



Universidade de Aveiro
Ano 2014/2015

Secção Autónoma de Ciências da Saúde

**André David
Pestana
Andrade**

**PERSPETIVA ATUAL E FUTURA DA NOVA
REGULAMENTAÇÃO DA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA**



**André David
Pestana
Andrade**

**PERSPETIVA ATUAL E FUTURA DA NOVA
REGULAMENTAÇÃO DA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biomedicina Farmacêutica, realizada sob a orientação científica do Doutor Bruno Gago, Professor Auxiliar Convidado da Secção Autónoma de Ciências da Saúde da Universidade de Aveiro

Dedico este trabalho aos meus pais e à minha namorada pelo apoio incondicional

o júri

Presidente

Professor Doutor Nelson Fernando Pacheco da Rocha
Professor Catedrático da Universidade de Aveiro

Professora Doutora Alexandra Isabel Cardador de Queirós
Professora Coordenadora S/ Agregação da Universidade de Aveiro

Doutor Bruno Miguel Alves Fernandes do Gago
Professor Auxiliar Convidado da Universidade de Aveiro

agradecimentos

Ao Prof. Doutor Luís Almeida e ao Prof. Doutor Bruno Gago pelo excelente trabalho desenvolvido pela direção do Mestrado em Biomedicina Farmacêutica.

Ao Prof. Doutor Bruno Gago enquanto orientador da Tese de Mestrado.

Aos colegas David Manteigas, Ricardo Brites e Rui Bento por todo o apoio e companheirismo ao longo do Mestrado.

À Novartis Farma e à Alcon Portugal, enquanto minhas entidades patronais, pelo apoio na realização do Mestrado.

palavras-chave

investigação clínica, ensaios clínicos, indústria farmacêutica, quadro regulamentar, regulamentação, legislação.

resumo

A investigação clínica na Europa, e em particular em Portugal, tem vindo a perder competitividade, uma situação preocupante face aos benefícios que a investigação representa para os doentes, instituições, profissionais de saúde e comunidade científica.

O quadro regulamentar da investigação clínica em Portugal sofreu alterações significativas em 2014 com a implementação da Lei n.º 21/2014. Adicionalmente, o Regulamento UE n.º 536/2014, publicado no mesmo ano, será implementado a partir de maio de 2016, entrando diretamente em vigor nos países membros.

Esta nova regulamentação contribuiu positivamente para o desenvolvimento da investigação clínica em Portugal. No entanto é fundamental colocar em prática todas as medidas promulgadas para que haja um crescimento sustentado do número de estudos clínicos em Portugal.

keywords

clinical studies, clinical trials, pharmaceutical industry, regulatory framework, regulation, legislation.

abstract

The clinical research in Europe, particularly in Portugal has been losing competitiveness, a concerning situation considering the benefits that clinical research brings for patients, institutions, healthcare professionals and the scientific community.

The clinical research regulatory framework in Portugal has changed significantly in 2014 with the implementation of Law n. 21/2014. In addition, the EU Regulation n. 536/2014 published the same year will be implemented from May 2016, entering directly into force in all the member countries.

This new regulation contributed positively for the development of the clinical research in Portugal. However, it is crucial to put in place all the measures promulgated to get a sustained increase in the number of clinical studies in Portugal.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. OBJETIVOS	2
2. A INVESTIGAÇÃO CLÍNICA NA EUROPA	3
2.1. I&D PELA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	4
2.2. O PANORAMA ATUAL DA I&D	5
2.3. A DIVULGAÇÃO DE DADOS DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA	7
2.4. O NOVO PARADIGMA DA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA	9
2.5. OS ENSAIOS CLÍNICOS EM PORTUGAL	11
2.6. OS PRINCIPAIS DESAFIOS À REALIZAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS EM PORTUGAL.....	16
3. QUADRO REGULAMENTAR.....	21
3.1. A LEI DA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA N.º 21/2014	21
3.2. O REGULAMENTO EUROPEU N.º 536/2014	26
4. DISCUSSÃO	39
5. CONCLUSÃO	47
6. BIBLIOGRAFIA.....	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Investigação Clínica: Modelo tradicional vs. Modelo <i>Quick win, fast fail</i>	10
Figura 2 - Evolução dos Pedidos de Autorização de Ensaio Clínico.	12
Figura 3 – Diferentes fases do desenvolvimento clínico.....	13
Figura 4 - Percentagem de Ensaio Clínicos por Tipo de Promotor.....	14
Figura 5 – Evolução dos Pedidos de Alteração Substancial.	15
Figura 6 - Avaliação Científica - Parte I do relatório de avaliação.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação entre a Lei da Investigação Clínica e a legislação anterior.....	39
Tabela 2 - Tabela comparativa entre o Novo Regulamento e a Lei da Investigação Clínica.....	42
Tabela 3 - Análise SWOT. Quadro Regulamentar da Investigação Clínica em Portugal	45

ABREVIATURAS

AC	Autoridade Competente
APIFARMA	Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica
BPC	Boas Práticas Clínicas
CE	Comissão de Ética
CEC	Comissão de Ética Competente
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CNPD	Comissão Nacional de Proteção de Dados
CSR	Relatório de Ensaio Clínico (<i>Clinical Study Report</i>)
EFPIA	Federação Europeia das Associações e Indústrias Farmacêuticas (<i>European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations</i>)
EM	Estado-membro
EMA	Agência Europeia do Medicamento (<i>European Medicines Agency</i>)
I&D	Investigação e Desenvolvimento
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
LPLV	Última visita do último participante no estudo (<i>Last Patient Last Visit</i>)
ME	Medicamento Experimental
PhRMA	Associação de Investigadores e Produtores Farmacêuticos da América (<i>Pharmaceutical Research and Manufacturers of America</i>)
RNCES	Rede Nacional das Comissões de Ética para a Saúde
RNEC	Registo Nacional de Estudos Clínicos
VIH	Vírus de Imunodeficiência Humana
UE	União Europeia

ICH	<i>International Council for Harmonisation</i>
MGF	Medicina Geral e Familiar
EoT	Fim de Estudo (<i>End of Trial</i>)

1. INTRODUÇÃO

Perante um novo ambiente regulamentar aplicável à investigação clínica e mais particularmente à realização de ensaios clínicos, torna-se necessário estudar a nova legislação em vigor em Portugal, desde 2014 (Lei da Investigação Clínica), e perspetivar a implementação do novo Regulamento Europeu (planeada para maio de 2016), de forma a avaliar em que medida vêm dar resposta às principais dificuldades da realização de investigação clínica na Europa, e especificamente em Portugal, no seu atual contexto económico e científico.

A nova Lei da Investigação Clínica - Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, foi elaborada com os principais objetivos de tornar o Estado Português mais competitivo e responsável nesta área e facilitar e incentivar o desenvolvimento de investigação de elevada qualidade em benefício dos doentes, bem como a divulgação da investigação clínica nacional ao público em geral, aos profissionais e aos investigadores.

Na nova Lei destaca-se a criação da Rede Nacional das Comissões de Ética para a Saúde (RNCES) e do Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC). O RNEC é uma plataforma eletrónica para registo e divulgação dos estudos clínicos, com o qual se pretende fortalecer os recursos para a visibilidade, colaboração nacional e internacional, maximização de ganhos e responsabilidade social da investigação clínica, criando as bases para um repositório de investigação, protocolos, instrumentos de recolha de dados e bases de dados anonimizadas.

Por sua vez, o Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de abril de 2014, pressupõe um processo de avaliação/aprovação dos ensaios clínicos em duas fases: uma primeira fase centralizada, comum para todos os Estados-membros (EM) através de um portal único; e uma segunda fase local e administrativa.

Este novo ambiente regulamentar complexo traz desafios e oportunidades a todos os

intervenientes no processo e em particular à Indústria Farmacêutica que terá que se adaptar rapidamente aos novos requisitos. Com este trabalho de dissertação procurar-se-á perceber se este novo quadro legislativo contribui positivamente para um desenvolvimento e crescimento sustentado do número de ensaios clínicos em Portugal, tal como ambicionam o Governo, a Academia, os Investigadores e a Indústria Farmacêutica do nosso país.

1.1. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo principal analisar o novo quadro regulamentar da investigação clínica atualmente em vigor, de forma a avaliar se o mesmo contribui positivamente para o crescimento desta atividade em Portugal. O objetivo principal encontra-se subdividido nos seguintes pontos:

- Caracterizar a situação atual da investigação clínica na Europa, com especial destaque para a Investigação e Desenvolvimento (I&D) promovida pela Indústria Farmacêutica.
- Caracterizar a atividade de realização de ensaios clínicos em Portugal.
- Identificar os principais desafios ao desenvolvimento clínico em Portugal.
- Identificar e discutir os principais desafios e oportunidades futuros para a Indústria Farmacêutica que pretenda continuar a desenvolver ensaios clínicos em Portugal, na sequência da implementação da nova Lei Portuguesa da Investigação Clínica (Lei n.º 21/2014, de 16 de abril) e do Regulamento Europeu (UE) n.º 536/2014, de 16 de abril de 2014.

2. A INVESTIGAÇÃO CLÍNICA NA EUROPA

A Investigação e o Desenvolvimento de Medicamentos (I&D) encontram-se atualmente numa fase de transição, estando a entrar progressivamente numa nova era, graças aos avanços da ciência e da tecnologia. Os métodos de investigação estão a evoluir rapidamente e existem muitas perspetivas promissoras no horizonte – desde as possibilidades apresentadas pelos medicamentos personalizados, até ao potencial acrescido decorrente da utilização de grandes quantidades de informação (*big data*). A inovação na indústria farmacêutica (desenvolvimento de medicamento inovadores) é impulsionada pela investigação e resulta no progresso da medicina, tendo como objetivo principal transformar a investigação fundamental em tratamentos inovadores, amplamente disponíveis e acessíveis aos doentes. (1)

A indústria da saúde tem contribuído ativamente para melhorias significativas na qualidade de vida e bem-estar dos doentes. Os cidadãos europeus de hoje podem esperar viver até mais 30 anos do que há um século. Alguns passos importantes na investigação biofarmacêutica, complementados por muitos outros pequenos passos, têm permitido uma redução significativa da mortalidade, por exemplo nas causas relacionadas com o VIH e em alguns tipos de cancro. Hoje, a pressão arterial elevada e a doença cardiovascular podem ser controladas com anti-hipertensivos e medicamentos para reduzir o colesterol; próteses do joelho ou da anca impedem que os doentes fiquem imobilizados; e alguns cancros podem ser controlados - ou até mesmo curados - com a ajuda dos novos medicamentos de terapêutica alvo. Os cidadãos europeus podem esperar não só viver mais, mas viver com melhor qualidade de vida. Permanecem, no entanto, alguns grandes desafios, tais como a doença de Alzheimer, a Esclerose Múltipla, muitos tipos de cancro, e as doenças órfãs. (1)

2.1. I&D PELA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A Indústria Farmacêutica, para além de liderar o progresso da medicina pela sua investigação, desenvolvimento e introdução de novos medicamentos no mercado que melhoram a saúde e qualidade de vida de doentes em todo o mundo, é um elemento essencial na economia europeia. É um dos setores de alta tecnologia com melhores desempenhos e também o setor com a maior proporção de investimento em I&D de vendas líquidas. (1)

De acordo com o Relatório da Comissão Europeia (CE) de 2014 - Investimento industrial em I&D, o Setor Farmacêutico e da Biotecnologia continua a liderar na aposta em I&D, com cerca de 18,0% do valor total investido em investigação e desenvolvimento a nível mundial, superando os setores de *Hardware* e Equipamentos Tecnológicos e de Automóveis e Peças. (2; 3)

A Indústria Farmacêutica inovadora (baseada na investigação) pode desempenhar um papel fundamental na recuperação da Europa para o seu crescimento e assegurar a sua competitividade na economia global. Só em 2014 investiu um valor estimado de 30,5 mil milhões de euros em I&D na Europa e é um dos grandes empregadores industriais de alta tecnologia. O setor emprega diretamente cerca de 707 mil pessoas e gera três a quatro vezes mais emprego de forma indireta. Uma proporção significativa destes empregos corresponde a postos de trabalho muitíssimo qualificados, por exemplo nas áreas da academia ou da ciência clínica, que pode ajudar a Europa a manter uma base de conhecimento de alto nível. (1)

2.2. O PANORAMA ATUAL DA I&D

Para uma análise criteriosa da I&D no sector, dever-se-á ter em consideração os seguintes pontos, pois todos os novos medicamentos inovadores introduzidos no mercado são o resultado de um processo demorado, caro e arriscado, conduzido pelas empresas farmacêuticas, e sem garantia de sucesso:

- Quando um medicamento chega ao mercado, terão decorrido em média 12 a 13 anos desde a primeira síntese da nova substância ativa em laboratório;
- O custo de I&D de um novo produto químico ou de uma entidade biológica está estimado em 1.172 milhões de euros (1.506 milhões de dólares); (4)
- Em média, apenas 1 a 2 em cada 10.000 substâncias sintetizadas em laboratório ultrapassa com sucesso todas as fases de desenvolvimento necessárias para se tornar um medicamento comercializável.

A atividade de I&D enfrenta atualmente vários grandes desafios: para além dos obstáculos regulamentares cada vez mais exigentes e a subida significativa dos respetivos custos, esta área foi gravemente afetada pelo impacto de medidas de austeridade fiscal introduzidas pelos governos de grande parte da Europa, desde 2010. (1; 2; 3; 5)

Existe um rápido crescimento da I&D em economias emergentes como o Brasil, a China e a Índia, levando a uma deslocação gradual das atividades económicas e de investigação da Europa para esses mercados. Em 2014, os mercados brasileiro e chinês cresceram 12,6% e 11,6%, respetivamente, em comparação com um crescimento médio de 2,4% para o total do mercado europeu e 12,5% para o mercado dos Estados Unidos da América. (1) A Europa enfrenta agora uma concorrência crescente de economias emergentes que estão a contribuir para a deslocação das atividades económicas e de investigação para os mercados não europeus. O equilíbrio geográfico do mercado farmacêutico – e, em última instância, a base de I&D - é suscetível de mudar gradualmente para economias emergentes. (1) (5)

A distribuição geográfica da Indústria Farmacêutica mostra que, em 2014, a América do Norte foi responsável por 44,5% do volume mundial de vendas de medicamentos, em comparação com os 25,3% da Europa. Cerca de 57% das vendas de novos medicamentos lançados durante o período de 2010-2014 foram realizadas no mercado dos EUA, em comparação com 25% no mercado europeu (top 5 mercados – Alemanha, França, Itália, Espanha e Reino Unido). (1)

A fragmentação do mercado farmacêutico da União Europeia (UE) resultou num comércio paralelo lucrativo. Esta situação não beneficia os doentes e impede a Indústria Farmacêutica de obter recursos adicionais para financiar a I&D. O comércio paralelo está estimado em € 5.437 milhões (preço à saída da fábrica) para o ano de 2013. (1)

2.3. A DIVULGAÇÃO DE DADOS DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Tem ocorrido uma evolução significativa no que se refere à partilha de informação relacionada com os resultados dos estudos clínicos. No passado, e de uma forma geral, apenas eram publicados os resultados da investigação clínica com resultados positivos, que seriam utilizados para sustentar os pedidos de Autorização de Introdução no Mercado de medicamentos, por parte da Indústria Farmacêutica às Autoridades Reguladoras. A descoberta de alguns casos de atuação menos correta, ocultando informações importantes ou resultados negativos nas suas investigações clínicas, por parte de algumas empresas farmacêuticas, gerou uma desconfiança generalizada da comunidade pública na Indústria Farmacêutica, percecionando a I&D de medicamentos como um processo apenas focado na comercialização e obtenção de mais-valias financeiras. (6)

Atualmente, as principais Empresas Farmacêuticas reconhecem já a necessidade e a importância da partilha dos resultados de todos os ensaios clínicos no superior interesse dos doentes, dos médicos, da investigação médica e da própria indústria farmacêutica.

A Federação Europeia das Associações e Indústrias Farmacêuticas (EFPIA), em representação dos seus associados, garante estar comprometida em trabalhar com todas as partes interessadas para garantir que as informações de ensaios clínicos são partilhadas de forma responsável, assegurando o anonimato dos participantes (doentes), e continuar a apoiar o desenvolvimento de novos tratamentos inovadores, salvaguardando os dados comerciais confidenciais das empresas.

Os Princípios Comuns EFPIA / PhRMA (Associação de Investigadores e Produtores Farmacêuticos da América) para a partilha responsável de dados de Ensaios Clínicos, implementados a 1 de janeiro de 2014, sublinham o compromisso da indústria farmacêutica para a divulgação de dados de ensaios clínicos. (7)

Muitos dos membros da EFPIA fizeram já progressos significativos no desenvolvimento de procedimentos internos de forma a permitir o acesso a dados de ensaios clínicos, nomeadamente através da disponibilização de informação sobre os seus ensaios clínicos em sítios da internet (p. ex. sinopses dos Relatórios dos Estudos Clínicos), colocando os princípios em prática, adotando assim o novo Regulamento Europeu de Ensaios Clínicos (8) e a política de transparência da Agência Europeia do Medicamento (EMA), que entrou em vigor no início de 2015. (9) A EFPIA está empenhada em continuar a discutir com todas as partes interessadas (comunidade científica, autoridades reguladoras, etc.) no sentido de garantir uma implementação bem-sucedida, de forma a encontrar um equilíbrio entre a publicação responsável pelo benefício da saúde pública e ao mesmo tempo salvaguardar a proteção da privacidade dos doentes, direitos de publicação, propriedade intelectual e segredos comerciais, de forma a respeitar a integridade dos sistemas de regulação a nível mundial, e a manutenção de incentivos para os investimentos em investigação biomédica.

No futuro, a partilha de dados de ensaios clínicos será reforçada pela disponibilidade de dados do mundo real a partir de registos de doentes, hospitais e médicos de clínica geral. É fundamental assegurar que os parceiros europeus na área da investigação desenvolvam sistemas capazes de maximizar o potencial da utilização de grandes quantidades de dados, mas ao mesmo tempo de proteger a confidencialidade da informação dos doentes, para a prossecução da investigação.

2.4. O NOVO PARADIGMA DA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Perante um mercado cada vez mais competitivo, o tempo e o custo de desenvolvimento de novos medicamentos até à sua comercialização tem de ser mais eficiente. A concretização deste objetivo deve passar pela redução do período de testes em seres humanos, sem comprometer, naturalmente, o grau de exigência ao nível da segurança.

(3) Uma maior focalização nas fases iniciais dos ensaios clínicos, identificando de forma mais precoce os projetos a descontinuar, pode ser também uma oportunidade a explorar, assim como a maior aposta num modelo integrado de investigação baseado em parcerias/redes em que as competências *core* dos diferentes *stakeholders* são potenciadas. (3)

Por outro lado, a progressiva complexidade dos ensaios, as elevadas taxas de insucesso, bem como a exaustão do modelo de I&D tradicional (ver figura 1), fazem com que os avanços do conhecimento científico se traduzam em inovações incrementais, ao invés das inovações substanciais que marcaram o passado da indústria, sendo expectável o desenvolvimento de moléculas para grupos específicos e mais restritivos de doentes. O novo modelo de investigação da indústria farmacêutica deverá, assim, refletir um novo paradigma de atuação no mercado, o qual será fortemente influenciado pelo seguinte conjunto de fatores críticos: (3)

- Nível de incerteza nos mercados e consequentes dificuldades de financiamento;
- Emergência de novos mercados com grande potencial de crescimento no consumo de medicamentos;
- Reduzidas oportunidades de crescimento por via de fusão e aquisição, devido ao elevado nível de consolidação atual do mercado;
- Exposição crescente à concorrência de medicamentos genéricos;
- Envelhecimento e estilo de vida das populações dos países desenvolvidos;
- Pressão para a redução de custos nos sistemas de saúde públicos.

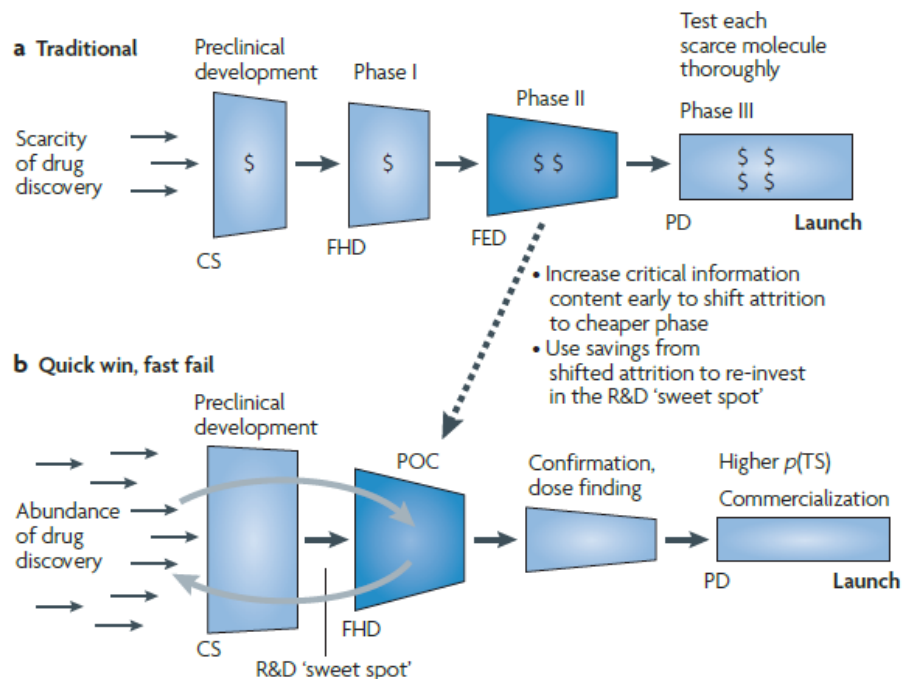


Figura 1 - Investigação Clínica: Modelo tradicional (a) vs. Modelo *Quick win, fast fail* (b). Retirado de (15). Esta figura ilustra o modelo tradicional de desenvolvimento de medicamentos em comparação ao modelo de desenvolvimento alternativo *Quick win, fast fail*. A abordagem tradicional apresenta um percurso sequencial bem definido começando com o desenvolvimento pré-clínico de dezenas de compostos moleculares, onde alguns entram no desenvolvimento clínico, inicialmente em indivíduos saudáveis (fase I) e, em seguida, em grandes populações de doentes (fase II e III). No modelo *Quick win, fast fail* (*novo paradigma*) a incerteza técnica diminui intencionalmente antes das fases posteriores de desenvolvimento mais caras (fase II e III) através do estabelecimento da prova de conceito (PoC). Esta abordagem resulta num número inferior de novas entidades moleculares a avançar para as fases II e III, mas aquelas que as alcançam têm uma maior probabilidade de sucesso (TS).

2.5. OS ENSAIOS CLÍNICOS EM PORTUGAL

Os ensaios clínicos são, indiscutivelmente, a vertente mais expressiva no processo de investigação de novos medicamentos, nomeadamente em termos de investimento necessário. Por esta razão, a indústria farmacêutica é cada vez mais seletiva em relação aos locais de realização de ensaios clínicos, privilegiando os países que oferecem melhores condições. Infelizmente Portugal não se encontra entre estes países, tendo vindo a observar uma redução no número de ensaios clínicos realizados, o que constitui um dado revelador de uma perda de competitividade progressiva e preocupante. (3) (10)

A investigação clínica em Portugal tem vindo, de ano para ano, a perder a sua posição cimeira no contexto do investimento global em Saúde. Uma tendência incompreensível face aos benefícios que a investigação desenvolvida e apoiada pelas empresas farmacêuticas representa para os doentes, mas também para as instituições e profissionais de saúde e para a comunidade científica. Portugal possui uma excelente capacidade científica nas suas instituições de saúde e investigação, bem como profissionais competentes. Porém, devido a entraves administrativos que burocratizam processos que outros países conseguiram agilizar sem pôr em causa a segurança dos doentes, perde todos os anos capacidade de atrair um investimento precioso e fundamental para o desenvolvimento da sua competitividade. (3)

Por todas as questões já indicadas anteriormente, o número de Pedidos de Autorização de Ensaio Clínicos submetidos à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED) tem vindo a diminuir na última década. Na figura seguinte (Figura 1) é possível verificar que, entre 2006 e 2014, houve uma redução de 20% no número de ensaios clínicos autorizados. (10) O mínimo histórico do número de ensaios clínicos submetidos em Portugal desde 2006, foi alcançado em 2011, com apenas 88 estudos. Os tempos médios de decisão pelo INFARMED têm-se mantido estáveis ao longo dos anos, cerca de 40 dias de calendário para cada ensaio clínico. (10) Em 2014, ano em que entrou em vigor a nova Lei da Investigação Clínica em Portugal, foram avaliados e concluídos 122

pedidos de autorização de ensaios clínicos, o que representa um crescimento de 5% relativamente a 2013. Por ensaio clínico, o tempo médio de avaliação foi de 33 dias, 13% inferior ao de 2013. (11)

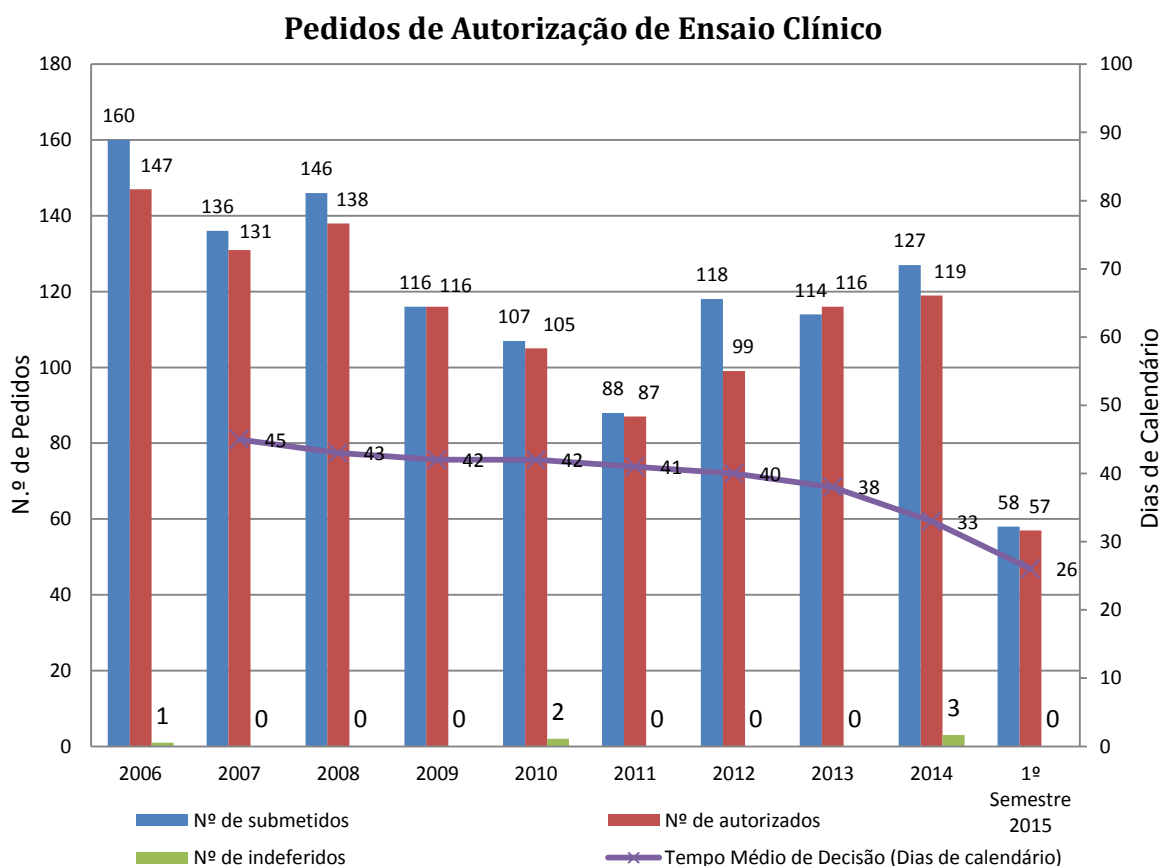


Figura 2 - Evolução dos Pedidos de Autorização de Ensaio Clínico. Adaptado de (10)

Pelas dificuldades e exigências acrescidas para realizar estudos em fases mais precoces do desenvolvimento de medicamentos, a investigação clínica em Portugal centra-se principalmente em Ensaios Clínicos de Fase III (ensaios clínicos com a participação de 100 a 5000 doentes, em que se pretende comparar o novo tratamento com o tratamento padrão já existente). Normalmente os estudos realizados nesta fase são aleatorizados, sendo os doentes divididos em dois grupos: o grupo controlo (que recebe o tratamento padrão) e o grupo investigacional (que recebe a nova medicação). Estes ensaios

representam 64% do número de ensaios submetidos em 2014. Ver Figura 2. (10)

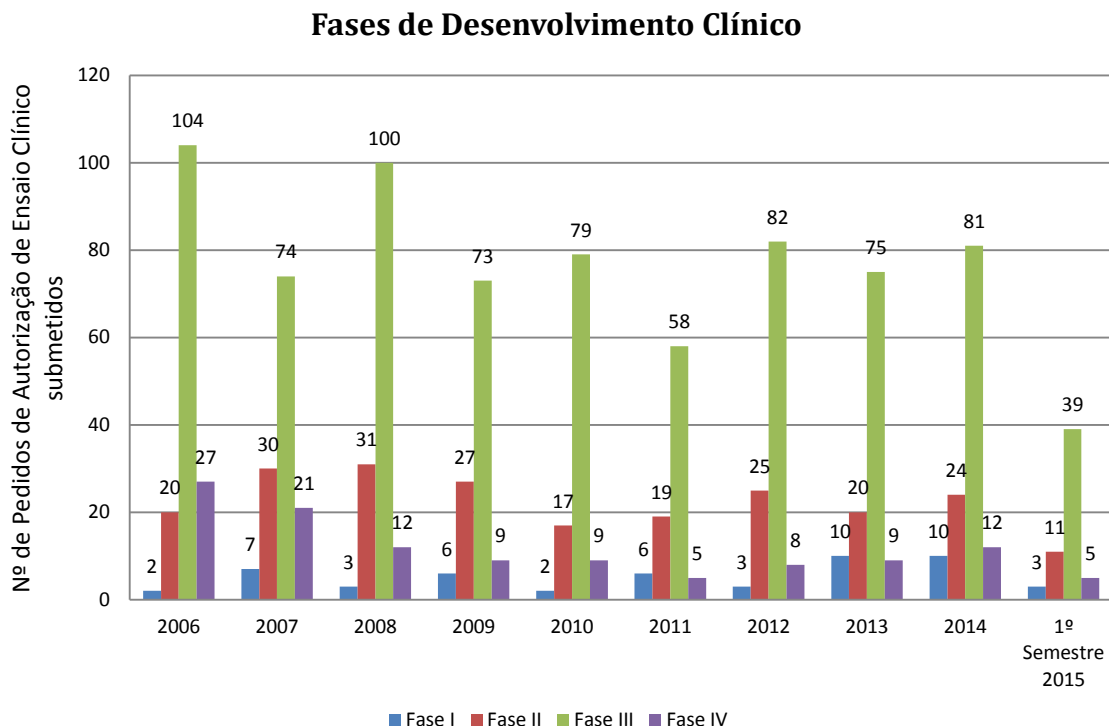


Figura 3 – Diferentes fases do desenvolvimento clínico. Adaptado de (10)

Em Portugal, a grande maioria dos ensaios clínicos realizados é promovida por empresas farmacêuticas multinacionais de I&D. Os ensaios clínicos da iniciativa do investigador assumem uma expressão bastante reduzida em Portugal, principalmente quando se compara com os casos da Espanha e Reino Unido, países onde os “ensaios académicos” representam cerca de um quarto do total de ensaios autorizados. (3) Ver Figura 3. (10)

Tipo de Promotor

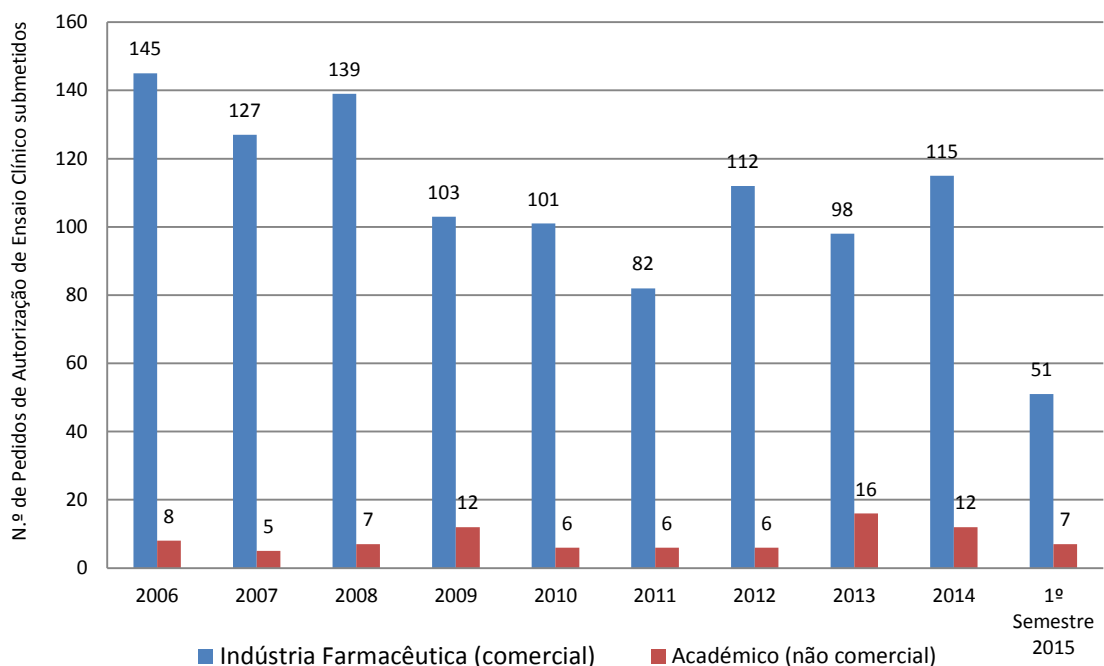


Figura 4 - Percentagem de Ensaio Clínicos por Tipo de Promotor. Adaptado de (10).

Ao longo dos últimos anos, com o aumento da complexidade dos ensaios clínicos, o número de pedidos de alteração substancial, após o ensaio já ter sido aprovado e estar a decorrer, aumentou substancialmente, como é possível verificar na figura 4 (10). No que se refere ao tempo médio de resposta pelo INFARMED a este tipo de pedidos, nos últimos anos, a resposta ronda os 23 dias de calendário (10). Em 2014, ano em que entrou em vigor a nova Lei da Investigação Clínica em Portugal, foram avaliados e autorizados 372 pedidos de alteração substancial num prazo médio de 21 dias, 9% inferior ao de 2013. (11)

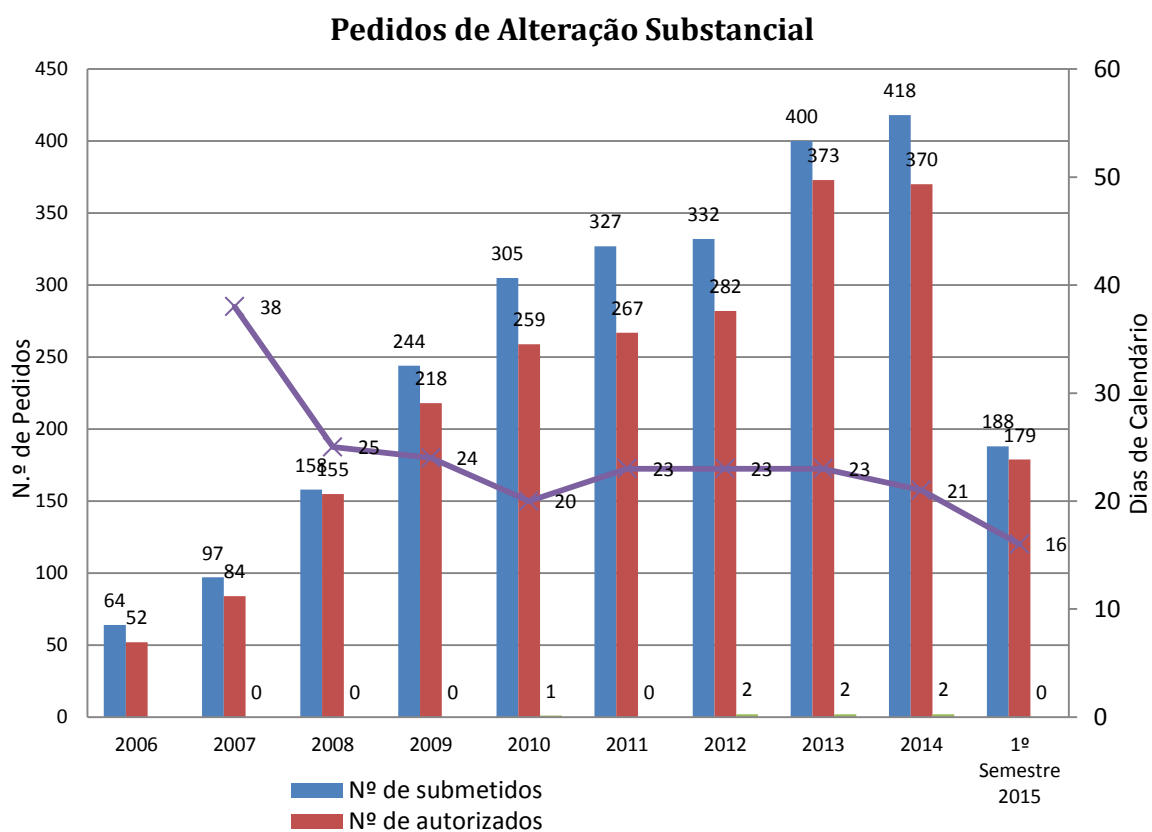


Figura 5 – Evolução dos Pedidos de Alteração Substancial. Adaptado de (9).

No global, no ano de 2014, cerca de 93,91% dos processos de Pedidos de Autorização de Ensaio Clínico e Pedidos de Autorização Substancial avaliados e concluídos pelo INFARMED cumpriram o prazo definido (30 dias). (11)

2.6. OS PRINCIPAIS DESAFIOS À REALIZAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS EM PORTUGAL

O relatório *Ensaio Clínicos em Portugal*, publicado em junho de 2013 pela APIFARMA, identificou o conjunto de principais desafios ao desenvolvimento de ensaios clínicos em Portugal, segmentados em 5 diferentes dimensões (3):

1. Política e Estratégia do Setor:

- Falta de reconhecimento da importância estratégica da investigação clínica
- Inexistência de uma estratégia de desenvolvimento para o setor
- Reputação negativa dos ensaios clínicos

2. Regulamentação e Legislação:

- Prazos de aprovação dos ensaios clínicos pouco competitivos
- Ineficiência e indefinição nos processos de pedidos de esclarecimento
- Ausência de prazos legais para aprovação do contrato financeiro
- Obrigatoriedade da aprovação pela CNPD sem prazos legalmente estipulados
- Condições necessárias à realização de ensaios nos Centros de Saúde
- Ausência de quadro legal para a divulgação de ensaios clínicos
- Contratos financeiros não seguem uma estrutura padronizada
- Inexistência de legislação que regule e promova a investigação académica

3. Organização e Infraestruturas:

- Potencial estratégico da investigação clínica desvalorizado pelas administrações Hospitalares
- Unidades de saúde orientadas para um modelo exclusivamente assistencial
- Investigação realizada de forma discricionária e sem estruturas de suporte dedicadas
- Falta de cooperação para a investigação

4. Incentivos, Formação e Carreira:

- Incumprimento ao nível dos incentivos financeiros
- Reduzido impacto da investigação na valorização profissional do investigador
- Insuficiência de formação académica e avançada em investigação

- Ausência de condições para a investigação de iniciativa do investigador
5. Tecnologia e Informação:
- Inexistência de uma plataforma de promoção e apoio à investigação clínica
 - Falha na integração dos sistemas das diferentes unidades de saúde

A realização de ensaios clínicos enfrentava até junho de 2013 este conjunto claro de barreiras de várias dimensões, facto que reduzia a competitividade de Portugal na atração deste tipo de atividades. (3) É de evidenciar que o maior número de barreiras identificadas está relacionado com as condições e requisitos de carácter regulamentar e legal que, à partida, nunca deveriam ser as principais limitações do desenvolvimento da atividade. Seguidamente menciona-se em detalhe as barreiras que pelas suas características de âmbito regulamentar e legal serão mais aprofundadas neste estudo:

1. Prazos de aprovação dos ensaios clínicos pouco competitivos

Para além de ser frequentemente ultrapassado, o prazo legal de 60 dias para aprovação dos pedidos de ensaios clínicos pelas entidades competentes (Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e INFARMED) é pouco competitivo quando comparado com os prazos em vigor noutros países europeus, em particular em ensaios com processos de recrutamento internacional. (3)

2. Ineficiência e indefinição nos processos de pedidos de esclarecimento

Os processos de avaliação e aprovação podem sofrer atrasos significativos, uma vez que os pedidos de esclarecimento, apesar de se encontrarem limitados a uma única ocorrência no decorrer do processo, são normalmente enviados no final do prazo limite para aprovação e são inconsistentes, desvirtuando sistematicamente o prazo legal. (3)

3. Ausência de prazos legais para aprovação do contrato financeiro

A aprovação do contrato financeiro por parte das administrações hospitalares pode demorar vários meses e é, atualmente, considerada uma das maiores barreiras ao

desenvolvimento da atividade. A morosidade na aprovação do contrato financeiro pelas administrações hospitalares resulta frequentemente da não identificação dos ensaios clínicos como atividade estratégica e do facto de estas fazerem depender o seu parecer do das entidades regulamentares. Por outro lado, o próprio parecer da CEIC é emitido de forma condicionada até à aprovação do contrato financeiro pelo centro de ensaio. (3)

4. Obrigatoriedade da aprovação pela CNPD sem prazos legalmente estipulados

A aprovação do pedido de ensaio pela CNPD, apesar de legalmente exigida, não obedece a qualquer prazo. Não sendo especializada na área de investigação clínica, a CNPD pode necessitar de mais tempo do que outras entidades que, no processo de aprovação, já se pronunciam sobre o tratamento dos dados de saúde. Para além de aumentar a complexidade burocrática do processo de aprovação, esta exigência tem provocado atrasos substanciais e inevitáveis no início dos ensaios clínicos. (3)

5. Condições necessárias à realização de ensaios nos Centros de Saúde

Tem-se verificado um reduzido número de ensaios realizados em unidades de cuidados de saúde primários. Esta situação resulta, fundamentalmente, da perceção generalizada de que o enquadramento legal é restritivo, nomeadamente quanto às condições necessárias para a realização de ensaios clínicos ao nível de infraestruturas e recursos de suporte. (3)

6. Ausência de quadro legal para a divulgação de ensaios clínicos

Não está definida legislação específica para a divulgação pública de ensaios clínicos, aplicando-se o enquadramento legal da publicidade de medicamentos, o qual é bastante restritivo. Esta limitação, associada à inexistência de canais de referência identificados ao nível da Medicina Geral e Familiar (MGF), leva ao desconhecimento geral de todos os intervenientes sobre os ensaios clínicos em curso, criando-se assim barreiras ao recrutamento de doentes. (3)

7. Contratos financeiros não seguem uma estrutura padronizada

Não está definido um modelo padrão de contrato financeiro, o que implica um maior esforço (e prazo) para a sua revisão, com o necessário reflexo no prazo de aprovação do ensaio clínico. Por outro lado, a estrutura de distribuição de receitas varia entre unidades de saúde, não representa uma justa remuneração da equipa de investigação e não permite o auto financiamento das instituições, o que desmotiva os vários intervenientes. (3)

8. Inexistência de legislação que regule e promova a investigação académica

O volume de ensaios clínicos promovidos por investigadores é bastante reduzido, o que resulta, entre outros fatores, da inexistência de um enquadramento legal que regule e promova a investigação clínica de iniciativa do investigador. (3)

Torna-se assim essencial analisar o quadro regulamentar que surgiu após a publicação desde relatório de forma a perceber se vem dar resposta a estas barreiras identificadas. A tendência de diminuição do número de ensaios clínicos em Portugal dificilmente poderá ser contrariada caso não se inverta a falta de competitividade de Portugal ao nível da captação de novos ensaios, nomeadamente alterando a regulamentação e legislação da atividade. (3)

3. QUADRO REGULAMENTAR

3.1. A LEI DA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA N.º 21/2014

A Lei da Investigação Clínica n.º 21/2014 foi aprovada a 20 de fevereiro de 2014, publicada a 16 de abril de 2014 e entrou em vigor a 16 de junho de 2014 com os seguintes objetivos:

- Projetar Portugal para a primeira linha do desenvolvimento tecnológico;
- Ter na investigação um fator determinante para a sustentabilidade das instituições de prestação de cuidados de saúde e promover o desenvolvimento de funções de carácter académico e de formação profissional;
- Criar um quadro de referência global para a investigação clínica com seres humanos em Portugal, para ser aplicado a todas as áreas da investigação clínica, embora reconhecendo-lhes especificidades;
- Regular a investigação clínica em Portugal, abrangendo os processos de avaliação e realização de estudos clínicos, bem como a sua divulgação e partilha de recursos e instrumentos de investigação;
- Agilizar os processos de aprovação dos estudos clínicos visando tornar Portugal muito mais competitivo internacionalmente;
- Generalizar os processos de avaliação, autorização e registos a todos os tipos de estudos.

É uma nova legislação, mais abrangente no sentido de regular a diferente investigação clínica no âmbito de estudos clínicos em Portugal e visa aumentar a competitividade a nível internacional no caso de ensaios clínicos e estudos com dispositivos médicos. (12)

Apresenta as seguintes principais alterações às anteriores leis em vigor para o mesmo efeito:

- Introduz novas definições considerando a abrangência da Lei, destacando-se as seguintes: Estudos clínicos; Estudos com intervenção, Estudos sem intervenção, Estudo Clínicos de produtos cosméticos e de higiene corporal; Investigador;

Consentimento informado; Centro de estudo clínico.

- Regula todos os estudos clínicos (inclusão dos estudos sem intervenção)
- Faz referência à Comissão Nacional da Proteção de Dados (CNPD) enquanto entidade que regula a proteção de dados pessoais.
- Cria a Rede Nacional das Comissões de Ética para a Saúde (RNCES)
- Cria o Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC)

Entidades envolvidas no processo de aprovação regulamentar:

O INFARMED é a Autoridade Competente para ensaios clínicos e estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos ou produtos cosméticos e de higiene corporal, e a CEIC a Autoridade Competente para os restantes Estudos Clínicos (definição ligeiramente alterada inerente à abrangência dos estudos avaliados e da possibilidade de haver delegação de parecer). É reforçado o papel da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e das Comissões de Ética para a Saúde (CES) com criação da Rede Nacional das Comissões de Ética para a Saúde (RNEC).

Redução dos prazos de aprovação

- Deliberação do INFARMED em 30 dias
- Parecer Ético da CEIC em 30 dias
- Parecer da CNPD em 30 dias
- Emissão única de questões, com suspensão do prazo
- Adendas ao protocolo são solicitadas à Comissão de Ética Competente (CEC), através do RNEC, com o Parecer Ético devido pela CEC em 20 dias após pedido (Menos 15 dias que o tempo previsto na anterior Lei)
- Notificação de Fim de Ensaio - *EoT notification*: em 90 dias após a *Last Patient Last Visit* (LPLV) à CEC e ao INFARMED
- Notificação do Relatório de Fim de Estudo – *Clinical Study Report* (CSR) sob a forma de relatório, publicações ou apresentações, em 12 meses após LPLV

Adicionalmente a nova Lei da Investigação Clínica contempla a redução dos prazos no que

se refere à suspensão e prorrogação de prazos para emissão do parecer relativos a ensaios clínicos que envolvam medicamentos de terapia génica; de terapia celular somática; ou que contenham organismos geneticamente modificados.

Nos ensaios clínicos a CEC é a CEIC. Noutro tipo de estudos pode ser a CES do centro de estudo clínico ou a CES designada pela CEIC.

Na nova Lei destaca-se a criação da Rede Nacional das Comissões de Ética para a Saúde (RNCES) e a criação do Registo Nacional de Estudos Clínicos - RNEC (plataforma eletrónica para registo e divulgação dos estudos clínicos), com o qual se pretende fortalecer os recursos para a visibilidade, colaboração nacional e internacional, maximização de ganhos e responsabilidade social da investigação clínica, criando as bases para um repositório de investigação, protocolos, instrumentos de recolha de dados e bases de dados anonimizadas. Toda a comunicação deverá acontecer através do Registo Nacional de Estudos Clínicos.

A RNCES foi criada com os seguintes objetivos:

- Promover o desenvolvimento da atividade das CES;
- Aumentar a capacidade de resposta dos pedidos de parecer;
- Reconhecimento mútuo dos pareceres éticos entre os seus elementos;
- Debate sobre a ética na investigação, translação e práticas clínicas;
- Formação dos investigadores e profissionais de saúde;
- Facilitar comunicação e partilha de informação, recursos e boas práticas.

Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC)

O Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC), uma plataforma eletrónica de registo e divulgação de todos os estudos clínicos, funcionará junto do INFARMED e será coordenado por: 1 representante do INFARMED; 1 representante da CEIC; e um 1 representante do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge; e com o objetivo de constituir um registo público de estudos clínicos, promotores, investigadores, centros de

estudos, pareceres, publicações; facilitar a transmissão de informação no processo de autorização, acompanhamento e conclusão dos estudos clínicos; incrementar o acesso e o conhecimento sobre os estudos clínicos realizados em Portugal e racionalizar e agilizar os processos de aprovação dos estudos clínicos, reduzindo-se o seu prazo de avaliação.

Alguns dos do RNEC objetivos são:

- Portal com informação relevante sobre estudos clínicos, centros de estudos clínicos, relatórios e estudos sobre a investigação clínica em Portugal;
- Divulgar e promover oportunidades de formação na área dos estudos clínicos;
- Divulgar serviços públicos e privados de apoio à realização de estudos clínicos, recursos nacionais para apoio à investigação, p. ex.: registos clínicos, biobancos, bases de dados clínicas e genéticas e centros de excelência;
- Disponibilizar indicadores de monitorização das diversas fases do processo e de avaliação contínua da capacidade de resposta das entidades responsáveis;
- Contribuir para a internacionalização da investigação clínica disponibilizando informação dirigida a investigadores e promotores estrangeiros.

Deverá ser registado no RNEC a seguinte informação para os estudos clínicos com intervenção:

- O investigador (e respetiva equipa), o promotor, os monitores, as CES e os Centros de Estudo;
- Pedidos de parecer;
- Notificação de adendas;
- Notificação de conclusão de estudo;
- Disponibilização do relatório final;
- Publicações e apresentações.

Este registo deve ser feito previamente ou ao mesmo tempo que o pedido de parecer ou de autorização e terá um regulamento próprio. A documentação do registo deverá ser em português, salvo se expressamente dispensado pela CEC/Autoridade competente.

Até final de outubro de 2015, esta plataforma eletrónica ainda não entrou em funcionamento, não sendo possível assim avaliar a sua aplicação prática e os respetivos efeitos reais da sua implementação.

Aprovação do contrato financeiro

Informação nova relativamente à lei anterior: introdução de um prazo definido para decidir sobre a aprovação do contrato financeiro pelo Concelho de Administração do centro de ensaio; Esta aprovação pode ocorrer em data anterior ao parecer da CEC mas só produz efeitos a partir da notificação do parecer favorável da CEC, desde que sem alterações. Os dados relativos ao processo de aprovação e execução do contrato financeiro devem ser registados e disponibilizados no RNEC.

Divulgação dos estudos clínicos

A nova Lei da Investigação Clínica prevê e estabelece critérios para a divulgação dos estudos clínicos: pelo Investigador ou membros da equipa e junto do público. Não pode dirigir-se exclusivamente e principalmente às crianças. A fiscalização da divulgação compete à CEC. O INFARMED é responsável pela fiscalização do cumprimento de Boas Práticas Clínicas (BPC) nos estudos clínicos sob a sua alçada; e a Inspeção-Geral das Atividades em Saúde (IGAS), em articulação com a CEIC, verifica as BPC nos restantes estudos clínicos.

3.2. O REGULAMENTO EUROPEU N.º 536/2014

A Diretiva n.º 2001/20/CE, onde se apresenta as disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução de ensaios clínicos de medicamentos de uso humano, à data da sua publicação, tinha como objetivo simplificar e harmonizar as disposições administrativas relativas a ensaios clínicos na União Europeia. Contudo, a experiência demonstrou que a abordagem de harmonização da regulamentação dos ensaios clínicos só foi parcialmente conseguida. O Regulamento Europeu n.º 536/2014, de 16 de abril (o novo regulamento), vem dar o passo seguinte na tentativa dessa harmonização. O novo regulamento revoga a Diretiva n.º 2001/20/CE e é apenas relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano.

O objetivo do novo regulamento é assegurar, em toda a União Europeia, a fiabilidade e robustez dos dados dos ensaios clínicos, garantido ao mesmo tempo o respeito pelos direitos, a segurança, a dignidade e o bem-estar dos sujeitos dos ensaios. Este objetivo não pode ser suficientemente alcançado pelos Estados-membros, mas pode, devido à sua dimensão, ser alcançado ao nível da UE. (8)

A aplicação do regulamento inicia-se seis meses após a publicação do aviso de funcionalidade do portal e base de dados da União Europeia, mas nunca antes de 28 de maio de 2016. Até então a realização de ensaios clínicos continua a ser regulado pela Diretiva n.º 2001/20/CE.

O regulamento preconiza a cooperação entre Estados-membros no âmbito da avaliação de um pedido de autorização de ensaio clínico. Esta cooperação não deverá abranger aspetos de natureza intrinsecamente nacional, como o consentimento informado.

Os novos procedimentos de autorização de ensaios clínicos deverão incentivar a inclusão do maior número possível de Estados-membros, estando prevista a apresentação de um só dossiê de pedido a todos os Estados-membros em causa, através de um portal único. Dado que os ensaios clínicos realizados num único Estado-membro são igualmente

importantes para a investigação clínica europeia, o dossiê de pedido relativo a esses ensaios clínicos deverá ser também submetido através desse portal único.

A autorização para a realização de um ensaio clínico deverá abordar todos os aspetos da proteção dos sujeitos do ensaio e a robustez e fiabilidade dos dados. Essa autorização deverá, por conseguinte, ser objeto de uma única decisão administrativa tomada pelo Estado-membro em causa.

Cada Estado-membro determina o organismo ou organismos aos quais caberá efetuar a avaliação do pedido com vista à realização de um ensaio clínico, bem como a organização da participação das Comissões de Ética dentro do prazo estabelecido para a autorização desse ensaio clínico.

Deverá prever-se um mecanismo de autorização que permita o alargamento do ensaio clínico a mais Estados-membros sem que seja necessária uma reavaliação do pedido por todos os Estados-membros envolvidos na autorização inicial do ensaio clínico.

Durante o ensaio clínico podem ocorrer alterações à realização, à conceção, à metodologia, ao medicamento experimental ou auxiliar, ou ao investigador ou centro de ensaio clínico envolvidos. Caso sejam substanciais, deverão ser objeto de um procedimento de autorização semelhante ao procedimento de autorização inicial.

Cada Estado-membro estabelece os requisitos linguísticos aplicáveis ao dossiê de pedido. Contudo, os Estados-membros deverão considerar a possibilidade de aceitarem um idioma comumente compreendido no domínio médico como idioma da documentação não destinada aos sujeitos do ensaio.

A Diretiva n.º 2001/20/CE contém um vasto conjunto de regras de proteção dos sujeitos dos ensaios, as quais deverão ser mantidas. Aos Estados-membros, deverá ser conferida a faculdade de determinar os representantes legalmente autorizados de pessoas incapazes

e de menores.

Das várias alterações introduzidas com o regulamento destacam-se as seguintes:

- Novas definições (conceito de ensaio clínico);
- Introdução de legislação para estudos sem intervenção (a Diretiva não contemplava estudos não interventivos);
- Novo processo de submissão do pedido de realização de ensaio clínico, em duas fases (uma fase centralizada (I) comum para todos os Estados-membros e uma fase nacional (II));
- Submissão através de uma plataforma eletrónica europeia (Portal UE);
- Referência à importância da transparência e publicação de resultados;
- Harmonização do pedido de autorização de um ensaio clínico (uma única submissão por país).

Novas definições

O novo Regulamento vem clarificar a definição de ensaio clínico em vigor, com a introdução do conceito mais amplo de «estudo clínico», de que o ensaio clínico constitui uma categoria (que se baseia na dicotomia entre «ensaio clínico» e «estudo sem intervenção»).

1. «Estudo clínico»: qualquer investigação relacionada com seres humanos destinada a:
 - Descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos;
 - Identificar quaisquer reações adversas a um ou mais medicamentos; ou
 - Estudar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção de um ou mais medicamentos (farmacocinética), com o objetivo de apurar a segurança e/ou eficácia desses medicamentos;
2. «Ensaio clínico»: um estudo clínico que satisfaz qualquer uma das seguintes condições:
 - A aplicação de uma determinada estratégia terapêutica é decidida

antecipadamente, não se inserindo na prática clínica normal no Estado-membro em causa;

- A decisão de prescrever o medicamento experimental é tomada ao mesmo tempo que a decisão de incluir o sujeito do ensaio; ou
- Aplicação ao sujeito do ensaio de procedimentos de diagnóstico ou de monitorização complementares em relação à prática clínica normal;

3. «Estudo sem intervenção»: um estudo clínico que não seja um ensaio clínico;

O Regulamento indica que é necessário proteger os direitos, a segurança, a dignidade e o bem-estar dos sujeitos do ensaio e os dados produzidos devem ser fiáveis e robustos. Os interesses dos sujeitos do ensaio deverão ter sempre prioridade sobre todos os outros interesses.

Portal único

A evolução científica leva a crer que, no futuro, os ensaios clínicos visarão populações de doentes mais específicas, por exemplo subgrupos identificados através de informação genómica. Para que esses ensaios clínicos incluam um número de doentes suficiente, poderá ser necessário envolver muitos ou mesmo todos os Estados-membros. Assim, os novos procedimentos de autorização de ensaios clínicos deverão incentivar a inclusão do maior número possível de Estados-membros. Por conseguinte, a fim de simplificar os procedimentos de apresentação de pedidos para a autorização de um ensaio clínico, deverá evitar-se a apresentação repetida de informações em grande parte idênticas, prevendo-se em vez disso a apresentação de um só dossiê de pedido a todos os Estados-membros em causa, através de um portal único. Dado que os ensaios clínicos realizados num único Estado-membro são igualmente importantes para a investigação clínica europeia, o dossiê de pedido relativo a esses ensaios clínicos deverá ser também transmitido através desse portal único.

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) deverá, em colaboração com os EM e a Comissão Europeia, criar e manter uma base de dados da UE, acessível através de um

portal da UE para agilizar e facilitar o fluxo de informações entre os promotores e os EM.

O portal da UE deve reunir o seguinte conjunto de características principais:

- Os dados constantes do dossiê de pedido não devem ser acessíveis ao público antes de tomada a decisão sobre o ensaio;
- Deve conter informações pertinentes para o ensaio clínico;
- Deve ser acessível ao público e os dados nele contidos devem ser apresentados num formato facilmente acessível;
- Permite estabelecer uma ligação entre os dados e documentos conexos através do número UE do ensaio e de hiperligações.

O portal visa constituir um ponto de entrada único para a apresentação de dados e informações relativos aos ensaios clínicos. O portal da UE deve ser tecnicamente avançado e de fácil utilização, evitando trabalho desnecessário. A EMA é ainda responsável por evitar a duplicação desnecessária entre a base de dados da UE e as bases EudraCT e EudraVigilance. A interface do utilizador da base de dados da UE deve estar disponível em todas as línguas oficiais da União Europeia.

Prazos de avaliação

Os prazos para a avaliação dos dossiês de pedido de autorização de ensaios clínicos deverão ser suficientes para permitir a avaliação do dossiê, assegurando, ao mesmo tempo, um rápido acesso a tratamentos novos e inovadores e garantindo que a União Europeia continua a ser um local atrativo para a realização de ensaios clínicos. Neste contexto, a Diretiva n.º 2001/20/CE introduziu o conceito de autorização tácita. Este conceito deverá ser mantido a fim de assegurar o cumprimento dos prazos.

Medicamentos órfãos

Importa fomentar os ensaios clínicos dos medicamentos órfãos, tal como definidos no Regulamento (CE) n.º 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho (1), e dos medicamentos destinados a pessoas que sofrem de doenças graves, debilitantes e, muitas vezes, potencialmente letais, que têm um limite de prevalência de um caso em cada 50 000 na UE (doenças ultra-raras).

Os Estados-membros deverão avaliar todos os pedidos de ensaios clínicos de forma eficiente e dentro dos prazos fixados. É particularmente importante fazer uma avaliação célere e, simultaneamente, aprofundada no caso dos ensaios clínicos que dizem respeito a quadros clínicos gravemente debilitantes e/ou potencialmente mortais, em relação aos quais as opções terapêuticas são limitadas ou inexistentes, como no caso das doenças raras e ultra-raras.

Aprovação única

A autorização para a realização de um ensaio clínico deverá abordar todos os aspetos da proteção dos sujeitos do ensaio e a robustez e fiabilidade dos dados. Essa autorização deverá, por conseguinte, ser objeto de uma única decisão administrativa tomada pelo Estado-membro em causa.

Deverá ser deixada ao Estado-membro em causa a determinação do organismo ou organismos aos quais caberá efetuar a avaliação do pedido com vista à realização de um ensaio clínico, bem como a organização da participação das comissões de ética dentro do prazo estabelecido no presente regulamento para a autorização desse ensaio clínico. Essas decisões dependem da organização interna de cada Estado-membro. Aquando da determinação do organismo ou organismos competentes, os Estados-membros deverão assegurar a participação de leigos, nomeadamente, de doentes ou de organizações de doentes. Deverão igualmente assegurar que estão disponíveis os conhecimentos especializados necessários. De acordo com as diretrizes internacionais, a avaliação deverá ser feita conjuntamente por um número razoável de pessoas que possuam coletivamente as qualificações e a experiência necessárias. As pessoas que avaliam o pedido deverão ser independentes do promotor, do centro de ensaios clínicos e dos investigadores envolvidos, e livres de qualquer outra influência indevida.

Dossiê do pedido de autorização

O conteúdo do dossiê de pedido de autorização de um ensaio clínico deverá ser harmonizado, a fim de garantir que todos os Estados-membros dispõem da mesma informação e simplificar o processo de apresentação de um pedido de ensaios clínicos.

Deverá ser feita uma distinção entre os medicamentos experimentais (medicamento testado e respetivos medicamentos de referência, incluindo placebos) e os medicamentos auxiliares (medicamentos utilizados no contexto de um ensaio clínico, mas não como medicamentos experimentais), tais como medicamentos utilizados na terapêutica de base, agentes indutores, medicação de resgate, ou medicamentos utilizados para avaliar os parâmetros de avaliação final num ensaio clínico. Os medicamentos auxiliares não deverão incluir medicação concomitante, ou seja, medicação não relacionada com o ensaio clínico e não relevante para a sua conceção.

O fabrico e a importação de medicamentos na União Europeia estão sujeitos à titularidade de uma autorização, condicionada aos seguintes requisitos:

- Existência de instalações adequadas e suficientes, equipamento técnico e possibilidades de controlo;
- Disponibilidade permanente e contínua dos serviços de pelo menos uma pessoa qualificada.

No pedido de autorização, o requerente deve especificar:

- Tipos e formas farmacêuticas do medicamento experimental fabricado ou importado;
- O processo de fabrico, operações de fabrico ou de importação;
- O local de fabrico ou o local para onde se dá a importação;
- Informações pormenorizadas sobre a pessoa qualificada.

Relativamente à rotulagem da medicação experimental, as informações que devem figurar na embalagem externa e no acondicionamento primário devem garantir a segurança dos sujeitos do ensaio e a fiabilidade e robustez dos dados nele produzidos (de acordo com o Anexo VI do regulamento). O idioma das informações constantes do rótulo deve ser determinado pelo Estado-membro em causa. O medicamento pode ser rotulado em vários idiomas.

Colaboração com outras entidades

De acordo com o novo Regulamento Europeu as universidades e outras instituições de

investigação poderão recolher dados dos ensaios clínicos para serem utilizados em futuros projetos de investigação científica (ciências médicas, naturais ou sociais). A recolha de dados para tais fins requer que o sujeito do ensaio dê consentimento à utilização dos seus dados fora do âmbito do protocolo do ensaio clínico, reservando-se o direito de revogar esse consentimento a qualquer altura.

As diretrizes do *International Council for Harmonisation* (ICH) em matéria de boas práticas clínicas deverão ser devidamente tomadas em consideração para a aplicação das regras estabelecidas no Regulamento. Os investigadores e outros profissionais de saúde deverão ser suficientemente qualificados para desempenharem as suas tarefas e as instalações onde um ensaio clínico será realizado deverão ser adequadas para o efeito.

Num Estado-membro podem existir vários organismos envolvidos na autorização de ensaios clínicos. A fim de permitir uma cooperação efetiva e eficiente entre os Estados-membros, cada EM deverá designar um ponto de contacto. Antes de iniciar qualquer ensaio clínico dever-se-á proceder ao registo na base de dados da UE. Em regra, as datas de início e de fim do recrutamento deverão ser publicadas na base de dados da UE. Não deverão ser registados dados pessoais dos sujeitos que participem em ensaios clínicos.

Processo de autorização

Os ensaios clínicos devem ser submetidos a uma análise científica e ética e autorizados em conformidade com o Regulamento. A análise ética fica a cargo de uma comissão de ética de acordo com o direito do Estado-membro em causa. Os Estados-membros devem garantir que os prazos e os procedimentos estabelecidos para a realização da análise pelas comissões de ética são compatíveis com os prazos e procedimentos previstos no regulamento.

Avaliação científica - Parte I do relatório de avaliação

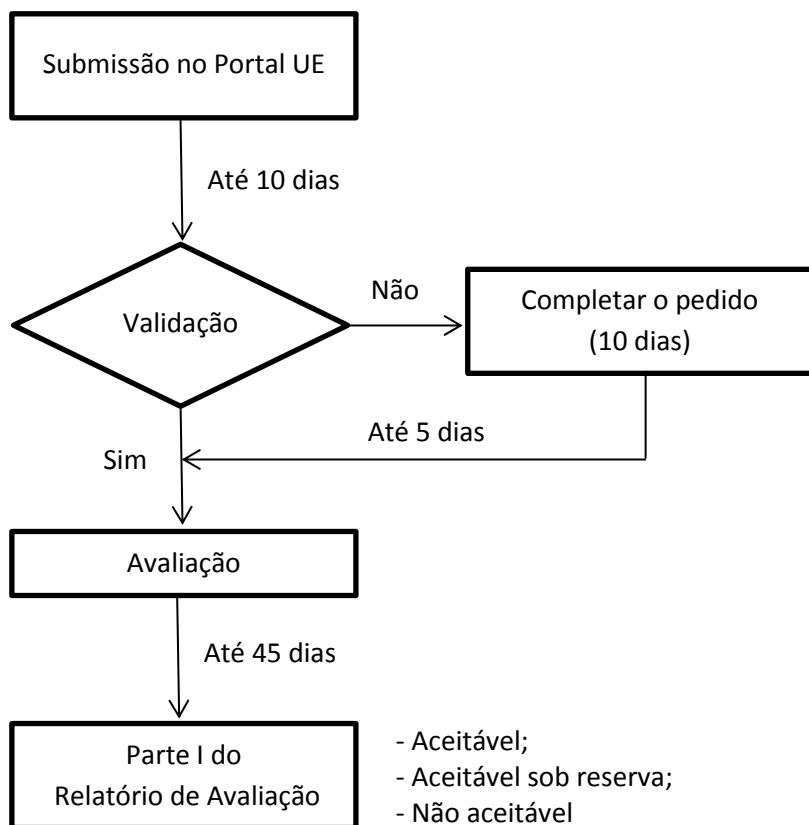


Figura 6 - Avaliação científica - Parte I do relatório de avaliação. Adaptado de (8).

Os 45 dias de avaliação consistem em: Avaliação inicial pelo EM relator (até 26 dias) através da elaboração do projeto da parte I do relatório de avaliação; Avaliação coordenada (todos os EM envolvidos) - até 12 dias; e Consolidação pelo EM relator: até 7 dias com finalização da parte I do relatório de avaliação. A decisão emitida será de aceitar, aceitar sob reserva ou não aceitar o pedido de realização de ensaio clínico.

Entre a data de validação e a data do relatório, apenas o Estado-membro relator pode solicitar ao promotor informações complementares. Promotor tem 12 dias para apresentar as informações complementares a partir da data de receção do pedido.

Avaliação científica - Parte II do relatório de avaliação

Cada Estado-membro em causa avalia o pedido, para o seu próprio território, no que se refere aos seguintes aspetos:

- Conformidade com os requisitos em matéria de consentimento esclarecido;
- Conformidade das modalidades de retribuição ou compensação dos sujeitos do ensaio e dos investigadores;
- Conformidade das modalidades de recrutamento dos sujeitos do ensaio;
- Conformidade com a Diretiva n.º 95/46/CE (Proteção de dados);
- Idoneidade das pessoas envolvidas na realização do ensaio clínico;
- Adequação dos centros de ensaio clínico;
- Compensação por danos;
- Conformidade com as regras aplicáveis à recolha, armazenamento e utilização futura de amostras biológicas do sujeito do ensaio.

Cada Estado-membro em causa deve notificar ao promotor, através do portal da UE pela emissão da parte II do relatório de avaliação, se o ensaio clínico é autorizado, se é autorizado sob reserva do cumprimento de certas condições, ou se a autorização é recusada. A notificação deve ser feita por meio de uma decisão única, no prazo de cinco dias a contar da data do relatório ou do último dia da avaliação referida anteriormente, se esta data for posterior.

Caso o Estado-membro relator conclua, no que diz respeito à parte I do relatório de avaliação, que a realização do ensaio clínico é aceitável, ou aceitável sob reserva do cumprimento de certas condições, considera-se que essa conclusão é a conclusão do Estado-membro em causa. No entanto, um Estado-membro em causa pode discordar dessa conclusão, unicamente pelos seguintes motivos:

- Se considerar que a participação no ensaio clínico submeteria um participante a um tratamento inferior ao da prática clínica normal no Estado-membro em causa;
- Violação do direito nacional;
- Considerações em matéria de segurança dos sujeitos do ensaio e de fiabilidade e robustez dos dados.

Um Estado-membro em causa deve recusar autorizar um ensaio clínico se discordar da conclusão do Estado-membro relator quanto à parte I do relatório de avaliação por qualquer um dos motivos referidos anteriormente, ou se considerar, por razões devidamente justificadas, que não foram respeitados os aspetos tratados na parte II do relatório de avaliação, ou se uma comissão de ética tiver emitido um parecer negativo que nos termos do direito do Estado-membro em causa seja válido em todo o Estado-membro. Esse Estado-membro deve prever um processo de recurso em relação à referida recusa.

O promotor do ensaio clínico deve notificar cada Estado-membro em causa, através do portal da UE, dos seguintes acontecimentos (até 15 dias após a data em que se verificam):

- Início do ensaio clínico;
- Primeira consulta do primeiro sujeito do ensaio;
- Final do recrutamento;
- Conclusão do ensaio clínico no Estado-membro;
- Conclusão do ensaio clínico em todos os Estados-membros;
- Conclusão do ensaio clínico em todos os Estados-membros e países terceiros.

O promotor deverá enviar um resumo dos resultados do ensaio clínico juntamente com um resumo que seja compreensível para um leigo e, se for caso disso, o relatório do estudo clínico, até após um ano do fim do ensaio.

Proteção de dados

Os Estados-membros devem aplicar a Diretiva n.º 95/46/CE ao tratamento de dados pessoais efetuados nos termos do Regulamento.

O tratamento de dados pessoais só poderá ser efetuado se:

- a) A pessoa em causa tiver dado de forma inequívoca o seu consentimento; ou
- b) O tratamento for necessário para a execução de um contrato no qual a pessoa em causa é parte ou de diligências prévias à formação do contrato decididas a pedido da

pessoa em causa; ou

c) O tratamento for necessário para cumprir uma obrigação legal à qual o responsável pelo tratamento esteja sujeito; ou

d) O tratamento for necessário para a proteção de interesses vitais da pessoa em causa; ou

e) O tratamento for necessário para a execução de uma missão de interesse público ou o exercício da autoridade pública de que é investido o responsável pelo tratamento ou um terceiro a quem os dados sejam comunicados; ou

f) O tratamento for necessário para prosseguir interesses legítimos do responsável pelo tratamento ou do terceiro ou terceiros a quem os dados sejam comunicados, desde que não prevaleçam os interesses ou os direitos e liberdades fundamentais da pessoa em causa. (13)

De acordo com o Anexo I do Regulamento, o protocolo deve incluir, entre outros, uma declaração do promotor (no protocolo ou num documento separado) confirmando que os investigadores e as instituições participantes no ensaio clínico devem autorizar o acompanhamento, as auditorias e as inspeções regulamentares relacionadas com o ensaio clínico, nomeadamente o fornecimento de acesso direto aos dados e à documentação de base. (14)

Finalmente, a Diretiva n.º 2001/20/CE terá que ser revogada para garantir que a realização de ensaios clínicos na União Europeia se rege por um único conjunto de regras. A fim de facilitar a transição para as regras estabelecidas no novo regulamento, os promotores deverão ser autorizados a iniciar e realizar um ensaio clínico nos termos da Diretiva n.º 2001/20/CE durante um período transitório.

4. DISCUSSÃO

O novo quadro regulamentar relativo à realização de estudos clínicos (nova Lei da Investigação Clínica e novo Regulamento Europeu), vêm introduzir várias alterações significativas à realização desta atividade em Portugal. A Tabela 1 apresenta sumariamente algumas das principais alterações introduzidas pela Lei da Investigação Clínica (Lei n.º 21/2014) comparativamente à legislação anteriormente em vigor.

Tabela 1 - Comparação entre a Lei da Investigação Clínica e a legislação anterior

	Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto, (transposição nacional da Diretiva n.º 2001/20/CE)	Lei n.º 21/2014
Âmbito	Regula apenas ensaios clínicos com medicamentos de uso humano	Regula todo o tipo de estudos clínicos, incluindo ensaios clínicos de medicamentos de uso humano e investigação clínica de dispositivos médicos e cosméticos
Submissão do pedido	Em Papel + CD-ROM, paralelamente a cada entidade - Autoridade (AC) Competente e Comissão de Ética (CE), e com estruturas e requisitos diferentes	Através do Registo Nacional de Estudos Clínicos
Disponibilização pública de informação relativa aos ensaios clínicos	Muito reduzida	Informação disponível através do Registo Nacional de Estudos Clínicos
Prazo de avaliação pela AC e CE de uma submissão Inicial	60 dias úteis para aprovação (sem pedido de informações ou documentos complementares)	30 dias úteis para aprovação (sem pedido de informações ou documentos complementares)
Prazo de avaliação em casos especiais*	60 + 30 dias (sem pedido de informações ou documentos complementares). Possível prorrogação por mais 90 dias, caso haja lugar à consulta a grupos ou comités de peritos.	30 + 20 dias (sem pedido de informações ou documentos complementares)
Prazo de Avaliação pela AC e CE de Alterações Substanciais	35 dias úteis (sem pedido de informações ou documentos complementares)	20 dias úteis (sem pedido de informações ou documentos complementares)

*Casos especiais: ensaios clínicos com terapias génicas, terapia celular somática ou medicamentos experimentais que contenham organismos geneticamente modificados.

A nova Lei da Investigação Clínica apresenta um âmbito mais abrangente, pois contempla todos os tipos de estudos clínicos (com e sem intervenção); Introduce o novo conceito da CEC, atribuindo responsabilidade diferente de acordo com o tipo de centro de estudo

clínico: CEIC, CES ou CES designada pela CEIC; Cria a plataforma eletrónica RNEC para o registo e divulgação de todos os estudos clínicos e cria a Rede Nacional de CES (RNCES) para apoiar e uniformizar o processo de avaliação das CES (reconhecimento mútuo dos pareceres entre CES). Adicionalmente, a nova Lei promove a divulgação dos estudos clínicos (pelo investigador/equipa e junto do público) e define prazos de avaliação mais competitivos:

- A decisão inicial pela AC deverá ocorrer em 30 dias;
- O parecer ético inicial pela CEC deverá ocorrer em 30 dias;
- O parecer da CNPD deverá ocorrer em 30 dias;
- A decisão sobre a aprovação do contrato financeiro pelos Conselhos Administrativos dos centros de ensaio deverá levar no máximo 15 dias.

No que se refere aos prazos definidos para a decisão pela AC e à emissão de parecer pela CEC há uma redução para metade dos tempos estipulados pela anterior legislação, num claro incentivo às instituições para melhorarem e combinarem esforços nos processos de avaliação de um pedido de realização de ensaio clínico. De forma a dar cumprimento a estes prazos mais desafiantes, tanto o INFARMED como a CEIC já alteraram a estrutura de pastas e documentos solicitados para a autorização/parecer da realização de um ensaio clínicos, no qual o INFARMED avalia questões essencialmente regulamentares e relacionadas com o medicamento experimental e a CEC questões estritamente do foro ético. Relativamente à emissão de parecer pela CNPD e aprovação dos contratos financeiros pelos Conselhos de Administração dos centros de ensaio, a Lei vem introduzir um prazo definido para que estes ocorram, pressionando estas instituições para que os prazos definidos se façam cumprir, algo que anteriormente não acontecia, tornando muito mais difícil prever o tempo necessário para a obtenção de todas as autorizações necessárias para realizar os estudos.

A criação do RNEC é também uma das principais vantagens da Lei n.º 21/2014. Será o meio principal de comunicação e interface entre todos os intervenientes no processo, de forma mais rápida e eficiente. É apenas de lamentar ainda não ter entrado em

funcionamento, mais de um ano após a sua criação. Para além de no futuro todo o processo de submissão, validação e avaliação dos pedidos de realização de ensaios clínicos ser efetuado através do RNEC, este portal terá um papel fundamental na divulgação e transmissão de informação relacionada com ensaios clínicos pelo INFARMED, promovendo assim a transparência e a clarificação de aspetos menos conhecidos relacionados com a realização de ensaios clínicos em Portugal.

Contudo, após mais de um ano da entrada em vigor da Lei n.º 21/2014, continua por clarificar como funcionará o RNEC na prática e como se irá articular com a implementação do novo Regulamento Europeu prevista para maio de 2016. Adicionalmente, a obtenção da aprovação pela CNPD continua a ser um dos principais desafios, pela dificuldade no cumprimento do prazo de avaliação estipulado pela Lei e pelas questões levantadas que colidem diretamente com as BPC internacionais.

Por sua vez, o novo Regulamento Europeu, relativo apenas a ensaios clínicos, apresenta também muitas alterações em comparação com a Diretiva Europeia ainda em vigor, destacando-se as seguintes:

- A Documentação *core* (Dossiê de Ensaio) será revista de forma conjunta por todos os Estados-membro envolvidos – Processo de Avaliação dividido em 2 partes. Uma primeira fase centralizada comum e uma segunda fase “nacional”, referente a cada Estado-membro;
- A autorização de um ensaio clínico será objeto de uma única decisão administrativa tomada pelo Estado-membro em causa;
- Criação de uma base de dados europeia e um Portal único para acesso centralizado regulado pela EMA junto da União Europeia e dos Estados-membros – dados de ensaio clínico confidenciais e públicos.

Estas alterações introduzidas pelo Regulamento, à semelhança do que acontece com as alterações à legislação nacional introduzidas pela nova Lei da Investigação Clínica, pretendem tornar a investigação clínica mais competitiva na Europa *versus* outros

mercados emergentes e também harmonizar os processos administrativos de avaliação entre os Estados-membros da UE.

No entanto, nem todos os aspetos da Lei da Investigação Clínica e do novo Regulamento Europeu são convergentes. Algumas das suas definições apresentam-se diferentes das contidas na Lei n.º 21/2014 e os prazos para a autorização são ligeiramente menos “ambiciosos”. A Tabela 2 apresenta a comparação entre os dois documentos para alguns pontos principais.

Tabela 2 - Comparação entre o Novo Regulamento e a Lei da Investigação Clínica

	Regulamento Europeu n.º 536/2014	Lei n.º 21/2014
Submissão eletrónica	Portal e Base de Dados da UE	Registo Nacional de Estudos Clínicos
Disponibilização pública de informação relativa aos ensaios clínicos	Base de Dados da UE	Registo Nacional de Estudos Clínicos
Prazo de avaliação de uma submissão inicial	45 dias (sem pedido de informações ou documentos complementares)	30 dias úteis (sem pedido de informações ou documentos complementares)
Prazo de avaliação em casos especiais	45 + 50 dias para Terapias Avançadas	45 + 20 dias para: terapias génicas; terapia celular somática; medicamentos experimentais que contenham organismos geneticamente modificados
Prazo de avaliação pela AC e CE de alterações substanciais	45 dias (sem pedido de informações ou documentos complementares)	20 dias úteis (sem pedido de informações ou documentos complementares)

Relativamente aos desafios à realização de ensaios clínicos em Portugal previamente identificados, e especificamente no que se refere à Regulamentação e Legislação da atividade, tanto a Lei da Investigação Clínica (n.º 21/2014) como o Regulamento UE n.º 536/2014 vêm dar uma resposta clara às principais questões:

- Apresentam prazos para a avaliação dos ensaios clínicos mais competitivos e mais harmonizados estes os Estados-membros da UE (Lei n.º 21/2014 e Regulamento UE n.º 536/2014);

- Incentivam à eficiência e definição clara dos processos de pedidos de avaliação e de esclarecimento, de forma a não prejudicar o progresso da investigação (Lei n.º 21/2014 e Regulamento UE n.º 536/2014);
- Instituição de prazos legais para aprovação do contrato financeiro pelos Concelhos de Administração (Lei n.º 21/2014);
- Prazo para obtenção do parecer da CNPD estabelecido em 30 dias (Lei n.º 21/2014);
- Estabelecimento de um quadro legal para a divulgação de ensaios clínicos (Lei n.º 21/2014 e Regulamento UE n.º 536/2014);
- Instruções claras para a necessidade de promover a investigação académica (Regulamento UE n.º 536/2014).

As respostas a estes desafios, propostas pela Lei n.º 21/2014 e pelo Regulamento UE n.º 536/2014, vêm também ao encontro do novo paradigma da investigação clínica, que defende a redução do período de testes em seres humanos, com um foco maior nas fases iniciais dos ensaios clínicos. Ou seja, do ponto de vista regulamentar e administrativo todo o processo de avaliação deverá ser inevitavelmente mais ágil e célere ajudando na identificação mais precoce dos projetos de investigação que deverão ter seguimento e também aqueles a interromper, por não apresentarem as condições para continuar.

O incentivo a uma maior aposta num modelo integrado de investigação baseado em parceiras com a academia e outros *stakeholders*, ponto-chave do novo paradigma da investigação clínica está também patente na nova regulamentação.

No entanto, muitas destas medidas que permitirão promover efetivamente a realização de ensaios clínicos no futuro, e que estão já descritas na nova regulamentação, ainda não se efetivaram. Por exemplo, o Registo Nacional de Ensaio Clínicos (RNEC) ainda não tem prazo para implementação, apesar da Lei da Investigação Clínica ter entrado em vigor a meio de 2014. Outras, como a obtenção do parecer da CNPD e da aprovação dos Conselhos de Administração dos centros de ensaio em 30 dias, aparentam à partida, ser muito difíceis de implementar com o necessário rigor, pois não estão previstos

mecanismos de controlo ou sanções para quem não cumpra os prazos estabelecidos.

Para além disso, relativamente à implementação do Regulamento UE n.º 536 a partir de maio de 2016, subsistem algumas dúvidas pertinentes, por exemplo no que se refere às duas fases do procedimento de autorização de ensaio clínico: poderão decorrer em simultâneo ou apenas de forma sequencial? A competitividade do mercado Europeu *versus* outros mercados emergentes depende efetivamente de um processo de autorização robusto, mas ao mesmo tempo célere, o que se torna muito desafiante quando 27 Estados-membro diferentes avaliam e decidem sobre um mesmo ensaio clínico num curto espaço de tempo. Localmente, para a Autoridade Competente Portuguesa será também um grande desafio articular a nova Lei da Investigação Clínica publicada em 2014, com o Regulamento Europeu n.º 536 que entrará em vigor de forma automática em todos os Estados-membros, sem que seja necessário a transposição para a Lei Portuguesa. Como se irão articular o RNEC e o Portal Europeu? Será necessário apenas um, ou complementar-se-ão? A estas questões ainda não existem respostas definitivas, mas é claro que tanto a Lei da Investigação Clínica n.º 21/2014 como o Regulamento UE n.º 536/2014 trazem grandes mais-valias muito significativas para o impulsionamento da investigação clínica em Portugal.

Na Tabela seguinte, apresenta-se de uma forma sucinta uma Análise SWOT ao Quadro Regulamentar da investigação clínica em Portugal, um ano após a implementação da Lei da Investigação Clínica (Lei n.º 21/2014). Esta análise pretende sistematizar visualmente os pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e as ameaças patentes no ambiente regulamentar da realização de investigação clínica em Portugal.

Tabela 3 - Análise SWOT - Quadro Regulamentar da Investigação Clínica em Portugal - 1 ano após a implementação da Lei da Investigação Clínica (Lei n.º 21/2014)

		Fatores Positivos	Fatores Negativos
Quadro regulamentar	Pontos Fortes	<ul style="list-style-type: none"> - Vontade política de apostar na investigação clínica - Enquadramento mais abrangente e harmonizado, contemplando todos os tipos de estudos clínicos - Criação do Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC) - Criação da Rede Nacional das Comissões de Ética para a Saúde (RNCES) - Prazos de avaliação mais competitivos 	<ul style="list-style-type: none"> - Não contempla a fiscalização da aplicação dos prazos instituídos - Não contempla articulação com a Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPD) - Não especifica sobre o tempo para a disponibilização dos pareceres, fundamentados pelas CEC ou CEIC, via RNEC
	Oportunidades	<ul style="list-style-type: none"> - Inovação tecnológica – utilização de plataforma eletrónica para submissão e troca de comunicação com a Autoridade Competente – processo mais célere. - Implementação do Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC) - Maior divulgação/informação sobre estudos clínicos 	Ameaças

5. CONCLUSÃO

A nova Lei da Investigação Clínica em vigor em Portugal representa um grande avanço na medida em que promove a investigação clínica e regula algumas áreas que a anterior legislação não contemplava. Os prazos de aprovação mais reduzidos, e outras importantes medidas já mencionadas, permitem uma maior competitividade relativamente a outros países europeus onde os prazos de aprovação são significativamente inferiores. No entanto, uma das grandes mais-valias da nova Lei, a criação do RNEC, ainda não foi posta em prática. Até ao momento, a submissão de pedidos de autorização de realização de ensaios clínicos à autoridade competente, o INFARMED, continua a fazer-se através de CD-ROM e toda a comunicação oficial via carta entregue no expediente em papel. Uma prática já não muito comum na atual era digital.

Com o aproximar da entrada em vigor do novo portal europeu prevista para maio de 2016, a implementação do RNEC levanta algumas dúvidas, na medida em que o regulamento europeu de onde surge a criação do portal para submissão única centralizada para todos os Estados-membros participantes revoga automaticamente a Lei n.º 21/2014 no que se refere aos ensaios clínicos.

Apesar das dúvidas subsistentes acerca da implementação do novo Regulamento, este vem harmonizar entre os Estados membros o processo de aprovação e promover a publicação de resultados e a transparência, o que impulsionará a investigação clínica em Portugal. A longo prazo, a promoção da investigação clínica em Portugal permitirá:

- O acesso da comunidade científica às novas tecnologias em saúde e à vanguarda do conhecimento científico;
- A adoção das melhores práticas no acompanhamento de doentes;
- A geração de dados de maior qualidade para suporte a decisão na área da saúde;
- O desenvolvimento de mão-de-obra qualificada e um estímulo à criação de emprego;
- Uma fonte de financiamento alternativa para as instituições e para o país.

6. BIBLIOGRAFIA

1. **EFPIA**. *The Pharmaceutical Industry in Figures - Key Data*. 2015.
2. **Comissão Europeia** . *EU R&D SCOREBOARD - The 2014 EU Industrial R&D Investment Scoreboard*. 2014.
3. **APIFARMA** . *Ensaio Clínicos em Portugal* . s.l. : PwC, 2013.
4. **Mestre-Ferrandiz, J., Sussex, J. and Towse, A.** *The R&D Cost of a New Medicine*. December 2012.
5. **IMS Institute for HealthCare Informatics**. *The Global Use of Medicines: Outlook through 2017*. 2013.
6. **The Economist**. Spilling the beans - Failure to publish the results of all clinical trials is skewing medical science. *The Economist - Clinical trials*. [Online] July 25, 2015. <http://www.economist.com/news/science-and-technology/21659703-failure-publish-results-all-clinical-trials-skewing-medical>.
7. *Principles for Responsible Clinical Trial Data Sharing - Our Commitment to Patients and Researchers*. **EFPIA**. July 2013.
8. *Regulamento n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de abril de 2014 relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano*. **Jornal Oficial da União Europeia**. 2014.
9. **European Medicines Agency**. European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use. October 2014.
10. **INFARMED I.P.** Estatísticas de Avaliação de Ensaio Clínicos . [Online] http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMAN/O/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS.
11. **INFARMED I.P.** *Relatório de Atividades 2014*.
12. *Lei da Investigação Clínica, Decreto de Lei n.º 21/2014, de 16 de abril*. **Governo da República Portugal**. s.l. : Diário da Republica, 2014.
13. *Diretiva n.º 95/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 24 de outubro de 1995 relativa à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados*. **Comissão Europeia**. s.l. : Jornal Oficial nº L 281 de 23/11/1995 p. 0031 - 0050.

14. *Resumo do Parecer da Autoridade Europeia para a Proteção de Dados sobre a Comunicação da Comissão «Explorar plenamente o potencial da computação em nuvem na Europa»; Jornal Oficial da União Europeia 2013/C 253/03). Comissão Europeia. s.l. : Jornal Oficial da União Europeia (2013/ C253/03).*

15. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, et al. **How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge.** Nat Rev Drug Discov Mar 2010