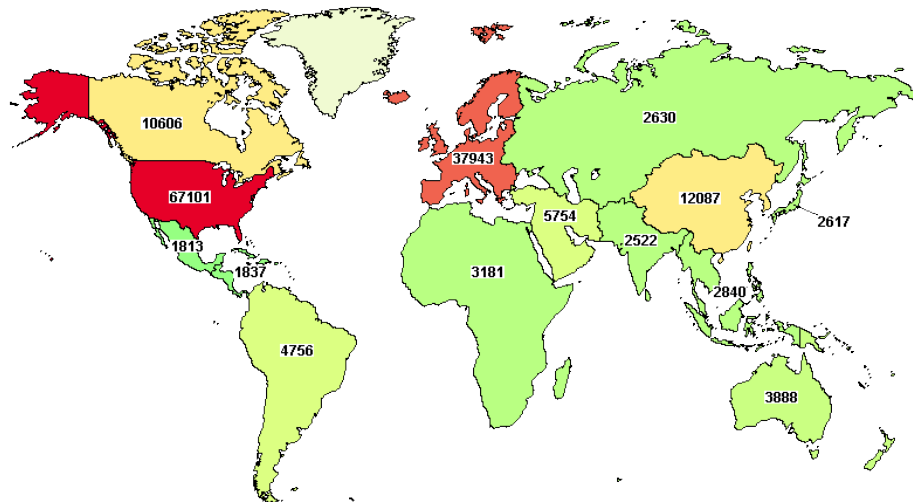


Figura 14: Número de ensaios clínicos registrados em ClinicalTrials.gov a 19/12/2012 a nível mundial. (Fonte: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/map>)

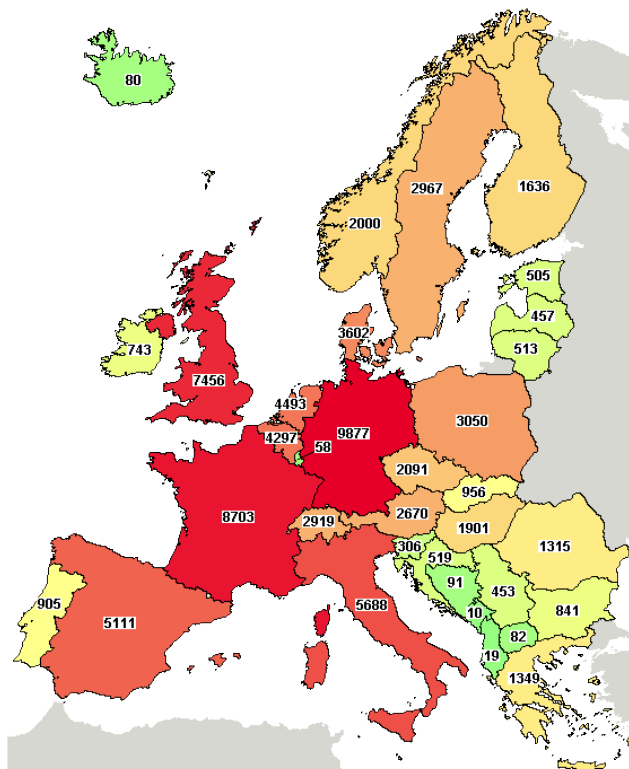


Figura 15: Número de ensaios clínicos registados em ClinicalTrials.gov a 19/12/2012 em cada país da Europa.
(Fonte: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/map?map=EU>)

3.3. Proposta de regulamento de Ensaios Clínicos da Comissão Europeia

No seguimento dos efeitos da diretiva 2001/20/CE implementada em 2004 e avaliados entre 2007 e 2009, foram apresentadas, em 2010, opções estratégicas de revisão legislativa, comunicada pela Comissão através de *Road Map Initiative for Clinical Research in Europe*. Em 2012 foi então proposto um novo regulamento de Ensaios clínicos (aplicado apenas à investigação clínica de medicamentos, excluindo os estudos que não apresentam intervenção), submetido pela Comissão Europeia ao Conselho e ao Parlamento. Este novo regulamento encontra-se em fase de discussão, pelo Grupo de Trabalho do Conselho e em paralelo, por todas as partes interessadas. ^(22, 23, 24)

O novo regulamento propõe um procedimento de autorização mais simplificado, através da agilização da avaliação do pedido por todos os EM envolvidos e uma resposta única por EM. Na Tabela 1 encontram-se resumidas as alterações propostas pelo novo regulamento, que virão substituir a DEEC.

De acordo com o novo regulamento, o PAEC será feito através de uma submissão única de um dossier harmonizado (Eudralex Vol. 10) num Portal único gratuito e gerido pela Comissão Europeia. Este procedimento deverá ser aplicado a todos os tipos de ensaios clínicos, sejam eles nacionais ou multinacionais. O dossier passará a ser constituído por duas partes distintas: a parte I destinada a ser avaliada em cooperação por todos os Estados Membros envolvidos, sendo selecionado um Estado Membro de Referência (EMR) responsável pela validação, enquanto a parte II conterá os aspetos éticos do EC a serem avaliados individualmente por cada EM. Na parte I serão descritos os benefícios terapêuticos e de saúde pública esperados, os riscos e inconvenientes para o sujeito do EC (incluindo as medidas de segurança), o fabrico e importação do medicamento experimental e medicamento(s) auxiliar(s), a rotulagem e a brochura do investigador. A parte II, correspondente à ética que envolve o EC, permitirá avaliar a conformidade com os requisitos relativos ao Consentimento Informado, às modalidades de retribuição ou compensação (dos investigadores e participantes) e de recrutamento dos sujeitos para o EC, à proteção de dados, à qualificação da equipa de investigação, à adequação dos centros de ensaio, compensação por danos e conformidade com as regras de tratamento das amostras biológicas recolhidas dos sujeitos participantes. ^(22, 23, 24)

Tabela 1: Resumo das diferenças propostas pelo novo regulamento, em relação à Diretiva 2001/20/CE. (22, 23, 24)

Habilita a Comissão a controlar a aplicação e supervisão das regras nos Estados Membros e em Países Terceiros.
O dossier apresentado divide-se em duas partes, a parte I destinada a ser avaliada em conjunto pelos EM, e a parte II a ser avaliada a nível nacional.
Não define o(s) organismo(s) responsáveis por aprovar um EC, e portanto compete aos EM definir a estrutura organizacional e as competências internas para avaliação do pedido de autorização do EC.
Os ensaios clínicos serão diferenciados com base no risco em: ensaios clínicos de intervenção mínima e de intervenção não mínima.
Os prazos para a autorização são reduzidos e adequados a cada tipo de Ensaio Clínico. Prevê <i>clock-stop</i> .
Permite a exclusão qualificada de um Estado Membro (<i>opt-out</i>)
Em caso de alargamento dos EM, não há necessidade de haver uma reavaliação do pedido. Os EM associados posteriormente à autorização inicial ficam excluídos da avaliação da parte I.
Prevê a oportunidade de haver autorização tácita.
A comunicação das SUSARs é feita pelo promotor à Agência Europeia do Medicamento (EMA) através da <i>EudraVigilance</i> , e a EMA transmite aos EM. É feito um relatório anual por medicamento experimental utilizado no ensaio clínico. Os EM cooperam na avaliação de SUSAR e Relatórios anuais.
Simplifica as regras de rotulagem: não exigência de rotulagem adicional para ensaios clínicos sem ocultação.
Permite co-promoção, desde que haja uma clara alocação de responsabilidades.
Permite a localização do promotor em países terceiros, desde que seja designada uma pessoa de contato na UE.
Adapta as regras do seguro: dever de estabelecimento de um mecanismo nacional por parte de cada EM.

Vantagens e desvantagens em relação à DEEC

Em primeiro lugar trata-se de um regulamento e portanto dispensa a necessidade de transposição para a regulamentação nacional. Ao não admitir diferentes interpretações, o novo regulamento conduzirá a uma harmonização efetiva da regulamentação (ao contrário do que aconteceu com a DEEC). Por outro

lado, pode trazer problemas a países que não disponham dos recursos necessários e suficientes, tendo em conta que os procedimentos de validação e autorização de EC podem demonstrar-se demasiado rígidos e os prazos demasiado curtos. ^(22, 23, 24)

Com o novo regulamento, define-se um dossier harmonizado e uma única porta de entrada em toda a Europa (o portal europeu), assim como um grupo coordenador europeu de avaliação, o que simplifica e uniformiza o processo de aprovação e realização de EC. Mesmo sendo um processo harmonizado, os EM têm liberdade para não aceitar subscrever as conclusões de avaliação de um pedido de autorização de um EC. ^(22, 23, 24)

Segundo o regulamento, cada EM terá de definir a sua estrutura organizacional e competências associadas para o processo de autorização. Esta medida pode ser vantajosa ao estimular o desenvolvimento da capacidade de cada país nesta área, incluindo na componente ética, mas por outro lado, pode gerar problemas e divergências a nível nacional, visto que cada país definirá, melhor ou pior, a sua estrutura organizacional. Em Portugal, serão mantidas as CEIC ou será criado uma comissão única no INFARMED que inclua as duas componentes? Como se mantém a independência? ^(22, 23, 24)

Como é o promotor que escolhe o EM responsável pela avaliação e coordenação do ensaio clínico, haverá tendência para os EM mais bem organizados, com mais recursos e com superior capacidade de resposta, serem “entupidos” com pedidos, em detrimento dos outros países. O EMR é escolhido pelo Promotor e não por articulação entre os EM, o que pode fazer com que sejam escolhidos sempre os mesmos EMR por apresentarem maior eficiência no processo. ^(22, 23, 24)

Com o novo regulamento, prevê-se uma diferenciação da avaliação centralizada científica (parte I) da avaliação descentralizada ética (parte II) o que pode criar problemas no processo de avaliação das questões éticas, na medida em que não se pode separar a ética dos aspetos científicos (“a má investigação clínica é sempre antiética”). ^(22, 23, 24)

Prevê-se que o regulamento irá incentivar a investigação clínica académica e até a comercial, porque exige a existência de um promotor, introduz o conceito de copromotor, de ensaio clínico de baixa intervenção- ensaios fase IV- e simplifica o conceito de estudo não intervencional. ^(22, 23, 24)

A notificação dos efeitos adversos dos fármacos é feita diretamente para uma base de dados centralizada, em vez de ser para as autoridades nacionais que depois reportariam centralmente. Consequentemente gera-se a necessidade de permanente procura e atualização das informações de segurança. ^(22, 23, 24)

O *sponsor* não é obrigado a compensar a iatrogenia da intervenção farmacológica quando “não existir risco adicional ou quando este for negligenciável”. Quando o ensaio conduz a um risco elevado, a compensação dos efeitos adversos passa a ser responsabilidade nacional. Este desvio da responsabilização do *sponsor* para o EM pode ser negativo (implica uma organização diferente por parte das autoridades nacionais, as quais têm de criar um sistema de seguros adequado) mas também pode ser vantajoso quando se trata de promotores académicos e institucionais (para os quais seria um instrumento de apoio).^(22, 23, 24)

Concluindo, este regulamento poderá favorecer a realização de ensaios clínicos na Europa ao simplificar e diminuir os processos burocráticos. No entanto implica uma profissionalização acelerada dos CE, das autoridades competentes e dos próprios investigadores para poderem dar resposta a todo o processo.

3.4 Procedimento de Harmonização Voluntário

O PHV (Procedimento de Harmonização Voluntário) consiste no procedimento voluntário (da parte dos EM e dos promotores) de avaliação coordenada entre os EM, dos ensaios clínicos multinacionais, prévia ao pedido de AIM ou de Alteração Substancial. O PHV começou a ser utilizado (fase piloto) em Fevereiro de 2009 e é coordenado pelo Grupo de Facilitação de Ensaio Clínicos (CTFG) do HMA (*Heads of Medicines Agencies*). O processo foi avaliado conjuntamente pelas Autoridades competentes envolvidas, demonstrando vantagens reconhecidas por todas as partes interessadas. Tem como objetivos:

- Otimizar a harmonização de critérios e resultados de avaliação de EC no espaço comunitário, no contexto regulamentar de autorização descentralizada vigente.
- Contribuir para a agilização dos EC multinacionais (em termos de competitividade), aumentando a eficácia processual.
- Tornar a decisão uma “competência” a nível nacional.

O PHV integra três fases. Primeiro, o requerente faz o pedido de PHV através de uma pré-submissão da informação essencial, a qual será validada pelos EM envolvidos.⁽²⁵⁾ Existem em média seis EM envolvidos em cada PHV.⁽²⁶⁾ Numa segunda fase, estes fazem a avaliação independente do pedido. Posteriormente é elaborado um relatório de avaliação com uma lista consolidada de questões, e é feita a avaliação conjunta das decisões. A decisão do PHV demora, em média, 52 dias.⁽²⁶⁾ Daqui resulta um relatório que é enviado ao requerente e que identifica os EM que consideram o ensaio passível de autorização no seu país. Na terceira e última fase, ocorre a submissão formal do dossier avaliado na fase de PHV em cada EM envolvido (submissão nacional) de acordo com os requisitos nacionais específicos de cada EM.⁽²⁵⁾

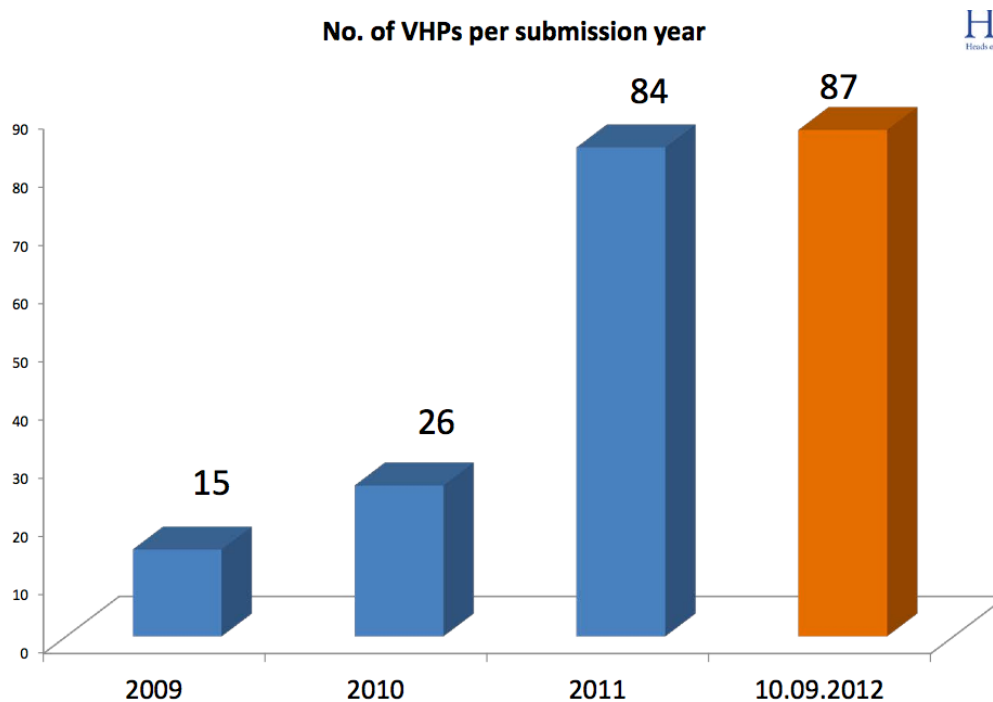


Gráfico 3: Número de submissões de PHV por ano. (Fonte: “Results of the Voluntary Harmonisation Procedure 2009-10.09.2012”; HMAs Clinical Trials Facilitation Group”, 2012)

Nota: Estão excluídos onze casos de PHV relacionados com a pandemia de influenza em 2009.

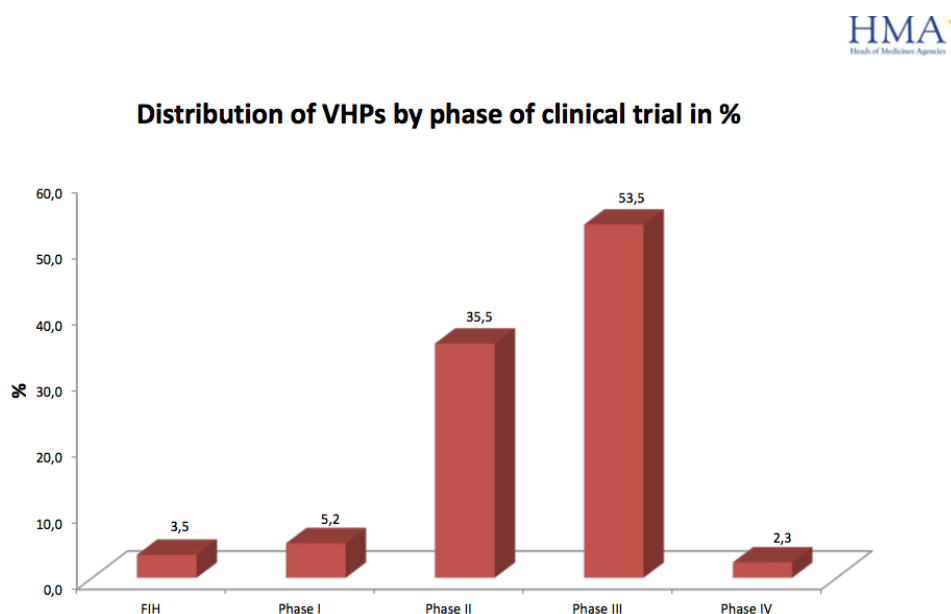


Gráfico 4: Distribuição dos PHV por fases de ensaios clínicos, em percentagem. (Fonte: “Results of the Voluntary Harmonisation Procedure 2009-10.09.2012”; HMAs Clinical Trials Facilitation Group”, 2012)

3.5 Diretiva 2005/28/CE de 8 Abril 2005

Diretiva das Boas Práticas Clínicas para o medicamento experimental

A Diretiva 2005/28/CE estabelece os princípios e diretrizes de boas práticas clínicas relacionadas com os medicamentos experimentais para uso humano, bem como os requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico ou de importação desses produtos.⁽²⁷⁾

As disposições estabelecidas pretendem reforçar os pontos legislados pela Diretiva 2001/20/CE, nomeadamente os princípios de BPC. Neste sentido, a Diretiva 2005/28/CE reforça a importância do bem estar e proteção dos participantes, o qual está acima de qualquer interesse da ciência e da sociedade. Como tal, o ensaio clínico tem de ser justificado cientificamente e eticamente em todos os seus aspetos, e cumprir o protocolo previamente aprovado de modo a garantir a sua qualidade a todos os níveis. O promotor pode delegar qualquer ou todas as suas funções num indivíduo, empresa, instituição ou numa organização, mas mantém-se a sua responsabilidade em garantir que a realização do ensaio e os seus resultados cumprem a DEEC e a Diretiva das BPC (capítulo 2).⁽²⁷⁾

Os requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico ou de importação dos medicamentos experimentais são também reforçados, nomeadamente a exigência de uma autorização de fabrico (referida no n.º1 do artigo 13.º da DEEC) para os medicamentos experimentais, mesmo que estes sejam destinados à exportação. Na Diretiva 2005/28/CE estão especificados os requerimentos que têm de ser verificados para obter essa autorização, e as obrigações a que o titular da autorização de fabrico fica sujeito. O processo de autorização não pode exceder os noventa dias (excluindo possíveis suspensões no prazo, destinadas à obtenção de informações solicitadas pela autoridade competente) (capítulo 3).⁽²⁷⁾

A Diretiva 2005/28/CE expõe os requisitos exigidos na documentação do ensaio clínico e nos métodos de arquivo. A documentação (que é referida na DEEC) deve estar em conformidade com as especificidades de cada fase do ensaio clínico, constituindo a base para a auditoria a efetuar pelo auditor independente do promotor e para a inspeção a efetuar pelas autoridades competentes. O promotor e o investigador devem conservar estes documentos durante, pelo menos, cinco anos após a conclusão do ensaio clínico. A documentação deve ser arquivada de modo a estar à disposição das autoridades competentes, mediante pedido, e de modo a permanecer completa e legível durante todo o período de conservação. (capítulo 4).

⁽²⁷⁾

A Diretiva 2005/28/CE enuncia que os inspetores nomeados pelos Estados Membros (n.º1 do artigo 15.º da Diretiva 2001/20/CE) têm de estar cientes que a informação a que têm acesso é confidencial. Adicionalmente têm de possuir conhecimento e experiência na área (comprovados pela apresentação de um diploma), sendo responsabilidade dos EM garantir que tal se verifica, isto é, que os inspetores apresentam formação adequada, conhecimento dos princípios e processos associados à investigação clínica e à legislação aplicável, e que estão familiarizados com os procedimentos e sistemas de registo dos dados clínicos. Os inspetores devem assinar uma declaração de eventuais ligações financeiras ou outras com as partes a inspecionar, a qual deverá ser tida em conta no momento da seleção do inspetor para uma determinada inspeção. (capítulo 5).⁽²⁷⁾

Por último, esta Diretiva, reforça os requisitos do procedimento de inspeção. As inspeções podem ser realizadas em qualquer momento do ciclo de vida do medicamento (desde antes do início do ensaio clínico, até pós-obtenção de AIM) e têm de estar em conformidade com os documentos de orientação desenvolvidos, de modo a apoiar o reconhecimento mútuo das conclusões das inspeções efetuadas na comunidade europeia. Através deste documento, é conferida aos EM a responsabilidade, conjunta com a Comissão Europeia e a EMA, do desenvolvimento do quadro jurídico no âmbito do qual são efetuadas as inspeções, da produção de orientações harmonizadas, e de estabelecer os procedimentos pertinentes para a verificação da observância das BPC (capítulo 6).⁽²⁷⁾

3.6 Guidelines de Boa Prática Clínica: ICH-GCP

A ICH tem como objetivo harmonizar os requisitos técnicos para o registo de medicamentos para uso humano. Resulta da congregação de três regiões - UE, Japão e EUA- e é constituído pelas Autoridades do Medicamento em associação com a Indústria Farmacêutica. A primeira conferência foi realizada em 1991, mas a sua formalização só ocorreu em 1996 sendo que o seu conteúdo é estruturado ao longo de uma série de eventos (médicos e ações legislativas). As Boas Práticas Clínicas da ICH (ICH E6) englobam os conteúdos implementados no enquadramento regulamentar da UE, através das Diretivas 2001/20/CE e 2005/28/CE (ambas transpostas para o ordenamento jurídico interno dos países). Estas diretivas, juntamente com outras *guidelines*, estão hoje reunidas no Eudralex, Volume 10, e completam o ambiente legislativo para a preparação, aprovação, performance e *reporting* dos ensaios clínicos.⁽²⁸⁾

“As Boas Práticas Clínicas (BPC) são um padrão internacional de qualidade ética e científica para o desenho, conduta, realização, monitorização, auditoria, recolha, análise e notificação de ensaios clínicos, que dá garantia de que os dados registados e os resultados notificados são rigorosos e credíveis e que os direitos, integridade e confidencialidade dos sujeitos de ensaio se encontram protegidos.”

(ICH E6, ponto 1.24)

Ou seja, a ICH E6 estabelece os princípios padrão para as BPC e é aplicada na UE, Japão e EUA, fornecendo um padrão unificado para estas regiões, o que facilita a aceitação mútua dos dados clínicos pelas autoridades regulamentares envolvidas.⁽²⁸⁾

A ICH-GCP partilha o mesmo objetivo de todas as normas orientadoras de boas práticas de investigação clínica, mais especificamente, assegurar a proteção dos participantes e promover a qualidade científica dos EC e dos seus resultados. Além disso, prevê a implementação de um abrangente sistema de controlo de qualidade e de garantia de qualidade da investigação clínica visando facilitar a aceitação mútua dos dados clínicos pelas autoridades regulamentares.⁽²⁸⁾

A ICH-GCP encontra-se estruturada em 8 capítulos, sendo estes:

- 1- Glossário
- 2- Princípios de BPC
- 3- Comissão de ética

- 4- Investigador
- 5- Promotor
- 6- Protocolo e emendas
- 7- Brochura do investigador
- 8- Documentos essenciais para a condução de um EC

Tabela 2: Princípios fundamentais das Boas Práticas Clínicas.⁽²⁸⁾

A realização de um ensaio clínico tem de estar em conformidade com a declaração de Helsínquia e consistente com as BPC e requisitos regulamentares aplicáveis
A relação benefício-risco para o participante tem de ser positiva/aceitável, previsível e avaliada, não só previamente ao estudo, mas também permanentemente durante a realização do mesmo
Acima de tudo está a segurança e bem-estar dos participantes os quais se sobrepõem aos interesses da ciência e da sociedade
A informação sobre o medicamento experimental tem de suportar adequadamente a proposta para a realização do ensaio clínico
A investigação tem de ser pertinente e cientificamente válida e descrita por um protocolo claro e detalhado.
O EC tem de cumprir o protocolo previamente avaliado e autorizado pela autoridade competente e pela comissão de ética independente
A prestação de cuidados médicos/decisões tem de ser feita por um médico qualificado
Cada indivíduo envolvido no ensaio clínico tem de ter formação e experiência necessárias para desenvolver as funções que lhe são propostas
O consentimento informado tem de ser obtido de forma livre e voluntária, previamente ao EC, de todos os participantes
Toda a informação relativa ao EC tem de ser registada, processada e arquivada de modo a permitir a sua rigorosa notificação, verificação e interpretação
Tem de se garantir a confidencialidade e privacidade dos participantes
O medicamento experimental tem de cumprir as BPF e tem de ser usado conforme o protocolo aprovado
Tem de ser definida uma política de qualidade, recorrendo à implementação de sistemas e procedimentos que assegurem a qualidade de todos os aspetos do EC

Verifica-se que os capítulos se podem agrupar em quatro níveis funcionais. O primeiro consiste nos conceitos relacionados com os ensaios clínicos (ponto 1) e o segundo consiste nos treze princípios fundamentais das BPC (ponto 2) (Ver tabela 2). O terceiro nível, engloba os pontos 3,4 e 5 os quais correspondem a orientações dirigidas às principais entidades envolvidas num EC, evidenciando as suas responsabilidades, deveres e funções no desenho, realização e controlo do EC. As competências de cada entidade podem ser lidas nos capítulos 3, 4 e 5 do ICH E6, pelo que não as irei descrever no presente trabalho. As principais entidades envolvidas são a comissão de ética, o investigador e o promotor.

O CE é um organismo independente constituído por profissionais de saúde e outros (não científicos) incumbido de assegurar a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos EC, através da avaliação e emissão de um parecer favorável sobre o protocolo do EC, a aptidão do investigador, adequação das instalações, e métodos e materiais para obtenção do consentimento informado dos participantes.

O investigador é a pessoa responsável pela condução do EC no centro de investigação. Caso assuma a responsabilidade pela gestão da equipa, é o investigador principal. Ele tem de possuir qualificação e experiência adequadas à responsabilidade e documentadas por *Curriculum Vitae*. Saliencia-se a responsabilidade do investigador de garantir a adesão ao protocolo assinado e de obter o consentimento informado dos participantes, entre outras responsabilidades. (Competências previstas no artigo 10º da lei 46/2004, apresentam resumidamente todos os aspetos detalhados na ICH-GCP)

O promotor é a entidade responsável pelo início, gestão e/ou financiamento do EC. Pode ser uma pessoa singular, coletiva, um instituto ou um organismo. Pela lei 46/2004 (artigo 9º(1)) o promotor ou o seu representante legal devem estar estabelecidos num EM da UE. O promotor tem de garantir que na concepção, realização, registo e notificação dos ensaios clínicos se assegura a proteção da segurança, dos direitos e do bem-estar dos participantes e a qualidade dos dados para justificar a participação de seres humanos nos mesmos. O promotor apresenta competências ao nível do início do EC, da qualidade dos dados, da monitorização, das auditorias, do medicamento experimental, da segurança dos participantes, das inspeções.

Os restantes capítulos formam o quarto nível funcional, e dizem respeito à documentação associada a um EC. O protocolo corresponde ao plano de investigação e o seu conteúdo está descrito da ICH E6. A brochura do investigador é o documento que visa fornecer ao investigador toda a informação científica,

relevante e atual, relativa ao medicamento experimental. A informação contida deve ser clara, concisa, simples, objetiva, equilibrada e não promocional, e permitir ao investigador fazer a sua própria avaliação benefício/risco do ensaio clínico. A ICH E6 delinea a informação mínima que deve estar presente na brochura do investigador e sugere o seu *layout*. Como é esperado, o tipo e a extensão da informação disponível variam de acordo com o estágio de desenvolvimento do produto experimental. O documento deve ser revisto, pelo menos, anualmente, e sempre que necessário.

O último capítulo da ICH E6 lista os documentos essenciais para a condução de um EC, agrupando-os em três secções, consoante a etapa do EC em que, normalmente, eles vão ser gerados: antes do início, durante a condução, ou após a conclusão do EC. Estes são documentos que individualmente, ou coletivamente, permitem a avaliação da condução do EC e a qualidade da informação produzida neste. Estes documentos servem para demonstrar o cumprimento das BPC e todos os requerimentos regulamentares por parte do investigador, *sponsor* e do monitor, potenciam o sucesso da gestão do EC, e confirmam a validade do EC e a integridade da informação gerada (são estes documentos que vão ser inspecionados durante as auditorias pelos auditores independentes do *sponsor* e durante as inspeções pelas autoridades competentes).

3.7 Estão os ensaios clínicos na Europa atrasados em relação aos EUA?

Segundo um estudo realizado que avaliou o *output* de ensaios clínicos controlados randomizados entre 1995 e 2004, existe um menor número de publicações de ensaios clínicos na Europa, comparativamente aos EUA (no entanto, sabe-se que parte dos ensaios clínicos na Europa não são publicados). O aumento do número de publicações durante este período de tempo foi menor na Europa (29,1%) comparativamente aos EUA (40,1%). Isto resulta do menor número de sedes de companhias farmacêuticas na Europa e do seu inferior investimento em Investigação e Desenvolvimento (I&D), e com menor impacto, do menor investimento governamental nacional em I&D na Europa, comparativamente aos EUA.⁽²⁹⁾

Dentro da Europa, os países que apresentam mais publicações são o Reino Unido, a Alemanha e a Itália. Contudo, é na Dinamarca, Finlândia e Suécia onde se encontra um maior número de companhias farmacêuticas.^(20, 29)

Um estudo sobre os tempos de aprovação dos ensaios clínicos em 2005, concluiu que estes são significativamente mais curtos nos EU relativamente à Europa (15 *versus* 67 dias), especialmente quando comparando com locais nos EUA que seguem o procedimento central de submissão ao comité de ética (9 dias).
(20, 29)

4. Enquadramento regulamentar em Portugal

4.1 Lei 46/2004 de 19 de Agosto

A presente lei transpõe a diretiva 2001/20/CE, respeitante à aplicação de BPC na condução de ensaios clínicos e estabelece o regime jurídico da realização desses mesmos ensaios clínicos em Portugal.⁽³⁰⁾

A lei 46/2004 reforça a importância do bem-estar, segurança e proteção dos participantes. A realização do ensaio clínico só é permitida quando se comprova que os potenciais benefícios para os participantes, superam os eventuais riscos e inconvenientes. Esta lei responsabiliza o INFARMED pela avaliação, autorização e supervisão do ensaio (artigo 5º). Para que o ensaio seja autorizado, tem de se verificar que é assegurada a proteção dos participantes (artigo 6º): ⁽³⁰⁾

- O investigador tem de explicar todas as condições, objetivos, riscos e inconvenientes associados ao ensaio, recorrendo a uma linguagem adequada à capacidade de compreensão do participante.

- O direito à integridade moral e física, e a proteção dos dados pessoais, tem de ser assegurada.

- O participante tem de dar o seu consentimento livre e esclarecido, podendo desistir a qualquer momento de participar no ensaio.

- Tem de existir um seguro que cubra a responsabilidade do promotor, do investigador, da respectiva equipa e do responsável pela gestão do ensaio.

- Os cuidados médicos têm de ser dispensados por um médico devidamente qualificado.

- Tem de ser designado um contacto, junto do qual o participante pode pedir informações mais detalhadas.

A lei 46/2004 veio assegurar uma proteção reforçada no caso dos participantes do ensaio serem menores ou, sendo maiores, incapazes de dar o seu consentimento. Legal e eticamente, os ensaios clínicos só podem ser realizados nestes grupos de participantes (menores e adultos incapazes de dar o seu consentimento informado) se o ensaio estiver diretamente relacionado com o quadro clínico e se trazer benefícios diretos para o grupo de participantes (artigo 7º e 8º).⁽³⁰⁾

Tal como acontece para qualquer participante, este tem de ser informado sobre todas as condições do ensaio, riscos e benefícios, no entanto a linguagem utilizada pelo investigador tem de ser adequada à capacidade de compreensão do

participante. Não podem ser concedidos nenhuns benefícios financeiros, sem prejuízo do reembolso das despesas e da compensação pelos prejuízos sofridos com a sua participação. As principais diferenças residem no processo de obtenção do consentimento informado (uma vez que este é fornecido pelo representante legal do indivíduo) e no comité de ética (o qual tem de apresentar conhecimentos sobre a população em causa, seja na pediatria ou no domínio da patologia ou obter aconselhamento sobre as questões clínicas, éticas e psicossociais em causa). O ensaio tem de ser concebido de modo a minimizar a dor e mal-estar relacionados com a doença e com o grau de sofrimento desta (artigo 7º e 8º).⁽³⁰⁾

A lei portuguesa prevê as responsabilidades/competências do promotor, investigador e do monitor. Estão ainda explicitados os elementos que devem constar no contrato financeiro, celebrado entre o promotor e o(s) centro(s) de ensaio envolvidos, nomeadamente os custos diretos e indiretos e os prazos de pagamento (artigo 9º até artigo 12º).⁽³⁰⁾

Para ser possível a realização de um ensaio, tem de haver uma autorização prévia concedida pelo INFARMED (artigo 15º). O pedido de autorização é apresentado pelo promotor e o INFARMED dispõe de sessenta dias para deliberar sobre este: ou emite um parecer negativo (neste caso, o promotor pode alterar uma única vez o conteúdo do pedido de autorização) ou, passado o prazo previsto, a autorização é tacitamente concedida. Apenas é necessária uma autorização expressa no caso de alguns medicamentos, nomeadamente medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática, que contenham organismos geneticamente modificados (nestes casos o prazo de autorização aumenta para noventa dias) de terapia celular xenogénica (sem prazo definido para autorização), ou quando o INFARMED decide sobre a necessidade de autorização expressa.⁽³⁰⁾

Para ser concedida a autorização pelo INFARMED, é necessário o parecer favorável da CE (artigo 20º). O pedido é apresentado pelo promotor à CEIC, a qual tem sessenta dias para comunicar o seu parecer ao requerente e ao INFARMED (tal como acontece para o parecer do INFARMED, também aqui os prazos variam consoante o tipo de medicamentos). A própria CEIC pode emitir o parecer ou designar uma Comissão de Ética para a Saúde (CES) para o fazer.⁽³⁰⁾

Após o início do ensaio, o promotor pode introduzir alterações ao protocolo desde que não sejam substanciais, não tenham incidências na segurança dos participantes e não alterem a interpretação das provas científicas em que assenta o ensaio. Caso algum destes pontos se verifique, o promotor tem de requerer a

modificação à CEIC (a qual tem trinta e cinco dias para emitir o parecer) e notificá-lo ao INFARMED (autorização tácita) (artigo 23º).⁽³⁰⁾

Em relação às medidas urgentes de segurança, o promotor e o investigador podem tomar as medidas necessárias para a proteção dos participantes contra qualquer risco imediato de segurança. O promotor tem de transmitir “sem demora” às autoridades competentes e ao CE as medidas adotadas (artigo 24º).⁽³⁰⁾

O INFARMED pode suspender ou revogar a autorização para a realização do ensaio concedida se tiver razões objetivas para o fazer (artigo 25º).⁽³⁰⁾

O investigador deve notificar ao promotor os acontecimentos adversos graves no máximo em vinte e quatro horas, e posteriormente, apresentar-lhe um relatório escrito, no prazo de cinco dias. O promotor deve manter registos de todos os acontecimentos adversos que lhe sejam notificados por qualquer investigador, e enviá-los às autoridades competentes, quando estas o solicitam (artigo 26º). Em relação às reações adversas graves inesperadas, estas devem ser registadas e notificadas às autoridades competentes envolvidas e à CEIC, no prazo de sete dias (artigo 27º).⁽³⁰⁾

A conclusão do ensaio clínico deve ser notificada (pelo promotor) às autoridades competentes envolvidas e à CEIC, no prazo de noventa dias, ou quinze dias no caso de uma conclusão antecipada (artigo 28º).⁽³⁰⁾

A lei 46/2004 também se debruça sobre as questões relacionadas com o medicamento experimental. Tanto o seu fabrico como a sua importação estão sujeitos à autorização pelo INFARMED e têm de respeitar as normas de BPF (artigo 29º). O titular da AIM é obrigado a dispor de um farmacêutico qualificado que seja responsável pelo medicamento experimental, nomeadamente pelo cumprimento das BPF (artigo 30º). Nos hospitais inseridos no Sistema Nacional de Saúde, os medicamentos experimentais devem ser armazenados e cedidos pelos respetivos serviços farmacêuticos hospitalares.⁽³⁰⁾

De modo a verificar a concordância do ensaio clínico com as BPF, o INFARMED é responsável pela realização de inspeções aos locais concretos onde a investigação é desenvolvida, ao local de fabrico do medicamento experimental, aos laboratórios de análise usados para o ensaio e às instalações do promotor. Os resultados das inspeções são comunicados à EMA e, sob a forma de um relatório, à entidade inspecionada. Quando requerido, esse relatório é fornecido à EMA, às autoridades competentes de outros EM e à CEIC. O INFARMED tem de reconhecer as inspeções realizadas por outros EM (artigo 33º).⁽³⁰⁾

O INFARMED é responsável pela criação de uma base de dados com informações sobre os ensaios clínicos realizados em Portugal, informações estas que podem ser fornecidas à CEIC e a outras entidades que demonstrem interesse relevante. Adicionalmente tem de introduzir os dados sobre os ensaios clínicos na base de dados europeia, acedida apenas pela EMA e Comissão Europeia (artigo 37º). Estes requisitos proporcionaram melhores condições para haver transparência e partilha da informação a nível nacional e europeu.⁽³⁰⁾

Por último, mas não menos importante, com o intuito de proteger os participantes, a lei obriga o promotor a fornecer gratuitamente os medicamentos e/ou dispositivos médicos, ao participante, após conclusão do ensaio (se o investigador considerar indispensável a continuação do tratamento e se não existirem alternativas terapêuticas) até a sua introdução do mercado (artigo 39º).⁽³⁰⁾

4.2 Portaria nº57/2005, de 20 de Janeiro

A lei 46/2004 criou a CEIC, um organismo independente e multidisciplinar, de âmbito nacional, responsável por emitir um parecer ético e científico indispensável para a realização de um ensaio clínico. A portaria nº57/2005 do Ministro da Saúde veio aprovar a composição, funcionamento e financiamento da CEIC, cujo principal objetivo é assegurar a proteção dos direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes do ensaio clínico.⁽³¹⁾

A CEIC é composta por um grupo de, no máximo, trinta e cinco indivíduos dotados de competências em várias áreas científicas ou não (teológicas), que garantam os valores culturais e morais da comunidade (artigo 1º). Os seus membros são nomeados por despacho do Ministro da Saúde e apresentam um mandato de três anos renovável (artigo 6º). Os membros da CEIC não podem ter interesses financeiros ou outros na indústria farmacêutica ou em entidades por esta contratadas, tendo de assinar uma declaração pública de interesses (o modelo da declaração está agregado à portaria) de modo a assegurar a sua imparcialidade. Caso exista algum conflito de interesses, o membro abstém-se de participar na discussão e na votação (artigo 8º).⁽³¹⁾

4.3 Portaria nº396/2005, de 7 de Abril

Corresponde ao guia de pagamento de taxa sobre ensaios clínicos. O requerente identifica o(s) ato(s) requerido(s) - PAEC, de alteração ao protocolo, de fabrico ou de importação do medicamento experimental- e posteriormente identifica o(s) EC e o medicamento(s) para qual(s) é requerido o(s) ato(s). O pagamento pode ser feito através da tesouraria do INFARMED, ou por transferência bancária.⁽³²⁾

4.4 Decreto-Lei nº 102/2007, de 2 de Abril

O artigo 38º da lei 46/2004 prevê a adoção de regulamentação posterior quanto à definição das BPC e procedimentos. Neste sentido surgiu o Decreto-Lei 102/2007 que transpõe a Diretiva nº2005/28/CE, a qual pretendeu harmonizar os princípios e diretrizes relativos às BPC e os requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico ou de importação dos medicamentos experimentais.⁽³³⁾

Na elaboração desta lei, foram considerados os 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.⁽³³⁾

5. Ensaios Clínicos em Portugal

Para que um EC seja conduzido em Portugal, é necessária a aprovação do INFARMED, e o parecer favorável da CEIC. O primeiro avalia e delibera sobre os riscos e benefícios e o segundo é responsável pelo parecer ético e científico.⁽³⁴⁾

5.1 INFARMED

Trata-se de um organismo público integrado na administração indireta do Estado, dotado de autonomia administrativa, financeira e património próprio. O INFARMED tem como missão “regular e supervisionar os sectores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos, dispositivos médicos, produtos cosméticos e de higiene corporal, de qualidade, eficazes e seguros”.^(35, 36)

Análise da atividade do INFARMED de 2006 a 2011⁽³⁵⁾

Anualmente são feitas avaliações da atividade do INFARMED relativa aos EC, cujos resultados estatísticos dos últimos seis anos são resumidamente descritos no presente trabalho. Analisando os resultados verifica-se que ocorreu um decréscimo no número de PAEC desde 2006 (gráfico 5, em anexo), sendo que em 2012 apenas foram submetidos 86 PAEC (gráfico 6, em anexo) contrastando com os 160 pedidos feitos em 2006. Simultaneamente o tempo médio para aprovação de um EC sofreu uma redução (gráfico 5, em anexo). O gráfico 7 (em anexo) indica o tempo médio gasto em cada etapa do processo de autorização de um ensaio clínico (em 2012). A validação do pedido tal como o período de distribuição duram, em média, 3 dias. Segue-se o período de avaliação que ronda os 32 dias, durante o qual são colocadas questões. O submissor do pedido demora cerca de 23 dias a responder a essas objeções. A reavaliação é uma etapa relativamente rápida, durando 5 dias em média. A etapa final, isto é, a autorização em si, é mais prolongada, tendo uma duração média igual a 40 dias.

A maior parte dos PAEC equivalem a ensaios de fase III, notando-se uma tendência de redução desta percentagem assim como do número de ensaios fase IV (gráfico 8, em anexo). Não há dúvida que os ensaios de fase III continuam a ser os mais realizados, correspondendo a 67% dos PAEC em 2012. É de salientar que apenas 1% dos ensaios, submetidos em 2012, são de fase I (gráfico 9, em anexo).

Em relação à classe terapêutica das substâncias ativas testadas, a área com mais PAEC anuais, nos últimos 6 anos, é definitivamente a dos antineoplásicos e agentes imunomoduladores. Os anti-infecciosos de uso sistémico e substâncias que atuam no sistema nervoso também são relevantes, mas surgem em menos PAEC (gráfico 10, em anexo). Em 2012, quase 34% dos pedidos envolveu antineoplásicos e agentes imunomoduladores, 12,8% fármacos do sistema nervoso e 11,6% anti-infecciosos de uso sistémico (gráfico 11, em anexo). Analisando atentamente o gráfico 10 consegue-se aferir que a redução significativa no número de PAEC no ano 2011 (informação previamente fornecida pelo gráfico 5) foi transversal à generalidade das áreas terapêuticas.

Através da análise do gráfico 12 (em anexo) conclui-se que a maioria das substâncias ativas testadas são de origem química (64% em 2012, segundo o gráfico 13, em anexo), seguindo-se as de origem biológica ou biotecnológica (31% em 2012; gráfico 13, em anexo). Uma percentagem mínima (5% em 2012; gráfico 13, em anexo), mas com tendência crescente, corresponde a substâncias ativas de origem químico-biológica ou biotecnológica.

Tal como esperado, anualmente entre 2006 e 2011, em média 92% dos *sponsors* foram comerciais (gráfico 14, em anexo) confirmando que apenas uma pequena parte são *sponsors* não comerciais. Em 2012, 98% foram *sponsors* comerciais (gráfico 15, em anexo).

Segundo o gráfico 16 (em anexo) ocorreu um aumento expressivo do número de alterações substanciais submetidas e autorizadas nos últimos anos, sendo submetidas apenas 8 alterações em 2005, e 327 em 2011. Este aumento é acompanhado de um decréscimo do tempo médio para autorização das alterações substanciais, (situação semelhante à do tempo médio de aprovação de um PAEC) passando de 38 dias em 2007 para 23 dias em 2011 (gráfico 16). A maioria dos PPAS são autorizados (gráfico 17, em anexo).

5.2 CEIC

A CEIC constitui uma entidade independente constituída por indivíduos da área da saúde ou não, com a missão de proteger os direitos, segurança e bem-estar dos participantes dos ensaios clínicos, através da emissão de um parecer ético sobre os protocolos de investigação que lhe são submetidos. O parecer favorável é um requisito obrigatório e fundamental para que um ensaio clínico seja aprovado.⁽³⁰⁾ A CEIC está dotada de independência técnica e científica e funciona na dependência do Ministro da Saúde.⁽³⁴⁾

Como surgiu a CEIC

Em Portugal no final da década de 80 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 que estabeleceu, entre outros requisitos, a obrigatoriedade de emissão de um parecer favorável por uma comissão de ética. No ano seguinte foi publicado o Decreto-Lei 97/95 que definiu a composição e funcionamento das Comissões de Ética para a Saúde (CES). Por conseguinte deveria existir uma CES por instituição, com um vasto conjunto de competências entre as quais a de se pronunciar sobre cada PAEC e a de fiscalizar a sua execução. Nesta época verificou-se um generoso crescimento da investigação clínica, com toda a sua agressividade competitiva a as exigências de calendário que são conhecidas, às quais o modelo das CES acabou por não dar uma resposta adequada. O risco não era apenas o não cumprimento dos prazos ou a existência de uma grande variedade de pareceres mas também a falta de formação em bioética que os técnicos tinham, não estando por vezes preparados para avaliar os complexos protocolos de investigação clínica. Face a esta situação, gerou-se uma forte pressão no sentido de uma mudança, que viria a ocorrer com o surgimento da Diretiva 2001/20/CE. Além de procurar obter uma harmonização da legislação europeia e uma agilização do processo de aprovação dos EC, esta diretiva previa a existência de um parecer único emitido por um CE único em cada país, com competência necessária para avaliar os ensaios clínicos com medicamentos de uso humano. A Lei 46/2004 que transpõe a Diretiva 2001/20/CE criou a CEIC, que, a partir de 2005, começou a ser a autoridade competente por emitir parecer sobre a realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano.⁽³⁴⁾

Procedimentos envolvidos na elaboração de pareceres

Os protocolos submetidos à CEIC são em primeiro lugar avaliados pelo secretariado para verificar se estão preenchidos todos os requisitos legais. Se tal for verificado, o protocolo é enviado a peritos médicos que fazem uma primeira avaliação do projeto do ensaio após a qual podem expor dúvidas ao promotor sobre aspectos menos evidentes. Consoante esta avaliação elaboram um parecer provisório, favorável ou desfavorável. O parecer é depois discutido pela Comissão executiva da CEIC, a qual pode solicitar esclarecimentos adicionais ao promotor. Finalmente é elaborado o parecer final que é discutido e votado em sessão plenária.⁽³⁴⁾

Análise da atividade da CEIC de 2006 a 2011

A partir do ano 2006 começaram a ser realizados estudos anuais sobre a atividade da CEIC. Desses estudos resultam estatísticas que permitem avaliar a evolução no número de pedidos de parecer submetidos à CEIC e o tempo necessário para esta emitir o seu parecer, positivo ou negativo. Analisaram-se os Pedidos de Parecer para Realização de Ensaios Clínicos (PPREC) e os Pedidos de Parecer para Alterações Substanciais (PPAS).⁽³⁷⁾

Analisando os resultados estatísticos, nomeadamente os gráficos 18 e 19 (em anexo), observa-se um aumento do número de submissões totais feitas à CEIC, sendo que em 2006 ocorreram 508 (gráfico 18, em anexo) e em 2011 ocorreram 656 (gráfico 19, em anexo) e que a maior parte das submissões realizadas correspondem a PPAS. Este aumento resulta de uma subida no número de PPAS de 335 (em 2006) para 535 (em 2011), suficiente para compensar a descida dos PPREC submetidos de 173 (em 2006) para 121 (em 2011).⁽³⁷⁾

Notar que quase todos os pareceres são favoráveis (gráficos 20 e 21, em anexo). A título de exemplo, em 2011, dos 79 PPREC e dos 433 PPAS, apenas houveram, respetivamente, 3 e 6 pareceres desfavoráveis. (gráfico 23, em anexo).⁽³⁷⁾

Em relação ao tempo necessário para emissão dos pareceres relativos aos pedidos submetidos à CEIC, verifica-se a ocorrência de uma redução acentuada no tempo médio necessário para emissão do parecer final da CEIC, de 2006 para 2011, tanto nos pedidos de parecer para autorização de um Ensaio Clínico como nos pedidos de parecer para alterações substanciais (quadro 1, gráficos 22 ao 26, em anexo). Enquanto que em 2006 a generalidade dos PPREC demoravam 66 dias a serem concedidos, em 2011 apenas demoraram 55 dias. Nos PPAS o decréscimo é ainda mais visível, passando de 54 para 32 dias. Os dados confirmam a agilização do processo de avaliação por parte da CEIC.⁽³⁷⁾

Por último demonstra-se que a área terapêutica na qual existem mais pareceres é a oncologia, seguindo-se a oftalmologia e a neurologia. As três juntas representam 43,4% dos pedidos de parecer (gráfico 28, em anexo).⁽³⁷⁾

Tabela 3: Tempo (em dias) necessário para emissão do parecer final dos Pedidos de Parecer para Realização de Ensaios Clínicos (PPREC) e Pedidos de Parecer para Autorizações Substanciais (PPAS).

(Fonte: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/ESTATISTICA)

Tempo (dias) de emissão do parecer final	Tipo de pedido					
	PPREC			PPAS		
	Média	Mediana	N	Média	Mediana	N
2006	74,1	66,5	-	54,6	48	-
2007	66,9	63	117	37,5	34	391
2008	64,8	61	138	39,9	36	364
2009	57,3	53,5	122	32,7	31	429
2010	59,7	51,5	106	34,4	31	436
2011	59,7	55	79	34,4	31	433

6. Ensaios Clínicos na Europa

A ECRIN (infraestrutura de suporte multinacional para projetos de investigação clínica na Europa, que disponibiliza aos investigadores aderentes a estrutura necessária para a realização de um ensaio clínico) realizou uma análise ao enquadramento regulamentar europeu da investigação clínica e à interação das autoridades competentes.⁽³⁸⁾ Com esta análise percebeu-se que a legislação europeia foi estendida de modo diferente nos vários países, sendo que em alguns países a legislação nacional considera a proteção dos participantes em todas as categorias da investigação clínica, enquanto noutros países, a legislação nacional foca-se nos ensaios clínicos de produtos medicinais.⁽³⁸⁾

Significa isto que, apesar da tentativa de harmonizar a legislação dos ensaios clínicos a nível europeu principalmente através da DEEC, ocorreu uma transposição divergente para as legislações nacionais, o que se traduziu no aumento da dificuldade do planeamento e realização de ensaios multinacionais. As principais diferenças estão no número e função das autoridades competentes e dos comités de ética, o processo que conduz à opinião única, a interação entre as autoridades competentes e os comités de ética, o requerimento para submissão ao quadro de proteção da informação pessoal. Alguns países permitem patrocinadores múltiplos, mas a maioria não. Existem diferenças na interpretação do conceito de Produto Medicinal Investigacional (IMP) (por exemplo, em alguns países os produtos de terapia celular são considerados IMP enquanto que noutros não são IMP) o que faz com que quando são considerados não IMP, não estão cobertos pela DEEC. Finalmente, existem ainda diferenças na definição de *sponsors* não comerciais e de investigação clínica não comercial.⁽³⁸⁾

Em relação às outras categorias de investigação clínica, não coberta pela DEEC, verificam-se discrepâncias *major*, especialmente relacionadas com o processo de submissão às autoridades competentes, com a necessidade ou não de haver um *sponsor* e com a comunicação/transmissão dos eventos adversos.⁽³⁸⁾

Verifica-se que a submissão do protocolo ao CE é necessária em todos os países, pelo menos quando se trata de estudos intervencionais.⁽³⁸⁾

7. Estratégias para melhorar a performance dos centros de investigação

Nos ensaios clínicos multinacionais e multicêntricos, os centros começam a selecionar e a registar pacientes em fases diferentes, havendo centros que começam semanas ou meses mais tarde que outros. Esta discordância está logicamente ligada a um “empobrecimento” dos resultados globais, podendo até conduzir à não obtenção do número previsto de pacientes.⁽³⁹⁾

O resultado é o prolongamento dos *timelines*, e consequentemente, o surgimento de custos adicionais necessários para manter os centros de investigação ativos. Estes custos substanciais podem ser considerados pequenos quando comparados com a potencial perda nas receitas devido ao atraso da entrada do medicamento no mercado.⁽³⁹⁾

O atraso das fases iniciais de um ensaio demonstra-se um problema bastante difícil de diagnosticar. Serão uma condição inultrapassável que as indústrias têm de aceitar e gerir, ou um sintoma de uma variedade de problemas que podem ser melhorados e resolvidos? Vários peritos concordam que o primeiro e principal problema partilhado pelos ensaios clínicos (nacionais ou multinacionais) que está na base do atraso na iniciação do estudo, reside na escolha dos centros e uma gestão inadequada do projeto.⁽³⁹⁾

Os principais problemas identificados que geram atrasos no projeto são:

- Um pobre planeamento e gestão do projeto

A escolha do(s) centro(s) é uma etapa determinante, sendo essencial escolher centros adequados ao projeto. Uma escolha inadequada do centro pode gerar uma estimativa irrealista das taxas de recrutamento, procedimentos administrativos lentos, falta de disponibilidade de tempo para as visitas iniciais, e fraca capacidade de negociação do contrato.⁽³⁹⁾

Uma maneira de ultrapassar este problema é escolher o centro com base nos critérios apropriados devendo dar atenção a variáveis operacionais-chave, tal como os critérios de recrutamento dos pacientes e os fatores específicos do protocolo, não dando tanta relevância à reputação prévia do centro.⁽³⁹⁾

Centros que são ineficientes na resposta inicial, provavelmente serão igualmente ineficientes na resposta ao longo de todo o estudo. Como regra, percebe-se que cerca de 20% dos centros não atinge a performance esperada, quer seja por falta de pacientes, quer por outros fatores. Uma opção razoável seria incluir

mais centros do que aqueles que são necessários para completar o estudo, de forma a evitar imprevistos que obriguem à posterior adição de novos centros. O custo de começar num novo centro é elevadíssimo tanto no prisma financeiro como em tempo despendido. É importante compreender que o processo de recrutamento é incerto e, portanto, é preciso desenvolver um método racional de fazer correções ao longo do estudo.⁽³⁹⁾

- elevada complexidade burocrática

O conhecimento incompleto do enquadramento legal de um país é uma das razões de atrasos nos estudos. Existem vários aspetos burocráticos que se podem traduzir em atrasos imprevistos, nomeadamente as *guidelines* éticas específicas de cada país, os calendários de aprovação e os requisitos legais específicos para os contratos. Parte da solução passa pela contratação de CRO especializados para conduzir as negociações com adequado suporte legal. Contudo isto envolve custos acrescidos, que muitos *sponsors* optam por não ter, e consequentemente parte do tempo perdido durante as negociações corresponde ao tempo de resposta do *sponsor*. Torna-se assim fundamental iniciar o processo regulatório com o conhecimento global do que é preciso, sendo assim possível alcançar os *timelines* definidos ou mesmo superá-los. Neste sentido é essencial reunir uma equipa de regulamentação dedicada, experiente e com o conhecimento exigido nos diferentes países onde se vai desenvolver o estudo. É exatamente este conhecimento específico do enquadramento ético e legal de um país, a ferramenta que permite evitar atrasos e permite aos *sponsors* tomar decisões mais rápidas e bem fundamentadas.⁽³⁹⁾

- Relações subdesenvolvidas

O relacionamento estabelecido entre as equipas de investigação e o *sponsor* é uma importante componente para se fluidificar o processo, de modo a atingir os *timelines* previstos. Quando as relações são autênticas, dedicadas e baseadas na confiança, quando existe colaboração entre as partes, os resultados atingidos são melhores e mais previsíveis.⁽³⁹⁾

Concluindo, e seguindo o raciocínio, para minimizar os atrasos de um estudo, reduzindo os seus *timelines* deve-se:⁽³⁹⁾

- Otimizar a seleção dos centros de investigação;
- Seguir uma abordagem de gestão do projeto, que conheça a variabilidade inerente ao processo e que permite realizar alterações durante o mesmo;

- Estabelecer um plano legal e ético adequado ao país;
- Desenvolver relações responsáveis e autênticas entre os grupos de investigação e quem os gere;
- Criar contratos por função em vez de por instituição;
- Definir objectivos no calendário;
- Maximizar o potencial de recrutamento dos centros que iniciam o projeto primeiro ao providenciar mais recursos para estes expandirem o seu “pool” de pacientes;

Apesar dos *sponsors* poderem atuar em diversas frentes para melhorar os resultados iniciais do processo, vai sempre existir variabilidade, incerteza e complexidade.⁽⁴⁰⁾

Tabela 4: Causas mais comuns dos atrasos nos ensaios clínicos. (Fonte: “Survey of 306 European investigative sites”; Thomson Centerwatch, Abril 2007)

Causas mais comuns dos atrasos no Estudo	% das respostas (em 2006)
Negociação e aprovação do contrato	47
Recrutamento dos pacientes e enrollment	43
Disponibilidade do fármaco em estudo	41
Aprovação e revisão pelo Comité de ética	40
Seleção do investigador	39
Correção dos relatórios dos inquéritos	38
Desenho do protocolo e seu ajustamento	37
Revisão legal	36

8. Deslocalização dos Ensaios Clínicos para os países em desenvolvimento

Todos os passos da investigação em seres humanos se ligam a questões éticas na medida em que o sujeito da investigação e o destinatário dos conhecimentos é, em última análise, o homem situado num certo contexto. A pesquisa em Medicina tem sempre um determinado contexto social, económico, cultural e civilizacional, de que é completamente dependente. O seu objeto de aplicação, direta ou indiretamente, é o Homem e a sociedade. Os avanços no conhecimento traduzem-se em benefícios para a sociedade, têm consequências económicas e repercussões sociais que levantam questões éticas de extrema relevância, não reunindo o consenso de vários sectores da sociedade.⁽⁴¹⁾

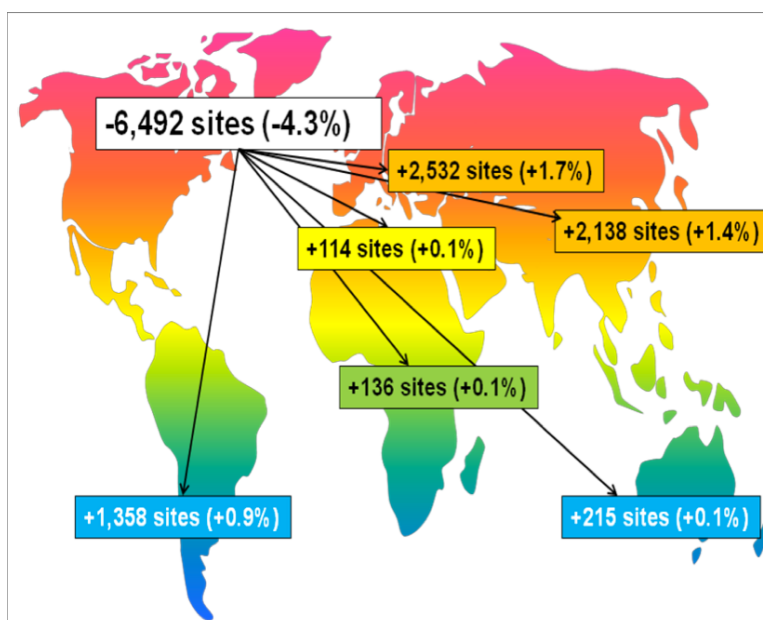


Figura 16: Deslocalização dos ensaios clínicos de fase II e III (num total de 6492 centros de ensaio) do Norte da América e da Europa para o resto do Mundo, entre Setembro 2007 e Dezembro 2008. (Fonte: “Reviewing Clinical Trials: A Guide for the Ethics Committee”, A Speers, Johan, Clinical Trials Centre, The University of Hong Kong, PR China; Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs, Inc, Washington, USA; March 2010)

A indústria farmacêutica necessita de garantir margens de lucro que lhe permitam atrair investimentos necessários à concretização dos seus objetivos. De facto, a investigação de novos medicamentos implica, hoje, verbas incríveis, envolve riscos financeiros muito elevados e está sujeita a uma forte competição. Não é por isso de admirar que o sector procure obter respostas rápidas e se

empenhe em remover obstáculos à sua atividade. E, que numa época de globalização e de deslocalizações frequentes, possa surgir a tentação de procurar mercados em que os procedimentos de ensaios clínicos sejam mais ágeis ou em que, as grandes dificuldades de acesso aos medicamentos por parte das populações vulneráveis, favoreçam o recrutamento de doentes.⁽³⁴⁾

Overall country attractiveness index

(scale: 1–10)

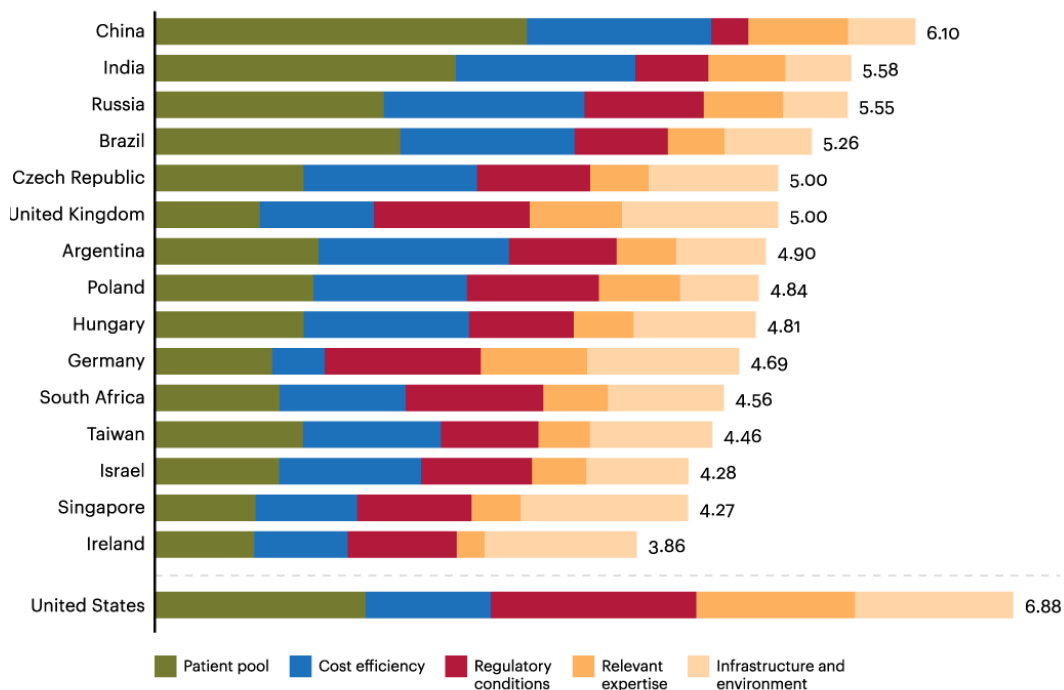


Figura 17: Locais mais atrativos para a realização de ensaios clínicos fora dos Estados Unidos. (Fonte: http://www.atkearney.com/paper/-/asset_publisher/dVxv4Hz2h8bS/content/make-your-move/10192)

9. Conclusão

A indústria farmacêutica é reconhecida como uma das mais regulamentadas que se conhece sendo que a legislação e os códigos éticos em vigor, constituem a garantia do controlo rigoroso dos processos, cujos resultados visam disponibilizar terapêuticas que permitam o tratamento mais adequado dos doentes e a melhoria global da saúde pública. No decurso do desenvolvimento de novos medicamentos, os ensaios clínicos estão sujeitos a vários níveis de controlo ético, legal e regulamentar, complementados por diretrizes éticas e de Boas Práticas (incluindo BPF e BPC).

Este controlo regulamentar foi sendo desenvolvido ao longo dos séculos, estimulado pela crescente preocupação ética. O século XX foi marcado por uma das maiores quebras de ética na história da investigação clínica, na Alemanha Nazi. Esta ocorrência deu lugar a uma revolução nos princípios éticos vigentes neste campo, principalmente com o surgimento do Código de Nuremberga que contém os princípios éticos básicos contemporâneos que regulam os padrões de investigação internacional, nomeadamente o consentimento informado. Nos anos seguintes continuou o processo de desenvolvimento de legislação no sentido de assegurar a proteção dos participantes.

Verifica-se uma harmonização de procedimentos a nível europeu (e até mesmo mundial de certo modo) havendo preocupações éticas e científicas semelhantes por parte das várias entidades reguladoras. Essa harmonização foi atingida através da Diretiva 2001/20/CE, implementada em 2004, e transposta para a legislação nacional de cada Estado-Membro.

Os principais objetivos desta Diretiva são os de assegurar a proteção dos participantes e harmonizar os procedimentos e requisitos para a autorização dos ensaios clínicos. Com esta Diretiva, a responsabilidade da avaliação e autorização de um ensaio clínico passou a ser partilhada pelas autoridades competentes e pelos comités de ética. No entanto com o decorrer do tempo verificou-se que existiam lacunas nesta Diretiva. Não houve sintonia na transposição para os Estados-Membros na medida em que a sua implementação estava sujeita ao enquadramento regulamentar pré-existente e o alcance ético divergiu entre EM. Uma vez que a Diretiva se aplica tanto aos ensaios comerciais como não-comerciais, surgiram obstáculos (aumento burocrático) na condução dos ensaios não-comerciais, dificultando a investigação académica. Finalmente verificou-se que

a Diretiva, ao contrário do pretendido, aumentou os recursos necessários, o que conduziu a um aumento dos custos.

No seguimento dos efeitos da Diretiva 2001/20/CE a Comissão Europeia propôs, em 2010, um novo regulamento a nível europeu, o qual ainda se encontra em discussão. Este novo regulamento pretende acima de tudo simplificar o processo de autorização de ensaios clínicos, sugerindo a submissão de um único dossier harmonizado à Comissão Europeia.

Avaliando-se a atividade do INFARMED e da CEIC desde 2006, conclui-se que ocorreu uma diminuição do número de pedidos de autorização para ensaios clínicos. Simultaneamente registou-se um aumento da produtividade do INFARMED e da CEIC uma vez que os tempos de aprovação diminuíram (tanto dos ensaios clínicos como das alterações substanciais). Verifica-se que os ensaios de fase III continuam a ser os mais realizados e que a maioria dos *sponsors* são comerciais. Em relação às alterações substanciais, ocorreu um aumento do número de submissões.

Esta redução da realização de ensaios clínicos em Portugal também se observa a nível europeu. Este fenómeno justifica-se pela deslocalização da investigação para países em vias de desenvolvimento, nos quais há uma maior abertura legislativa e menos custos associados.

Tendo em conta que a investigação clínica traz benefícios inquestionáveis para a sociedade, em particular para os doentes, mas também para as unidades de saúde, para os centros de investigação e para a economia e competitividade internacional, é essencial que esta seja valorizada de modo a estimular a sua realização na Europa. Adicionalmente é necessário introduzirem-se medidas efetivas de simplificação administrativa que aperfeiçoem a estrutura de coordenação existente entre as diferentes entidades envolvidas.

Com este trabalho conseguiu-se dar a conhecer todo o processo de planeamento, desenvolvimento, e execução dos ensaios clínicos em Portugal e na Europa.

Referências bibliográficas

- 1- "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
- 2- <http://www.centerwatch.com/clinical-trials/overview.aspx> Consultado em 5/5/12
- 3- "A guide to clinical trials, part I: understanding clinical studies"; San Francisco AIDS Foundation; 2005
- 4- ICH Topic E8 General Considerations for Clinical Trials; CPMP/ICH/291/95; EMA, Março 1998
- 5- "Centros de Investigação seleção e planeamento de um estudo clínico"; slides da cadeira Logística e Distribuição no sector farmacêutico; 2011
- 6- ICH-GCP, item 1.17
- 7- http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao_ps/glossario/glossario-v Consultado em 23/5/12
- 8- "Nuremberg Code: A landmark document in medical research ethics"; Elnimeiri M., Sudanese Journal of public Health Vol. 3 (2) , 2008
- 9- "Ensaios Clínicos- Vulnerabilidade e Relativismo Ético"; Cristina Lima; 2005
- 10- "Informed Consent in Human experimentation before the Nuremberg Code"; Jochen Vollmann e Rolf Winau, BMJ Vol.313, December 1996
- 11- "Fifty years later: The significance of the Nuremberg Code"; Evelyne Shuster, The New England Journal of Medicine, November 13, 1997
- 12- The Nuremberg Code (1947)
- 13- "A importância da ética na investigação"; Alexandre Laureano Santos, Rev. Port Cardiol, 2004; 23(4): 627-644
- 14- "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 pag. 695-713, 2004
- 15- <http://www.npr.org/programs/morning/features/2002/jul/tuskegee/> Consultado em 10/9/12
- 16- "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
- 17- The Belmont Report (1979)
- 18- http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/01_Oviedo%20Convention/default_en.asp Consultado em 10/9/12
- 19- Diretiva 2001/20/CE
- 20- "Project Final Report ICREL", Junho 2009
- 21- "The clinical trials directive: 3 years on"; Hoey R., Lancet vol. 369; 2007
- 22- "Comentários sobre a "Proposta de REGULAMENTO DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Directiva 2001/20/CE""; António Vaz Carneiro; António Faria Vaz, Outubro 2012

- 23- “Proposta de Regulamento de Ensaios Clínicos da Comissão Europeia”; Helena Beaumont, Outubro 2012
- 24- “Comparison of Procedural Steps- Draft Regulation on Clinical Trials vs Voluntary Harmonisation Procedure”; Hartmu Krafft, Germany, Setembro 2012
- 25- “Guidance document for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications”; Clinical Trials Facilitation Groups, versão 2, Março 2010
- 26- “Results of the Voluntary Harmonisation Procedure 2009-10.09.2012”; HMA Clinical Trials Facilitation Group”, 2012
- 27- Diretiva 2005/28/CE, de 8 de Abril de 2005
- 28- Eudralex vol. 10. Capítulo V, ICH E6-GCP
- 29- “Is the randomized controlled drug trial in Europe lagging behind USA?”; Hiddo J. Lambers Heerspink, Mirjam J. Knol, Robert J. W. Tijssen et al.; British Journal of Clinical Pharmacology; 2008
- 30- Lei 46/2004, de 19 de Agosto
- 31- Portaria nº57/2005, de 20 de Janeiro
- 32- Portaria nº396/2005, de 7 de Abril
- 33- Decreto-Lei nº 102/2007, de 2 de Abril
- 34- http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/QUEM_SOMOS/HISTORIA
Consultado em 19/10/12
- 35- http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS/Tab/Gr%E1ficos_2006_2011.pdf
Consultado em 19/9/12
- 36- http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE_O_INFARMED/APRESENTACAO
Consultado em 19/9/12
- 37- http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/ESTATISTICA
Consultado em 19/9/12
- 38- ECRIN-TWG Deliverable 4, 2008 em www.ecriin.org
- 39- “Identifying and reducing site initiation delays in multinational clinical trials”; Jaime Cohen; 2006
- 40- “Surveys of investigative sites in the US”; Thomson Centerwatch, Outubro 2005
- 41- “A importância da ética na investigação”; Alexandre Laureano Santos, Rev. Portuguesa Cardiologia 23 (4): 627-644, 2004

Outras referências bibliográficas consultadas

- a) <http://www.rcmpharma.com/actualidade/industria-farmaceutica/13-02-12/nova-lei-pode-reduzir-entraves-promocao-de-ensaios-clini> Consultado em 1/1/13
- b) <http://www.jaba.pt/Sobre-Nos/Etica-e-Boas-Praticas.aspx> Consultado em 1/1/13
- c) “Ethical Issues with Informed Consent”; Crisol Escobedo, Javier Guerrero, Gilbert Lujan et al., University of Texas at El Paso El Paso, Texas, USA, 2007
- d) “Scientific research is a moral duty”; John Harris, 17 de Agosto 2012
- e) “The Ethics of research related to healthcare in developing countries”; Nuffield countries on bioethics, Março 2005

ANEXOS

Estatísticas do INFARMED (dados de 2006 a Outubro de 2012)

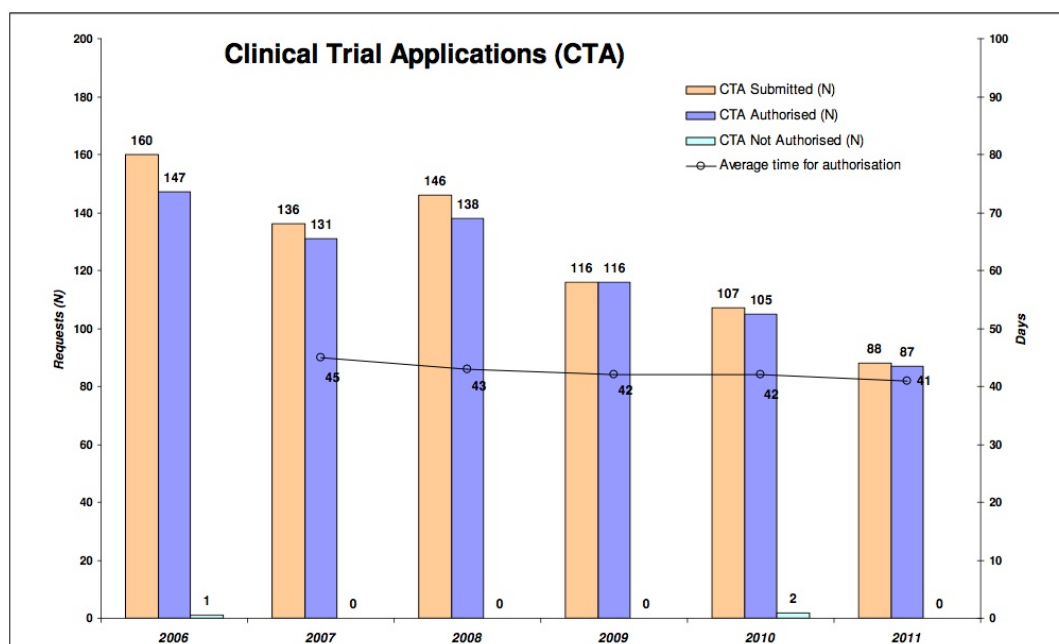


Gráfico 5: Evolução dos pedidos de submissão de ensaios clínicos feitos ao INFARMED entre 2006 e 2011.

(Fonte: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS/Tab/Gr%E1ficos_2006_2011.pdf)

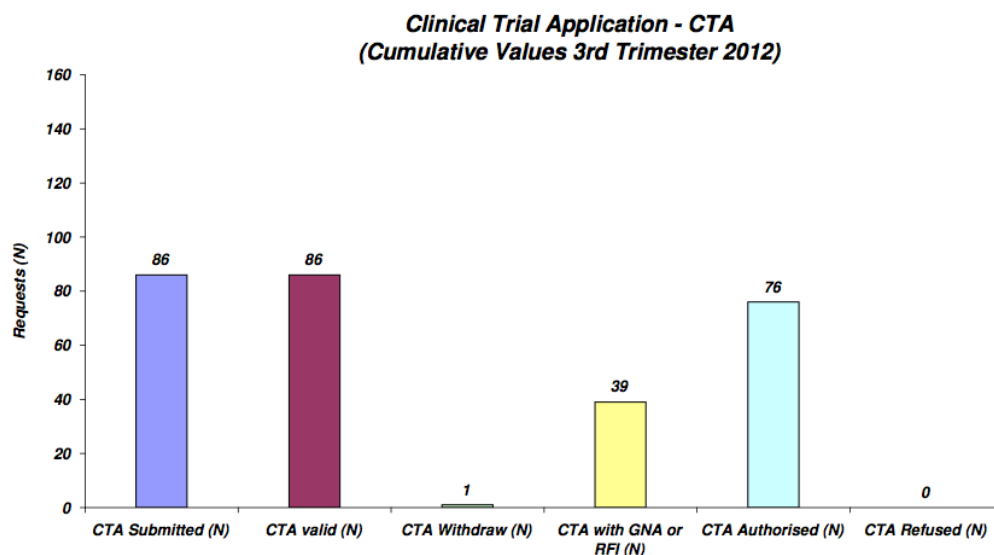


Gráfico 6: Pedidos de autorização para realização de Ensaios Clínicos ao INFARMED no ano 2012.

(Fonte: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS/UEC_ENGLISH_VERSION/2012/Graphs_2012_3T.pdf)

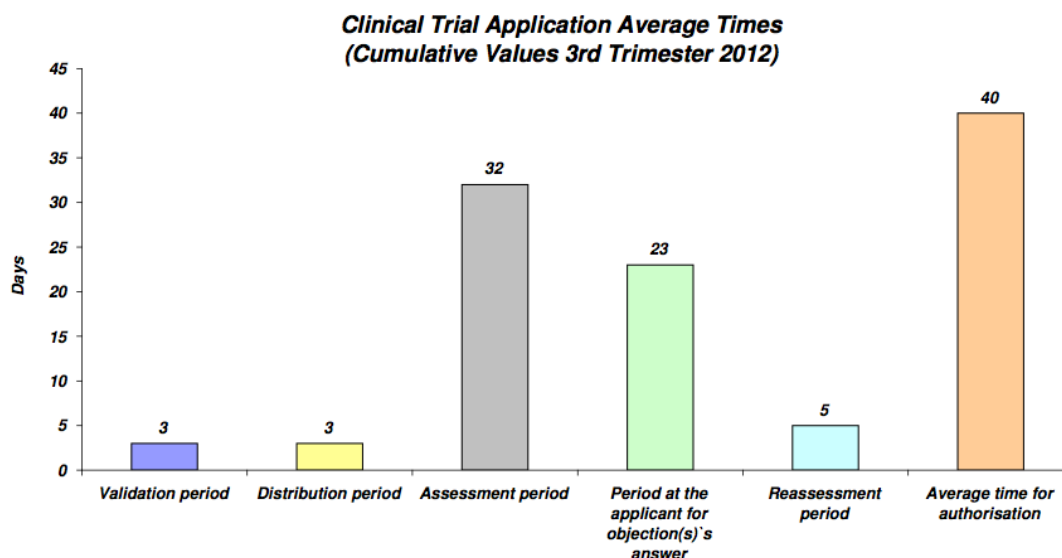


Gráfico 7: Tempo gasto em média para cada etapa de autorização de um Ensaio Clínico em Portugal, em 2012.

(Fonte: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS/UEC_ENGLISH_VERSION/2012/Graphs_2012_3T.pdf)

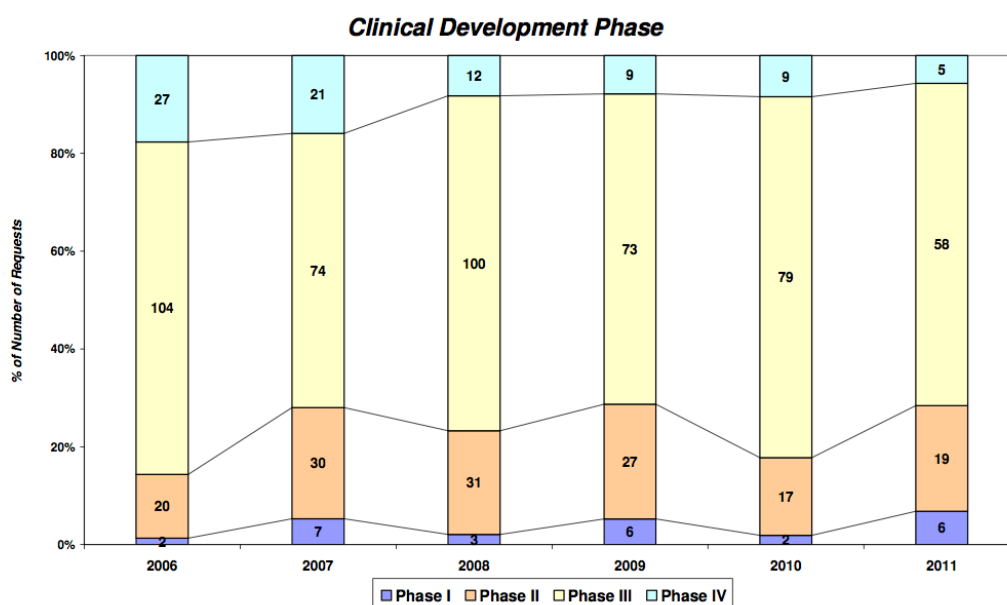


Gráfico 8: Evolução das fases de ensaios clínicos submetidos, de 2006 a 2011.

(Fonte: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS/Tab/Gr%E1ficos_2006_2011.pdf)

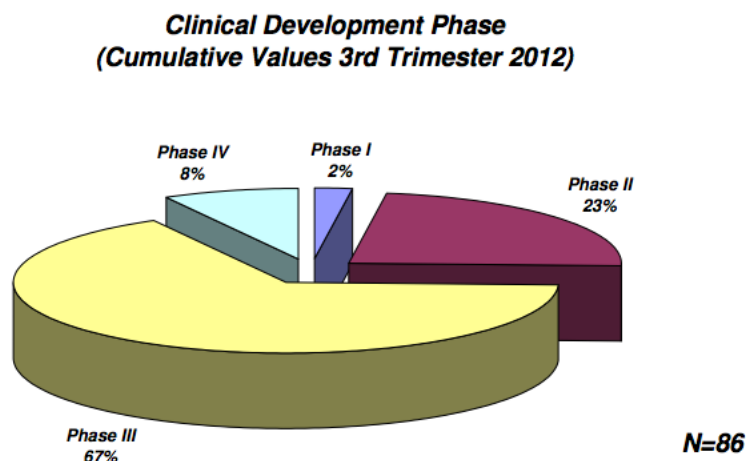


Gráfico 9: Fases dos ensaios clínicos submetidos em Portugal, em 2012.

(Fonte: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSaios_CLINICOS/ESTATISTICAS/UEC_ENGLISH_VERSION/2012/Graphs_2012_3T.pdf)

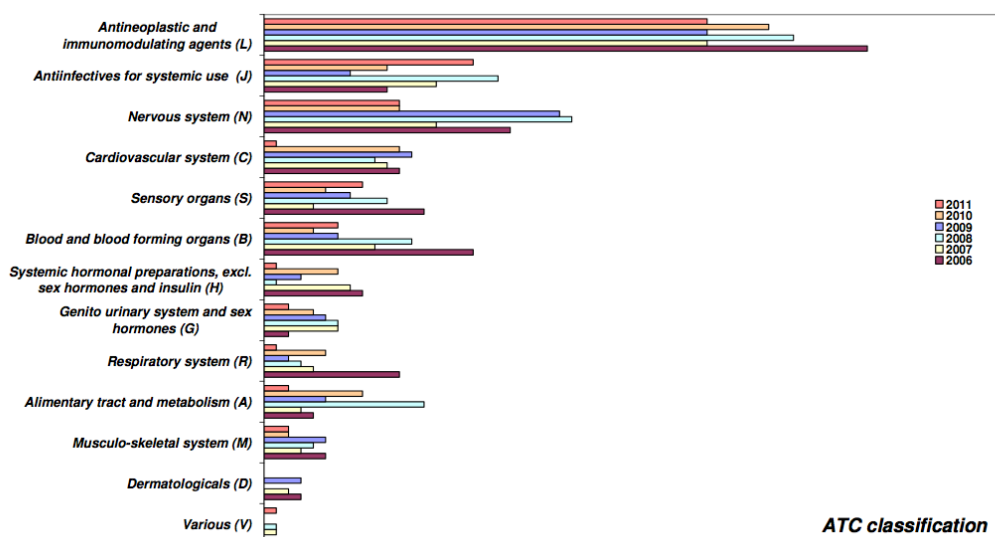


Gráfico 10: Quantidade de ensaios clínicos realizados de cada classe terapêutica, de 2006 a 2011.

(Fonte: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSaios_CLINICOS/ESTATISTICAS/Tab/Gr%E1ficos_2006_2011.pdf)

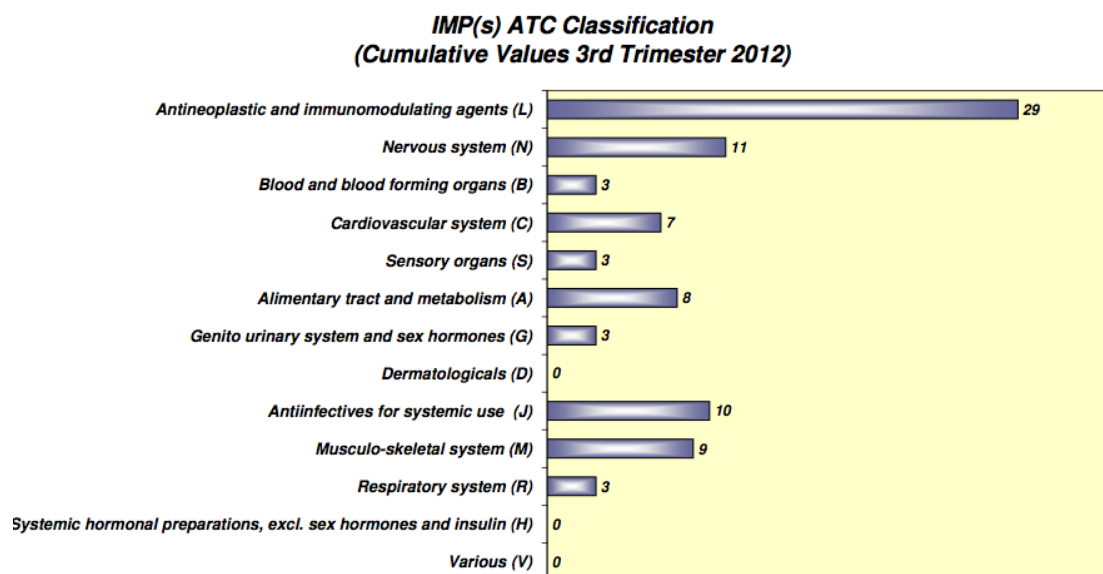


Gráfico 11: Quantidade de ensaios clínicos realizados de cada classe terapêutica, em Portugal, em 2012.

(Fonte: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS/UEC_ENGLISH_VERSION/2012/Graphs_2012_3T.pdf)

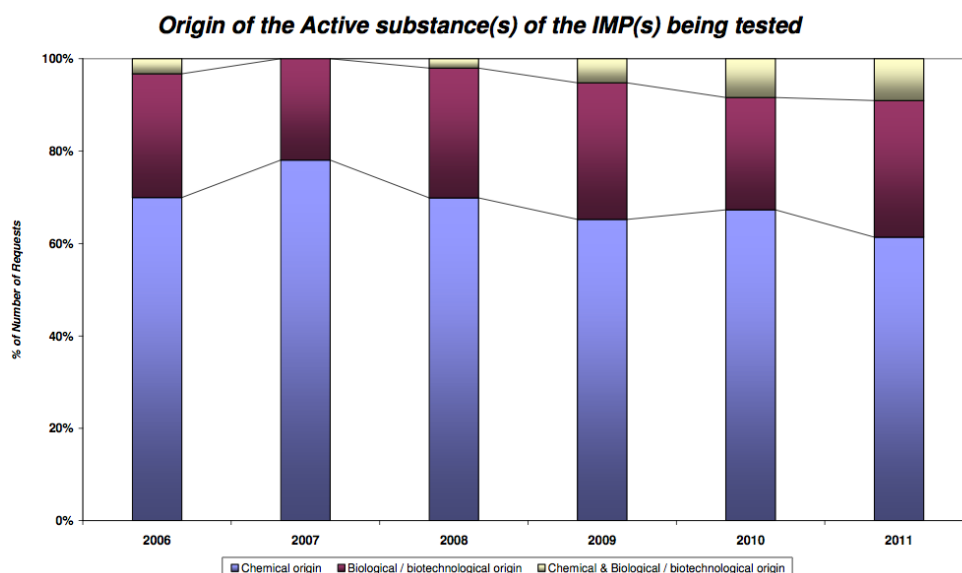


Gráfico 12: Origem das substâncias ativas dos medicamentos experimentais testados em ensaios clínicos, em Portugal, de 2006 a 2011.

(Fonte: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS/Tab/Gr%E1ficos_2006_2011.pdf)

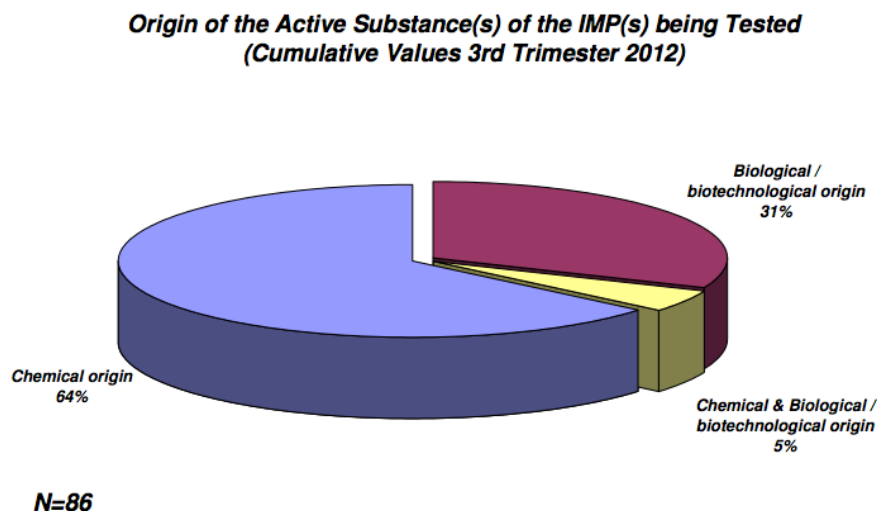


Gráfico 13: Origem das substâncias ativas dos medicamentos experimentais que são testadas em ensaios clínicos, em Portugal, em 2012.

(Fonte: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS/UEC_ENGLISH_VERSION/2012/Graphs_2012_3T.pdf)

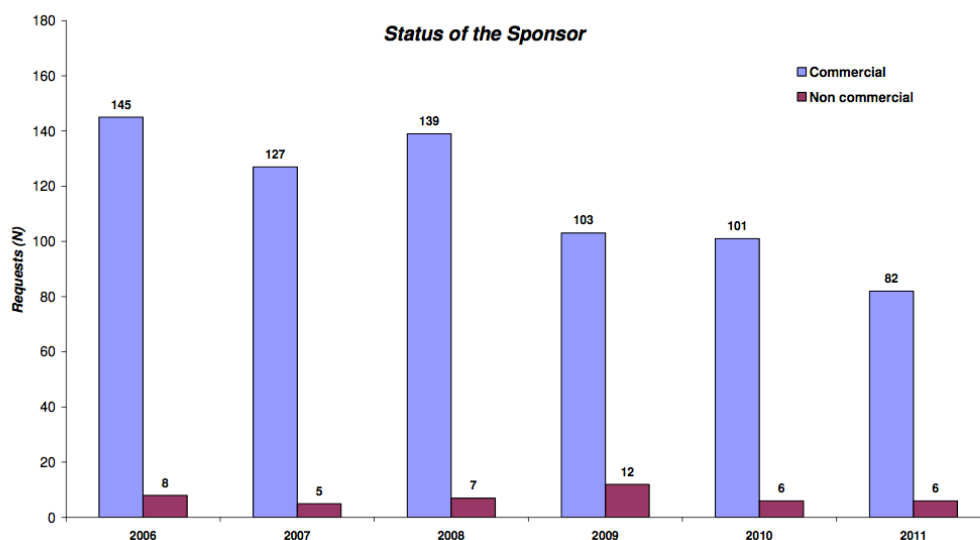


Gráfico 14: Quantidade de *sponsors* comerciais e não dos ensaios clínicos realizados em Portugal, de 2006 a 2011.

(Fonte: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS/Tab/Gr%EFicos_2006_2011.pdf)

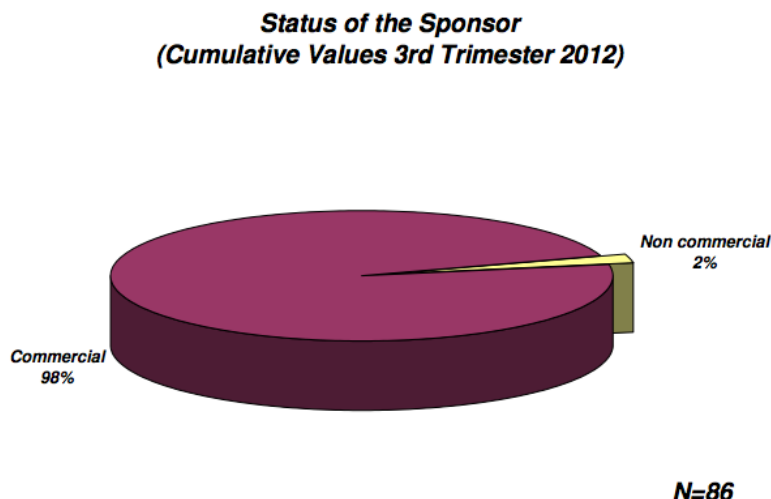


Gráfico 15: Quantidade de *sponsors* comerciais e não comerciais dos ensaios clínicos realizados em Portugal, até Outubro de 2012.

(Fonte: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSaios_CLINICOS/ESTATISTICAS/UEC_ENGLISH_VERSION/2012/Graphs_2012_3T.pdf)

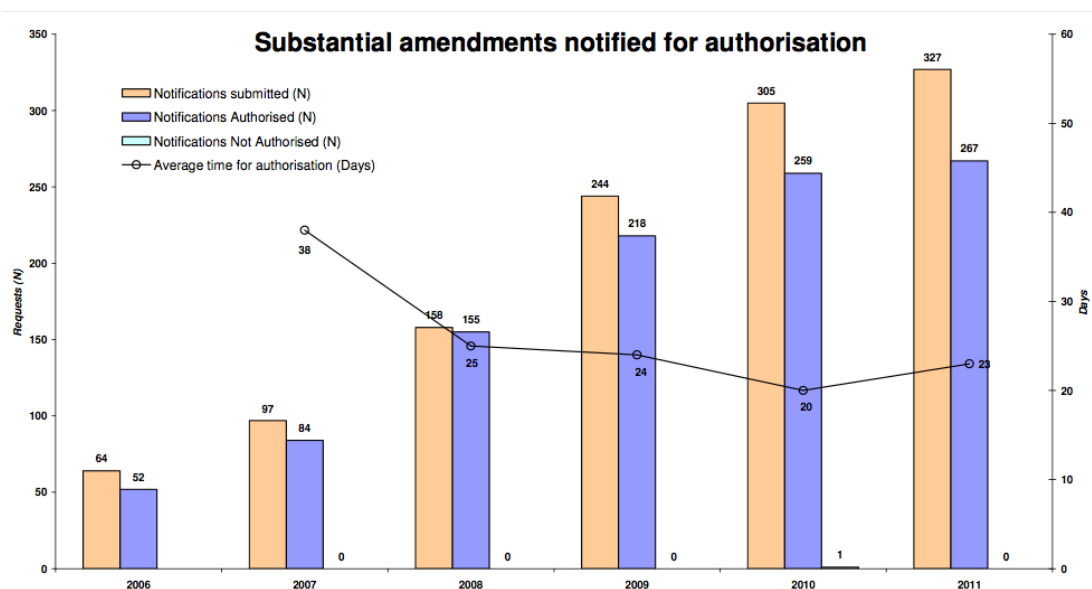


Gráfico 16: Notificações de alterações substanciais submetidos de 2006 a 2011.

(Fonte: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSaios_CLINICOS/ESTATISTICAS/Tab/Gr%Edficos_2006_2011.pdf)

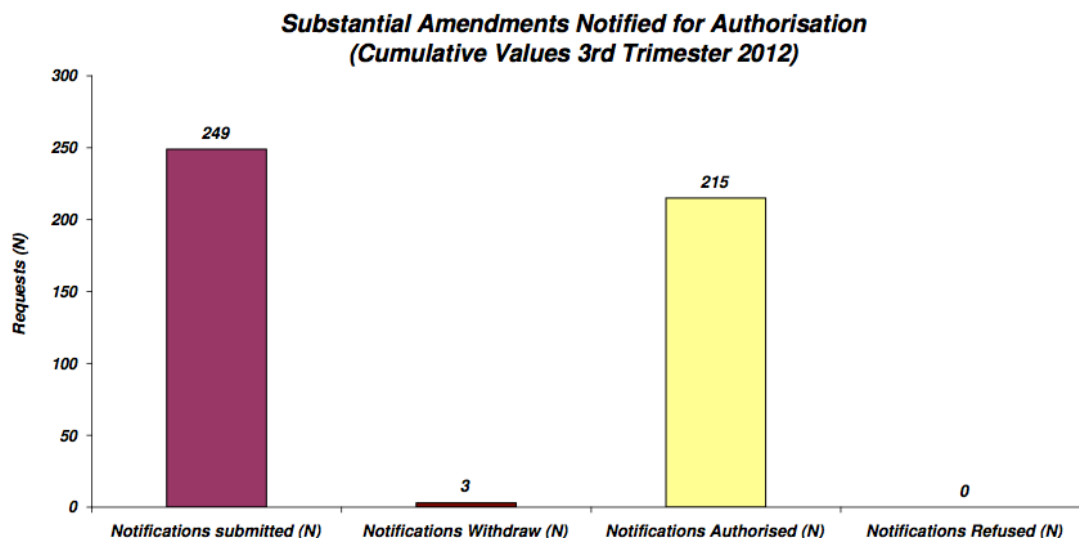


Gráfico 17: Alterações substanciais notificadas para autorização, em Portugal, em 2012 (até Outubro).

(Fonte: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS/UEC_ENGLISH_VERSION/2012/Graphs_2012_3T.pdf)

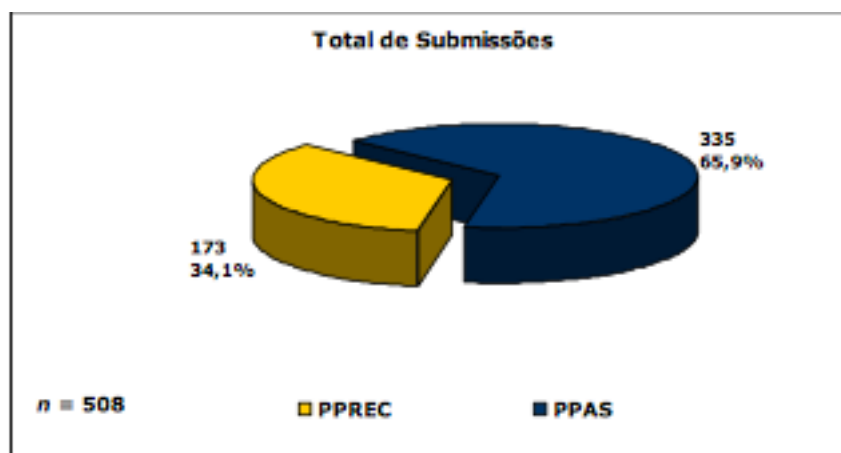


Gráfico 18: Quantidade de Pedidos de parecer para realização de ensaios clínicos (PPREC) e de Pedidos de parecer de alterações substanciais (PPAS) submetidos à CEIC em 2006.

(Fonte: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/ESTATISTICA/MicrosoftWord%20-%202006.pdf)

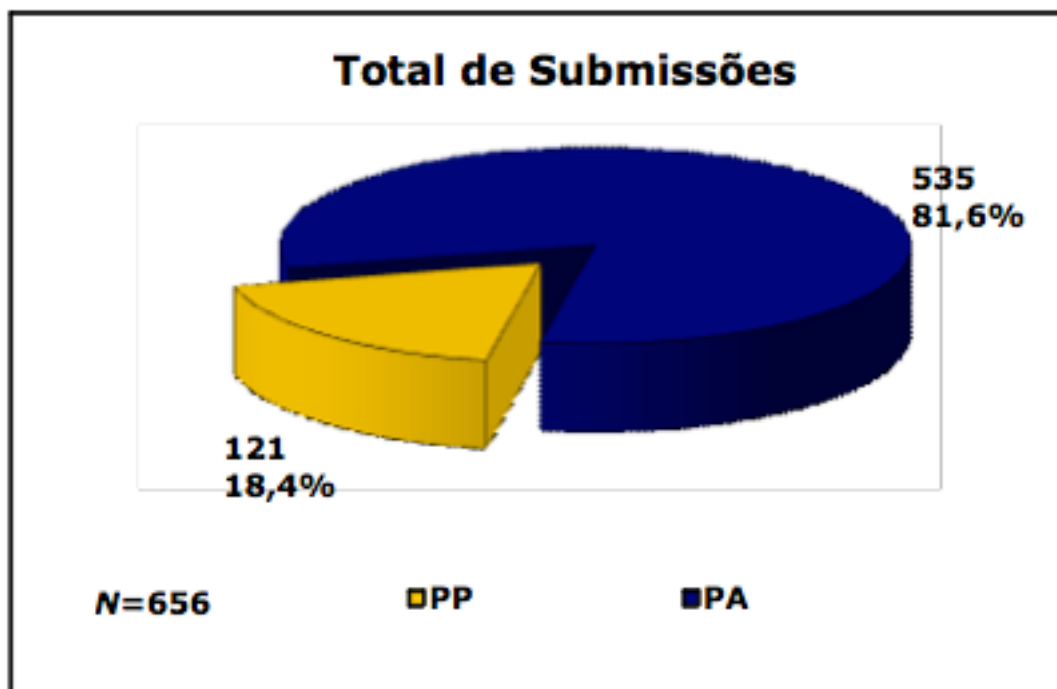


Gráfico 19: Percentagem de pedidos de parecer para realização de Ensaios Clínicos e pedidos de parecer para alterações substanciais submetidos à CEIC em 2011.

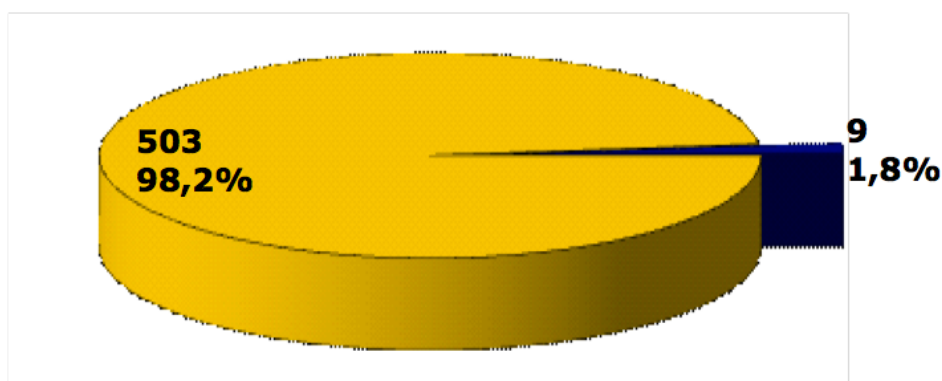
(Fonte: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/ESTATISTICA/Actividades-Estat%EDsticasCEIC-2011.pdf)



Gráfico 20: percentagem de pareceres favoráveis e desfavoráveis, emitidos pela CEIC, em 2006, num total de 319 pedidos (inclui pedidos de parecer para a realização de ensaio clínicos e pedidos de parecer para alteração substancial)

(Fonte: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/ESTATISTICA/Microsoft%20Word%20-%202006.pdf)

Resultado dos Pareceres (Total)



N=512

■ Favorável

■ Desfavorável

Gráfico 21: Resultado dos pareceres submetidos à CEIC em 2011, num total de 512 submissões. (inclui pedidos de parecer para a realização de ensaio clínicos e pedidos de parecer para alteração substancial)

(Fonte: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/ESTATISTICA/Actividades-Estat%EDsticasCEIC-2011.pdf)

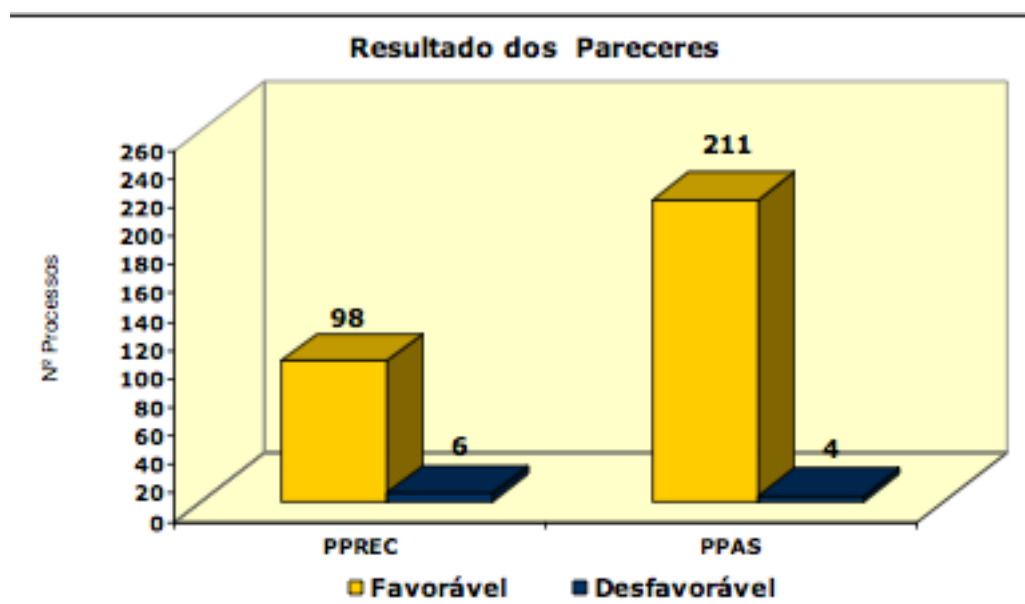


Gráfico 22: Resultado dos pareceres emitidos pela CEIC, em 2006, para cada tipo de pedido- pedidos de parecer para realização de ensaio clínicos e pedidos de parecer para alterações substanciais).

(Fonte: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/ESTATISTICA/Microsoft%20Word%20-%202006.pdf)

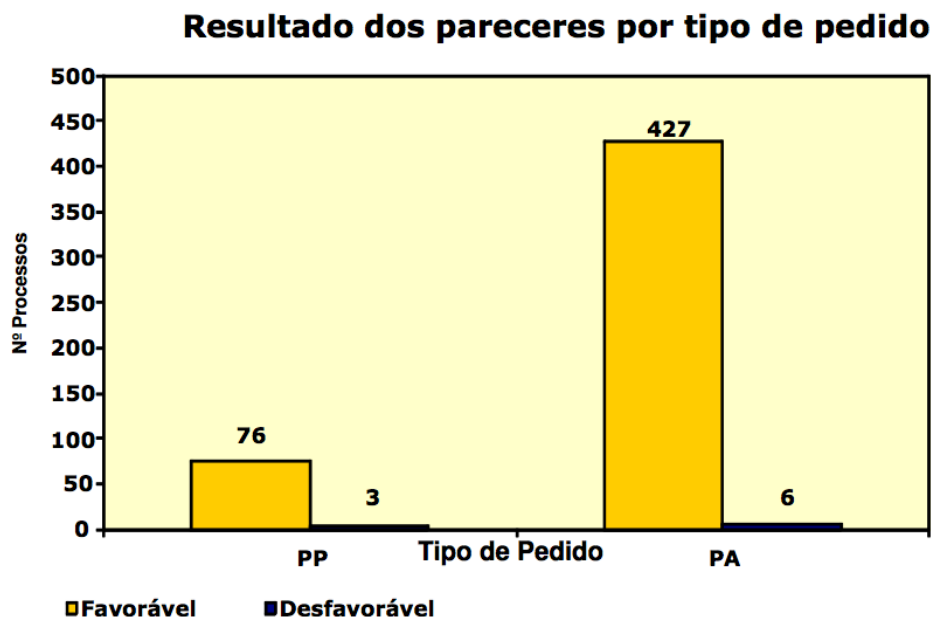


Gráfico 23: Resultado dos pareceres emitidos pela CEIC, em 2011, para cada tipo de pedido- pedidos de parecer para realização de ensaio clínicos e pedidos de parecer para alterações substanciais.

(Fonte: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/ESTATISTICA/Actividades-Estat%EDsticasCEIC-2011.pdf)

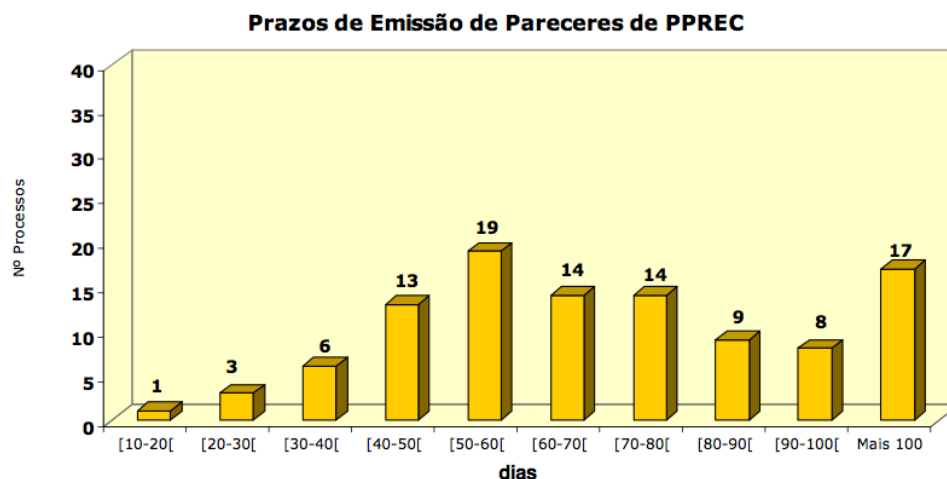


Gráfico 24: Prazos de emissão de pareceres de pedidos de parecer para realização de ensaios clínicos, em 2006, pela CEIC.

Nota: foram excluídos os Ensaios Clínicos suspensos, com documentação incorreta, em avaliação e sem resposta do requerente (n=104).

(Fonte: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/ESTATISTICA/Microsoft%20Word%20-%202006.pdf)

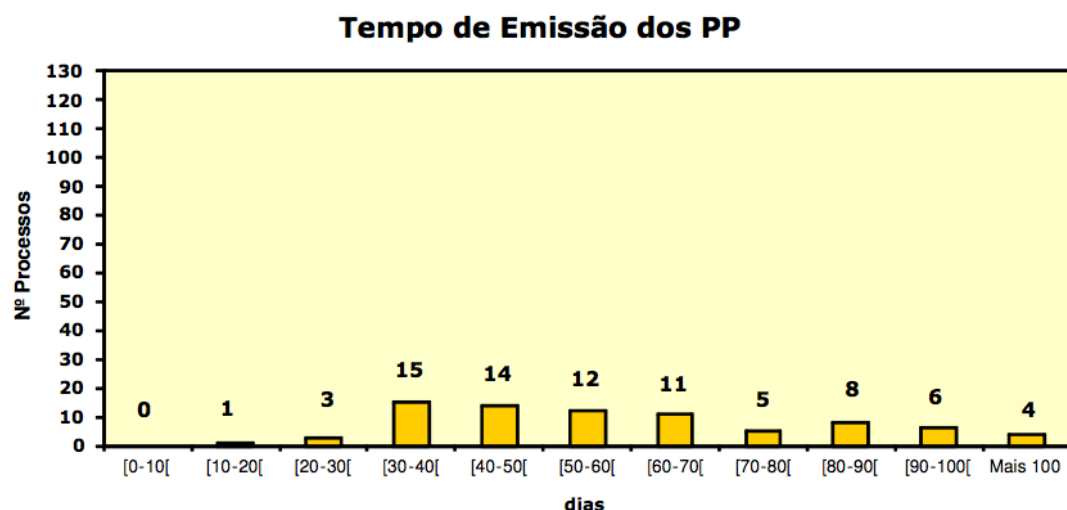


Gráfico 25: Prazos de emissão de pareceres de pedidos de parecer para realização de ensaios clínicos, em 2011, pela CEIC.

Nota: foram excluídos os Ensaios Clínicos suspensos, com documentação incorreta, em avaliação e sem resposta do requerente (79).

(Fonte: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/ESTATISTICA/Actividades-Estat%EDsticasCEIC-2011.pdf)

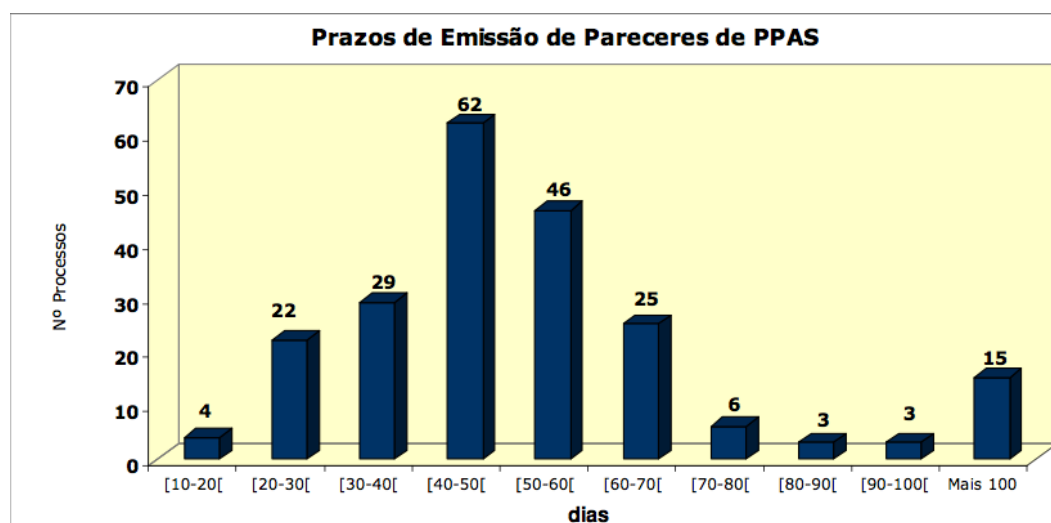


Gráfico 26: Prazos de emissão de pareceres de pedidos de parecer de alterações substanciais, pela CEIC, em 2006.

Nota: Foram excluídos os Ensaios Clínicos suspensos, com documentação incorreta, em avaliação e sem resposta do requerente (n=215).

(Fonte: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/ESTATISTICA/Microsoft%20Word%20-%202006.pdf)

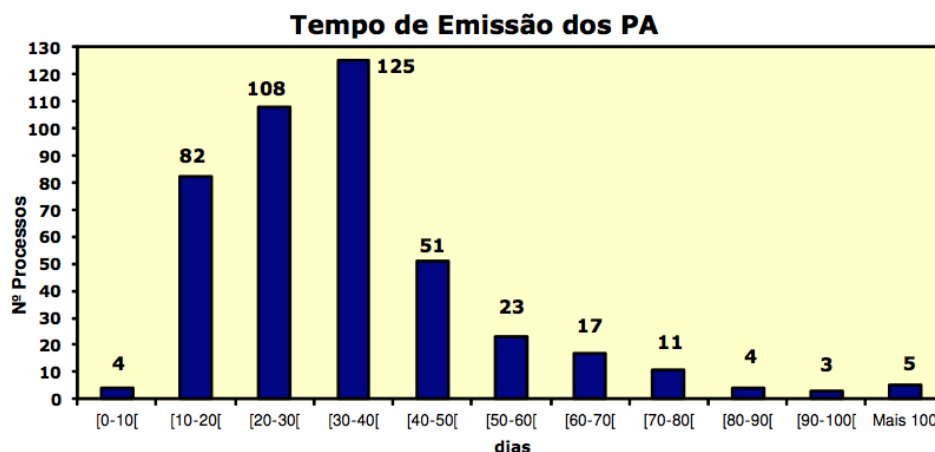


Gráfico 27: Prazos de emissão de pareceres de pedidos de parecer de alterações substanciais, pela CEIC, em 2011.

Nota: Foram excluídos os Ensaios Clínicos suspensos, com documentação incorreta, em avaliação e sem resposta do requerente (n=433).

(Fonte: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/ESTATISTICA/Actividades-Estat%EDsticasCEIC-2011.pdf)

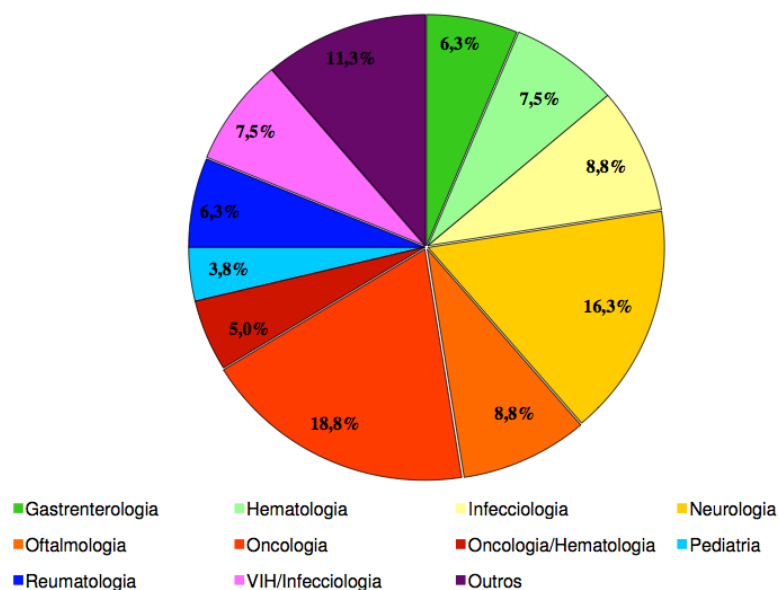


Gráfico 28: Pedidos de parecer por área terapêutica, no ano de 2011.

Nota: Consideram-se os processos de pedido de parecer para realização de Ensaios Clínicos, cuja validação administrativa apresentou a documentação correta e que foi realizada durante o ano de 2011 (n=80). Na categoria de “outros” foram incluídas as áreas: Dermatologia, Imunoalergologia, Nefrologia, Psiquiatria, Urologia, Endocrinologia e Pneumologia que apresentaram 1 ou 2 pedidos de avaliação de ensaios clínicos.

(Fonte: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/ESTATISTICA/Actividades-Estat%EDsticasCEIC-2011.pdf)

