

# Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa



## Mestrado em Regulação e Avaliação do Medicamento e Produtos de Saúde

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de Saúde

Tema: Ensaios clínicos - Novos desafios regulamentares derivados da crescente competitividade internacional.

Análise dos fatores que levaram a perda de competitividade da Europa

Mestrando: Wilfred Augusto de Oliveira Coutinho

Orientador: Prof. Doutor Manuel Rosário Caneira Silva

*Lisboa, 2016*

# Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa



## Mestrado em Regulação e Avaliação do Medicamento e Produtos de Saúde

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de Saúde

Tema: Ensaios clínicos - Novos desafios regulamentares derivados da crescente competitividade internacional.

Análise dos fatores que levaram a perda de competitividade da Europa

Mestrando: Wilfred Augusto de Oliveira Coutinho

Orientador: Prof. Doutor Manuel Rosário Caneira Silva

*Lisboa, 2016*

## Resumo

A investigação clínica centra-se no estudo da saúde e da doença, da prevenção, do diagnóstico e do tratamento das mais diversas enfermidades. É uma atividade crítica para a sociedade e para o setor da saúde em particular, uma vez que promove o engajamento de diversos *stakeholders*, promove a inovação, ajuda a traduzir os resultados da investigação feita nos laboratórios em novos tratamentos e em informações que beneficiem os doentes, e a sociedade como um todo. Para além disso, a investigação clínica apresenta grandes vantagens económicas e sociais, uma vez que desenvolve estratégias de diagnóstico, preventivas e terapêuticas, que permitem ao estado e aos cidadãos poupar recursos, não descurando o fato de ser uma fonte importante de emprego e de receitas.

O fenómeno da globalização, com todas as suas implicações positivas e negativas, tornou-se num tema cada vez mais presente no nosso dia-a-dia, abrangendo já quase todas as áreas de atividade humana. A indústria biofarmacêutica encontra-se hoje em dia sob grande pressão económica e social para aumentar a produtividade, reduzir o período desde o desenvolvimento até a comercialização de novos medicamentos e tratamentos, ao mesmo tempo que enfrenta o desafio constante da necessidade de reduzir custos, tendo por isso adotado a globalização como componente essencial do seu modelo de negócios. Este fenómeno tem sido particularmente penalizador para o setor na EU, tendo-se constatado entre 2007 e 2011, uma diminuição na ordem 25% no número de pedidos de autorização para condução ensaios clínicos, sendo urgente adotarem-se medidas que estimulem o setor. O fenómeno da globalização levanta ainda inúmeras questões éticas, económicas e regulamentares que são abordadas nesta dissertação, através da revisão sistemática de artigos científicos existentes sobre a temática, começando por se fazer uma breve retrospectiva histórica da investigação clínica, abordando de seguida a organização dos ensaios clínicos na atualidade, a origem e o papel das agências reguladoras, a evolução dos panoramas éticos e regulamentares europeus e mundiais, passando de seguida para a análise dos desafios regulamentares advenientes da globalização dos ensaios clínicos. Abordam-se ainda os fatores geopolíticos e regulamentares que precipitaram a perda da competitividade da região EU no setor, terminando por se sugerir possíveis abordagens políticas e regulamentares para se reverter a situação.

**Palavras-chave:** Ensaio Clínicos, Investigação Clínica, Regulação, Globalização, Perda de Competitividade da EU

## Abstract

Clinical research is a branch of the healthcare sciences that focuses on the study of health and illness processes, and on the prevention, diagnosis, and treatment of diseases. This activity is essential for the progress of the society and notably to the healthcare sector, since it promotes the cooperation between its innumerable stakeholders, promotes innovation, and facilitates that the results of investigations taking part in laboratories can be processed into new treatments, and knowledge that can be used to the benefit of patients, and to the society as a whole. Furthermore, clinical research presents us with various economical and social gains, since it develops diagnostic, preventive and therapeutic strategies that can aid in the efforts of the state and its citizens to spare resources, not neglecting the fact that it can be an important source of employment and public revenue.

The phenomenon of globalization, with all of its positive and negative implications, became one of the main topics in nowadays scientific agenda, encompassing almost every area of human activity. The biopharmaceutical industry is under a lot of pressure both economically and socially, to increase its productivity, reduce the development timelines for new medicines and treatments, at the same time that it faces tremendous and constant challenges to find new ways to reduce the costs. To face those challenges, the globalization phenomenon became an important component of the business plan of any biopharmaceutical industry. This phenomenon has been particularly punishing to the clinical research in EU, with the sector undergoing a 25% decrease in the number of requests for authorization of new clinical trials in the period between 2007 and 2011. For this reason, it's urgent to take measures to promote the sector in the EU. The globalization phenomenon raises innumerable ethical, economical, and regulatory challenges and concerns, which are exposed and analyzed in this dissertation by the means of systematic review of scientific articles existing on the topic. The dissertation starts exploring the topic by making a short historic retrospective about the clinical research, approaching then the modern organizational aspects of clinical trials, the origin and the role of the regulatory agencies, the evolution of the ethical and regulatory frameworks in Europe and worldwide, and then analyzing the regulatory challenges created by the globalization of the clinical trials. Finally, the dissertation focuses on the geopolitical and regulatory factors that precipitate the loss of

competitiveness of the sector in the EU region, suggesting then possible political and regulatory approaches to reverse the situation.

**Keywords:** Clinical Trials, Clinical Research, Regulation, Globalization, EU loss of competitiveness

## Dedicatória

*Aos meus pais Jorge do Nascimento Coutinho e Maria Ângela da Ressurreição Oliveira Coutinho que dignamente me apresentaram a importância da família e ao caminho da honestidade e da persistência.*

*Sem o vosso apoio incondicional em todos os momentos, principalmente nos de incerteza, este percurso não teria sido possível.*

*Um eterno obrigado!*

## Agradecimentos

*Ao Professor Doutor Manuel Rosário Caneira Silva, o meu reconhecimento pela oportunidade de realizar este trabalho ao lado de alguém que transpira sabedoria; meu respeito e admiração pela sua serenidade, capacidade de análise do perfil de seus alunos, e pelo seu Dom no ensino da Ciência, inibindo sempre a vaidade em prol da simplicidade e eficiência.*

## Siglas e abreviaturas

**AIM – Autorização de Introdução no Mercado**

**CE – Comité de Ética**

**CEE – Comunidade Económica Europeia**

**COMP – Committee for Orphan Medicinal Products**

**CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use**

**CPMP – Committee for Proprietary Medicinal Products**

**CRA – Clinical Research Associates**

**CRO – Clinical Research Organization**

**CSR – Clinical Study Report**

**CTD – Clinical trials Directive**

**EC – Ensaio Clínico**

**ECG – Electrocardiograma**

**ECRIN – European Clinical Research Infrastructures Network**

**EM – Estado Membro**

**EMA – European Medicines Agency**

**EU – União Europeia**

**FDA – Federal Drug Administration**

**GCP – Good Clinical Practice**

**GMP – Good Manufacturing Practice**

**IC – Investigação Clínica**

**I&D – Investigação e Desenvolvimento**

**IoR – Importer of Record**

**NDA – New Drug Application**

**OMS – Organização Mundial de Saúde**

**OPSR/KIKO – Organization for Pharmaceutical Safety and Research**

**PIB – Produto Interno Bruto**

**SOP – Standard Operational Procedure**

**WMA – World Medical Association**

## Índice de figuras e tabelas

Figura 1 - Palácio de Nebuchadnezzar II na Babilónia. Fonte: <a href="https://www.google.pt/search?hl=pt-PT&amp;site=imghp&amp;tbn=isch&amp;source=hp&amp;biw=1366&amp;bih=659&amp;q=nebuchazzar+&amp;oq=nebuchazzar+&amp;gs_l=img.3...749.2325.0.3296.6.6.0.0.0.844.844.6-1.1.0...0...1ac.1.64.img..5.0.0.6AqvgXx477Q#hl=pt-PT&amp;tbn=isch&amp;q=nebuchazzar+III&amp;imgc=X7KxYxPpi393RM%3A.....">https://www.google.pt/search?hl=pt-PT&amp;site=imghp&amp;tbn=isch&amp;source=hp&amp;biw=1366&amp;bih=659&amp;q=nebuchazzar+&amp;oq=nebuchazzar+&amp;gs_l=img.3...749.2325.0.3296.6.6.0.0.0.844.844.6-1.1.0...0...1ac.1.64.img..5.0.0.6AqvgXx477Q#hl=pt-PT&amp;tbn=isch&amp;q=nebuchazzar+III&amp;imgc=X7KxYxPpi393RM%3A.....</a>	17
Figura 2 – Avicenna, Ibn Sīnā (980 D.C – 1037 D.C) (à esquerda) – Fonte: <a href="https://thebeerevelation.wordpress.com/2012/01/20/world-leading-muslims-the-life-of-avicenna/.....">https://thebeerevelation.wordpress.com/2012/01/20/world-leading-muslims-the-life-of-avicenna/.....</a>	18
Figura 3 – “Cânone da Medicina”, Al-Quanun fi al-Tibb (ao centro e à direita). Fonte: <a href="http://www.muslimheritage.com/article/role-of-ibn-sina-avicenna-medical-poem.....">http://www.muslimheritage.com/article/role-of-ibn-sina-avicenna-medical-poem.....</a>	18
Figura 4 - James Lind, a tratar os seus doentes a bordo do Salisbury. Fonte: <a href="http://dodd.cmcvelling.ac.in/hom/17%20-%20James%20Lind.html.....">http://dodd.cmcvelling.ac.in/hom/17%20-%20James%20Lind.html.....</a>	19
Figura 5 - Julgamento de Nuremberga - Acusados de crimes de guerra. ....	22
Figura 6 - Experiência de Tuskegee. Fonte: <a href="http://1www.ecestaticos.com/imagestatic/clipping/e10/c68/d3c/e10c68d3c541c8dc3d888fbd2b9e3784/experimento-tuskegee-la-investigacion-medica-mas-inmoral-de-eeuu.jpg?mtime=1435072597.....">http://1www.ecestaticos.com/imagestatic/clipping/e10/c68/d3c/e10c68d3c541c8dc3d888fbd2b9e3784/experimento-tuskegee-la-investigacion-medica-mas-inmoral-de-eeuu.jpg?mtime=1435072597.....</a>	24
Figura 7 - Classificação das fases dos ensaios clínicos. Fonte: <a href="http://www.scisco.ca/what-is-clinical-research/phases-of-clinical-trials/.....">http://www.scisco.ca/what-is-clinical-research/phases-of-clinical-trials/.....</a>	25
Figura 8 - Processo de interação entre os intervenientes dos ensaios clínicos. Fonte: Karlberg JP, Speers MA. Reviewing clinical trials: a guide for the Ethics Committee. hong Kong: Karlberg, Johan Petter Einar; 2010.....	36
Figura 9 - Percentagem de estudos registados por localização no site ClinicalTrials.Gov, a 24 de outubro de 2016. Fonte: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends.....">https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends.....</a>	68
Figura 10 - Tabela representativa da percentagem de estudos registados na ClinicalTrials.Gov, a 24 de outubro de 2016. Fonte: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends.....">https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends.....</a>	69
Figura 11 - Gráfico representativo da progressão do número de estudos registados ao longo do tempo.....	70
Figura 12 - Número anual de autorizações para a condução de ensaios clínicos e taxas de crescimento médio anual para o período entre 2001 e 2009. ....	106

## Índice

Siglas e abreviaturas .....	ix
Índice de figuras e tabelas .....	x
1. Introdução ao conceito de investigação clínica.....	13
1.1. Retrospectiva histórica da investigação clínica.....	16
1.1.1. A origem do placebo .....	19
1.1.2. O conceito de aleatorização.....	20
1.1.3. 1943: O primeiro ensaio clínico duplamente cego – estudo da Patulina.....	20
1.1.4. 1946: O primeiro ensaio curativo aleatorizado - o ensaio da Estreptomicina.....	21
1.2. Origem e evolução dos panoramas éticos e regulamentares dos ensaios clínicos.....	22
2. Os ensaios clínicos na atualidade .....	25
2.1. Desenvolvimento.....	26
2.2. Ensaios de fase 0 .....	27
2.3. Ensaios clínicos de fase I/ Farmacologia humana .....	28
2.4. Ensaio clínico de fase I/Avaliação do risco/Gestão da farmacologia humana .....	29
2.5. Ensaios clínicos de fase II ou terapêutico exploratórios.....	29
2.6. Ensaios Clínicos de fase III ou Terapêutico confirmatórios.....	30
2.7. Ensaios clínicos de fase IV/Utilização terapêutica.....	31
2.8. Importância do design dos ensaios clínicos.....	32
2.9. Tipos de ensaios clínicos .....	33
2.10. Intervenientes nos ensaios clínicos.....	35
3. A origem e o papel das agências reguladoras nos ensaios clínicos .....	41
3.1. Origem da Food and Drug Administration (FDA) .....	42
3.2. Origem da European Medicines Agency (EMA).....	45
3.3. Origem da Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) .....	48
4. Evolução do panorama ético e regulamentar europeu.....	50
4.1. A Declaração de Helsínquia .....	54
4.2. Diretriz ICH GCP.....	55
4.3. Diretiva 2001/20/EC do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de abril de 2001.....	58
4.4. Guidelines para a qualidade nos ensaios clínicos.....	60
4.5. Diretiva da Comissão 2003/94/CE de 8 de outubro de 2003 .....	61

**ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE  
COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.**

4.6.	Diretiva 2005/28/EC da Comissão de 8 de abril de 2005.....	62
4.7.	Regulamento (EU) N° 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014 65	
5.	A Globalização da investigação clínica.....	67
5.1.	A Origem do fenómeno da globalização dos ensaios clínicos .....	68
6.	Desafios regulamentares criados pela globalização .....	73
6.1.	Questões científicas e éticas .....	78
6.2.	Que caminho trilhar .....	82
6.3.	O mercado e as preocupações bioéticas .....	85
6.4.	Diversidade geográfica e a sobreexpressão proporcional de sub-grupos emergentes .....	86
6.5.	Variações regionais na mortalidade, morbidade e nos fatores de risco socioeconómicos .....	87
6.5.1.	Variações regionais nos fatores de risco socioeconómicos .....	87
6.5.2.	Variações regionais e os seus efeitos sobre os decisores.....	88
6.5.3.	Viéses de seleção.....	89
6.5.4.	Abordagem regulamentar a seguir.....	90
7.	Organização geopolítica e regulamentar europeia.....	93
7.1.	O seu impacto para a situação atual da investigação clínica no continente.....	93
7.2.	Herança e estrutura geopolítica europeia .....	94
7.3.	A Segunda Guerra Mundial – definição do panorama ético na investigação.....	96
8.	Conclusão .....	113
9.	Bibliografia.....	121

## 1. Introdução ao conceito de investigação clínica

O conceito de investigação clínica apresenta uma grande abrangência, incluindo a investigação em indivíduos saudáveis (ou ainda, de amostras de fluídos, tecidos e fenómenos cognitivos), implicando a interação entre o indivíduo e o investigador em intervenções terapêuticas, mecanismos de doença, desenvolvimento de novas tecnologias médico/terapêuticas e em ensaios clínicos. Pode também abranger estudos epidemiológicos e comportamentais, para além de investigação sobre determinados serviços de saúde e os seus resultados<sup>1</sup>.

Os ensaios clínicos (EC) representam uma tipologia de investigação clínica que segue um plano ou um protocolo pré-definido<sup>1</sup>. Segundo a **Lei n.º 21/2014, de 16 de abril**, alterada pela **Lei n.º 73/2015 de 27 de julho**, os ensaios clínicos são definidos como sendo *"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"*<sup>2,3</sup>.

Os mesmos assumem-se como uma ferramenta importante para garantir a segurança e a eficácia de novos medicamentos, e são um requisito regulamentar essencial para a conceção de uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM), uma vez que é necessário salvaguardar a saúde pública. Com vista a garantir a segurança e a eficácia de novos fármacos e de terapias cada vez mais complexas, a regulação da investigação clínica (IC) tornou-se cada vez mais exigente, especialmente a nível europeu, sendo exigidos ensaios clínicos cada vez mais longos e abrangentes<sup>4</sup>. Este fato tem gerado uma crescente preocupação, particularmente entre os países europeus com indústrias farmacêuticas bem estabelecidas, pelo fato dos EC serem cada vez mais difíceis de serem conduzidos. Esta preocupação é ainda justificada pelo declínio no número de novos ensaios registados (redução de 25% entre 2007 e 2011), verificado ao longo da última década<sup>5</sup>.

Os EC fazem parte da “espinha dorsal” do desenvolvimento do setor da saúde nos estados-membros (EM) da União Europeia (EU). Os mesmos apresentam enormes benefícios sociais, uma vez que aumentam a informação existente sobre determinados medicamentos ou

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

tratamentos, e assim, permitem aos decisores adotar tratamentos mais eficazes para os doentes. No entanto, após a entrada em vigor da **Diretiva 2001/20/EC do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de abril de 2001**, e até aos dias de hoje, tem-se assistido a um declínio dos EC nos EM da EU (redução de 25% no número de novos ensaios clínicos), a um aumento progressivo dos custos associados, para além de um acréscimo na ordem dos 90% no tempo para autorização de um novo EC<sup>6</sup>. Esta redução no número de novos ensaios pode ser em parte atribuída ao fracasso da diretiva em unificar a legislação e regulação existente sobre os mesmos<sup>7</sup>, (pelo contrário, provocou uma maior fragmentação regulamentar), mas também em parte pela persistência de uma cultura de aversão ao risco por parte dos reguladores, e por um certo sentimento paternalista em relação aos doentes, muitas vezes excessivo. A demora na aprovação de novos ensaios é também um fator a ter em conta para explicar este fenómeno<sup>8,9</sup>.

A crescente pressão para aumentar a produtividade e reduzir o tempo e os custos de produção de novos fármacos, verificada especialmente nos últimos 15 anos, em associação com os fatores acima referidos, contribuiu para a redução da inovação e da competitividade da investigação clínica na EU, para além de ter induzido o crescimento do fenómeno da globalização dos EC, com a transferência de centros de EC para países emergentes. Com o intuito de reduzir os custos da investigação, diminuir o tempo de recrutamento e de ganhar vantagem competitiva em mercados emergentes, tem-se assistido à migração de estudos clínicos para países como a China, a Índia e a Rússia, para além de novos mercados como a América Central e Latina, o Médio Oriente e a Europa de Leste, representando estes mercados já cerca de metade dos EC realizados à escala mundial<sup>10,11</sup>. Naturalmente, este fato teve efeitos nefastos para os doentes dos países do espaço da EU, nomeadamente ao nível do acesso a novos tratamentos e a medicamentos inovadores, para além da globalização dos EC acarretar problemas de enorme complexidade do ponto de vista regulamentar, a maior parte dos quais ainda não foram consistentemente estudados.

Os países europeus têm expresso a sua vontade em aumentar a sua competitividade neste ramo<sup>12,13</sup>, através de diversas iniciativas político/regulamentares como a criação da “European Research Area” (ERA), através da qual “*circularem livremente o conhecimento científico, os investigadores e a tecnologia*”<sup>14</sup>. A **Diretiva 2001/20/EC do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de Abril de 2001** (também denominada “CTD”) visava também facilitar este processo, focando-se na harmonização dos processos de investigação

entre os membros da EU<sup>15,7</sup>. No entanto, o CTD não conseguiu atingir os objetivos de simplificar e harmonizar as disposições administrativas dos EC e, conseqüentemente, não conseguiu estimular o setor<sup>7</sup>. Nos últimos anos tentou-se colmatar esta lacuna com novas iniciativas, entre as quais se destaca o projeto “European Clinical Research Infrastructures Network” (ECRIN)<sup>16</sup>, que visa criar uma infraestrutura de suporte à realização de EC a nível europeu, e mais recentemente, com o novo **Regulamento (EU) N° 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014**, não sendo ainda possível inferir sobre o impacto deste último no setor. De um modo geral, há necessidade de promover recrutamento de doentes, melhorar a farmacovigilância e promover a maior capacitação dos intervenientes no processo de investigação e desenvolvimento (I&D)<sup>16</sup>.

Apesar levantar questões éticas e logísticas complexas, a globalização dos EC apresenta a vantagem de alargar o universo de indivíduos disponíveis para participar nos ensaios, para além promover uma maior diversidade de doentes, não deixando, no entanto, de criar enormes desafios para os profissionais envolvidos nos EC principalmente do ponto de vista regulamentar.

Entre estes desafios, podem-se destacar<sup>10</sup>:

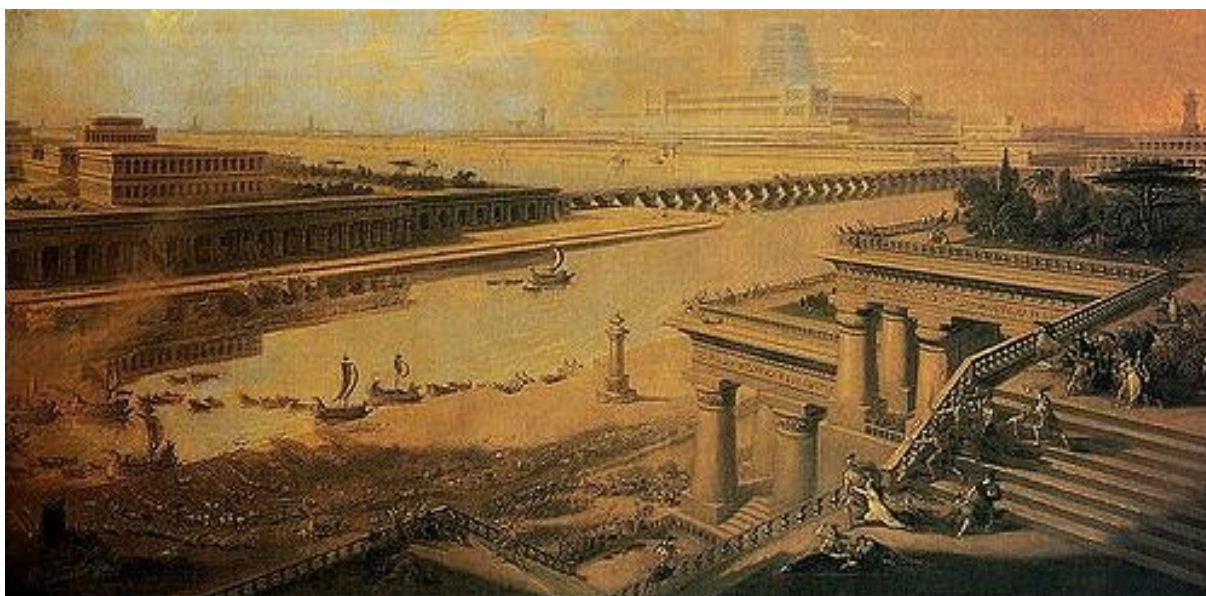
- A inexperiência na condução de ensaios nos países emergentes/em desenvolvimento;
- A existência de diferentes *standards* de qualidade;
- Legislação divergente de país para país;
- Muitos dos países em desenvolvimento não possuem ou estão em fase de implementação de um sistema regulatório dos ensaios clínicos;
- A existência de idiosincrasias regionais (diferenças ao nível da língua, religião, cultura);
- Dificuldades logísticas derivadas da falta de infraestruturas em muitos desses países.

Pretendo com esta dissertação, contribuir para que se percebam as reais implicações da globalização dos EC quer do ponto de vista regulamentar, quer do ponto de vista económico e social, dando especial ênfase à perda de competitividade do setor no espaço da EU, uma vez que não existem muitos estudos que avaliem esse impacto. Antes de fazer esta análise, convém fazer uma breve retrospectiva histórica sobre os EC para perceber a evolução dos mesmos até ao panorama atual, tema este que será abordado no capítulo seguinte.

## 1.1. Retrospectiva histórica da investigação clínica

A investigação clínica possui uma história vasta e fascinante que nos acompanha há milhares de anos, como consequência inerente da nossa curiosidade humana, curiosidade esta que nos permitiu avançar nas mais diversas áreas da ciência.

A primeira referência histórica a um EC pode ser encontrada na Bíblia, mais especificamente no “*Livro de Daniel*”<sup>17</sup>. A Bíblia refere que o rei Nabuchadnezzar II (605 a.C.-562 a.C.), durante o seu reinado da Babilónia e após a sua conquista do Reino de Judá, ordenou que Alpenaz, o líder dos seus eunucos, trouxesse para a sua corte um grupo de jovens pertence à linhagem real de Israel. Entre os mesmos estariam os “Filhos de Judá” entre os quais se encontraria Daniel. Nabuchadnezzar II ordenou que lhes fossem facultados uma “porção diária do vinho e das iguarias do rei”, e que assim fossem mantidos por três anos antes de poderem estar na sua presença, acreditando que esta dieta os manteria fortes e saudáveis<sup>17</sup>. Entretanto, Daniel acreditava que a porção de iguarias e vinho do rei contaminaria o seu coração, e propôs uma dieta alternativa para si e para os restantes membros da linhagem real do Reino da Judá, baseada em água e vegetais. Solicitou ainda que lhe deixassem seguir a mesma por dez dias, após os quais iria se apresentar perante o rei para demonstrar os benefícios da mesma. No final desse período, os jovens foram presentes perante o rei Nabuchadnezzar II, tendo o mesmo constatado que Daniel e os que tinham seguido a dieta baseada em água e vegetais pareciam mais saudáveis. O mesmo ordenou que o ensaio terminasse de imediato, e recomendou que a restante população seguisse a mesma dieta.



## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

**Figura 1 - Palácio de Nebuchadnezzar II na Babilónia.** Fonte: [https://www.google.pt/search?hl=pt-PT&site=imghp&tbn=isch&source=hp&biw=1366&bih=659&q=nebuchazzar+&oq=nebuchazzar+&gs\\_l=img.3...749.2325.0.3296.6.6.0.0.0.844.844.6-1.1.1.0...0...1ac.1.64.img..5.0.0.6AqvGxX477Q#hl=pt-PT&tbn=isch&q=nebuchazzar+III&imgsrc=X7KxYxPpI393RM%3A](https://www.google.pt/search?hl=pt-PT&site=imghp&tbn=isch&source=hp&biw=1366&bih=659&q=nebuchazzar+&oq=nebuchazzar+&gs_l=img.3...749.2325.0.3296.6.6.0.0.0.844.844.6-1.1.1.0...0...1ac.1.64.img..5.0.0.6AqvGxX477Q#hl=pt-PT&tbn=isch&q=nebuchazzar+III&imgsrc=X7KxYxPpI393RM%3A)

Esta foi provavelmente a primeira vez na história da humanidade em que um EC afetou uma decisão em matéria de saúde pública.

Mais tarde, por volta do século XI (1025 d.C.), um cientista persa conhecido como Avicenna (Ibn Sina), escreveu a enciclopédia médica “*Cânone da Medicina*”<sup>18</sup> (*Al-Quanun fi al-Tibb*), que incorporava conhecimento médico árabe que lhe fóra transmitido, a sua experiência pessoal enquanto médico, ensinamentos de Hipócrates, Dioscórides e Galeno.

Avicenna estabeleceu 7 regras para testar medicamentos experimentais, entre as quais<sup>18</sup>:

1. Os medicamentos deveriam ser puros;
2. Os medicamentos deveriam ser testados numa situação de doença em que não houvessem complicações associadas;
3. Os mesmos deveriam ser testados para pelo menos duas doenças diferentes;
4. A qualidade do medicamento deveria ser proporcional à gravidade da enfermidade que se pretendia tratar;
5. O *timing* das observações deveria ser adequado, de modo a que se pudesse excluir a hipótese de cura natural;
6. O medicamento deveria demonstrar consistência em termos de eficácia em vários ensaios;
7. Um medicamento deveria ser testado primeiro em animais, e só depois em humanos, uma vez que os efeitos poderiam não ser os mesmos.



## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

**Figura 2 – Avicenna, Ibn Sīnā (980 D.C – 1037 D.C) (à esquerda) – Fonte:**  
<https://thebeerevelation.wordpress.com/2012/01/20/world-leading-muslims-the-life-of-avicenna/>

**Figura 3 – “Cânone da Medicina”, Al-*Qanun fi al-Tibb* (ao centro e à direita). Fonte:**  
<http://www.muslimheritage.com/article/role-of-ibn-sina-avicenna-medical-poem>

O cânone de Avicenna definiu durante séculos os *standards* da prática médica na Europa e no Médio Oriente<sup>18</sup>.

No entanto, o primeiro EC para uma nova terapia foi realizado pelo cirurgião francês Ambroise Paré (1510-1590) em 1537<sup>17,19</sup>, enquanto tratava soldados feridos no campo de batalha. Os medicamentos disponíveis em cenário de guerra eram escassos, sendo necessário encontrar uma alternativa para tratar todos os feridos. O óleo utilizado para cauterizar as feridas escasseava, tendo Paré então decidido dividir os seus doentes em dois grupos e realizar um tratamento alternativo. Para tratar o primeiro grupo, Paré decidiu utilizar uma unção de óleo de rosas e terpentina, tendo verificado que os soldados apresentavam uma diminuição da dor e da inflamação. Aos que aplicou o óleo a ferver, como era prática na altura, verificou que apresentavam febre e muita dor associada, para além das feridas se apresentarem muito inflamadas<sup>17,19</sup>.

Dois séculos depois, James Lind (1716-1794) organizou aquele que é considerado como sendo o primeiro EC da era moderna (e o primeiro a utilizar um grupo controlo) <sup>17,20</sup>. Em 1747, enquanto servia como cirurgião na marinha britânica, James Lind constatou que havia uma grande incidência e uma elevada taxa de mortalidade por escorbuto entre os marinheiros. Decidiu então que iria organizar um estudo comparativo com o intuito de curar a doença<sup>17,20</sup>.



**Figura 4 - James Lind, a tratar os seus doentes a bordo do Salisbury.** Fonte: <http://dodd.cmcvellore.ac.in/hom/17%20-%20James%20Lind.html>

Lind descreveu que “A 20 de Maio de 1747, selecionei 12 doentes com escorbuto a bordo do Salisbury. As suas manifestações clínicas eram todas semelhantes. Apresentavam todos gengivas em putrefação, cansaço geral e fraqueza muscular localizada nas pernas. Encontravam-se todos no mesmo espaço, específico para os doentes, e seguiam uma dieta semelhante à dos restantes tripulantes. Decidi então fazer alterações à dieta dos 12 doentes, organizados aos pares, da seguinte forma: dois dos doentes consumiam ¼ l de cidra por dia; dois outros consumiam 20 gotas diárias do elixir Vitriol; outros dois tomavam duas colheres de chá de vinagre, três vezes ao dia; os dois doentes em pior estado clínico foram tratados à base de água salgada. Outros dois consumiam duas laranjas e um limão por dia; os dois últimos doentes continuam a dieta normal recomendada por um cirurgião hospitalar”.

James Lind verificou que após 6 dias, os doentes que tinham seguido a dieta cítrica apresentavam melhorias clínicas significativas. Apesar dos resultados terem sido claros, James Lind hesitou em recomendar que laranjas e limões fossem consumidos pelos marinheiros porque os mesmos eram demasiado caros na altura, tendo-se passado 50 anos até que a decisão de incluir o sumo de limão na dieta dos marinheiros fosse tomada<sup>19</sup>.

O tratado de Lind, datado de 1753, foi elaborado enquanto o mesmo fazia parte da Royal College of Physicians, e continha a descrição do seu ensaio controlado demonstrando que as laranjas e os limões eram muito melhores que outros tratamentos padrão para a doença, bem como fazia a revisão sistemática da literatura previamente existente sobre o escorbuto<sup>21</sup>.

#### 1.1.1. A origem do placebo

No século seguinte ao ensaio de Lind, ocorreria outro marco importante na história dos EC da era moderna. - A inclusão do placebo.

O termo placebo foi pela primeira vez descrito no dicionário médico de Hooper, decorria o ano de 1811<sup>17</sup>. O dicionário de Hooper definia o conceito de placebo como sendo “um epítoto atribuído a cada medicamento administrado ao doente com o intuito de agradar, mais do que o beneficiar do ponto de vista clínico”. Contudo, somente no ano de 1863, o médico Norte-Americano Austin Flint planearia o primeiro ensaio comparativo entre um tratamento ativo e um placebo. O estudo incluía 13 doentes que padeciam de artrite

reumatóide, sendo-lhes administrado um extrato de ervas, em vez de seguirem o tratamento padrão da época. Em 1886, na sua obra “*Um tratado sobre os princípios e a prática da medicina*” o mesmo descreve que “*Este extrato de ervas foi administrado com regularidade nas minhas unidades e passou a ser conhecido como o “remédio placebóico” para a artrite reumatoide*”. A progressão favorável dos casos foi de tal forma evidente, que os doentes passaram a confiar totalmente no tratamento. Em 12 dos 13 doentes responderam de forma semelhante quer com placebo, quer com o tratamento ativo.

### 1.1.2. O conceito de aleatorização

Ao longo do último século tem havido alguma controvérsia entre os académicos sobre quando, e quem terá introduzido o conceito de aleatorização. Alguns académicos propõem que R.A. Fisher terá sido o primeiro a utilizar a aleatorização num estudo sobre colheitas agrícolas, em 1923. Outros propõe que Charles Pierce e Joseph Jastrow, no ano de 1883, foram os primeiros a aplicar o conceito ao tentarem determinar se indivíduos de olhos vendados conseguiam distinguir entre 1000 g, 1001g e 1002 g. A quantidade de peso que era adicionada a balança era determinada através de uma carta retirada ao acaso de um baralho pelo investigador, diminuindo assim qualquer hipótese de ser introduzido um viés. Apesar de convencionalmente se assumir que R.A. Fisher tenha sido o primeiro a introduzir este conceito, o tópico continua a ser polémico até hoje, pelo que voltarei a falar sobre ele um pouco mais a frente.

### 1.1.3. 1943: O primeiro ensaio clínico duplamente cego – estudo da Patulina

Durante os anos de 1943 e 1944, foi levado a cabo um EC pela Medical Research Council (MRC) UK, com o intuito de investigar o tratamento da constipação comum pela Patulina (extrato de *penicillium patullinum*)<sup>22</sup>. Foi o primeiro ensaio comparativo duplamente cego com controlos concorrentes, e um dos últimos com alocação não-aleatória dos indivíduos<sup>22</sup>. O ensaio foi levado a cabo, tendo como voluntários mil trabalhadores de escritórios e fábricas do Reino Unido com sintomas de constipação comum. O estudo foi rigorosamente controlado, omitindo a informação sobre quem estaria sujeito ao tratamento, quer aos médicos, quer aos doentes. A alocação do tratamento foi realizada utilizando o procedimento de alternância<sup>22</sup>.

#### 1.1.4. 1946: O primeiro ensaio curativo aleatorizado - o ensaio da Estreptomicina

Como já havia anteriormente referido, o conceito de aleatorização foi introduzido por R.A. Fisher em 1923, apesar de toda a polémica existente sobre este tema. No entanto, o primeiro EC aleatorizado, o ensaio da Estreptomicina para o tratamento da tuberculose pulmonar, seria levado a cabo em 1946 pelo MRC, no Reino Unido<sup>22,23</sup>. Conduzido por Sir Geoffrey Marshall (enquanto presidente do comité) e pelo estatístico Sir Austin Bradford Hill, tendo como secretário Philip Hart, este ensaio iniciado em 1947 destacava-se pelo seu *design* e implementação meticolosas, possuir critérios de inclusão bem definidos, e os métodos de recolha de dados serem tidos como o padrão até a época<sup>24</sup>. Destacava-se ainda por utilizar parâmetros objetivos para aferição dos resultados do tratamento, como a interpretação de raios – x por peritos na área. Destaca-se ainda o fato de que uma vez que a quantidade de Estreptomicina disponível, proveniente dos USA, ser limitada, tornava-se eticamente aceitável que os sujeitos no grupo controlo não fossem tratados<sup>22</sup>.

O processo estatístico utilizado foi desenvolvido durante anos (aleatorização), e descrita em detalhe no artigo BMJ de 1948<sup>23</sup>:

*“A decisão sobre se um doente deveria ou não ser tratado com estreptomicina e repouso (caso S) ou apenas repouso (caso C) era feita com base em séries estatísticas baseadas na extração numérica ao acaso. Os detalhes sobre cada série eram desconhecidos pelos investigadores ou coinvestigadores, e ficavam confinados a envelopes selados, contendo apenas no exterior o nome do hospital, e no interior um número”*. O envelope era aberto antes do doente ser alocado a um esquema de tratamento, e o número contido no interior dizia se o mesmo seria alocado ao caso C ou ao S. Essa informação era transmitida ao pessoal médico do respetivo centro onde o mesmo se encontrava. Os doentes alocados ao caso C não sabiam durante a sua estadia no hospital se eram os doentes controlo. Eram tratados como sempre tinham sido, sendo a única diferença o fato de terem sido admitidos no centro de forma mais célere. Os pacientes C e ou pacientes S eram mantidos em unidos diferentes.

O ensaio rapidamente se tornou num modelo a seguir quanto ao *design* e à implementação de EC, e após alguns anos, inspirou o modelo atual de alocação aleatorizada nos EC<sup>24</sup>. Os métodos deste ensaio eram tão inovadores que influenciaram virtualmente todas as áreas da medicina clínica<sup>24</sup>.

## 1.2. Origem e evolução dos panoramas éticos e regulamentares dos ensaios clínicos

Apesar da evolução dos procedimentos de IC, apenas muito recentemente o respeito pelos direitos e pela dignidade dos indivíduos envolvidos nos estudos clínicos se tornaram numa preocupação constante, e se converteram em condição *si ne qua non* para a realização dos mesmos.

O panorama regulamentar dos EC tem as suas origens no juramento de Hipócrates, que especificava que o principal dever de um médico era o de, em primeiro lugar, não causar malefícios ao doente. Contudo, este juramento não era rigorosamente respeitado pela maioria dos médicos da época, apesar de esporadicamente, e devido a abusos ou escândalos, terem havido algumas melhorias no respeito pelos direitos do doente. A maior representação moderna destes abusos ocorreu durante a 2<sup>a</sup> guerra mundial, com as experiências hediondas levadas a cabo em humanos, em nome da ciência. A criação do Código de Nuremberga, a primeira legislação internacional sobre a ética da investigação clínica envolvendo humanos (1947)<sup>25</sup>, foi a resposta encontrada para evitar que tais atrocidades voltassem a acontecer. O código foi criado na sequência do “julgamento dos médicos”, contra Karl Brandt e os seus colegas. Anteriormente no mesmo ano, o Dr. Leo Alexander tinha submetido ao conselho para os crimes de guerra, 6 pontos que definiam a legitimação da investigação médica, que foram então incorporados ao veredito do julgamento<sup>25</sup>.



**Figura 5** - Julgamento de Nuremberga - Acusados de crimes de guerra. Fonte: <http://holocaustonline.org/nuremberg-trials-background-information/>

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

Apesar do consentimento informado ter sido descrito pela primeira vez no ano de 1900, o código de Nuremberga tornava clara a sua obrigatoriedade para a realização de qualquer ensaio, juntamente com mais 9 princípios que deveriam ser respeitados.

Mais tarde, em 1948, a Declaração Universal dos Direitos Humanos (Adotada na Assembleia Geral das Nações Unidas) <sup>25</sup> expressava a sua preocupação com o respeito pela dignidade humana e pelos seres humanos sujeitos a maus tratos. Tragédias como o caso da Talidomida, precipitaram a adoção de medidas político/regulamentares como as emendas de Kefauver-Harris em 1962, que fortaleceram o controlo federal do governo de Estados Unidos da América sobre os testes com novos fármacos, para além de darem ênfase a obrigatoriedade de se obter o consentimento informado<sup>26</sup>.

Posteriormente, em 1964, a Declaração Helsínquia da Associação Médica Mundial articularia os princípios gerais e estabeleceria *guidelines* específicas sobre a experimentação humana em EC. Adotada originalmente nesse ano, foi sujeita a um total de oito revisões, a mais recente das quais em 2013. A declaração expande o âmbito da Declaração de Nuremberga, aplicando os princípios instituídos pela mesma à investigação clínica. A última revisão dá especial ênfase ao princípio de que os *standards* de cuidados tidos nos países “desenvolvidos” devem ser os mesmos verificados nos países “em desenvolvimento”, quando os ensaios são realizados nesses países. Esta pode ser considerada a primeira tentativa de autorregulação por parte da comunidade médica mundial.

Apesar destes avanços significativos, temas como a utilização de placebos e o acesso aos medicamentos em países em desenvolvimento após-ensaio, continuam a ser tópicos controversos e que prometem gerar grande debate nos próximos anos.

Em 1966, o Conselho Internacional sobre os Direitos Cíveis e Políticos explicitou que “*Ninguém deve ser sujeito a tortura ou a atos de manifesta crueldade, tratamento desumano ou degradantes*”<sup>25</sup>. Em particular, *ninguém podia ser sujeito a tratamento médico sem o seu consentimento*”. O estudo do Dr. Henry Beecher em 1966 e a descoberta da exploração a que eram sujeitos os voluntários do caso Tuskegee em 1970<sup>26</sup>, reforçaram a necessidade de maior regulação dos ensaios financiados pelos governos. A US National Research Act de 1974 e o Relatório de Belmont de 1979 foram os dois maiores marcos na tentativa de regular a experimentação humana. Em 1996, a International Conference on Harmonization (ICH) publicou as boas práticas clínicas, as quais se tornaram nos *standards* universais para a ética na condução dos EC.

ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE  
COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.



**Figura 6** - Experiência de Tuskegee. Fonte:

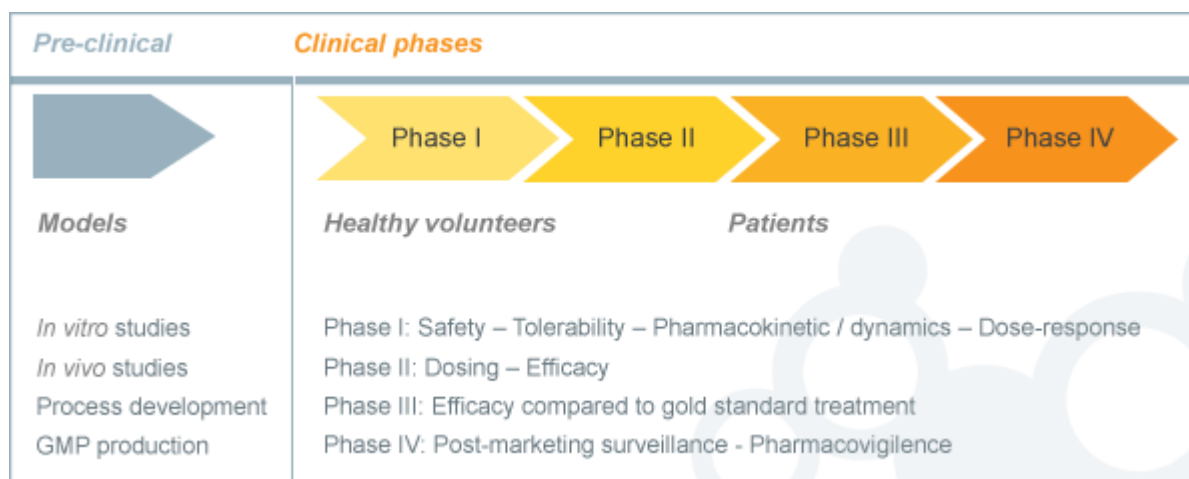
<http://1www.ecestaticos.com/imagestatic/clipping/e10/c68/d3c/e10c68d3c541c8dc3d888fbd2b9e3784/experimento-tuskegee-la-investigacion-medica-mas-inmoral-de-eeuu.jpg?mtime=1435072597>

Para além de todo o esforço internacionalmente feito para estabelecer procedimentos éticos padrão na condução de EC, alguns países decidiram criar por iniciativa própria sistemas e organismos responsáveis por regular e conduzir os EC, sendo as três instituições mais influentes a Food and Drug Administration (FDA), a European Medicines Agency (EMA) e a Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA), tornando-se mais influentes, à medida que aumentam as necessidades e os desafios regulatórios a nível dos EC.

## 2. Os ensaios clínicos na atualidade

Atualmente, todos os EC são realizados com o objetivo de responder a uma, ou a várias questões específicas. Podem variar quanto à população alvo escolhida (no número de participantes, bem como nos critérios de inclusão) e no tipo de questão levantada<sup>27</sup>. Por exemplo, os EC conduzidos com o objetivo de obter uma autorização de introdução no mercado (AIM) para um novo medicamento junto da Agência Europeia do Medicamento (EMA), também denominados EC comerciais, têm de demonstrar serem eficazes e seguros. Estes ensaios procuram responder a questões mais específicas, sobre a segurança e a eficácia do medicamento, num grupo restrito de participantes especialmente selecionados. Nos EC realizados sem o objetivo de obter uma AIM para um novo medicamento ou EC não comerciais, procura-se testar um medicamento ou uma intervenção num universo diverso de participantes, incluem o seu acompanhamento contínuo ao longo do tempo, e procuram obter um conjunto de respostas mais amplas<sup>27</sup>.

O processo de IC realizado com o objetivo de obter uma AIM para um novo medicamento tem sido tradicionalmente descrito em cinco fases distintas. Cada uma das diferentes fases procura responder a um conjunto diferente de questões<sup>27</sup>. Um número crescente de participantes voluntários é incluído em cada fase do ensaio, à medida que se tenta demonstrar que um determinado tratamento ou medicamento experimental é seguro e eficaz no tratar uma doença ou uma condição clínica específica<sup>27</sup>.



**Figura 7** - Classificação das fases dos ensaios clínicos. Fonte: <http://www.scisco.ca/what-is-clinical-research/phases-of-clinical-trials/>

## 2.1. Desenvolvimento

Existe um padrão mais ou menos definido de fases do processo de desenvolvimento de medicamentos pelas quais um tratamento experimental terá de passar antes que possa ser comercializado. Antes que se possa requisitar uma AIM para um novo medicamento à autoridade reguladora competente, o mesmo deverá passar pela fase pré-clínica, e pela etapa clínica, composta por três fases distintas. A quarta, e última fase, representa a etapa de investigação pós-comercialização<sup>27</sup>.

Um EC é uma das últimas etapas de um processo investigação longo e rigoroso. A procura por novos tratamentos começa no laboratório, onde os investigadores envolvidos formulam e testam novas ideias. A etapa seguinte passa por testar o alvo do estudo, que pode ser uma molécula, uma vacina, ou um dispositivo médico, em espécies animais especialmente selecionadas, e verificar quais são os efeitos sobre os mesmos. Durante a fase pré-clínica do desenvolvimento farmacêutico, o promotor do medicamento em estudo avalia os seus efeitos tóxicos e farmacológicos *in vitro* (Ex: teste em tubos de ensaio) e *in vivo* (testes em animais)<sup>27</sup>. Estes testes incluem investigações sobre a absorção do medicamento, o seu metabolismo, a toxicidade dos seus metabolitos, e a velocidade à qual os metabolitos são excretados do corpo.

Na fase pré-clínica, a autoridade reguladora exige que o promotor:

- Desenvolva o perfil farmacológico do medicamento;
- Determine a toxicidade aguda do medicamento em pelo menos duas espécies de animais;
- Conduza estudos de toxicidade que variem entre 2 semanas a 3 meses, dependendo da duração de utilização proposta para a substância.

Após completar a fase pré-clínica, a empresa interessada submete uma investigational new drug application (IND) à autoridade reguladora do país onde o produto será comercializado<sup>28</sup>. A IND fornece os resultados da investigação pré-clínica, a estrutura química do composto, uma breve explicação sobre o mecanismo de ação no corpo humano, explicitação de quaisquer efeitos tóxicos verificados durante os estudos em animais, para além de explicar como o medicamento é produzido. O IND deverá também descrever como e onde o composto será testado em humanos<sup>29</sup>.

É necessário obter a aprovação por parte de um comitê de ética (CE) independente antes que se possam conduzir os estudos em humanos.

Num EC, os resultados de uma amostra limitada de participantes são utilizados para inferir sobre como o tratamento irá funcionar na população geral de participantes que requeiram o tratamento futuramente. A maior parte dos EC são levados a cabo em fases, cada uma das quais é planeada com o intuito de descobrir informações diferentes. Os participantes poderão ser escolhidos para estudos em fases diferentes, dependendo da sua condição geral de saúde, do tipo e o estágio da sua doença, e qual terapia, se houver, terão já recebido. Os participantes são vistos regularmente de modo a determinar os efeitos do tratamento, sendo o tratamento interrompido sempre que os efeitos adversos se tornem severos.

Após a IC estar completa, a empresa interessada reporta toda a informação recolhida em todos os ensaios pré-clínicos e clínicos sobre o composto alvo. Se os resultados demonstrarem claramente a segurança e a eficácia do composto, a empresa submete uma new drug application (NDA) a autoridade reguladora competente<sup>28</sup>.

## 2.2. Ensaios de fase 0

Nos últimos anos, um novo termo surgiu para classificar os EC, denominado ensaio de fase 0 ou ensaio de micro-dosagem. Apesar de ainda não serem frequentemente realizados, os mesmos poderão vir a se tornar ferramentas importantes para o estudo de alguns elementos centrais da farmacologia humana, nas fases finais do desenvolvimento pré-clínico<sup>27</sup>.

O conceito de ensaio de fase 0 pressupõe que o mesmo seja um passo intermédio entre a investigação pré-clínica e os ensaios de fase I, na qual são administradas pequenas doses de um medicamento experimental a um número relativamente reduzido de voluntários (10-15 indivíduos), de modo a verificar se os efeitos nos humanos são os mesmos que os esperados na fase pré-clínica, e para confirmar se existe um risco reduzido de haver toxicidade<sup>27</sup>.

Os ensaios de fase 0 não têm qualquer finalidade terapêutica, sendo a sua principal função avaliar a toxicologia humana. Uma vez que os participantes recebem doses sub-terapêuticas, o risco de haver uma reação adversa é menor do que nos ensaios de fase I convencionais.

Os ensaios de fase 0 são ainda realizados para verificar se o medicamento é capaz de modular os recetores desejados nos humanos, identificar os seus padrões de distribuição, ou ainda descrever o metabolismo do mesmo. Este conhecimento é crítico para o desenvolvimento do medicamento e permite, muitas vezes, diminuir a extensão das fases I e II em medicamentos de demonstrem ter propriedades farmacológicas não favoráveis. Apesar disso, os ensaios de fase 0 não permitem muitas vezes prever a farmacologia humana para a dosagem desejada, não sendo por essa razão amplamente utilizada<sup>27</sup>.

A utilização dos ensaios de micro-dosagem preconiza diminuir o custo total do desenvolvimento de novos medicamentos, uma vez que ao utilizar dosagens da ordem dos microgramas, permite que o *scale-up* não seja necessário. Possui ainda vantagens do ponto de vista ético e financeiro, uma vez que são necessários menos estudos em animais. Tendo em conta o seu *design* e os seus objetivos, não existem grandes expectativas que se tenham benefícios diretos ou indiretos dos mesmos em comparação com os ensaios de fase I.

Os mesmos devem ser revistos por peritos em farmacologia clínica e toxicologia, para além de serem conduzidas apenas em unidades de pesquisa especializadas<sup>30</sup>. A *guideline* M3(R2) da ICH inclui orientações sobre a condução dos ensaios de micro-dosagem, especificando que os ensaios de micro-dosagem têm como objetivo serem estudos exploratórios que recolhem dados em humanos numa fase inicial do desenvolvimento, bem como informações sobre as características do fármaco candidato. Estes estudos não se destinam a investigar os efeitos terapêuticos ou de segurança, e a dosagem deverá ser tal que limite a exposição humana a menos de 100 microgramas ou a menos de 1% da dose ativa<sup>30</sup>.

### 2.3. Ensaios clínicos de fase I/ Farmacologia humana

Um ensaio de farmacologia humana é tipicamente um ensaio de fase I, representando a primeira etapa de teste em humanos. Alguns ensaios de fase I, especialmente os *first-in-human* e os de escalada de dose, estão normalmente associados a um maior risco do que quaisquer outros ensaios. São conduzidos em grupos de reduzida dimensão (20-80 indivíduos), em indivíduos saudáveis, no decorrer de um período que varia entre algumas semanas a um mês, com o objetivo de avaliar a toxicidade, a absorção, a distribuição, a metabolização, a excreção, a duração da ação, interação fármaco-fármaco e fármaco/alimento<sup>27</sup>.

Apesar da grande extensão de testes laboratoriais e dos estudos realizados em animais, é impossível prever todos os efeitos adversos possíveis de um novo composto, sendo por isso os EC de fase I considerados como sendo de risco elevado para os participantes. Por essa razão, os mesmos são realizados em centros especializados, e os participantes são observados a tempo inteiro até que se tenham decorrido várias semi-vidas dos medicamentos testados.

Cerca de 20% dos participantes de todos os ensaios de fase I são indivíduos doentes, em vez de voluntários saudáveis, pelo fato de muitos fármacos serem demasiado tóxicos para serem administrados a participantes saudáveis. Estes ensaios podem fornecer informações prévias sobre a eficácia, baseada em *endpoints* surrogados<sup>27</sup>.

#### 2.4. Ensaio clínico de fase I/Avaliação do risco/Gestão da farmacologia humana

O risco de ocorrerem efeitos adversos nos participantes devem ser rigorosamente determinados antes que se inicie cada EC de fase I, especialmente durante a transição da etapa pré-clínica para os primeiros ensaios *in human*. O promotor do ensaio deve garantir que todos os dados pré-clínicos sejam revistos por peritos com conhecimento técnico, científico e clínico. Para determinar o risco de ocorrerem reações adversas, são tidos em conta aspetos como a classe do medicamento, a novidade, as especificidades das espécies utilizadas, o mecanismo de ação, a potencia, a via de administração, e a relação dose-resposta ou concentração-resposta<sup>27</sup>.

#### 2.5. Ensaios clínicos de fase II ou terapêutico exploratórios

Após a fase I ter sido concluída com sucesso, o medicamento experimental deve ser testado quanto à segurança e a eficácia, numa população maior de indivíduos que sejam afetados pela doença ou pela condição para a qual o medicamento tenha sido desenvolvido. Se uma grande percentagem dos participantes envolvidos no EC de fase II responder ao tratamento, o mesmo é considerado ativo. O objetivo passa por avaliar a eficácia do medicamento em 3 a 6 ensaios clínicos de fase II envolvendo entre 200 a 600 participantes, durante um período de tempo que pode durar entre semanas a meses. Para além ser avaliada a efetividade do medicamento, é também tida em conta a segurança do mesmo, mantendo-se uma monitorização apertada sobre os participantes para que se detetem possíveis reações adversas. Dá-se maior relevo à utilização de *endpoints* intermédios relativamente aos

*endpoints* clínicos, uma vez que se pretende, primeiramente, demonstrar a eficácia, ou seja, efetuar a prova de conceito<sup>27</sup>.

Os EC de fase II visam primeiramente explorar a eficácia da terapêutica adotada nos doentes alvo. Visam também estimar a dosagem adequada para estudos subsequentes, e fornecem uma base para os ensaios confirmatórios, para a determinação *endpoints* e outras metodologias relacionadas. Para além disso, os ensaios exploratórios têm como função determinar a dose e a formulação adequadas para os ensaios de fase II e III subsequentes. Ensaios de escalada de dose podem ser utilizados para esse fim, e mais tarde, outros estudos poderão confirmar a relação dose-resposta para uma indicação específica. Os referidos ensaios são ainda importantes para avaliar potenciais *endpoints* do ensaio, definir regimes terapêuticos, medicação concomitante e populações alvo (idade, género, estágio da doença)<sup>27</sup>.

Os ensaios de fase II iniciais utilizam vários *designs* diferentes, enquanto os ensaios subsequentes são normalmente randomizados, utilizam controlos concorrentes para avaliar a eficácia do medicamento testado, e determinam a sua eficácia para uma indicação terapêutica particular. Esses ensaios são normalmente conduzidos num grupo de participantes de dimensão reduzida, bem definido, o que faz com que a população em estudo seja habitualmente homogénea<sup>27</sup>.

## 2.6. Ensaios Clínicos de fase III ou Terapêutico confirmatórios

Após se ter demonstrado que um medicamento é eficaz, é necessário comparar o mesmo com tratamento padrão instituído para a doença à qual o mesmo se destina, efetuando um ensaio numa população de grande dimensão. Usualmente, os ensaios de fase III são EC randomizados que envolvem um número de participantes que varia entre 500 e 3000 indivíduos, podendo chegar até aos 20000 participantes nos ensaios preventivos (ex: vacinas)<sup>27</sup>. A sua duração pode variar entre algumas semanas, podendo durar anos. Como por exemplo, um EC de fase III realizado com objetivo de tratar o vírus da *Influenza*, pode durar menos de uma semana, enquanto que outro ensaio para avaliar um fator de crescimento numa criança, pode durar 10 anos, até que a mesma atinja a idade adulta.

O principal objetivo de um EC de fase III confirmatório é o de demonstrar ou confirmar o benefício terapêutico derivado da utilização de *endpoints* clínicos importantes, em vez de *endpoints* surrogados. Estes ensaios são desenhados para confirmar as evidências

preliminares recolhidas durante a fase exploratória da IC, de que o medicamento é seguro e eficaz para a utilização na indicação e população específicas. Estes estudos constituem a base para a obtenção de uma AIM. Outros objetivos poderão passar por estudar os efeitos em populações mais abrangentes, em diferentes estádios da doença ou como terapêutica em associação com outros medicamentos<sup>27</sup>.

## 2.7. Ensaios clínicos de fase IV/Utilização terapêutica

Os EC de fase IV começam após o medicamento obter uma AIM, e começar a ser distribuído e comercializado. Nos ensaios de fase IV ou ensaios de vigilância pós-comercialização, o objetivo principal é o de avaliar o desempenho do medicamento no “mundo real”, através da farmacovigilância efetuada de forma contínua, sendo também conferido todo o suporte técnico necessário em relação ao medicamento. Apesar destes estudos não serem obrigatórios para a conceção da AIM, os mesmos são relevantes, uma vez que permitem perceber o impacto do medicamento na qualidade de vida do doente, se surgem reações adversas não documentadas nas fases anteriores, uma vez que a população exposta é possivelmente muito superior e mais heterogénea, permitem recolher informações sobre interações medicamentosas, avaliar relações dose-resposta, para além de permitirem determinar o custo-efetividade do fármaco, comparativamente com outras terapêuticas existentes<sup>27</sup>.

Outros ensaios de fase IV visam avaliar a efetividade do tratamento, após a sua aprovação pelo regulador, tendo os mesmos se tornado mais frequentes nos últimos anos. No passado, os EC de fase IV eram frequentemente ensaios de comercialização, cujo objetivo era o de introduzir um medicamento novo num mercado considerado atrativo. Tais ensaios não eram relevantes do ponto de vista científico, em parte, devido a *designs* pouco adequados, bem como por questões levantadas quanto à garantia de qualidade nesses mercados, para além de hoje em dia poderem ser eticamente questionáveis<sup>27</sup>.

Os ensaios pós-comercialização podem também ser críticos para explorar novas utilizações para a terapêutica, bem como para perceber todas as aplicações possíveis do medicamento. Após a aprovação inicial, o desenvolvimento do medicamento poderá continuar com estudos para novas indicações, novos regimes terapêuticos, novas vias de administração ou para alargar as populações de doentes alvo. Se uma nova dose, formulação ou combinação

é estudada, serão necessários novos estudos de farmacologia humana, sendo neste caso necessário um novo plano de desenvolvimento. Estes estudos para novas indicações terapêuticas de um fármaco para o qual já foi concedida uma AIM, só poderão ser realizados mediante autorização expressa da autoridade reguladora competente<sup>27</sup>.

## 2.8. Importância do *design* dos ensaios clínicos

Os EC possuem diferentes *designs* consoante os objetivos propostos e as metodologias definidas. O objetivo geral do *design* de um EC é o de ser capaz de fornecer as melhores e mais fiáveis estimativas possíveis dos efeitos e/ou da segurança do composto estudado. Esta estimativa nunca é 100% conclusiva, uma vez que tem em conta apenas pequena amostra da população em estudo, havendo sempre a possibilidade que a amostra em questão não represente a população na sua totalidade. O problema central é derivado das características importantes de uma amostra aleatória poderem ou não corresponder às existentes no mundo real (a população total de participantes), e também raramente se saber se a amostra é representativa da população do mundo real. Este fato pode induzir falsos positivos (erro de tipo I), em que se conclui que há uma diferença entre os dois grupos em tratamento quando na verdade a mesma não existe, ou no caso oposto, um falso negativo (erro de tipo II). Com isso em vista, adotam-se todas as medidas necessárias de modo a identificar o desenho ideal para cada estudo, e assim, reduzir a probabilidade de se obterem resultados falsos. Este objetivo depende de muitos fatores, entre os quais os objetivos do ensaio, a área terapêutica, os tratamentos comparativos e a fase da investigação clínica<sup>27</sup>. Assim, o desenho e a interpretação dos EC visam controlar o risco de se cometer um erro, tendo de se decidir o nível de risco considerado como sendo aceitável e justificável. No entanto, convém referir que a existência de um falso negativo poderá resultar na prática, no término do programa de desenvolvimento, com todas as consequências daí advenientes, nomeadamente custos sociais elevados, para além de custos para o promotor<sup>27</sup>.

Concluiu-se assim, que o principal objetivo do desenho do ensaio é o de fornecer aos decisores a probabilidade de avaliarem o risco que estarão dispostos a aceitar, e compará-los com os custos financeiros que provavelmente serão necessários investir para reduzir esse mesmo risco. Comité de ética (CE) deverá ser informado sobre todo o processo, de modo a que esteja numa posição favorável e munido de informação suficiente que lhe permita aprovar ou rejeitar o protocolo do ensaio<sup>27</sup>.

## 2.9. Tipos de ensaios clínicos

Para que os resultados de um EC sejam credíveis, as características de um EC intervencional possuem uma grande importância. A guideline “E9-ICH – *Statistical Principles for Clinical Trials*” fornece os princípios básicos do *design* e da análise de um EC, sendo uma ferramenta importante para todos os intervenientes no mesmo<sup>31</sup>.

A seleção e distribuição dos EC pode ser aleatória ou não aleatória. Existem muitas formas pelas quais um EC pode ser enviesado a favor de um regime terapêutico em estudo, e a melhor forma de prevenir esta ocorrência é através da aleatorização e garantindo que os ensaios são duplamente cegos. Nos EC aleatorizados, os participantes são alocados aleatoriamente aos grupos de tratamento, ou braços do estudo. Normalmente utiliza-se um procedimento de aleatorização, que pode ser um *software* informático, um sorteio, ou outro método estatístico, de modo a que cada participante tenha a mesma probabilidade de receber o medicamento experimental ou o que corresponde ao controlo do estudo (pode ser um placebo ou um medicamento de controlo)<sup>27</sup>. A aleatorização dos participantes do ensaio reduz os vieses de seleção, que advêm da alocação preferencial dos participantes a determinados grupos de tratamento. Isto leva a que os grupos resultantes sejam normalmente comparáveis e minimiza os vieses<sup>32</sup>.

Habitualmente a aleatorização é gerada por um computador, antes que o ensaio se inicie, sendo que preferencialmente se utilizam blocos de seis participantes. Quando se utilizam os blocos de seis, três participantes são alocados ao tratamento ativo e os outros três ao grupo de controlo. Isto faz com que no final se tenha um número equilibrado de participantes em cada grupo. A aleatorização é normalmente realizada por uma entidade que não esteja envolvida na condução do estudo, de modo a garantir a sua independência<sup>32</sup>.

Por outro lado, nos ensaios não aleatorizados, nenhum procedimento de aleatorização é realizado, o que pode afetar a credibilidade do estudo, uma vez que o investigador pode interferir na alocação dos sujeitos aos grupos de tratamento, guiado por uma propensão favorável a um dos resultados possíveis do estudo.

Quanto ao *design* do estudo, os EC podem ser paralelos ou cruzados. A maior parte dos EC possuem um *design* fixo, que se mantém inalterado ao longo da duração do ensaio.

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

Nestes casos, o *design* é definido anteriormente ao início do ensaio. Noutros casos, a informação existente não é suficiente para estimar de forma correta o tamanho da amostra necessária. Nestes casos, o protocolo poderá explicitar que o tamanho da amostra será reavaliado ao longo do ensaio<sup>33</sup>.

Os EC paralelos são os mais frequentemente utilizados. Na maior parte dos casos, os participantes do ensaio são aleatorizados em um ou dois grupos de tratamento. A um dos grupos (grupo A, por exemplo) é administrado o medicamento em estudo (grupo experimental), e ao outro grupo, é dado um tratamento placebo (*dummy*) ou a melhor alternativa terapêutica existente no mercado (grupo controlo). Existem variações a este tipo de estudos, nas quais existem mais que dois grupos em estudo. Nestes casos, geralmente o fármaco experimental é dado em diferentes doses, ou então em combinação, ou não, com outro fármaco. Cada dose administrada ou as formas “combinada” e “não combinada” do fármaco, representam braços independentes do estudo que, juntamente com o braço controlo, constituem a totalidade do espaço amostral da análise<sup>33</sup>.

No caso dos ensaios cruzados ou *cross-over*, todos os participantes recebem os dois tratamentos em estudo (o experimental e o controlo), sequencialmente. Estes ensaios constituem um caso especial em que não há um grupo comparativo separado, ou seja, cada participante é o seu próprio controlo. Alguns dos participantes recebem primeiramente o tratamento padrão ou ainda o placebo, seguido do novo tratamento em estudo, e *vice-versa*. No espaço temporal entre os dois tratamentos ativos deve-se ter em conta um período de *wash-out*, para que a primeira intervenção não interfira com os resultados da segunda<sup>33</sup>. Este tipo de ensaios tem a vantagem de permitir distinguir os efeitos das diferenças individuais dos participantes, do efeito do tratamento. No entanto é importante que a doença ou a condição subjacente que se pretende tratar não se altere ao longo do tempo. Por fim, estes tipos de ensaios não são muito utilizados pelo fato de serem mais demorados, e conseqüentemente mais caros, e também por haverem grandes chances de *drop-outs* de participantes ao longo do processo<sup>34</sup>.

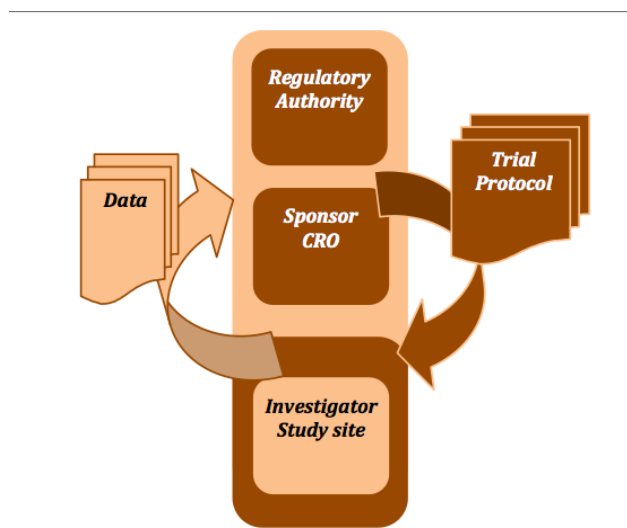
Os EC podem ainda ser classificados como sendo abertos ou com ocultação. No EC aberto, o participante e o investigador têm conhecimento sobre qual é a intervenção à qual o primeiro está a ser sujeito. Nos ensaios com ocultação (*single blinded*), apenas o participante não tem conhecimento sobre a intervenção à qual está a ser sujeito, enquanto que no ensaio

com dupla ocultação (*double-blinded*) nem o participante, nem o investigador têm conhecimento sobre a intervenção a ser efetuada. Os ensaios podem ainda ser com ocultação total (*full-blinded*), quando todas as partes envolvidas desconhecem a designação do tratamento aos diferentes grupos<sup>33</sup>.

De entre os tipos de EC mais frequentes, podemos ainda referir os estudos clínicos controlados e os não controlados. Também conhecido como estudo clínico comparativo, o estudo clínico controlado é o ensaio no qual o fármaco em estudo, com eficácia e segurança ainda não determinadas, é comparado a um agente cuja eficácia e segurança são bem conhecidas, ou seja, a um comparador. O comparador pode ser um placebo, um tratamento padrão, ou ainda a ausência de tratamento. O estudo controlado corresponde a qualquer ensaio no qual as fontes de erros sistemáticos são controladas. Por outro lado, um estudo clínico não controlado ou não comparativo, não utiliza nenhum controlo ou grupo comparativo. Por ser desprovido de um parâmetro de comparação, este estudo não pode oferecer respostas comparativas, o que limita o alcance dos seus resultados<sup>33</sup>.

## 2.10. Intervenientes nos ensaios clínicos

Atualmente, os EC constituem um processo dinâmico que depende da cooperação entre os seus diversos *stakeholders*, entre os quais se destacam: os promotores (a indústria farmacêutica, os governos, as organizações sem fins lucrativos, as associações de doentes), os investigadores, os doentes, os médicos, as entidades pagadoras, e os reguladores. Cada um dos *stakeholders* oferece um certo número de recursos, quer sejam monetários, materiais, *know-how*, sistemas de suporte (meios informáticos, mão-de-obra), que permitem que cada componente do EC funcione de forma harmoniosa<sup>27</sup>. Entre os *stakeholders*, podemos destacar quatro cujos papéis são mais determinantes na concessão e na condução dos EC: as autoridades reguladoras competentes, os promotores, o comité de ética e os investigadores. Em conjunto, estes intervenientes cooperaram de forma harmoniosa definindo as suas responsabilidades e garantindo que a informação clínica recolhida no ensaio tenha o rigor científico necessário, e que o ensaio respeite os padrões éticos exigidos<sup>27</sup>. Os promotores interagem de forma contínua com a autoridade reguladora e com o investigador antes, durante e após a condução do EC, enquanto que o investigador mantém uma interação constante com o CE. Geralmente, os participantes não têm um papel ativo no planeamento e na monitorização do EC.



**Figura 8** - Processo de interação entre os intervenientes dos ensaios clínicos. Fonte: Karlberg JP, Speers MA. Reviewing clinical trials: a guide for the Ethics Committee. hong Kong: Karlberg, Johan Petter Einar; 2010

Nos últimos anos começaram a surgir entidades conhecidas como Contract Research Organizativos (CRO), para as quais as empresas farmacêuticas começaram a realizar o *outsourcing* the determinados aspetos da condução dos ensaios. Inicialmente, as CROs eram entidades altamente especializadas que ofereciam serviços, por exemplo, de aconselhamento estatístico, investigavam se os locais em que os ensaios iam ser realizados apresentavam *compliance* com os requisitos regulatórios exigidos, ou forneciam aconselhamento sobre as normas regulatórias a serem respeitadas. Gradualmente, estas entidades passaram a fornecer outros serviços, como a seleção de investigadores e dos locais de realização dos ensaios, assistência no recrutamento de participantes, monitorização da segurança e atividades de reporte, auditoria, gestão de dados, entre outros., aos mesmo tempo que partilha a responsabilidade legal com o promotor<sup>27</sup>.

- **Autoridades reguladoras competentes**

Estas entidades são responsáveis pela regulação do setor do medicamento, sendo que existe pelo menos uma destas entidades em cada país. Esta entidade é responsável por, no âmbito dos EC, rever e aprovar os protocolos dos EC, e garantir que durante a sua condução são respeitadas as *guidelines* internacionais, para além da legislação nacional. Para além disso, compete à autoridade reguladora garantir que os padrões de qualidade sejam respeitados no desenvolvimento de novos medicamentos, na produção, na distribuição, na rotulagem e na monitorização da segurança dos medicamentos, incluindo os existentes no

mercado. Em Portugal, a autoridade competente é o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED), e a nível europeu é a Agência Europeia do Medicamento (EMA)<sup>27</sup>.

- **Promotores**

Os promotores dos EC podem ser empresas farmacêuticas, investigadores clínicos, instituições sem fins lucrativos e organizações governamentais. Os mesmos são responsáveis por solicitar uma autorização para a realização de um EC à(s) autoridade(s) competente(s) (caso o ensaio seja realizado simultaneamente em múltiplos países, deverá ser solicitada autorização para a sua condução em cada um dos países), desenvolvimento do protocolo, pelo início do EC, pelas atividades de gestão/organização, e pelo financiamento do mesmo, para além de garantirem a sua qualidade. Ao promotor cabe ainda a responsabilidade de garantir que o protocolo é seguido, que a informação recolhida é fidedigna, que os possíveis efeitos adversos sejam comunicados e reportados, e que a regulação vigente sobre a IC seja respeitada<sup>27</sup>.

Quer seja o EC conduzido por uma entidade sem fins lucrativos quer não, os mesmos padrões de rigor científico, ético e os mesmos *standards* de qualidade devem ser tidos em conta no processo de revisão pelo CE. Independentemente de qual promotor possa estar por trás de um EC, o protocolo do ensaio deverá especificar os mesmos aspetos: os objetivos do ensaio, condições da sua efetivação, a justificação para o seu *design* e o tamanho da amostra, possíveis compensações aos participantes, rácio risco/benefício, o consentimento informado, seguros/indemnizações caso haja acidentes, especificação de quaisquer conflitos de interesses que possam existir, e medidas para assegurar a qualidade do ensaio. Os promotores ou as CROs podem ainda nomear monitores de ensaios ou Clinical Research Associates (CRAs) para agir em sua representação, e monitorizar o progresso dos EC nos centros envolvidos. O monitor, em cooperação com o investigador e a sua equipa, controla os índices de recrutamento de participantes, a obtenção de consentimentos informados, a *compliance* com o protocolo e os prazos de pagamento<sup>27</sup>.

- **Comité de Ética**

O CE é uma entidade cujo objetivo é o de assegurar que os direitos, a segurança, e o bem-estar de todos os participantes do EC estejam garantidos, com especial ênfase aos participantes considerados vulneráveis, como crianças ou participantes que estejam

incapacitados de tomar decisões. O CE desempenha esta função, através da revisão, rejeição ou aprovação dos protocolos, assegurando que as instalações escolhidas para o ensaio sejam as adequadas, que os materiais e métodos utilizados para obter os consentimentos informados dos participantes sejam os adequados, para além de assegurar que o investigador escolhido para o ensaio tenha as qualificações necessárias para tal<sup>27</sup>. Geralmente, o estatuto legal, a composição, as funções e os requisitos regulamentares dos CE variam de país para país, devendo, no entanto, garantir que o mesmo possa funcionar de acordo com as Boas Práticas Clínicas (GCP).

Habitualmente, o CE é constituído por membros institucionais, membros que representem o ponto de vista dos participantes, e membros com e sem conhecimento científico. O objetivo desta composição é o de assegurar que o ponto de vista da sociedade seja o representado. Todos os membros do comité têm a oportunidade de expressar o seu ponto de vista e expor as suas preocupações, sendo a decisão final sujeita ao consenso de todos os intervenientes, ou sendo sujeita ao voto<sup>27</sup>.

- **Investigador**

O investigador é o indivíduo responsável pela condução do EC no local selecionado. Geralmente, existe uma equipa responsável pela condução de um EC, composta pelo investigador, um ou vários co-investigadores, coordenadores da IC, para além do *staff* de apoio<sup>27</sup>. O investigador tem como responsabilidades: proteger os direitos e o bem-estar dos participantes do ensaio, seguir as GCPs da ICH, para além de outras *guidelines* necessárias seguir o protocolo, assegurar que os procedimentos de obtenção do consentimento informado sejam os corretos, rever e informar o EC sobre possíveis eventos adversos que possam ocorrer com os participantes, proteger a identidades dos participantes do ensaio<sup>27</sup>.

- **Participantes dos ensaios**

A maior parte dos EC inclui participantes com uma determinada patologia, os quais são os alvos do medicamento em estudo, do dispositivo médico ou do meio de diagnóstico em questão. Os participantes são normalmente recrutados de uma amostra de doentes presentes no local onde o ensaio se vai realizar, mas, em algumas ocasiões, são selecionados por indicação de clínicas especializadas, ou ainda através de ações publicitárias locais. Convém referir que a participação nos ensaios é voluntária, sendo os participantes isentos de pagar quaisquer despesas hospitalares durante o período de duração do ensaio<sup>27</sup>. Alguns EC são

também conduzidos em participantes ou voluntários saudáveis, sendo a sua participação mais frequente em estudos de medicina preventiva, como no caso das vacinas. Também quando o produto é testado em humanos pela primeira vez, deve ser testado em voluntários saudáveis, para determinar a sua segurança e a dosagem terapêutica. Esses voluntários são muitas vezes pagos pela sua participação, uma vez que da mesma não advêm quaisquer benefícios para os próprios, podendo alguns procedimentos inclusive causar dor ou desconforto<sup>27</sup>.

- **Comité de monitorização e segurança de dados**

Um comité de monitorização e segurança de dados (DSMC), um painel de monitorização e segurança de dados (DSMB), um comité independente de monitorização de dados (IDMC) ou um comité independente para a segurança dos dados (IDSC) poderão ser estabelecidos pelo promotor para avaliar, em intervalos pré-definidos, a progressão do ensaio, a segurança dos dados, e os *endpoints* críticos para a eficácia. Este comité poderá recomendar ao promotor se deverá continuar, alterar ou parar o ensaio. Estes comités são normalmente constituídos por peritos internacionais em investigação clínica, em conjunto com representantes do promotor, e um especialista estatístico para efetuar a análise estatística dos resultados obtidos. Tudo isto é feito com o conhecimento do CE responsável, o qual mantém um contato constante com o comité de monitorização instituído, assegurando que os riscos para os participantes do ensaio são mínimos<sup>27</sup>.

- **Prestadores de serviços na área dos Estudos Clínicos**

A terceirização de serviços relacionados a estudos clínicos aumentou significativamente nas últimas duas décadas. Hoje em dia existem milhares de CROs que trabalham como prestadoras de serviços em todo o mundo. As CROs são empresas independentes que oferecem serviços de pesquisa para a indústria farmacêutica e de biotecnologia. Tais serviços terceirizados podem estar relacionados à fase de testes pré-clínicos, como estudos em animais. Durante a fase clínica, as CROs podem prestar serviços de gestão de projetos, monitorização de estudo e serviços de estatística médica. Quando uma CRO é contratada por um promotor, ela assume muitas das vezes todas as responsabilidades legais do promotor<sup>27</sup>.

Serviços laboratoriais centrais também se tornaram uma parte importante dos estudos clínicos, realizando trabalhos como o processamento de amostras de sangue e leitura de eletrocardiogramas (ECGs). Os promotores, e às vezes também as autoridades reguladoras,

exigem que um único laboratório central processe todas as amostras de sangue – ou leia todos os ECGs – provenientes dos centros Organização de suporte ao centro de estudo, independentemente de eles estarem na Europa, EUA, Ásia, América do Sul ou Austrália. Existem três razões principais para o uso de um único laboratório central, ao invés de laboratórios locais, para o mesmo estudo. Um laboratório pode padronizar os procedimentos de processamento ou leitura, para que os resultados sejam confiáveis e reprodutíveis. Os resultados também podem ser processados a qualquer momento, porque um laboratório central normalmente funciona 24 horas por dia, e, talvez mais importante, porque testes como de sangue e ECG representam medidas de segurança importantes quando produtos em estudo com efeitos colaterais desconhecidos são administrados a voluntários ou pacientes saudáveis. Uma vez que os resultados de todos os centros para o mesmo estudo são armazenados num computador central, com um banco de dados atualizado várias vezes por dia, os dados podem ser analisados continuamente para detetar efeitos colaterais ocorridos em todos os centros do estudo<sup>27</sup>.

- **Organizações de Suporte aos Centros**

Estas organizações funcionam com uma interface entre o investigador e o promotor. Este tipo de organização pode estar localizado numa instituição académica ou numa organização de saúde de origem não académica. Tais organizações operam frequentemente a partir de centros normalmente chamados de escritórios de estudos clínicos, ou centros de estudos clínicos.

A organização de suporte dá assistência ao promotor ou a CRO na identificação de potenciais investigadores a contratar, e dá assistência ao investigador em atividades como na estimativa do orçamento necessário para a condução do estudo, na preparação de contratos, fornece suporte técnico e treina os mesmos em matéria de GCPs, estabelece serviços de farmácia para pesquisa, prepara a submissão de protocolos ao CE, para além de os ajudar com outras tarefas administrativas<sup>27</sup>.

### 3. A origem e o papel das agências reguladoras nos ensaios clínicos

O panorama regulamentar para o desenvolvimento de novos medicamentos foi substancialmente alterado quando as três regiões geográficas mais influentes, os Estados Unidos da América (USA), a União Europeia (EU) e o Japão decidiram se unir, e formar a International Conference on Harmonization of the Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, título esse abreviado então para ICH. Criada em 1990, a ICH tem como objetivos encorajar a implementação e a integração de *standards* comuns entre os seus membros<sup>35,36</sup>.

Uma vez que os promotores dos ensaios têm todo o interesse em comercializar os seus produtos internacionalmente, a harmonização do programa de desenvolvimento é considerada benéfica para facilitar o surgimento de novas terapias, e conseqüentemente, aumentar a sua disponibilidade para os doentes. Assim, as *guidelines* tripartidas da ICH foram criadas com a finalidade de descrever os requisitos exigidos para vários aspetos dos programas de desenvolvimento farmacêutico, entre os quais aspetos não-clínicos, químicos, de fabrico, de controlo (CMC), para além dos aspetos clínicos. Para além disso, para servir de suporte às categorias da Segurança, da Qualidade e da Eficácia da *guideline*, existem também *guidelines* multi-disciplinares, como por exemplo, as que descrevem o *timing* para os estudos não-clínicos relativos aos EC, e a estrutura do *Common Technical Document*<sup>36</sup>. Estas *guidelines* têm sido adotadas por agências reguladoras, que poderão também incluir as suas especificações nas diretivas regionais, influenciando assim as atividades de investigação biomédica na sua jurisdição. Os promotores dos ensaios poderão também inclui-las nas *Standard Operating Procedures* (SOP) das suas organizações.

Convém, no entanto, destacar a participação de outras regiões que não fazem parte da ICH no desenvolvimento de novas *guidelines*, e na revisão das existentes, tendo a mesma sido muito notada nos últimos anos.

Contudo, para a ICH surgisse e desempenhasse este papel essencial na harmonização internacional de procedimentos de IC, foi preciso surgirem as suas três agências fundadoras, fato esse que será descrito a seguir.

### 3.1. Origem da Food and Drug Administration (FDA)

Até ao início do século XIX, a noção de que era preciso exercer um controlo estatal apertado sobre os alimentos e os medicamentos não era amplamente difundida, e o pouco controlo que existia era da responsabilidade individual de cada estado. A adulteração e a contrafação de alimentos e medicamentos eram práticas frequentes, existindo na altura uma vasta rede de contrabando desses bens. Para além disso, uma grande percentagem dos medicamentos era produzida individualmente em farmácias de oficina, o que tornava a tarefa de os controlar ainda mais difícil.

A primeira Lei Federal direcionada à defesa do consumidor de substâncias com fins terapêuticos, conhecida como “*Vaccine Act*” de 1813, estabeleceu uma reserva nacional de vacinas destinadas ao combate a varíola nos USA. Esta reserva destinava-se a garantir que havia um fluxo de vacinas não contaminadas, e ao mesmo tempo limitar o fluxo de vacinas contaminadas. Apesar desta lei ter sido muito importante em termos de salvaguarda da saúde pública, a mesma viria a ser revogada após um período de vigência de 9 anos, na sequência da ocorrência de um incidente com consequências fatais originado pela existência de uma vacina contaminada no stock das não contaminadas<sup>37</sup>.

Em 1862, o então presidente dos USA, Abraham Lincoln, criou a divisão de química (predecessora da FDA), como parte do então novo departamento da agricultura, criada com o objetivo de investigar a corrupção existente nos produtos agrícolas. Harvey Washington Wiley, na altura chefe do departamento de química, alargou as competências do referido departamento em 1883 de modo a poderem determinar a pureza dos alimentos existentes o mercado dos USA. O mesmo viria ainda a ser determinante na aprovação do *Biologics Act* de 1902, como resposta às mortes de várias crianças ocorridas devido a vacinas da varíola contaminadas<sup>38</sup>. Esta ferramenta legal conferia às autoridades federais total competência na aprovação prévia a comercialização de todos os produtos de origem biológica e aprovação do processo de fabrico dos fármacos.

Em 1906, o então presidente dos USA, Theodore Roosevelt assinou o “*The Pure Food and Drugs Act*”, também conhecido como o “*Wiley Act*”. A Lei reconhecia a *US Pharmacopoeia* (USP, criada em 1820) e o *National Formulary* como sendo os *standards* a ter em conta no que se refere à robustez, à qualidade e à pureza dos fármacos, e estabelecia

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

que eram considerados fármacos adulterados os que estando listados na US *Pharmacopoeia*, não cumpriam os requisitos estabelecidos pela mesma. A lei incluía salvaguardas contra adulteração dos rótulos, não incluindo, no entanto, quaisquer cláusulas contra a publicidade associada aos medicamentos<sup>38</sup>.

Com vista a regular possíveis alegações terapêuticas no rótulo, foi aprovada a *Sherley Amendment* em 1912, como forma de tentar suprir as limitações que pudessem ser impostas em sede de supremo tribunal, banindo, no entanto, apenas alegações falsas e fraudulentas, sendo necessário provar que havia intenção de enganar o consumidor.

Em 1927, o Departamento de química foi reorganizado para *Food, Drug and Insecticide Administration* com funções reguladoras, e o *Bureau of Chemistry and Soils*, com funções não reguladoras. No ano seguinte, sob a Agricultural Appropriation Act, o nome Food, Drug and Insecticide Administration foi alterado para Food and Drug Administration (FDA)<sup>38</sup>.

Durante os anos subsequentes, outras leis e outros decretos seriam aprovados e viriam a modificar e legislar o panorama regulatório dos fármacos e dos alimentos. Contudo, somente a 25 de junho de 1938 viria a se registar outro marco central neste contexto legal, quando, sob a administração do presidente Franklin D. Roosevelt, foi assinado o *Food, Drugs and Cosmetic Act*. Uma empresa farmacêutica com grande expressividade no mercado, viria a lançar na época o elixir de sulfanilamida, sem ter testado a segurança do solvente utilizado (dietilenoglicol). Como consequência, 107 pessoas morreram (a maior parte das quais crianças) antes que o produto pudesse ser retirado do mercado. O Food, Drugs and Cosmetic Act foi então aprovado pelo Congresso dos USA para impedir que situações do género se voltassem a repetir. Este ato legislativo conferiu à FDA controlo sobre os cosméticos e os dispositivos médicos, exigindo a mesma a obtenção de uma autorização pré-comercialização de todos os novos fármacos, proibindo as falsas alegações terapêuticas, conferiu-lhe autoridade para verificar a qualidade e as embalagens dos medicamentos, estabeleceu parâmetros de qualidade a serem tidos em conta na confeção de alimentos e autorizou a realização de inspeções a fábricas.<sup>38</sup>

Durante o restante do século XX, um conjunto de emendas ao *Food, Drugs and Cosmetic Act* seriam adotadas. A emenda de *Durham-Humphrey* de 1951 resolveu o debate sobre o que constituía uma prescrição e o que poderia ser considerado *over-the-counter*. Esta

emenda estabelecia que qualquer fármaco com o potencial de causar dependência ou prejudicial para o consumidor, deveria ser dispensado sob supervisão de um profissional de saúde<sup>38</sup>.

As audições a James Delaney Miller em 1954 levaram às emendas *Miller Pesticide*, as quais requeriam aprovação pré-comercialização de resíduos de pesticidas presentes nos alimentos, ao *Food Additives Amendment* de 1958 que exigia aprovação pré-comercialização de aditivos alimentares e o *Color Additives Amendment* de 1960, que exigia a aprovação pré-comercialização de corantes<sup>38</sup>. Proposto originalmente em 1960 pelo senador Estes Kefauver, a Emenda de *Kefauver-Harris* de 1962 foi criada como resposta direta à crise da Talidomida ocorrida na Europa. A emenda exigia que a eficácia e a segurança, fossem estabelecidas para qualquer novo fármaco, e exigia que a FDA revisse a segurança e a eficácia de todos os medicamentos introduzidos no mercado desde 1938<sup>39</sup>. A emenda exigia também que houvesse um controlo mais apertado dos EC, para além de transferir as competências na regulação do fabrico e da publicidade de medicamentos sujeitos a prescrição médica, da até então responsável *Federal Trade Commission*, para a FDA.

Para além disso, a *Food Additives Amendment* de 1958, conferiu à FDA competências reguladoras sobre os suplementos alimentares, sendo-lhe, contudo, revogadas essas competências em 1976 pelo Congresso dos USA, em grande parte devido à pressão que os fabricantes de suplementos alimentares exerciam sobre a mesma. Nesse mesmo ano, a *Medical Device Amendment* viria a ser aprovada. A mesma dividia os dispositivos médicos em 3 categorias<sup>38</sup>:

- Dispositivos médicos de Classe I (ex.: gazes, depressores linguais) – sujeitos a mecanismos de reporte e às boas práticas de fabrico;
- Dispositivos médicos de Classe II (ex.: suturas) – sujeitos aos mesmos requisitos acima referidos, com a particularidade de serem monitorizados quanto à sua performance;
- Dispositivos médicos de Classe III (ex.: cateteres) – sujeitos à um processo de aprovação semelhante ao sujeito aos novos medicamentos;

Todos os novos dispositivos médicos seriam então categorizados como sendo de Classe III, a não ser que demonstrassem ser “substancialmente equivalentes aos dispositivos médicos previamente existentes”. O papel dos dispositivos médicos de Classe II tem sido geralmente obsoleto porque os *standards* de performance da FDA não foram definidos até 1997.

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

Em 1983, a *Orphan Drug Act* foi aprovada com a finalidade de reduzir as barreiras existentes à produção de medicamentos que permitissem tratar doenças “raras” (doenças para as quais sejam registados em média menos de 200000 casos nos USA). A *orphan Drug Act* oferecia benefícios fiscais e subsídios estatais aos promotores dos medicamentos, para além de lhes garantir uma exclusividade da sua comercialização por um período de 7 anos após a concessão da AIM, numa tentativa de reverter o impacto negativo que os regulamentos previamente estabelecidos pela FDA tiveram nos medicamentos que não se tornassem blockbusters<sup>38</sup>.

### 3.2. Origem da European Medicines Agency (EMA)

Apesar da EMA não ter sido oficialmente criada até 1995, vários acontecimentos foram permitindo ao longo dos anos a sua criação. As medidas delineadas para a criação da União Europeia começaram a ganhar forma em 1951, inicialmente com a criação da European Coal and Steel Community (predecessora na EU), como forma de criar um mercado único de bens e serviços, constituída pela Bélgica, França, Alemanha Ocidental, Itália, Luxemburgo, e os Países Baixos<sup>38</sup>.

Em 1957, a European Coal and Steel Community expandiu as áreas económicas abrangidas pelo mercado único de modo a abranger não só o carvão e o aço, mas também incluir todos os setores económicos através do Tratado de Roma.

Em 1973, o Reino Unido, a República da Irlanda e a Dinamarca aderiram à EU, seguidas pela Grécia em 1981, Portugal e Espanha em 1986, a Áustria, a Finlândia e a Suécia em 1995.

Em 2004, a República Checa, a Estónia, a Hungria, a Letónia, a Lituânia, Malta, Polónia, Chipre, a República da Eslováquia e a Eslovénia aderiram. Por fim, em 2007, a Bulgária e a Roménia aderiram à União, seguidas pela Croácia em 2008, para formar o total de 28 estados constituintes na atualidade<sup>38</sup>.

Assim como nos USA, a ocorrência de acidentes foram os principais impulsionadores de mudanças legislativas na EU. A Talidomida foi introduzida no mercado europeu em 1957 com a indicação terapêutica de aliviar os sintomas de mau-estar matinal nas mulheres grávidas. Em 1960 a Talidomida já se encontrava disponível em mais de 20 países da Europa e em África (no entanto não lhe foi conferida AIM nos USA)<sup>38</sup>. Apesar de existirem fortes

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

evidências de que o medicamento poderia não ser tão seguro como se pensava, e de não existir na altura um procedimento formal de aprovação de medicamentos na Europa, a Talidomida foi amplamente prescrita a mulheres grávidas com base em perfis de segurança derivados de EC realizados em animais.

Nos finais de 1961, a Talidomida foi retirada do mercado derivada a sua associação com efeitos teratogénicos severos. Infelizmente, seria tarde demais para milhares de crianças que já tinham nascido gravemente deformadas, como consequência direta da sua exposição ao medicamento<sup>38</sup>.

Em 1965, a primeira diretiva europeia, conhecida como diretiva 65/65/EEC foi aprovada pelo Conselho da Comunidade Económica Europeia, a qual referia que nenhum produto medicinal poderia ser comercializado num estado membro sem autorização da autoridade reguladora competente nesse estado. As empresas farmacêuticas tinham de requisitar uma AIM a cada estado membro antes de introduzirem o medicamento no mercado do estado<sup>38</sup>.

A segunda diretiva europeia (75/319/EEC) de 1975, procurava então aliviar a multiplicidade envolvida na atribuição de aprovações na EU, ao introduzir o procedimento de reconhecimento mútuo, de modo a que uma AIM num estado membro fosse reconhecida noutros estados membros sem haver necessidade de repetir o processo de aprovação. A diretiva acima referida também estabelecia o Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) que consistia num organismo constituído por representantes dos EM responsável por omitir a sua opinião sobre disputas pendentes em vários estados. Após uma empresa obter uma AIM para um determinado produto num dos estados membros da EU, teria de submeter o processo às autoridades responsáveis pelo licenciamento nos outros estados membros. As autoridades competentes pronunciar-se-iam num prazo de 120 dias sobre a atribuição, ou não, da licença, para além de poderem levantar questões que considerassem pertinentes sobre o medicamento em causa. Quaisquer objeções não resolvidas seriam encaminhadas ao CPMP. Contudo, este processo resultou em apenas 1 produto em 300 sendo aprovados sem objeções<sup>38</sup>.

Em 1987, o Procedimento de Consertação foi estabelecido, possibilitando a obtenção de uma única AIM para todo o mercado da EU, sendo que abrangia os novos medicamentos biotecnológicos como sendo produtos derivados do DNA recombinante, ou anticorpos monoclonais. Este esquema atribuía à CPMP a responsabilidade de controlar os produtos

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

antes da revisão regulatória nacional, e foi a precursora do procedimento centralizado utilizado atualmente<sup>38</sup>.

Em 1992, o projeto para a criação de um mercado único foi iniciado com o objetivo de unir todos os estados da EU sobre uma moeda única, de modo a criar uma economia unificada. Em 1993, o Sistema Europeu para a Atribuição de Autorizações de Comercialização de Produtos Medicinais, conhecido como EMEA, foi estabelecido através da incorporação da CPMP e do Committee for Veterinary Medicinal Products. Em 1995, a EMEA foi oficialmente inaugurada, e o sistema de autorização centralizada ou descentralizada entrou em prática. O procedimento centralizado eliminou a necessidade de haverem revisões nacionais em cada estado membro. O procedimento descentralizado é reservado para medicamentos cuja categoria não é abrangida pelo procedimento centralizado, e é semelhante ao antigo procedimento em que a empresa interessada requer a AIM diretamente ao estado membro no qual pretende ter o seu produto autorizado e uma vez obtida a AIM, tenta que os outros estados a reconheçam<sup>38</sup>.

Em 2001, o Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) foi estabelecido para avaliar as candidaturas a obtenção de AIMS de medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras. O Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) foi criado em 2004 para suprir a necessidade de haverem peritos em medicamentos provenientes da medicina tradicional. No mesmo ano, a EMEA passou a ser designada EMA, mas o acrónimo EMEA foi mantido. O CPMP alterou a sua designação para CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use)<sup>38</sup>.

Em 2005 a *Sunset Clause* foi introduzida, e estabelecia que medicamentos aos quais fosse concedida uma AIM, mas que não estivessem disponíveis no mercado num período inferior a 3 anos, teria a AIM revogada. A cláusula também se aplicava a produtos que tendo estado no mercado, tivessem sido retirados pelo detentor da AIM por um período igual ou superior a 3 anos consecutivos. Em 2006, provisões para a criação AIM condicional, semelhante ao *Orphan Drug Act* foram aprovados<sup>38</sup>.

A EMEA é dirigida por um Diretor Executivo, e tem atualmente dois secretariados com 440 funcionários, e uma rede de 4000 peritos europeus dos vários estados membros a trabalharem nos seus diversos comités.

### 3.3. Origem da Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

De uma forma ou de outra, os medicamentos tiveram sempre um papel importante na história e cultura milenares do Japão.

No ano 593 d.C., um monge budista do templo de Osaka criou a primeira instituição social nacional, destinada ao “bem da humanidade”, o qual dependia de medicamentos provenientes da medicina tradicional japonesa e de curandeiros locais. O cristianismo e a medicina ocidental foram introduzidos no Japão no século XVI, com o primeiro hospital europeu construído em 1557 por um monge português, Luís de Almeida.

Apesar de ter sido inicialmente aceite, a medicina ocidental foi rejeitada após a colonização europeia do Pacífico Sul, o que permitiu que as práticas tradicionais, outrora postas de parte, se tornassem novamente dominantes<sup>38</sup>. O século XIX viria a registar a reemergência da medicina ocidental, com a reconstrução do Sistema de Saúde pelo governo *Meiji* do Japão.

No entanto, podemos considerar que a regulação propriamente dita dos medicamentos no Japão começou em 1876 quando o governo *Meiji* sugeriu e aprovou uma lei que garantia o direito de dispensar medicamentos aos proprietários de farmácias (mais tarde a farmacêuticos). Em 1889, o governo estabeleceu regras para a dispensa de medicamentos e regulou o nome e a função dos farmacêuticos, autorizando-os a prescrever e dispensar medicamentos<sup>38</sup>.

Em 1943, o Japão aprovou a primeira lei dos assuntos farmacêuticos, com revisões subsequentes em 1948, 1960 e 1979. A lei dos assuntos farmacêuticos, redigida pelo Ministério da Saúde, do Trabalho e da Segurança Social regulava a qualidade, a efectividade e a segurança de medicamentos e equipamentos de saúde<sup>38</sup>.

O *Fund for Adverse Drug Reactions Suffering Relief* foi estabelecido em 1979, parcialmente em resposta ao desastre da Talidomida, e foi reorganizado em 1987 no *Fund For Adverse Drug Reaction Relief and ReD promotion*. O objetivo inicial deste fundo era o de compensar os cidadãos por danos causados por eventos adversos medicamentosos, e a sua revisão veio a abranger a investigação, e as operações de desenvolvimento. Em 1994, o fundo foi outra vez reorganizado no *Organization for Pharmaceutical Safety and Research*

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

(OPSR/kiko), e começou a rever todos os “produtos medicinais” existentes no mercado japonês<sup>38</sup>. O ano de 1997 marcou o início da reforma moderna da OPSR/kiko, com o estabelecimento do *Pharmaceutical and Medical Devices Evaluation Centers* (PMDEC) no Instituto Nacional das Ciência da Saúde, e com o desenvolvimento da aprovação sistemática de sistemas.

O Japão possui uma grande tradição na área da IC, sendo o país com o segundo maior mercado farmacêutico mundial, representando 10% do total das vendas mundiais na área<sup>40,41</sup>. Contudo, anteriormente à 2002, o Japão não era um membro relevante do mercado médico/farmacêutico mundial, uma vez que qualquer *New Drug Applicant* (NDA) que pretendesse ser licenciado no Japão tinha de conter dados clínicos da farmacocinética, da eficácia e da segurança do medicamento num número estatisticamente significativo de indivíduos de étnia japonesa. Consequentemente, os EC de fase I, II e III utilizados para obter uma AIM no resto do mundo tinham de ser repetidos no Japão, e, em muitos casos, os ensaios de fase I não começaram no Japão até que os ensaios globais de fase III estivessem praticamente concluídos<sup>42</sup>. Em 2002, o Ministro da Saúde dirigiu um “discurso sobre a visão farmacêutica”, que reconhecia a necessidade de tornar o país mais cooperativo e competitivo a nível internacional. Como resultado disso, em 2004 a PMDA foi estabelecida como uma agência independente não governamental, separada do Ministério da Saúde, do Trabalho e da Segurança Social. A PMDA substituiu as responsabilidades da OPSR/kiko, a Associação Japonesa de Equipamento Médico Avançado (JAAME), e a PMDEC, de modo a garantir a segurança e aumentar a eficiência. Para tornar os processos mais eficientes, a *ReD services* da PMDA foi transferida para o Instituto Nacional de Inovação Médica (NiBic) em 2005, para que a PMDA se concentrasse na revisão, segurança e operações de alívio<sup>38</sup>.

Em setembro de 2012, o Japão decidiu aliviar os critérios de autorização da condução de ensaios no seu território, através da adoção de uma nova *guidance*, permitindo que dados obtidos através de ensaios clínicos globais com um bom design, conduzidos no leste asiático fossem incluídos nas NDA japonesas, desde que o impacto das diferenças étnicas entre as populações do leste asiático fosse tido em conta antes que o estudo se iniciasse.

#### 4. Evolução do panorama ético e regulamentar europeu

A IC centra-se no estudo da saúde e da doença, da prevenção, do diagnóstico e do tratamento das mais diversas enfermidades. É uma atividade crítica para o setor da saúde, uma vez que envolve diversos participantes, e ajuda a traduzir os resultados da investigação feita em laboratórios, em novos tratamentos, e em informações que beneficiem os doentes. Para além disso, a IC promove a inovação e apresenta grandes vantagens económicas e sociais, uma vez que desenvolve estratégias de diagnóstico, preventivas e terapêuticas que permitem ao estado e aos cidadãos, poupar recursos, não descurando o fato de ser uma fonte importante de emprego e de receitas<sup>43</sup>.

Apesar da história da IC nos remeter para os primórdios da humanidade, a preocupação com o respeito pelos padrões éticos na sua condução tanto a nível europeu como a nível mundial, é ainda um fenómeno recente. Essa preocupação levou à que hoje em dia, existam duas diretrizes de pesquisa em humanos reconhecidas internacionalmente, a Declaração de Helsínquia e a Diretriz ICH CGP, que formam a base para a condução de estudos clínicos éticos. Na base das duas diretrizes éticas atualmente em vigor, incluíram-se os princípios estabelecidos pelo Código de Nuremberga, que regulava a experimentação em humanos<sup>44</sup>.

Após a Segunda Guerra Mundial, durante os trabalhos do tribunal militar de Nuremberga, os juízes foram confrontados com uma nova tipologia de crimes: os crimes relacionados com a experimentação científica em humanos, realizada por cientistas nazis em prisioneiros de guerra<sup>45</sup>. O julgamento, que se estendeu de Dezembro de 1946 a Julho de 1947, constituía como réus 23 indivíduos, a maior parte dos quais médicos, julgados por assassinato com a agravante da maior parte deles ter realizado o juramento de Hipócrates, enquanto médicos. A sua defesa argumentava que os mesmos tinham sido obrigados pelo Estado a realizar as experiências no campo de concentração de Dachau, na Alemanha, com a finalidade de determinar como proteger e tratar os soldados nazis feridos em combate. Os seus advogados argumentavam ainda que as experiências eram necessárias e que os interesses do estado se sobrepunham aos interesses e ao bem-estar dos indivíduos. A acusação argumentava que apesar do Estado poder ordenar a realização de experiências em humanos com consequências fatais, cabia aos médicos decidir não realizar as mesmas<sup>45,46</sup>. Os juízes julgamento de Nuremberga estabeleceram então que, apesar do juramento de Hipócrates ser

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

importante uma vez que estabelecia alguns princípios para a conduta médica, entre os quais a não maleficência (obrigação de em primeiro lugar, não causar danos ao paciente), o mesmo não seria suficiente para proteger os sujeitos alvos da experimentação<sup>45</sup>. Daí, os juízes envolvidos no julgamento estabelecem um conjunto de 10 princípios centrados na defesa dos interesses dos participantes dos ensaios – o Código de Nuremberga.

No paradigma hipocrático previamente estabelecido, a relação médico-doente era unilateral, com o doente a adotar uma postura passiva em relação ao seu tratamento, devendo obedecer às orientações do seu médico. O Código de Nuremberga estabelece que um doente dotado de autonomia, tem autoridade para decidir o que é melhor para ele, e agir em conformidade. Ao pesquisador compete proteger os melhores interesses do seu doente, mas estabelece também que os indivíduos devem proteger ativamente os seus interesses, tendo ficando ainda estabelecido que os participantes podiam suspender a sua participação no estudo a qualquer momento<sup>46</sup>.

O Código de Nuremberga estabelece ainda os seguintes princípios<sup>45</sup>:

- O consentimento informado é absolutamente essencial. A pessoa envolvida deve ser legalmente capacitada para dar o seu consentimento; a pessoa deve exercer o seu direito livre de escolha, sem intervenção de qualquer ou quaisquer elementos externos, entre os quais: o uso da força, a fraude, a mentira, a coação, a astúcia ou outra forma de restrição ou coerção posterior; e deve ter conhecimento e compreensão suficientes do assunto em questão para tomar a sua decisão. Esse último aspeto requer que sejam explicados ao indivíduo, a natureza, a duração e o propósito da experiência; os métodos que o conduzirão; as inconveniências e riscos esperados; os eventuais efeitos que a experiência possa ter sobre a saúde do participante. O dever e a responsabilidade de garantir a qualidade do consentimento recaem sobre o pesquisador que inicia, dirige ou gerencia a experiência. São deveres e responsabilidades que não podem ser delegados a outrem impunemente.
- A experiência deve ser tal que produza resultados benéficos para a sociedade, e que não possam ser alcançados por outros métodos de estudo, não podendo a sua natureza ser casuística ou desnecessária.

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

- A experiência deve ser baseada nos resultados da experimentação animal prévia, e o conhecimento da evolução da doença e dos outros problemas de saúde em estudo; desta forma, os resultados previamente conhecidos justificam o estudo.
- A experiência deve ser conduzida de modo a evitar quaisquer danos, ou todo o sofrimento físico e mental desnecessários.
- Não deverão ser realizadas quaisquer experiências em humanos, sempre que existam razões para acreditar que possa ocorrer morte ou invalidez permanente dos sujeitos do ensaio; excetuam-se situações em que o próprio médico pesquisador se submeta a experiência.
- O grau de risco aceitável deve ser limitado pela importância humanitária do problema que a experiência se propõe a resolver.
- Devem ser tomados cuidados especiais de modo a proteger os participantes da experiência de quaisquer possibilidades de dano, invalidez ou morte, mesmo que essa possibilidade seja remota.
- A experimentação em humanos deve apenas ser conduzida por pessoas cientificamente qualificadas. O mais alto grau de habilidade e cuidado deve ser requerido de aqueles que conduzem a experiência, através de todos os estágios do mesmo.
- O participante da experiência deve ter a liberdade de se retirar no decorrer da experiência, se o mesmo chegar a um estado físico ou mental no qual a continuação da pesquisa lhe parece impossível.
- O pesquisador deve estar preparado para suspender os procedimentos experimentais em qualquer estágio, se o mesmo tiver motivos razoáveis para acreditar, no exercício de boa fé, habilidade superior e julgamento cuidadoso, que a continuação da experiência resulte provavelmente em danos, invalidez ou morte do participante.

Apesar dos efeitos positivos que o Código de Nuremberga teve na regulação da IC a nível europeu e mundial, verificar-se-ia que a adoção dos preceitos instituídos pelo mesmo não seriam suficientes para evitar incidentes, uma vez que o mesmo não estabeleceu um método que assegurasse que as regras seriam cumpridas pelos médicos/investigadores, na condução da IC<sup>47</sup>. Este fato é comprovado pela ocorrência de uma das mais terríveis tragédias na história do setor, o desastre da talidomida. Entre 1958 e 1962, constatou-se que na

Alemanha e no Reino Unido tinham ocorrido um número alarmante de casos de crianças que tinham nascido com focomelia, uma grave deformidade congênita, caracterizada pelo encurtamento dos ossos longos dos membros superiores e inferiores, com ausência parcial ou total de mãos, pés e/ou dedos. A sua correlação com a utilização da Talidomida pelas gestantes foi estabelecida pelo médico alemão Widukind Lenz, que vinha acompanhando a evolução da nova síndrome<sup>48</sup>.

Diante das inegáveis evidências clínico-epidemiológicas e do grande mediatismo do caso, o laboratório farmacêutico *Chemie Grunenthal*, detentora da patente da talidomida, teve de retirar o medicamento do mercado alemão<sup>48</sup>. No entanto, era já demasiado tarde, e o medicamento então comercializado como sendo “completamente inócuo... seguro... surpreendentemente seguro... atóxico e totalmente inofensivo” já tinha provocado o nascimento de 10 a 15 mil crianças com deformações<sup>49</sup>. Embora tenham ocorrido outras tragédias induzidas pelo uso de medicamentos antes e após o desastre da talidomida, nenhuma dessas crises atingiu a dimensão da anteriormente mencionada nem mobilizou tanta atenção regulamentar e mediática. Esta tragédia marca o início de um tempo de reflexão e de especial atenção da prática médica sobre o uso de medicamentos na gestação. Estudos clínicos têm, desde então, auxiliado a esclarecer muitos pontos obscuros relacionados à terapêutica medicamentosa na gravidez.

Na sequência desta tragédia, houve necessidade de se legislar a IC e harmonizar a sua prática a nível europeu. Neste sentido, a **Diretiva 65/65/CEE do Conselho, de 26 de janeiro de 1965**, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas foi aprovada<sup>50</sup>. Esta diretiva entrou em vigor a 26 de janeiro de 1965, e visava harmonizar e assegurar a aprovação prévia necessária para a comercialização de medicamentos inovadores, sendo um pré-requisito para a garantia de qualidade, segurança e eficácia. Este objetivo deveria ser atingido por meios que não pudessem travar o desenvolvimento da indústria farmacêutica e as trocas dos produtos farmacêuticos em território da Comunidade. A diretiva considerava que as disparidades entre certas disposições nacionais (nomeadamente as disposições relativas aos medicamentos), com exceção das substâncias ou composições que são géneros alimentícios, alimentos destinados ao consumo animal, ou produtos de higiene, constituiriam um entrave às trocas das especialidades farmacêuticas na Comunidade, e devido a este fato, teriam uma incidência direta sobre o estabelecimento e o funcionamento do mercado comum. A diretiva considerava

ainda que esta aproximação só poderia ser realizada progressivamente e que importava, em primeiro lugar, eliminar as disparidades que poderiam afetar de forma mais significativa o funcionamento do mercado comum<sup>50</sup>.

A referida diretiva visava ainda evitar que tragédias como a da talidomida se repetissem, o qual deixou sequelas irreversíveis aos afetados. Esta tragédia tornou clara a necessidade de fomentar e consciencializar os intervenientes no setor do medicamento da necessidade de manter uma vigilância constante dos medicamentos após a sua comercialização.

Era também necessário criar padrões mais exigentes na IC de novos medicamentos, de modo a salvaguardar a saúde pública. Todos os EC então realizados em território europeu, teriam de demonstrar a eficácia e segurança do medicamento antes de poderem ser comercializados, sendo que dispunha que os pedidos de conceção de um AIM fossem acompanhados por um processo contendo informações e documentos relativos aos resultados dos testes e EC efetuados sobre o mesmo<sup>50</sup>.

Posteriormente, a **Diretiva 75/318/CEE do Conselho, de 20 de maio de 1975**, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios com medicamentos, viria a instituir regras uniformes quanto à constituição desses processos e à sua respetiva apresentação<sup>51</sup>.

#### 4.1. A Declaração de Helsínquia

Os princípios instituídos pelo Código de Nuremberga serviram de base para o estabelecimento dos primeiros princípios éticos/regulamentares para a pesquisa em humanos, pela Associação Médica Mundial (WMA), no ano de 1964<sup>52</sup>. Fundada em 1947, a Associação Médica Mundial é uma organização internacional que representa os médicos, e tem como objetivo garantir a independência dos médicos, e promover de forma contínua a adoção dos mais altos padrões éticos e comportamentais entre os mesmos. Este documento ficou conhecido como “Declaração de Helsínquia”, tendo sido adotada na 18ª Assembleia Médica Mundial, em Helsínquia, Finlândia, em junho de 1964. O documento foi posteriormente emendado em Assembleias Médicas Mundiais, nomeadamente em outubro de 1975 em Tóquio, em outubro de 1983 em Veneza, Itália, em setembro de 1989 em Hong Kong, na Assembleia Geral, Oeste de Somerset na África do Sul em outubro de 1996, na Assembleia

Geral da Associação Médica Mundial, de Edimburgo, Escócia, em Outubro de 2000, e mais recentemente pela mesma assembleia de Washington em 2002, Tóquio em 2004, Seul, Coreia em outubro de 2008 e Fortaleza, Brasil, em outubro de 2013<sup>53</sup>.

A declaração incluí vários códigos importantes para a prática ética em pesquisas com humanos. Apesar de ser um documento curto, constituído por apenas 5 páginas, a mesma é apresenta grande relevância, uma vez que estabelece os fundamentos éticos para a ICH E6 (ICH GCP), para a Diretiva Europeia do Ensaio Clínicos (2001/20/EC) e a Diretiva GCP (2005/28/EC). Ela define os princípios éticos orientadores, mas, no entanto, oferece poucas orientações quanto à gestão e sobre as operações e as responsabilidades do CE em pesquisa com humanos. Tendo em conta que se trata de uma Declaração, a mesma não é um instrumento obrigatório na legislação internacional. A sua influência provem essencialmente do grau em que é codificada ou que influencia os regulamentos e as legislações regionais, servindo como guia, não tendo o poder de invalidar as leis e os regulamentos regionais.

#### 4.2. Diretriz ICH GCP

A Conferência Internacional de Harmonização (ICH), com base num acordo entre as três regiões nas quais os EC são mais proeminentes (EUA, EU e Japão), publicou em 1996 a Diretriz ICH GCP E6, padrão para a condução de todos os EC. O objetivo desta harmonização seria o de eliminar os atrasos desnecessários no desenvolvimento e na disponibilização global de novos medicamentos, ao mesmo tempo que se garantia a qualidade, a segurança e a eficácia dos mesmos, para além de garantir a defesa da saúde pública. A diretriz oferece um padrão unificado para a EU, para o Japão e USA, para facilitar a aceitação mútua de dados clínicos pelas autoridades reguladoras nas respetivas jurisdições. Os princípios estabelecidos pela mesma poderiam ser aplicados a outras investigações clínicas que pudessem ter um impacto na segurança e bem-estar de participantes <sup>54</sup>.

O documento tornou-se na principal diretriz internacional para a realização de estudos clínicos, não sendo tanto um documento de relevância política, mas sim uma referência operacional que explicita as mais diversas questões operacionais, e delimita as responsabilidades dos intervenientes em estudos clínicos. A Diretriz ICH cita os princípios éticos da Declaração, mas não menciona especificamente qual versão da Declaração se aplica. A ICH também cita as GCP e os requisitos regulatórios aplicáveis. A ICH GCP teve um

impacto significativo na globalização da pesquisa clínica patrocinada pela indústria, uma vez que os dados de estudos clínicos coletados numa região em conformidade com a ICH GCP podem hoje ser utilizados para obter uma AIM para um novo medicamento noutras regiões<sup>54</sup>.

Esta diretriz teve ainda a particularidade de ter sido apenas adotada pelas indústrias para os EC comerciais (destinados a obtenção de AIM). As autoridades reguladoras competentes exigiam a concordância com as normas ICH-GCP para os ensaios comerciais, mas as normas falhavam por não haver um mecanismo que instituísse a sua obrigatoriedade para os ensaios não-comerciais, continuando a não existir um documento que tornasse obrigatória a sua implementação. Assim, a adequada proteção dos participantes não estaria garantida tanto para os EC com dispositivos médicos, como para os EC não-comerciais.

A Diretriz ICH GCP instituiu os seguintes princípios<sup>54</sup>:

- Os Estudos clínicos devem ser realizados de acordo com os princípios éticos que têm origem na Declaração de Helsínquia, e que sejam consistentes com as GCP e os requisitos regulatórios aplicáveis;
- Antes de um estudo ser iniciado, os riscos e os incómodos previstos para os participantes devem ser ponderados em relação aos benefícios previstos para os mesmos, e para a sociedade. O estudo só poderá ser iniciado e continuado, se, os benefícios se sobrepuserem aos riscos.
- Os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes da pesquisa são os aspetos mais relevantes a serem tidos em conta, e devem sempre prevalecer sobre os interesses científicos e sociais.

Nas décadas seguintes, mais precisamente nas décadas de oitenta e noventa do século passado, alguns países europeus tentaram instituir mecanismos legais que preenchessem as lacunas deixadas pela diretiva acima referida quanto à não obrigatoriedade de haver concordância com as normas ICH-GCP nos ensaios não comerciais, com vista a salvaguardar os direitos e a segurança dos participantes de ensaios. Entre os exemplos de iniciativas legislativas nacionais para preencher esta lacuna, e talvez a mais mediática de todas, destaca-se a *Lei de Huriet*, em França. Claude Huriet, senador francês, apresentou esta iniciativa legislativa em 1988. Esta lei visava assegurar a proteção dos participantes de investigações biomédicas e formalizava os parâmetros bioéticos a seguir em França<sup>55</sup>.

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

A lei tornava obrigatória a existência de um promotor responsável por estudo, para além de:

- Instituir a obrigatoriedade de haver um seguro de saúde que cubra quaisquer danos causados aos participantes;
- Estabelecer a aprovação prévia pelo Comité de Ética;
- Instituir a noção de *consentement éclairé* ou consentimento informado no seu artigo 15º;
- Tornar obrigatória a notificação à autoridade competente e um mecanismo para gestão/controlo dos efeitos adversos.
- Estabelecer penalizações legais para os envolvidos.

Esta lei estabeleceu um bom exemplo a seguir pelos EM da EU, no que se refere à garantia da proteção dos participantes de IC intervencionais<sup>55</sup>. A legislação dos EM divergia bastante quanto à dimensão da proteção conferida aos participantes e ao tipo de EC cobertos pela legislação, e as suas práticas diferiam substancialmente em relação às modalidades de início e condução dos EC. Havia ainda muitos atrasos e constrangimentos à sua condução efetiva em território comunitário, como a existência de legislação centrada no doente em alguns estados, e centrada no produto noutros países, não sendo por isso os requisitos para a sua realização consensuais<sup>55</sup>.

As indústrias farmacêuticas e as instituições académicas enfrentavam ainda grandes dificuldades para realizar estudos multinacionais dentro da EU, tornando assim evidente a necessidade de haver uma harmonização da legislação europeia relativa a IC. As agências reguladoras precisavam de maior cooperação mútua, a segurança dos participantes dos ensaios precisava de ser assegurada, tornava-se essencial garantir a qualidade dos estudos e a credibilidade dos resultados, assegurar a proteção dos dados dos participantes. Chegou-se então à conclusão de que era necessário simplificar os procedimentos dos ensaios, criar mecanismos que garantissem a transparência dos seus procedimentos, e instituir medidas que estimulassem e tornassem atrativa a sua realização em território europeu. Estas conclusões estariam na génese da diretiva subsequente, que procura inverter esta tendência.

#### 4.3. Diretiva 2001/20/EC do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de abril de 2001

A **Diretiva 2001/20/EC do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de abril de 2001**, estabelece no seu âmbito as disposições específicas relativas à realização dos EC efetuados em seres humanos. Publicada na sua forma final no *Official Journal of the European Communities* a 1 de maio de 2001, esta diretiva tem como objetivo assegurar o respeito pelos direitos fundamentais do Homem, e dá ênfase às boas práticas clínicas enquanto requisito de qualidade, e da sua importância em termos éticos e científicos<sup>56</sup>.

Esta diretiva dá grande ênfase à qualidade (nomeadamente nos seus artigos 9 (ponto 8, alíneas a, b e c), artigo 13, 14 e 15). Estabelece que as GCP devem ser respeitados na planificação, na execução, no registo e na notificação dos EC que envolvam a participação de seres humanos. A observância dessas boas práticas constitui uma garantia de proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos EC, bem como da credibilidade dos mesmos. Para além disso, a diretiva introduz pela primeira vez na legislação europeia os requisitos a cumprir quanto às boas práticas de fabrico (GMP) das matérias-primas utilizadas nos EC, também denominadas *investigational medicinal products (IMPs)*<sup>56</sup>.

Estão abrangidas no seu âmbito uma vasta gama de EC realizados em humanos, incluindo os multicêntricos, com utilização dos medicamentos definidos no artigo nº1 da Diretiva 65/65/CEE, no que se refere à aplicação de boas práticas clínicas, mas também inclui outros tipos de ensaios, como os estudos de biodisponibilidade e de bioequivalência. Ficaram excluídas da mesma os EC sem intervenção<sup>56</sup>. Levanta-se, com a referida diretiva, a preocupação de harmonizar os procedimentos e os requisitos para a autorização dos referidos ensaios pelas autoridades reguladoras competentes e pelos CE. Propõe ainda a criação de um sistema centralizado de recolha de toda a informação relacionada com as atividades que envolvem os EC, de um sistema de partilha dessa informação (incluindo informação sobre aspetos de segurança do ensaio) de modo a fomentar uma maior transparência do processo, através da criação de uma base de dados europeia<sup>56</sup>. As inspeções que validem a concordância com as CGP e com as GMP são fomentadas e estimuladas como forma de fortalecer a comprovação da qualidade dos EC.

Aos promotores dos ensaios e aos EM, foram atribuídas maiores responsabilidades na condução dos EC, e passou a haver uma maior cooperação e partilha de responsabilidades entre o CE e a autoridade reguladora competente, cabendo às duas entidades,

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

responsabilidades equivalentes na avaliação dos ensaios. Esta diretiva retira ainda alguma pressão sobre os investigadores e aumenta os mecanismos de proteção dos participantes.

Ao contrário do que acontecia anteriormente, os EC na EU passaram a poder ter apenas um promotor, que tinha como responsabilidade garantir que cada um dos participantes estava abrangido por um seguro contra quaisquer eventuais malefícios. O promotor passou a ter de submeter a candidatura para obtenção de uma autorização para realizar um EC à autoridade competente, e paralelamente, requerer um parecer ético único ao(s) comité(s) de ética responsável (éis) em cada EM, ou seja, uma única opinião por EM<sup>56</sup>.

Em termos de implementação, previa-se que após a sua publicação efetiva a 1 de maio de 2001, os EM um prazo máximo de dois anos para transpor a diretiva para a legislação nacional, e, adicionalmente, um ano para implementar os requisitos regulamentares exigidos pela mesma. Assim, a sua implementação efetiva na maior parte dos EM apenas ocorreu em 2004, com alguns peritos a argumentarem que a mesma continua até aos dias de hoje em alguns dos mesmos<sup>57,58</sup>. Tornou-se também evidente um elevado grau de divergência na sua transposição para as respetivas legislações nacionais. À medida que a sua transposição progredia, tornou-se claro que o efeito cumulativo das variações na sua interpretação e a sobreposição dos novos requisitos com a legislação vigente nos EM, conduziu a um cenário de maior divergência do que era esperado<sup>57,58</sup>.

Esta diretiva teve ainda um grande impacto sobre o setor, sendo que a maior parte das autoridades reguladoras tiveram de adaptar a sua estrutura, os seus procedimentos e o seu *modus operandi* à nova realidade<sup>59,60</sup>. Isto implicou a necessidade de serem canalizados mais recursos para as autoridades reguladoras, e teve custos adicionais significativos para os promotores dos ensaios, através da cobrança de uma taxa sobre os ensaios e sobre as possíveis alterações<sup>57,58</sup>. Foi criada e implementada uma base de dados europeia – EudraCT- e adicionada uma secção sobre os EC a base de dados *Eudra Vigilance*. A legislação teve ainda como preocupação assegurar a proteção dos dados pessoais.

Um conjunto de guidelines e textos legislativos de suporte desenvolvidos sob a alçada da **Diretiva 2001/20/EC** encontram-se publicadas no EudraLex - Volume 10.

#### 4.4. Guidelines para a qualidade nos ensaios clínicos

Inicialmente, a *guideline* pan-Europeia denominada “*Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial. Revision 2 - Final version*” representava o padrão de normas regulamentares para os aspetos de qualidade na submissão dos EC. Esta *guideline* fornecia informações relevantes sobre o formato do Investigational Medicinal Product (IMP), mas não definia o conteúdo, e o nível dos dados que eram expectáveis de serem incluídos no mesmo<sup>61</sup>. Em consequência, tanto a indústria como as autoridades reguladoras reconheceram a necessidade de se criar um texto legislativo ou uma *guideline* que estabelecesse padrões de qualidade específicos que servissem como ponte entre o seu texto altamente complexo, e o nível de detalhes necessários para apoiar a condução, e a submissão dos ensaios. O principal objetivo era o de harmonizar os requisitos para a documentação a ser submetida através da comunidade europeia.

Em 2004, a EMEA através do CPMP (atualmente denominado CHMP) propôs o desenvolvimento de *guidelines* para a qualidade específicos para as IMPs, através da publicação do *Concept Paper* (CPMP/QWP/1542/04)<sup>62</sup>. A *guideline* em questão tinha o apoio das partes interessadas, e subsequentemente, uma *guideline* centrada na qualidade dos dados submetidos foi desenvolvida através do procedimento de consulta da EMEA. Devido ao elevado número de comentários emitidos a respeito do documento, foi preciso redigir várias versões do *draft* e duas audições com associações de representação da indústria e outros stakeholders antes que a *guideline* fosse adotada pelo CHMP, em março de 2006, e publicado no Volume 10: Clinical trials, Notice to applicants, que entraria em vigor em outubro de 2006. A *guideline* final sobre os requisitos para a qualidade da documentação química e farmacêutica de produtos medicinais investigacionais nos EC, ficou conhecida como *guideline* “IMPD-Q”<sup>63</sup>.

A *guideline* IMPD-Q tem sido útil para os requerentes e tem tido um impacto positivo na tentativa de harmonizar os requisitos de qualidade nos EC em toda a EU. Representantes das autoridades reguladoras competentes de cada país reconheceram que a qualidade das IMPDs melhorou e, consequentemente, o número de pedidos para esclarecimentos adicionais diminuiu. A *guideline* articula o conteúdo e os dados tipicamente expectáveis para as

diferentes fases do desenvolvimento farmacêutico, e tem em consideração o fato de que uma menor quantidade de dados estará disponível nas fases iniciais do desenvolvimento<sup>63</sup>.

Mais relevante ainda, é o fato da *guideline* definir expectativas claras de que o promotor do ensaio é responsável pela avaliação de uma alteração ao IMP, e sobre os seus potenciais impactos na<sup>63</sup>:

- A segurança, e a integridade física e psicológica dos doentes;
- Nos valores científicos do ensaio;
- Na condução e a gestão do ensaio;
- Na qualidade ou a segurança de todos os IMPs utilizados no ensaio.

#### 4.5. Diretiva da Comissão 2003/94/CE de 8 de outubro de 2003

A **Diretiva da Comissão 2003/94/CE de 8 de outubro de 2003** estabeleceu os princípios e as diretrizes das boas práticas de fabrico (GMP) de medicamentos para uso humano (mencionados no artigo nº40 da Diretiva 2001/83/EC) e de medicamentos experimentais para uso humano (referidos no artigo nº13 da Diretiva 2001/83/EC). Tendo em conta os princípios instituídos pela **Diretiva 2001/83/EC do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro de 2001** relativamente ao código comunitário para os medicamentos para o uso humano, esta nova diretiva, particularmente no seu artigo nº47, refere que todos os produtos medicinais para uso humano produzidos ou importados para o espaço comunitário, incluindo os produtos medicinais que se destinam à exportação, devem ser produzidos segundo as diretrizes e os princípios instituídos pelas GMP. Os princípios e as diretrizes para as GMP para os produtos medicinais de uso humano foram por sua vez estabelecidos na **Diretiva da Comissão de 91/356/EEC de 13 de junho de 1991**<sup>64</sup>.

É ainda de destacar que o **artigo nº13, na sua alínea (3), da Diretiva 2001/20/EC do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de Abril de 2001** sobre a aproximação das leis, dos regulamentos e sobre as provisões administrativas que os Estados-Membros devem seguir na implementação das GCPs na condução dos EC em produtos medicinais para uso humano, exige que seja formalizado um guia detalhado sobre os procedimentos a seguir, de acordo com as diretrizes das GMP, e os aspetos a serem tidos em conta aquando da avaliação

produtos medicinais investigacionais para uso humano, com o objetivo de serem comercializados na EU<sup>64</sup>.

Entendeu-se na altura ser também necessário estender e adaptar as provisões da **Diretiva 91/356/EEC** de modo a cobrir as lacunas existentes nas GMP. Esta conclusão derivava de se ter constatado que a maior parte das provisões da referida diretiva levantavam muitas questões quanto à sua clareza, sendo necessário substituí-las. De modo a assegurar a conformidade com os princípios e as diretrizes das GMP, era necessário estipular as provisões sobre as inspeções de forma detalhada, pelas autoridades reguladoras competentes e, ao mesmo tempo, especificar as obrigações dos fabricantes.

Esta diretiva estabelece que todos os fabricantes devem implementar um sistema de gestão de qualidade eficiente em todas as suas operações de produção, o que também requer que haja sistemas de garantia de qualidade implementados e que sejam eficientes<sup>64</sup>. A diretiva refere ainda que os princípios e as diretrizes das GMP deverão ser estabelecidos em relação em ao pessoal responsável pela gestão da qualidade, as suas premissas, o equipamento, a documentação, a produção, o controlo de qualidade, subcontratações, recolha de lotes e auditorias internas<sup>64</sup>.

Provisões específicas para a rotulagem foram também implementadas com vista a garantir que os produtos medicinais investigacionais possam ser rastreados, com o intuito de proteger os participantes dos ensaios. As provisões contidas nesta diretiva e destinadas a este fim encontram-se estabelecidas de acordo com o estipulado no artigo nº 121 da Diretiva 2001/83/EC.

#### 4.6. Diretiva 2005/28/EC da Comissão de 8 de abril de 2005

A **Diretiva 2005/28/EC da Comissão de 8 de abril de 2005**, que veio complementar a Diretiva 2001/20/EC, acrescentando detalhe, para além de clarificar aspetos específicos do âmbito da mesma. A referida diretiva estabelece os princípios e as diretrizes pormenorizadas das GCPs, no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano conforme o estabelecido no nº3 do artigo 1º da Diretiva 2001/20/EC, bem como os requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico ou de importação desses produtos, como previsto no nº1 do artigo 13º da Diretiva 2001/20/EC<sup>65</sup>.

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

A referida diretiva prevê a adoção de princípios de GCPs e de diretrizes pormenorizadas referentes aos mesmos, estabelece requisitos mínimos a cumprir para que a autorização de fabrico e importação de medicamentos experimentais (previstos na **Diretiva 2003/94/CE da Comissão, de 8 de outubro de 2003**) seja concedida, e estabelece diretrizes pormenorizadas relativas à documentação sobre os EC destinados a verificar a sua conformidade com a Diretiva 2001/20/EC.

Por outro lado, o título IV da **Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001**, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, contém as disposições aplicadas à autorização de fabrico de medicamentos experimentais, como parte dos requisitos necessários a um pedido de autorização de introdução no mercado. O n.º 3 do artigo 3.º da Diretiva 2001/83/CE especifica que estes requisitos não se aplicam aos medicamentos destinados a experiências de investigação e de desenvolvimento. Era por isso necessário estabelecer requisitos mínimos relativamente aos pedidos e à gestão das autorizações de fabrico ou de importação de medicamentos experimentais, bem como à concessão e ao conteúdo das autorizações, por forma a garantir a qualidade dos medicamentos experimentais utilizados num EC<sup>65</sup>.

Os princípios e as diretrizes estabelecidas quanto às GCPs visavam garantir a proteção dos direitos e da dignidade do ser humano na condução de EC com medicamentos experimentais, conforme o definido na alínea d) do artigo 2.º da Diretiva 2001/20/EC, e evitar que fossem realizados EC desnecessários nos mesmos, para além de definir a obrigatoriedade da documentação dos ensaios para utilização numa fase posterior. As diretrizes deveriam ser ainda suficientemente robustas para assegurar que todos os peritos e indivíduos envolvidos na conceção, no início, na realização e no registo dos ensaios clínicos aplicam as mesmas normas de GCPs<sup>65</sup>.

Quanto aos comités de ética, as disposições relativas ao seu funcionamento ficavam ao critério de cada EM, cabendo a cada um dos referidos estados seguir diretrizes comuns, com o intuito de assegurar a proteção do participante no ensaio, e, ao mesmo tempo, garantir a aplicação de procedimentos harmonizados a serem seguidos pelos comités de ética de cada Estado-Membro.

Ficou também estabelecida a necessidade de existirem inspetores que assegurem a conformidade dos EC com as disposições em matéria de boas práticas clínicas. Assim sendo, a diretiva estabelece as diretrizes pormenorizadas relativas às qualificações dos inspetores,

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

com especial relevo para a sua educação e formação. A diretiva estabelece ainda a necessidade de se estabelecerem diretrizes para os procedimentos de inspeção e o seu seguimento, para além de se fomentar a cooperação entre as agências reguladoras<sup>65</sup>.

Os promotores, investigadores e outros participantes devem ter em conta as diretrizes científicas relativas à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos para uso humano, tal como adotadas pela CHMP e publicadas pela Agência, bem como as outras diretrizes comunitárias no domínio farmacêutico publicadas pela Comissão nos diferentes volumes das regras que regem os produtos farmacêuticos na Comunidade Europeia. O documento de consenso da ICH sobre a abordagem harmonizada das boas práticas clínicas, publicado em 1995 deve ser tido em conta tal como adotado pelo CHMP da EMA<sup>65</sup>.

A diretiva estabelece que a segurança e a proteção dos direitos dos participantes de EC experimentais devem ser asseguradas, de acordo com o **disposto nº 1 do artigo 3º da Diretiva 2001/20/CE**, especialmente destinadas a proteger contra abusos as pessoas incapazes de darem o seu consentimento esclarecido, devem abranger também os indivíduos temporariamente incapazes de darem o seu consentimento esclarecido, como seja em situações de emergência<sup>65</sup>.

A referida diretiva reconhece ainda a importância dos EC de natureza não comercial realizados por investigadores sem a participação da indústria farmacêutica (especificados pela Diretiva 2001/20/EC) podem ter para pacientes em causa. Estabelece que sempre que os ensaios sejam efetuados com medicamentos autorizados e em pacientes com características iguais às dos abrangidos pela indicação autorizada, devem ser tidos em consideração, designadamente, os requisitos já cumpridos por estes medicamentos autorizados no que diz respeito ao fabrico ou à importação.

Os EM deveriam criar mecanismos específicos a aplicar a estes ensaios noutras circunstâncias que não quando efetuados com medicamentos autorizados e em pacientes com características iguais, para cumprir os princípios impostos pela presente diretiva, nomeadamente no atinente aos requisitos para a autorização de fabrico ou de importação e à documentação a ser apresentada e arquivada para o processo permanente do ensaio<sup>65</sup>.

#### 4.7. Regulamento (EU) N° 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014

Em julho de 2012, a Comissão Europeia tornou pública uma proposta para um novo regulamento europeu referente aos EC. O objetivo da proposta de regulamento era o de suavizar a regulamentação a IC conduzida em humanos, através de vários pontos existentes na proposta. A proposta destacava-se pela ausência total da referência aos CE, sendo que algumas das outras medidas propostas teriam deixado os EM incapazes de proteger os participantes do EC conduzidos no seu território (as *deadlines* propostas para a avaliar os processos de autorização de condução de ensaios eram incrivelmente curtas), para além de que as conclusões de um EM relator seriam vinculativas para todos os EM onde o ensaio fosse conduzido<sup>66</sup>. Após várias críticas de organizações representativas da sociedade civil, foram reinstaladas várias medidas para proteger os participantes dos ensaios, e o debate sobre a necessidade de haver uma análise crítica e independente dos resultados dos EC foi fomentada a nível parlamentar<sup>66</sup>.

Após se terem efetuado várias alterações à proposta inicial, o novo regulamento dos EC, o **Regulamento(EU) N°536/2014 do Parlamento e do Conselho de 4 de abril de 2014 foi aprovado**<sup>67</sup>. Este novo regulamento revoga a Diretiva 2001/20/EC que estabelecia as bases da IC em território comunitário, e foi adotada em maio de 2014. Este regulamento é obrigatório em todos os seus elementos, sendo diretamente aplicável a todos os EM. Este entrou em vigor no 20º dia seguinte ao da sua publicação, sendo, no entanto, aplicável apenas 6 meses após a publicação do aviso da Comissão Europeia relativo à entrada em funcionamento do portal da EU e da base de dados, mas nunca antes de 28 de maio de 2016<sup>68</sup>.

O mesmo tem ainda como objetivo tornar mais fácil a condução simultânea de EC em vários EM, dá ênfase à transparência, com os ministros da saúde dos EM a emitirem uma posição comum por consenso, em que consideravam que o acesso aos dados das *clinical study reports* (CSRs) constituía uma questão de interesse público. Os mesmos também estipularam que os CSRs deveriam ser tornadas acessíveis ao público 30 dias após a ser garantida a AIM para o novo medicamento, e exigiam sanções para quem não cumprisse com esta especificação<sup>68</sup>.

O novo regulamento facilita ainda a condução simultânea de EC em vários EM. A Comissão Europeia prevê que este regulamento irá permitir aos promotores dos ensaios submeter um pedido de autorização único, por via de um portal centralizado, para todos os

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

EM nos quais desejam realizar os seus EC. O pedido será então sujeito a uma revisão científica conjunta pelos EM envolvidos, coordenados pelo EM de reporte. Em paralelo, cada EM deverá conduzir uma revisão ética<sup>69</sup>. Esta revisão ética é limitada à verificação de como foi obtido o consentimento informado, e a autorização para a condução do ensaio será concedida automaticamente, se as autoridades não responderem dentro do período estipulado nos deadlines (autorização tácita).

O conselho dos Ministros da Saúde da União Europeia reinstalou várias medidas para proteger os participantes dos ensaios, em particular, adicionaram a estipulação de que se um CE nacional apresentasse uma opinião negativa, o ensaio não poderia ser conduzido no território do EM em questão. As *timelines* foram também aumentadas para que as autoridades reguladoras tivessem mais tempo para avaliar os processos (45 dias no total, com a possibilidade de se prolongar esse período para certas categorias de medicamentos)<sup>69</sup>.

O novo regulamento aplica-se assim, não só a estudos clínicos com intervenção (com carácter experimental) mas também a estudos clínicos sem intervenção (os medicamentos que são prescritos ou os dispositivos utilizados de acordo com as condições previstas na AIM)<sup>69</sup>.

## 5. A Globalização da investigação clínica

O fenómeno da globalização, com todas as suas implicações positivas e negativas, tornou-se num tema cada vez mais presente no nosso dia-a-dia, abrangendo já quase todas as áreas de atividade humana. A globalização económica representa um marco importante para o desenvolvimento económico e social que se observa com maior relevo desde a última metade do século passado. Os seus defensores apresentam como argumentos a seu favor o grande crescimento económico verificado pelos países, e consequentemente, a maior prosperidade que isso acarretou. Por outro lado, os críticos deste fenómeno apontam à globalização económica a responsabilidade pelo agravamento das desigualdades económicas e pela exploração dos trabalhadores, principalmente nos países em desenvolvimento<sup>70,71,72</sup>.

Apesar deste fenómeno ter já alguma história nas mais diversas áreas económicas, apenas muito recentemente a globalização foi adotada pelas empresas farmacêuticas e de dispositivos médicos enquanto componente essencial do seu modelo de negócios, especialmente no âmbito dos EC. Este fenómeno levanta ainda inúmeras questões éticas, regulamentares, e económicas na IC, entre as quais: quem beneficia da globalização dos ensaios clínicos? Qual é o potencial de exploração que os participantes dos ensaios podem sofrer? Serão esses ensaios válidos e os seus resultados poderão ser extrapolados? Polémicas à parte, o que se verifica na atualidade é um *shift* do monopólio dos EC das regiões pertencentes ao ICH (EUA, EU e Japão) para os chamados países em desenvolvimento ou países emergentes<sup>73,74</sup>. Como exemplo do crescimento deste fenómeno, o número de países que servem como bases de localização de estudos fora dos USA mais do que duplicou nos últimos 10 anos, enquanto que a proporção de estudos realizados nos USA e na Europa Ocidental diminuiu significativamente.

Os fatores por detrás deste fenómeno são vários e muito complexos, e como exemplos podemos apontar<sup>75</sup>:

- Maior facilidade no recrutamento de participantes nos países emergentes;
- Custos mais reduzidos;
- Existência de Infraestruturas suficientes e *staff* qualificado para a sua condução;

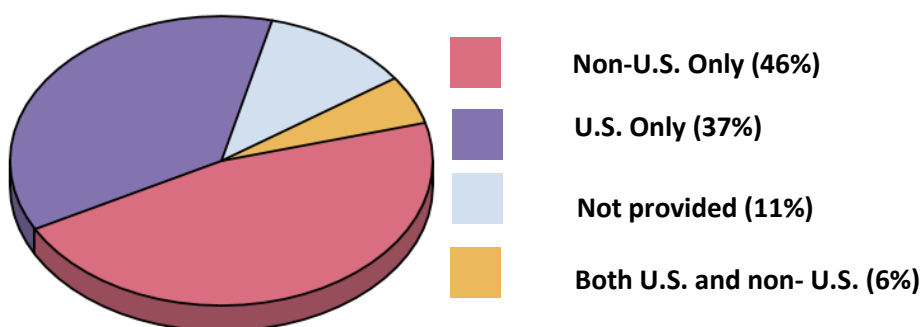
- Ambiente ético e regulamentar menos rigoroso;
- Maior potencial de comercialização do produto com a entrada num novo mercado.

Uma análise mais detalhada deste fenómeno será realizada ao longo desta secção.

### 5.1. A Origem do fenómeno da globalização dos ensaios clínicos

A indústria biofarmacêutica encontra-se hoje em dia sob grande pressão económica e social, para aumentar a produtividade, reduzir o período desde o desenvolvimento até a comercialização, ao mesmo tempo que enfrenta o desafio constante da necessidade de reduzir custos. Atraídos por menores custos de investigação e produção, maiores facilidades no recrutamento de participantes dos ensaios e pela oportunidade de se estabelecerem em mercados emergentes, as empresas biofarmacêuticas iniciaram uma campanha agressiva de globalização dos EC nos últimos 15 anos, com especial ênfase para países emergentes como a China, a Índia e a Rússia, com resultados económicos muito satisfatórios para as mesmas.

Hoje em dia, cerca de metade dos EC são realizados fora dos países aos quais se destina a comercialização do medicamento, e proporção de países em desenvolvimento abrangidos é inédita<sup>76,77</sup>.



**Figura 9** - Percentagem de estudos registados por localização no site *ClinicalTrials.Gov*, a 24 de outubro de 2016. Fonte: <https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>

**ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE  
COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.**

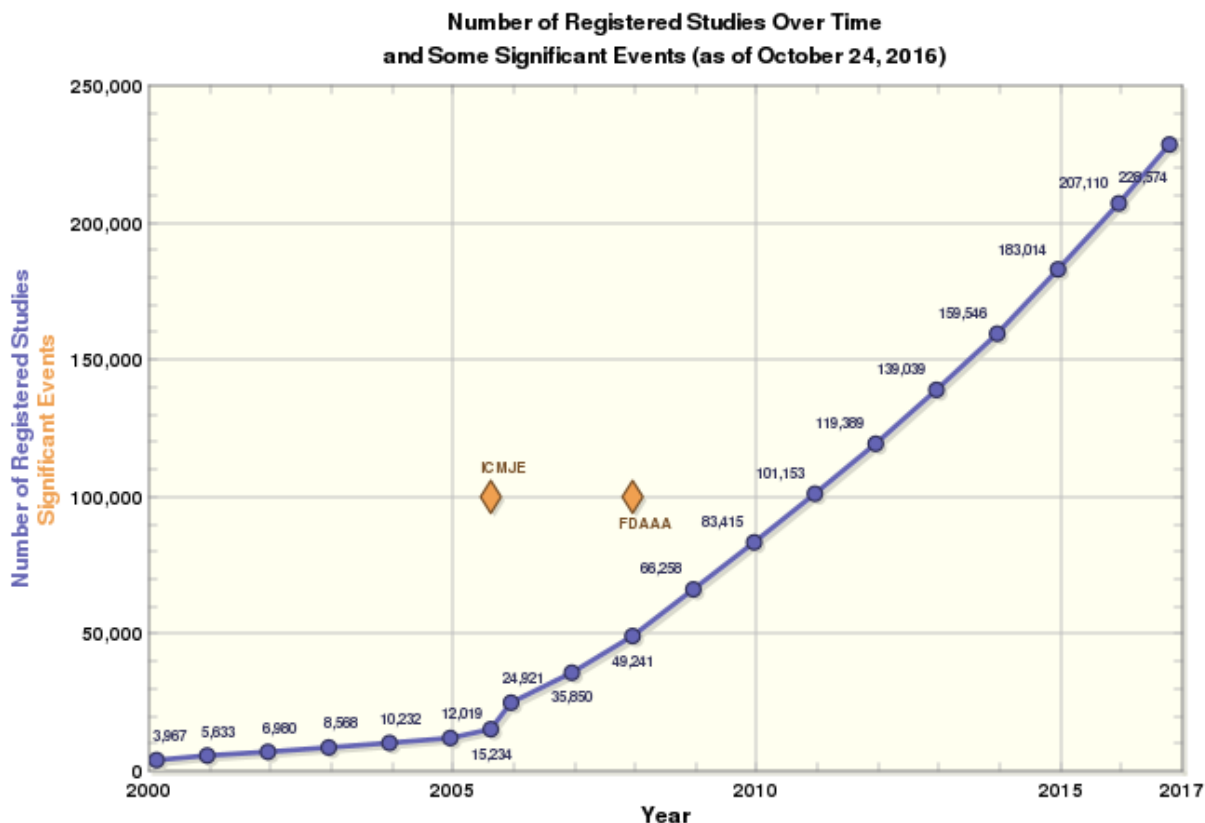
Location	Number of Registered Studies and Percentage of Total (as of October 24, 2016)
Non-U.S. only	106 168 (46%)
U.S. only	83 790 (37%)
Not provided	25 740 (11%)
Both U.S. and non-U.S.	12 876 (6%)
Total	228 574

**Figura 10** - Tabela representativa da percentagem de estudos registados na *ClinicalTrials.gov*, a 24 de outubro de 2016. Fonte: <https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>

Apesar deste *shift* na localização dos EC, os USA continuam a ser dominantes em termos de percentagem de EC registados, com cerca de 37% dos ensaios a serem registados apenas no país (83790 estudos), e 6% com registo simultâneo no país e noutro estado<sup>77</sup>.

Por outro lado, os mercados emergentes na Ásia, América Central, América Latina, Médio Oriente e “Europa de Leste” têm registado grande procura enquanto destinos de EC. Esta popularidade surge num cenário em que os custos do desenvolvimento são cada vez maiores e a competição dos mercados para os quais os EC migraram a partir das regiões ICH há cerca de 20 anos tem aumentado (China, Índia, Coreia do Sul)<sup>78,79,80</sup>. Para corroborar este fato, a *ClinicalTrials.gov* registava em 2012 mais de 136,000 EC em 181 países diferentes, número este que tem aumentado de forma contínua, chegando aos 228 574 estudos registados a 24 de outubro de 2016<sup>77</sup>.

Em 2012, a proporção de EC registados nos países emergentes da Ásia, América Latina e África era já de 40%<sup>77</sup>. Esta tendência abrange tanto os medicamentos de marca como os genéricos, com a China e a Índia a se estabelecerem nos últimos anos como produtores de genéricos capazes de competir com a grandes empresas farmacêuticas europeias e dos USA quer neste domínio, quer no mercado dos biossimilares, cujas projeções apontam que atinja um volume anual de negócios de 26,8\$ bilhões de dólares até 2022<sup>78,79,80</sup>.



**Figura 11** - Gráfico representativo da progressão do número de estudos registrados ao longo do tempo

Estes dois mercados, China e Índia, têm apresentado um crescimento robusto nos últimos cinco anos, período no qual atingiram o estatuto de destinos mais atrativos para a condução de EC, de acordo com a firma A.T. Kearney. A China apresentou neste período um ritmo de crescimento de 28% ao ano, enquanto que a Índia obteve 25%<sup>81,82,83</sup>. Isto foi possível através de iniciativas com a criação de *free trade zones*, que permitiram aos países simplificar os procedimentos de importação e exportação, de modo a atrair mais investidores interessados em fabricar e distribuir no seu território, bem como facilitar a captação de divisas estrangeiras. Estes dois mercados caminham em direção a serem considerados mercados estabelecidos, em vez de emergentes, possuindo já as suas próprias infraestruturas biofarmacêuticas e dispositivos para exportação bem estabelecidos. Atualmente mais de 50 empresas chinesas produzem ou pretendem produzir biossimilares, enquanto que 10 empresas indianas comercializam já dezenas de biossimilares. Ambos os países continuam a estar entre os melhores destinos mundiais para os EC, e muito provavelmente o continuarão a ser<sup>78</sup>.

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

De resto convém referir que o continente asiático é o continente no qual é expectável que haja maior crescimento nos EC, de acordo com informações fornecidas pela firma *Fisher Clinical Services*, crescimento esse alavancado por países como as Filipinas, Taiwan, o Japão e a Coreia do Sul. O exemplo de maior sucesso tem sido o da Coreia da Sul, que se estabeleceu como um mercado atrativo para as indústrias biofarmacêutica que pretendem competir no mercado asiático. Apesar da pouca experiência que os mesmos têm na área biofarmacêutica, as empresas coreanas têm adotado uma estratégia de estabelecer parcerias com empresas japonesas e americanas, de modo a os tornar mais atrativos<sup>78</sup>.

No caso do Japão, apesar de não poder ser convencionalmente considerado um mercado emergente, a condução de EC internacionais no seu território não era muito comum até muito recentemente. Este cenário era possível devido à existência de protocolos e procedimento específicos existentes no país. No entanto, este cenário foi alterado nos últimos anos, impulsionado por alterações regulamentares que facilitaram a inclusão do Japão nos protocolos globais. A inclusão do japão nos estudos globais poderá funcionar como fator que ajude as empresas biofarmacêuticas a reduzir custos e a importar produtos para o mercado com maior rapidez. As empresas biofarmacêuticas japonesas têm também aproveitado este cenário para conduzir ensaios noutras partes do mundo, principalmente noutros países asiáticos<sup>79</sup>.

A América Latina e Central tem ganho também maior destaque, com o setor nestas regiões a ter um crescimento na ordem dos 1000% desde o ano 2000, especialmente devido às melhorias económicas e aos estímulos promovidos por países como o Brasil, o México, a Argentina e a Colômbia.

Regiões como o Médio Oriente e o Norte de África (MENA), apresentavam ainda um número relativamente reduzido de EC até 5 anos atrás. Prevê-se, no entanto, que na próxima década haja um crescimento de 1000% nessa região. Países como a Turquia, o Egipto, a Jordânia, o Líbano e Israel têm também ganho alguma popularidade como destinos para os ensaios<sup>78</sup>.

O continente africano tem ganho também grande destaque, principalmente pelo potencial que apresenta enquanto centro de recrutamento para estudos sobre doenças infecciosas, para além de haver já infraestruturas financiadas pelos governos locais, principalmente na África Sub-sariana. A África do Sul é em particular um local bem estabelecido para a condução de IC, e é frequentemente utilizado como porta de entrada para

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

outros países africanos <sup>78</sup>. No entanto, nem todos os aspetos são positivos, e, apesar destes países se terem tornado alvos atrativos para a realização de EC, em grande parte devido à sua grande base de recrutamento, os mesmos encontram-se indiscutivelmente em fase de aprendizagem em matéria da condução de EC.

Apesar da globalização ser benéfica para os EC uma vez que aumenta o universo de participantes envolvidos no ensaio, promover a diversidade e facilitar o recrutamento, o mesmo levanta grandes constrangimentos e desafios operacionais, para além de levantar obstáculos estratégicos aos intervenientes na sua cadeia, entre os quais<sup>80,81,82</sup>:

- Inexperiência na condução de ensaios clínicos;
- Existência de diferentes *standards* de qualidade;
- Diferenças culturais, na experiência dos peritos, nas leis;
- Muitos dos países em desenvolvimento encontram-se num processo de implementação e/ou melhoria dos requisitos regulamentares para a condução de ensaios, e para a proteção dos participantes dos mesmos.
- A existência de idiosincrasias regionais, como a existência de diferentes idiomas dentro do mesmo país, a cultura, a religião, e os padrões de trabalho, que complicam a sua realização.

Para além destes desafios, existe ainda a necessidade de gerir um processo logístico sofisticado, uma vez que muitos desses países não possuem as infraestruturas necessárias, especialmente fora dos principais centros urbanos. Como exemplo disso, temos o crescimento dos estudos que envolvem produtos biológicos termolábeis que necessitam de cuidados adicionais no seu transporte e manuseio, o que levanta ainda maiores desafios logísticos ao longo da cadeia de fornecimento. Para que estes ensaios sejam bem-sucedidos, é preciso que se definam procedimentos bem estruturados que mitiguem o risco desde o início até ao final da cadeia de fornecimento<sup>76</sup>.

## 6. Desafios regulamentares criados pela globalização

A crescente globalização dos EC precipitou um aumento exponencial nos desafios regulamentares e estratégicos/operacionais enfrentados pelos profissionais envolvidos nos referidos. Como já havia mencionado, estes desafios incluem o crescente aumento no número de EC de grande complexidade logística, necessidade de iniciar os estudos no mais curto período de tempo possível devido à pressão das autoridades reguladoras, para além da necessidade de otimizar a utilização dos recursos disponíveis de modo a minimizar os custos<sup>83</sup>.

Para além dos desafios acima referidos, podemos ainda apontar:

- Adaptar-se a um ambiente regulatório em constante mudança;
- Regulamentos aduaneiros que variam de país para país;
- Desafios infraestruturais;
- Gestão tecnológica e dos dados;
- A existência de idiosincrasias regionais;
- Diferentes *standards* de qualidade.

À medida que os países são confrontados com um ambiente regulatório em mudança (principalmente os países emergentes), e com um grande aumento no número de EC realizados no seu território, os mesmos necessitam de estabelecer ou de melhorar as suas infraestruturas, ou de adaptar/melhorar os mecanismos reguladores para fazer face a estes desafios. Isto inclui muitas das vezes estabelecer leis sobre cada aspeto dos EC, desde o processo de obtenção de autorização para a sua realização até aos destinados a proteger os participantes dos mesmos, sendo que muitos dos países optam por adotar padrões existentes em regiões como a EU ou os USA. A China, a Turquia e as Filipinas estão entre os países que se encontram atualmente no processo de desenvolvimento das suas estruturas reguladoras<sup>83</sup>.

Este *shift* em direção a um alinhamento global nos *standards* e dos mecanismos de controlo dos ensaios que se verifica atualmente poderá ser benéfico para os profissionais dos EC responsáveis pela gestão dos ensaios globais, que envolvam até dezenas de países em múltiplas regiões diferentes. A Índia, por exemplo, é um dos países que se encontram inclinados para um alinhamento global<sup>84</sup>.

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

No entanto, alguns dos países emergentes não têm requisitos regulatórios bem estabelecidos, ou, se os possuem, os mesmos são inadequados para corresponder aos critérios internacionalmente aceites. Em alguns destes casos, estes países adotam leis que lhe são únicas, e muitas vezes desadequadas. Por outro lado, a ausência de leis ou a aprovação de requisitos únicos ao país afetam a logística da cadeia de fornecimento, uma vez que aumentam os desafios existentes na gestão dos ensaios<sup>81</sup>.

Como exemplos de três regiões emergentes, temos os seguintes casos<sup>81</sup>:

- A Turquia, apesar de ser hoje em dia um destino apetecível para a realização de EC, possui estruturas reguladoras ainda em processo de desenvolvimento. No seu processo de concessão de licenças GMP, por exemplo, a Turquia não exige que hajam instalações adequadas para a distribuição que cumpram os critérios definidos, nem possui um procedimento pelo qual os armazenistas possam requerer a obtenção de certificados GMP, excepto em alguns casos excepcionais. Em 2010, por exemplo, representantes do governo, após uma visita oficial a uma fábrica em Istambul, decidiram conceder um certificado GMP à mesma, após terem ficado impressionados com o que viram. Isto criou uma pressão competitiva para os restantes fabricantes e a percepção de que não estavam em pé de igualdade até que também a obtivessem. Isto teve o efeito positivo de aumentar os padrões de qualidade de todas as fábricas da Turquia que produzissem produtos envolvidos em EC.
- No caso de Taiwan, a não existência de materiais de ensaios remanescente levou a que o governo aprovasse um novo regulamento que exigia que todos os materiais envolvidos nos EC fossem mantidos no país, durante a duração do estudo. Simultaneamente, as autoridades responsáveis deixaram de emitir licenças de exportação, o que implicou que todos os IMPs que fossem devolvidos ao país tivessem de ser destruídos. Os responsáveis pela gestão da cadeia de fornecimento tinham de arranjar uma solução imediata para a necessidade de armazenar e destruir o remanescente dos fármacos, com custos adicionais para os mesmos.
- A Costa Rica, por outro lado, não possui uma lei definida que regule os EC, sendo que os EC conduzidos no país o eram sob alçada da lei farmacêutica padrão do país. Para colmatar essa situação, em 2012, as autoridades competentes anunciaram que nenhum novo EC seria autorizado no país até que a nova lei dos EC entrasse em vigor. Este fato fez com que planos existentes para a realização de EC na Costa Rica fossem

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

cancelados. Esta situação apenas foi clarificada em 2013, com a implementação da nova lei.

Não obstante as alterações regulatórias exigidas internacionalmente, qualquer país que pretenda efetuar as mesmas precisa que os requisitos sejam cumpridos através do<sup>81</sup>:

- Estabelecimento e manutenção de uma base de dados que contenha informação atualizada e em tempo real sobre os requisitos regulamentares exigidos em cada país. Para além disso, a base de dados deve refletir a experiência em mundo-real vivida pelos profissionais no terreno.
- Estabelecer parcerias com parceiros e *staff* local. Os mesmos apresentam grande importância uma vez que dominam o idioma local, mantêm relações privilegiadas com as autoridades reguladoras e aduaneiras locais, e mantêm a base de dados atualizada. Os mesmos podem também alertar sobre alterações legislativas propostas ou pendentes no país, que poderão ter impacto na logística de suporte clínico aos ensaios ou no orçamento dos mesmos.
- Estabelecer e promover fontes de informação credíveis. Esta medida é crítica para cultivar e manter relações com as autoridades reguladoras através das mais diversas fontes de comunicação. Uma monitorização frequente pelos mais diversos canais do ministério da saúde é também recomendada.
- Distinguir entre legislação, requisitos e expectativas.

### a) Existência de requisitos alfandegários diferentes

Apesar de todo o progresso feito no sentido de harmonizar os requisitos regulamentares dos EC à escala global, os requisitos alfandegários continuam a evoluir e poderão diferir significativamente de país para país. Para evitar constrangimentos alfandegários, devem-se seguir os referidos processos<sup>80,81</sup>:

- Estabelecer procedimentos claros, nomeadamente no embarque de matérias-primas para os ensaios, tendo o promotor o cuidado de tornar o processo o mais transparente possível.
- Perceber o papel a desempenhar pela figura legal do Importer of Record (IoR). Esta entidade legal é a responsável por assegurar que os produtos importantes cumprem

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

com os requisitos legais e com os regulamentos localmente exigidos, preencha os formulários de entrada necessários, e que trate das taxas a pagar.

Convém, no entanto, referir que o papel do IoR varia de país para país, e em alguns destes, o promotor é a única entidade que poderá assumir o papel de IoR, enquanto que noutros, estes papéis poderão ser desempenhados por entidades terciárias, como uma CRO ou um distribuidor. Por este motivo, é importante perceber o papel desempenhado pelas IoR em cada país para os quais se pretenda embarcar as matérias primas dos ensaios<sup>81</sup>:

- É também necessário assegurar que a documentação inclui todos os detalhes requeridos.

A documentação necessária na maior parte das vezes inclui faturas pró-forma ou comerciais, os certificados de análise e os certificados de origem. Tais documentos deverão conter de forma detalhada, toda a informação exigida pelas alfândegas. É preciso ter em conta que na maior parte dos países os documentos originais são os exigidos pelas autoridades alfandegárias, e é também necessário obter documentação pré-aprovação com o importador ou com despachantes aduaneiros<sup>80,81</sup>:

- Incluir um valor preciso para as matérias primas dos ensaios na fatura;
- Ter um certificado de análise disponível para qualquer e todos os produtos comparadores. Deve-se incluir o maior número de informações disponíveis para que os responsáveis alfandegários possam saber com precisão quais os materiais incluídos na carga embarcada;
- Incluir detalhes sobre os materiais de embalagem propostos, particularmente produtos biológicos, como por exemplo insulinas;
- Ter em consideração que os certificados de origem são muito importantes, especialmente se tal ocorrer em países árabes. Estes documentos são necessários para prevenir a importação de matérias primas de países não aprovados (ex: Israel).

As autoridades alfandegárias deverão ser informadas sobre a importância de despachar os materiais com urgência. De facto, todos os intervenientes na cadeia de fornecimento deverão ser alertados para o fato de terem de manipular estes produtos com rapidez e de terem todos os cuidados necessários no seu manuseio. Isto é particularmente relevante nos países em desenvolvimento<sup>81</sup>.

- Saber as regras de exportação, antes de importar. Ter atenção às restrições sobre as devoluções e a destruição das matérias primas, que diferem de país para país. Estes regulamentos exercem uma pressão adicional sobre os promotores para minimizar os desperdícios.

#### b) Problemas infraestruturais

A principal vantagem de conduzir EC em mercados emergentes centra-se no fácil acesso a participantes e/ou doentes para os quais os medicamentos estejam a ser desenvolvidos. Um exemplo clássico disso é o Egipto, com uma população envelhecida com alta incidência de doenças cardiovasculares, obesidade, cancro e hepatite C<sup>81</sup>. Contudo, muitos promotores continuam a subestimar os desafios da condução de ensaios em países cujas infraestruturas, especialmente fora dos principais centros urbanos, são deficitárias. Como exemplo, temos a Argentina, onde 75% dos EC são realizados na capital Buenos Aires, onde há melhores infraestruturas. Ter em conta as infraestruturas de um país devem ser parte integral do processo de planeamento de um EC, especialmente se os locais da sua condução são muito dispersos<sup>83</sup>.

Para fazer face à esta situação, em regiões como a África sub-sahariana, os EC poderão ser conduzidos a partir de unidades móveis localizados fora dos grandes centros urbanos. A cadeia de fornecimento deverá ser gerida com atenção especial aos efeitos climáticos, e uma vez que os locais onde esses ensaios são conduzidos têm pouca experiência com a questão da gestão dos materiais, essa gestão deve ser feita a partir do exterior. Devido à inexperiência de alguns distribuidores, poderá fazer sentido estabelecer um *hub-model*, no qual a distribuição é feita através de um centro localizado num país, que por sua vez distribuirá para os restantes. Para além disso, estabelecer uma base de dados centralizada com as regras de importação incluídas, pode ser de grande relevância.

Entre outras medidas que poderão ser tomadas para que os produtos cheguem em segurança aos países aos quais se destinam, destacam-se<sup>81</sup>:

- Estabelecer parcerias e promover ações de formação para os distribuidores. Através do estabelecimento de parcerias com fornecedores locais, poder-se-ão obter melhores resultados desenvolvendo as suas capacidades treinando-os no armazenamento, no manuseio e no transporte de matérias-primas (termolábeis, por exemplo), desde a sua recepção, até a entrega final aos doentes.

- Estabelecer *standards* duráveis. A adesão aos *standards* deverá ser total ao longo de toda a cadeia de fornecimento para que os materiais dos ensaios sejam entregues a tempo.

Isto poderá implicar ser necessário estabelecer tempos de entrega otimizados com os locais para os quais se destinam, para que os mesmos estejam preparados para receber as encomendas no prazo especificado.

A segurança do doente deverá ser sempre o fator a ter tido em consideração. Em alguns estados, como a antiga URSS, os locais de ensaios específicos estavam dedicados a um fim particular, como centros destinados aos ensaios para o tratamento do cancro ou as doenças cardiovasculares. Ao longo do tempo, são estabelecidas parcerias duradouras entre o promotor, o distribuidor e o local de investigação<sup>81</sup>.

As entregas deverão ser programadas para períodos de tempo que sejam os mais convenientes para os locais de investigação, e que coincidam com o volume de recrutamento planeado. Em outros locais, como no Norte de África e nos países asiáticos, a distribuição direta ao doente é aceite para os materiais de ensaio. Contudo, o investimento tecnológico necessário para encorajar a *compliance* do doente no ensaio final poderá ser demasiado avultado para os mesmos países<sup>81</sup>.

### 6.1. Questões científicas e éticas

A condução de EC em países em desenvolvimento possui algumas vantagens claras que já foram anteriormente referidas. O processo de condução dos ensaios nesses países tem um papel agregador e fomentador da cooperação entre investigadores clínicos à escala global, e na procura de respostas aos desafios constantes que surgem ao se tentar garantir a segurança e a eficácia dos medicamentos e dos dispositivos médicos, com interesse a nível global<sup>85</sup>. Ao mesmo tempo que a globalização dos EC traz vantagens económicas e sociais muito importantes, a mesma levanta enormes questões científicas, éticas e regulamentares<sup>86,87</sup>.

Os organismos com função reguladora estão frequentemente estruturados para monitorizar a qualidade dos dados clínicos obtidos em ensaios, e a segurança dos medicamentos nos seus mercados domésticos. Estes organismos possuem na maior parte das vezes informação muito limitada sobre os mais diversos aspetos referentes à investigação realizada fora da sua jurisdição, incluindo o local, os participantes, a qualidade dos dados

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

recolhidos nos ensaios. Neste sentido, sabe-se muito pouco sobre a qualidade da condução de IC nos países com pouca experiência no setor<sup>88,89</sup>. Uma das principais preocupações prende-se com a fiscalização dos padrões éticos respeitados na investigação que envolva participantes de países em desenvolvimento. As grandes disparidades existentes na educação, económicas, sociais e nos sistemas de saúde poderão também pôr em causa os direitos dos participantes<sup>90,91</sup>. Poderá também haver um défice de perceção das implicações da utilização dos grupos de placebo, e da natureza investigacional dos produtos terapêuticos<sup>92</sup>. Em alguns destes, as compensações financeiras oferecidas aos participantes dos ensaios poderão exceder o rendimento anual médio auferidos pelos mesmos. A participação nos EC poderá assim constituir a única fonte de rendimento ou a única oportunidade de acesso aos cuidados de saúde para os participantes que padecem da condição clínica em estudo<sup>90,91</sup>. Os *standards* dos cuidados de saúde existentes nos países em desenvolvimento poderão também permitir *designs* de estudos eticamente problemáticos, ou ensaios que não seriam permitidos em países desenvolvidos<sup>93,94</sup>. Um estudo realizado concluiu que apenas 56% dos 670 investigadores avaliados nos países em desenvolvimento afirmaram que os estudos pelos quais são responsáveis tinham sido sujeitos a revisão por um painel de uma instituição local ou pelo ministério da saúde. Outro estudo demonstrou que 90% dos EC publicados, conduzidos na China no ano de 2004, não apresentavam uma revisão ética do protocolo e apenas 18% dos mesmos discutia de forma adequada o consentimento informado<sup>95</sup>.

Outra das preocupações existentes é a da transparência na IC nos países em desenvolvimento. Apesar de haverem *guidelines* como a da *The International Committee of Medical Journal Editors*, destinadas a fornecer diretrizes aos investigadores quanto à participação no *design* do estudo, acesso aos dados e o controlo sobre a publicação dos resultados.

A proteção dos direitos de publicação dos investigadores é necessária para a transparência e para a integridade da investigação. No entanto, esta questão continua a ser uma área de contenda/reinvindicação por parte dos promotores. Os investigadores nos países em desenvolvimento são geralmente menos experientes e pouco familiarizados com as *guidelines*, e por isso, a probabilidade de acederem aos dados dos ensaios e os resultados publicados é maior<sup>96,97</sup>.

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

Outra questão eticamente relevante é a de determinar até que ponto deverão as pessoas nos países em desenvolvimento serem envolvidas nos EC? A IC deverá dar respostas às necessidades de saúde e às prioridades dessas comunidades nas quais a investigação é conduzida<sup>98</sup>. Tendo em conta a crescente prevalência global de patologias como as cardiovasculares, a importância de se testarem os medicamentos e os dispositivos médicos à escala global é evidente. Contudo, a pertinência desses ensaios serem conduzidos nesses países tem de ser posta em causa, uma vez que se verifica que, por exemplo, dos ensaios de fase III promovidos por empresas sediadas nos USA, nenhum dos mesmos eram relacionados com doenças infecciosas como a tuberculose, cuja prevalência é muito superior nessas regiões, e daí, os benefícios das mesmas para essa população seriam mínimos<sup>98</sup>. Esses países poderão também não se darem conta dos benefícios dos ensaios, caso o medicamento que esteja a ser avaliado não esteja disponível no seu mercado assim que seja aprovado. A Declaração de Helsínquia expõe a expectativa que cada doente envolvido nos EC deverá, no final do mesmo, ter acesso ao melhor tratamento disponível e identificado no estudo<sup>99</sup>. A realidade é que a grande maioria dos medicamentos para o tratamento de doenças comuns são vendidos nos países com maior poderio económico. Neste sentido, é preciso confirmar se o aumento dos EC a nível global é acompanhado pela maior disponibilidade dos mesmos nos países onde os ensaios são conduzidos<sup>100</sup>.

Com a constatação da existência de um desequilíbrio entre os EC nos países em desenvolvimento e a extrapolação dos resultados para as populações dos países desenvolvidos, levantam-se questões adicionais tais como: Quais são as características dos sistemas de acesso aos serviços de saúde dos países onde os ensaios são conduzidos? A base social e genética da população em estudo permite que os resultados dos ensaios sejam generalizados às populações as quais vão beneficiar do tratamento<sup>100</sup>?

As infraestruturas clínicas e hospitalares, a escolha dos tratamentos e a qualidade dos cuidados varia consideravelmente de país para país. Não seria então de esperar que o acesso aos medicamentos e aos dispositivos médicos por si só, sem haver pessoal médico com a formação adequada, e sem haverem as infraestruturas necessárias poderiam ter o mesmo efeito sobre a saúde das populações. Em EC de grande dimensão, o nível de formação do pessoal médico, os padrões práticos, e a infraestrutura médica não são geralmente reportados a nível local ou nacional<sup>88,89</sup>.

Os doentes dos países em desenvolvimento muitas das vezes padecem de doenças subtratadas ou não tratadas, oferecendo assim uma grande oportunidade para recrutar doentes para os EC que não tinham sido previamente sujeitos a qualquer tratamento, em vez de se recrutarem doentes cujas doenças sejam refractárias ao tratamento. A prática de recrutar doentes que não tinham sido sujeitos a tratamento prévio sugere que novos produtos estão a ser avaliados em circunstâncias que não são generalizáveis para a maior parte dos doentes nos países desenvolvidos, geralmente sobretratados<sup>88,89</sup>.

As diferenças genéticas em populações geograficamente distintas, poderão influenciar os resultados constatados em termos de segurança e a eficácia dos medicamentos e dispositivos médicos. Por exemplo, um estudo que visava avaliar respostas farmacológicas associadas com 42 variantes genéticas diferentes, demonstrou que mais de dois terços apresentavam diferenças significativas na resposta, quando se comparavam indivíduos com ascendência africana dos com ascendência europeia<sup>101</sup>. Noutro estudo, um polimorfismo mitocondrial comum, associado ao défice no metabolismo do etanol e um decréscimo na eficácia do tratamento com a nitroglicerina<sup>102</sup> foi encontrado quase exclusivamente em populações de origem asiática, em particular em 40% da população do Leste asiático<sup>103</sup>. Estas descobertas poderão influenciar a relevância dos ensaios que envolvam distúrbios cardíacos, neurológicos ou circulatórios que são tratadas com nitroglicerina ou nítróxido dependentes. A diversidade genética não é frequentemente considerada no *design* dos estudos e na interpretação, bem como no reporte dos resultados<sup>103</sup>.

Os fatores económicos influenciam grandemente a escolha dos locais de realização dos ensaios. Dados farmacêuticos recolhidos apontam que um centro médico académico de ponta na Índia cobra entre \$1,500 a \$2,000 por cada caso reportado, menos de 10% do custo num centro de segunda linha nos Estados Unidos<sup>104</sup>. Uma vez que os custos da IC dependem do valor da mão de obra, os baixos salários dos enfermeiros, enfermeiras e dos coordenadores dos estudos nos países em desenvolvimento confere aos mesmos uma grande vantagem competitiva em relação aos países desenvolvidos<sup>105</sup>.

A globalização dos EC poderá também encurtar os prazos para a realização dos testes clínicos. No ano 2000, o custo do desenvolvimento de um novo fármaco situava-se em média nos \$802 milhões de dólares<sup>106</sup>. O vasto número de potenciais candidatos para a investigação e os menores custos da investigação em países como a China e a Índia, apresentam enormes oportunidades para acelerar o recrutamento<sup>107,108,109</sup>. Os EC nos países em desenvolvimento

são atrativos para as empresas farmacêuticas e de dispositivos médicos porque é possível muitas das vezes contornar barreiras regulatórias para a aprovação de medicamentos nesses países, e a sua grande base populacional (principalmente nos países asiáticos) oferece garantias de um retorno financeiro interessante<sup>110</sup>. A adoção generalizada das *guidelines* da International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Good Clinical Practice (ICH-GCP) e as leis sobre proteção da propriedade intelectual mais fortes nos países desenvolvidos poderão também contribuir para a globalização da IC, com a deslocação dos ensaios para países com legislação mais flexível nesse sentido.

Uma das principais forças motrizes que tem motivado a realocação dos EC para os países em desenvolvimento prende-se com a crescente burocracia e o ambiente regulamentar expansionista em muitos dos países desenvolvidos. Os regulamentos que governam a condução da IC têm se tornado crescentemente complexos, constituindo um grande desafio para os investigadores em termos de *compliance*, documentação e formação dos intervenientes.

Nos Estados Unidos, o custo da condução dos EC tem geralmente esgotado os fundos federais para a IC. Apesar dos regulamentos serem impostos com boas intenções, as mesmas são geralmente não coordenadas, e frequentemente não têm sido sujeitas a estudos empíricos para determinar quais os elementos que melhoram a condução dos ensaios clínicos e quais os que aumentam os custos sem que hajam benefícios para os participantes e para a pesquisa<sup>111</sup>.

## 6.2. Que caminho trilhar

O declínio nos níveis de recrutamento de participantes para os EC nos países ocidentais criou duas vertentes de pensamento entre os seus académicos. Uma primeira que reconhece os benefícios da globalização dessa mesma investigação, e outra vertente que a põe em causa, questionando até a capacidade dos investigadores dos países em desenvolvimento para conduzir a IC com os mesmos padrões éticos e de qualidade verificados nos países ocidentais<sup>112,113</sup>. Hoje em dia, tais argumentos *ad hominem* têm tendencialmente diminuído, em grande parte devido a ausência de estudos que apontem nesse sentido, e a existência de outros que contrariamente às ideias pré-existentes, apontam a que na verdade, os padrões éticos da IC em regiões emergentes, como na europa de leste, serem comparáveis, e possivelmente superiores aos existentes em algumas das regiões tradicionais, como os

USA<sup>114,115</sup>. Não obstante, é possível concluir que tal criticismo é manifestamente exagerado, e é gerado pelo preconceito ainda existente em relação a esses países, mais do que propriamente por preocupações legítimas com o bem-estar dos participantes.

A diminuição dos custos e a facilidade no recrutamento de doentes são apenas dois dos fatores que levam a que os promotores de ensaios provenientes das indústrias farmacêuticas e os governos dos países desenvolvidos vejam as regiões não tradicionais neste ramo como destinos prioritários para a IC<sup>116,117</sup>. A complexidade e os custos da IC nos países desenvolvidos constituem entraves ao aumento do investimento nesse setor. Um esforço concertado para instaurar regulamentos com vista a nortear a IC, poderão reduzir as redundâncias existente no sistema, ao mesmo tempo asseguram que os requisitos éticos são seguidos, para além de poderem estimular o setor<sup>118,119</sup>.

Não obstante, a globalização dos EC levanta sérias questões éticas e regulamentares, às quais é preciso fazer face<sup>120</sup>. Várias abordagens são necessárias para fazer face aos constrangimentos levantados pela globalização da IC, sem comprometer a inovação e o acesso à terapias inovadoras por parte da população geral, e ao mesmo tempo garantir que a IC é conduzida de acordo com os padrões éticos estabelecidos. É necessário criar uma rede regulamentar internacional robusta, que assegure a integridade da pesquisa, onde quer que está ocorra.

O fenómeno da globalização é positivo para os países em desenvolvimento, uma vez que traz benefícios comerciais para os mesmos, estimula a sua economia, e fomenta o intercâmbio com investigadores experientes, que poderão ajudar a desenvolver o país<sup>120</sup>. A curto e médio prazo, poder-se-á também verificar o atenuar do tempo de desenvolvimento farmacêutico, e conseqüentemente, maior celeridade na comercialização dos medicamentos, mas também traz uma oportunidade única de acesso a medicamentos para populações que, de outra forma, não teriam acesso aos mesmos<sup>118,119</sup>.

Uma maior utilização dos painéis de revisão institucionalizados centralizados, estabelecer um padrão de duração para os contratos de investigação, e o desenvolvimento de melhores procedimentos para reduzir a quantidade de trabalho desnecessário para os investigadores e para as instituições médicas são necessárias<sup>121,122</sup>. As *guidelines* ICH-GCP são uma ferramenta valiosa no que concerne ao respeito pelos *standards* técnicos

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

internacionalmente aceites e na revisão ética dos EC<sup>123</sup>. Contudo, algumas *guidelines*, como as que indicam que os “promotores devem assegurar que os ensaios são adequadamente monitorizados”, são sujeitos a várias interpretações possíveis e são apenas eficazes na medida em forem implementados<sup>124,125,126</sup>.

A solução para esta questão não é simples, na medida em que para diferentes tipos de ensaios são necessários diferentes procedimentos de monitorização<sup>124,125,126</sup>. Estabelecer um padrão de regras rígidas poderá ser contraproducente e até mesmo atralhar a qualidade da investigação. Em vez disso, uma vasta melhoria na qualidade da IC é necessária para que os procedimentos dos ensaios correspondam aos objetivos sociais, e da investigação.

Os promotores da indústria, as organizações contratadas para a investigação e a comunidade académica poderão fazer face aos desafios da globalização da IC ao assumirem totais responsabilidades pela conduta ética e pela qualidade da monitorização dos ensaios.

Estratégias centrais para a IC deverão ser definidas nos planos de IC, serem sujeitas ao escrutínio público, e submetidas às autoridades reguladoras. Os planos poderiam incluir um esboço do *design* do estudo, a escolha e a justificação dos locais de realização dos locais dos ensaios, e os mecanismos para assegurar a qualidade dos EC, incluindo a revisão independente e a avaliação e monitorização do local.

Os promotores de investigações com carácter multinacional deverão também ser obrigados a documentar que a escolha dos locais onde vão ser realizados os estudos é determinada com base na disponibilidade do produto no mercado.

Melhorias na cooperação internacional entre académicos, investigadores, poderiam aumentar a qualidade dos ensaios multinacionais. Investigadores nos países em desenvolvimento, poderiam beneficiar de um treino rigoroso no *design* de ensaios, na sua condução e na revisão ética dos mesmos, o que poderia permitir uma melhoria na qualidade geral dos ensaios dirigidos por estes. Estes programas poderiam ser estruturados em cursos de residência ou ministrados à distância, através de instituições académicas, e financiados em conjunto pela indústria e por organizações de IC. Adicionalmente, um mecanismo internacional para localizar investigadores que sejam treinados sob tais programas, ou que

tenham sido proibidos de conduzir estudos clínicos pelas mais diversas razões, continua a ser extremamente necessário.

A transparência na condução e na divulgação dos resultados dos EC contribui para a integridade da IC. Neste sentido, provisões para a publicação de todos os EC e proteção dos direitos das publicações dos investigadores, devem ser preservados, independentemente de potenciais interesses económicos envolvidos.

A caracterização das populações e dos locais dos ensaios em publicações, e os registos devem ser melhorados. Os esforços internacionais para recolher, analisar, e melhorar os dados farmacogenómicos são necessários. Esta informação irá ser muito útil na identificação de terapias que beneficiem as populações em todas as partes do mundo e irá permitir às autoridades reguladoras uma melhor capacidade de interpretar a relevância dos resultados dos ensaios de outros países para as suas populações alvo.

Soluções a longo prazo para problemas levantados pela globalização da IC irão requerer o aumento do *input* por dos seus *stakeholders*, desde a academia, até a indústria e às agências reguladoras ao redor do mundo.

O futuro das indústrias farmacêuticas e de dispositivos médicos deverão passar por encontrar formas de contrariar estas dificuldades. Uma revisão compreensiva da legislação existente e a criação de plataformas de diálogo com representantes dos mais diversos setores, e mediada por uma organização agregadora como a World Health Organization (OMS), é necessária para alcançar o consenso internacional nestas questões.

Deveremos também assegurar as integridades éticas e científicas da IC a nível global, promover e consolidar a sua harmonização, e oferecer informações sobre os benefícios e fomentar a literacia e a participação da população geral no processo de decisão e nos ambientes nos quais os doentes vivem.

### 6.3. O mercado e as preocupações bioéticas

Podemos argumentar, que o processo de condução de um EC não deve ter em consideração somente o tempo de investigação, o custo, a eficiência, ou até focar-se somente

em retificar desigualdades existentes nos cuidados, mas sim em introduzir no mesmo, medicamentos que sejam seguros e eficazes.

Nos mercados localizados em regiões desenvolvidas, a difusão dos tratamentos e os índices de penetração são tipicamente mais rápidos do que nos em regiões em desenvolvimento<sup>127</sup>. Com uma proporção cada vez mais de estudos clínicos a serem conduzidos em regiões em desenvolvimento, levantam-se questões éticas quanto ao que acontece aos doentes que participam nos ensaios quando o estudo termina, e já não têm acesso rápido aos medicamentos administrados no ensaio. Poder-se-ia ainda argumentar e questionar a ética do recrutamento de participantes de uma sociedade para o benefício de outra, particularmente onde tais participantes nunca teriam acesso a tais tratamentos dispendiosos de outra forma<sup>128,129</sup>.

#### 6.4. Diversidade geográfica e a sobreexpressão proporcional de sub-grupos emergentes

Quando se tem em consideração que alguns EC de medicamentos destinados a serem comercializados na EU recrutam entre 50 e 80 % dos seus participantes na europa de leste, poderá ser apropriado questionar a generalização desses resultados para outras populações<sup>130</sup>. Isto depende em grande parte da localização geográfica da maior parte dos utilizadores finais, se as populações em estudo, as características e as circunstâncias diferem significativamente das da população alvo, e se o objetivo primário em relação às questões da eficácia, da efetividade ou ambos são atingidos. Resumidamente, a questão central neste ponto prende-se com a validade externa, que se refere à confiança com que se pode inferir que a relação presumida pode ser generalizada para diferentes populações, diferentes locais, e períodos de tempo<sup>131</sup>.

No que se refere aos cuidados cardiovasculares, a prática clínica varia consideravelmente entre os países ocidentais e os orientais, particularmente no que se refere às práticas de prescrição e de procedimentos de revascularização, fato este que poderá ser muito relevante, uma vez que ambos estes fatores explicam uma grande variância na quantidade de eventos cardiovasculares, e no seu grau de mortalidade<sup>132,133</sup>. Como tal, um ensaio conduzido predominantemente na europa de leste poderá influenciar acarretar a ocorrência de um viés positivo na *baseline* do risco e nos índices de eventos cardiovasculares,

e assim, fazer com que um tratamento pareça mais ou menos eficaz do que seria se o ensaio fosse realizado num país ocidental. Este fato foi recentemente comprovado num ensaio oncológico no qual um sub-grupo em análise demonstrou ter um efeito aumentado de forma significativa para o sorafenib entre os doentes com cancro nas células renais provenientes de países desenvolvidos, o que não era aparente nos doentes da europa de leste<sup>134</sup>.

### 6.5. Variações regionais na mortalidade, morbidade e nos fatores de risco socioeconómicos

Há cada vez maiores evidências que sugerem que a morbidade e os fatores socioeconómicos poderão produzir diferentes *outcomes* nos doentes, entre os países da europa ocidental e de leste, quando tratados com os mesmos medicamentos experimentais<sup>135,136</sup>. Num estudo publicado, milhares de doentes foram recrutados para explorar o impacto de um medicamento cardiovascular existente no mercado, para uma nova indicação. Constataram-se diferenças significativas na performance do medicamento, quando se compararam os países da europa ocidental e de leste<sup>136</sup>. Notavelmente, os países da europa de leste conseguiram recrutar um número de participantes próximo do ideal desejado para o estudo, enquanto que muitos países ocidentais ficaram muito aquém das expetativas. Secundariamente, entre os 33 países incluídos no estudo, apenas 12 fazem parte deste bloco chamado de leste<sup>136</sup>. Foi proposto que estes países recrutassem 60% do total da população (10,000 participantes) incluída no estudo. Este estudo veio comprovar as dificuldades existentes no recrutamento de doentes na europa ocidental.

#### 6.5.1. Variações regionais nos fatores de risco socioeconómicos

Noutro estudo, o autor explorou as potenciais variáveis de confundimento nos fatores de risco socioeconómico, entre as regiões que utilizam dados epidemiológicos da OMS a nível nacional<sup>137</sup>. As variáveis examinadas na análise incluem a percentagem do GDP gasto em saúde, os gastos totais em saúde *per capita*, os índices de mortalidade, o número de anos de vida livres de doença, prevalência de diabetes e de hábitos tabágicos, o número de enfartes por 1000 habitantes. Os investigadores utilizaram a versão 14 do SPSS para determinar as diferenças entre a europa ocidental e de leste, utilizando uma amostra independente e realizaram o teste *t* de student, *Qui* quadrado ou o teste de Fisher, onde as assumpções paramétricas não fossem atingidas. Em alguns casos onde foi considerado necessário, os investigadores realizaram transformações para corrigir as distribuições<sup>138</sup>.

Concluiu-se que, em média, os homens da europa de leste têm uma esperança média de vida 8 anos inferior à dos da europa ocidental ( $P < 0.0001$ ). Talvez ainda mais relevante tenha sido o fato do estudo ter ilustrado que as duas populações são muito heterogêneas, e que provavelmente responderiam de forma diferente a tratamentos idênticos<sup>138</sup>. A sua análise revelou também que os homens da europa de leste tinham, em média, menos 8 anos de vida livre de doença que os da população ocidental ( $P < 0.0001$ ). Houveram também diferenças significativas entre o leste e o ocidente europeus nas restantes variáveis examinadas, incluindo as despesas em saúde per capita ( $p < 0.001$ ), a prevalência de hábitos tabágicos em percentagem ( $P < 0.004$ ), e o DALYs perdido através de CHD ( $p < 0.001$ ), o número de enfartes em per milagem ( $P < 0.001$ ). A partir destes dados, podemos concluir que a idade biológica e os fatores de risco socioeconómicos associados aos países da europa de leste não são os mesmos que os da europa ocidental para a mesma faixa etária. Quando combinados com as diferenças nos tratamentos praticados e na medicação utilizada para tratamento, parece provável que os dados recolhidos no Leste poderão levar a resultados cuja aplicabilidade é questionável no ocidente<sup>138</sup>.

#### 6.5.2. Variações regionais e os seus efeitos sobre os decisores

Há possivelmente muitas outras diferenças e variáveis de confundimento entre o leste e o ocidente, que poderão ter tido impacto no ensaio em questão. Por exemplo, os doentes em pior estado submetidos a uma menor quantidade de medicação poderiam potencialmente beneficiar mais dos efeitos da medicação experimental. Isto poderia por sua vez influenciar as estimativas dos parâmetros no momento da tomada de decisão, como ter influencia direta sobre a *baseline* do risco, a redução do risco absoluto (ARR) e o número necessário para tratar (NNT). Isto para concluir que a redução do risco absoluto deste ensaio poderia ser mais elevada, e o número necessário para tratar poderia ser menor do que o esperado entre os países da europa ocidental e dos EUA<sup>137</sup>.

Ainda mais, um dos maiores fatores de atratividade para a condução de EC na europa de leste é o acesso ilimitado a uma base de participantes dispostos a participar e com pouco conhecimento em termos farmacêuticos. Enquanto por um lado isto poderia conferir grandes vantagens em termos de recrutamento, também poderá limitar o valor dos dados de segurança adquiridos, neste contexto, para utilização no ocidente. Por fim, estes dados poderão subestimar o potencial para interações adversas medicamentosas quando prescritos com

medicação adicional nos países onde existe uma vasta gama de tratamentos, e onde os doentes encontram-se “sobretreatados”, como na Europa Ocidental<sup>137</sup>. Esta questão parece ser ainda mais relevante quando se tem em consideração preocupações recentes sobre tratamentos os quais foram inicialmente considerados seguros, prescritos em larga escala e que se mais tarde foram associados a um maior risco de complicações cardiovasculares (*Vioxx e rosiglitazona*)<sup>138</sup>. Notavelmente, pelo menos um destes medicamentos foi testado em larga escala Europa de Leste em meados de 1990s<sup>139</sup>.

Assim, este *shift* dos EC da Europa Ocidental para o Leste Europeu e os consequentes dados obtidos a partir destes ensaios devem ser cuidadosamente avaliados pelas autoridades reguladoras, antes que se possam inferir ou extrapolar os seus resultados para a população geral.

### 6.5.3. Viéses de seleção

Os incidentes com novos medicamentos são raros, lamentáveis e muitas vezes evitáveis. Apesar disso, quando os mesmos ocorrem atraem grande criticismo e levantam suspeitas sobre todos os profissionais envolvidos. Esta situação é mais exacerbada ainda por exemplos como os estudos etnográficos recentemente publicados, que citavam um oficial senior da indústria a admitir publicamente que as empresas escolhem as populações para estudos de modo a produzir os resultados positivos esperados do medicamento e que atenuem sinais indicativos de possíveis danos<sup>139</sup>. Talvez o ainda mais perturbador seja o fato deste oficial da indústria admitir publicamente que este comportamento aumenta significativamente a probabilidade de que medicamentos ineficazes e não seguros possam obter aprovação por parte das autoridades reguladoras. Isto levanta sérias dúvidas sobre a adequabilidade de generalizar os resultados provenientes de doentes com pouco conhecimento farmacêutico. São ainda levantadas questões sobre a pertinências de investir num local onde a incerteza sobre se os dados recolhidos poderão ser válidos em regiões com maior rigor regulamentar, como os USA ou a EU. Claramente, a utilidade destes dados para auxiliar no processo de decisão em matéria de políticas de saúde e prescrição médica por parte das autoridades competentes dos países ocidentais é no mínimo duvidosa, e poderá ser potencialmente prejudicial, podendo até por em risco a vida das pessoas. Mas, apesar desta possibilidade, muitas empresas ignoram a validade externa, a opinião das agências de funding, dos CE, a indústria farmacêutica, dos jornais médicos e dos organismos de licenciamento.

Conjuntamente, há uma preocupação entre os médicos de que a validade externa é muitas vezes pobre, particularmente nos ensaios provenientes da indústria, uma percepção que leva a que os tratamentos sejam sub-utilizados, e potencialmente ineficazes<sup>140</sup>. No recentemente publicado *Scottish Consortium Guidelines (No 390/07)*, por exemplo, ao clopidogrel foi apenas garantida uma licença limitada pós-AIM. Isto foi devido, em grande parte, às preocupações sobre a extrapolação dos dados de um mega ensaio chinês (45,852 participantes), que foi marginalizado em relação a um estudo *pivot* de menor dimensão (3,491 participantes) conduzido nas regiões tradicionais<sup>141</sup>. Isto representa uma clara evidência de que a escolha do local do ensaio exclusivamente em regiões não tradicionais como uma tentativa de reduzir os custos poderá eventualmente, não ter lógica do ponto de vista económico. Apesar de se poder argumentar que a responsabilidade por inferir a transferibilidade dos resultados do estudo seja da responsabilidade do médico prescriptor, há evidências suficientes que suportam a ideia de que isso nem sempre ocorra na prática. Por exemplo, *Travers et al*, demonstrou que mais de 90% dos doentes que fazem medicação para doenças respiratórias obstrutivas crónicas na comunidade foram tratados com base em *guidelines* baseadas em ensaios controlados randomizados para os quais os mesmos não seriam escolhidos<sup>142</sup>.

É importante ressaltar e reconhecer que apesar do crescimento anual na ordem dos 30 %, a percentagem de ensaios conduzidos em regiões não tradicionais comparada com as regiões desenvolvidas continuam a ser modestas<sup>135</sup>. Uma estimativa sugere que até 6% do portfolio da IC mundial é atualmente conduzida em países de rendimento baixo ou médio<sup>143</sup>. Pode-se também argumentar que há poucos motivos para que tal situação se altere significativamente e, de fato, mais investigações poderiam ser levadas a cabo em países em transição económica, desde que controlo mais apertados sejam exercidos na proporção de doentes recrutados de países em desenvolvimento num único ensaio.

#### 6.5.4. Abordagem regulamentar a seguir

Há evidências que suportem as preocupações iniciais relacionadas com a qualidade ou a veracidade dos dados provenientes de investigadores recrutados nos países em desenvolvimento, apesar destes casos constituírem uma exceção. Há, contudo, evidências que sugerem que as variações regionais nas condições socioeconómicas e na disponibilidade dos cuidados de saúde podem ter um impacto mais significativo nos *outcomes* clínicos verificados

nos doentes, e na probabilidade de se detectarem potenciais interações medicamentosas que ponham em risco a vida dos participantes.

Apesar disso, o envolvimento dos investigadores nos países em desenvolvimento é não apenas desejável, mas poderá e deverá também aumentar. Isto também se aplica tendo em conta a advertência de haver um controlo mais estrito da proporção de doentes dos países em desenvolvimento recrutado por ensaio. O argumento de que a responsabilidade para determinar a generalização dos resultados dos estudos compete aos médicos é assim invalidada, tendo em conta que há evidências que sugerem que os doentes são frequentemente expostos a tratamentos avaliados em ensaios para os quais os mesmos não seriam elegíveis, a partidas sequer elegíveis. Também, as tentativas de conduzir os ensaios predominantemente dentro dos mercados emergentes poderão ter efeitos económicos de falsa poupança a longo prazo, particularmente se os decisores escolherem não dar a atenção devida aos resultados.

Investigações subsequentes devem ser levadas a cabo com vista a explorar o impacto das variáveis regionais sobre a validade externa, particularmente onde os dados de segurança derivados de regiões com pouca experiência na área são extrapolados para populações de países sobre-tratados. Foi também sugerido que os financiadores, as agências reguladoras e os decisores em termos de políticas de saúde prestam cada vez mais atenção ao possível impacto dos viéses da amostra no *design* e nos estádios de aprovação dos EC. No mínimo, os promotores dos ensaios devem-se empenhar para reportar e justificar as proporções geográficas dos participantes do estudo, particularmente quando submetem dados para as autoridades responsáveis por conceder a licença de comercialização.

Apesar de atualmente serem exigidos aos promotores que forneçam dados sobre o *background* étnico dos participantes dos ensaios, isto não tem em conta a influência das variações geográficas no fornecimento de cuidados de saúde e que os fatores socioeconómicos podem também afetar na mesma medida, se não ainda mais, os *outcomes* do ensaio, do que os fatores étnicos<sup>144</sup>. Isto poderia permitir às autoridades reguladoras, aos decisores em termos de políticas e aos médicos prescritores ter informação mais adequada para avaliar a aplicabilidade dos *outcomes* do estudo e os dados de segurança às populações locais.

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

Talvez seja tempo de a validade externa ser referida de forma mais expressa nas *guidelines* CONSORT. Isto é claramente um problema que afeta a segurança dos doentes bem como o racional económico, e não apenas a de ordem académica.

## 7. Organização geopolítica e regulamentar europeia

### 7.1. O seu impacto para a situação atual da investigação clínica no continente

A Europa foi sempre caracterizada ao longo da história por ser menos definida pelas suas características físicas do que os outros continentes. Nos seus moldes atuais, a Europa é mais precisamente definida como uma construção política e cultural, delimitada por particularidades reais ou percetivas do continente asiático, com o qual forma a massa terrestre euroasiática.

Apesar de pesquisas efetuadas terem oferecido inúmeros parâmetros qualitativos e quantitativos para definir o que é, e o que não é considerado Europa, muitos dos investigadores parecem concordar nas seguintes características culturais para definir o continente: presença de idiomas com origens Indo-Europeias, presença religiosa predominantemente cristã, instituições e governos guiados por princípios democráticos, e ênfase em alcançar elevados padrões de bem-estar socioeconómico<sup>145</sup>.

As barreiras físicas do continente são geralmente reconhecidas como o oceano atlântico a ocidente, os mares mediterrâneos, negro, e as montanhas do cáucaso ao sul, o oceano ártico a norte, e a barreira mais arbitrária dos montes urais, do rio ural e do mar cáspio a leste. Esta última barreira também divide a nação mais populosa do mundo, a República Popular da China da Federação Russa. É neste sentido compreensível muitos europeus pensem em nações pertencente à antiga União da República Socialistas Soviéticas (principalmente da Rússia, da Bielorrússia e da Ucrânia) como sendo pertencentes à europa de leste. Estas nações muitas vezes denominadas (principalmente nos USA) como sendo pertencentes à europa de leste são muitas vezes referidas nos países europeus como sendo parte da europa central. A denominação de nação do centro-Leste é muitas vezes utilizada quando se refere às nações dos balcãs (sudeste europeu). Excusado será dizer que estas barreiras continentais sub-regionais são também arbitrárias e até mais confusas que as delimitações da Europa propriamente dita<sup>146</sup>.

Para aumentar ainda mais a confusão existente à volta do conceito de Europa, constata-se que muitas pessoas com características étnicas europeias, e que se comunicam em idiomas europeus vivem fora do continente, incluindo 200 milhões de cidadãos dos USA, apesar de muitos indivíduos que não possuem características étnicas e linguísticas europeias serem imediatamente identificados e considerados europeus. Estes últimos indivíduos incluem populações húngaras, estónios, finlandeses, cujos ancestrais migraram para a Europa a partir da Ásia, há cerca de um milhar de anos, e também muitas populações asiáticas do noroeste russo e da região das margens do Volga. Muitas outras populações com origens étnicas e religiosas diversas, como as populações Judaicas, os Roma e os Sinti (pejorativamente denominados ciganos), e milhões de trabalhadores convidados provenientes de África e da Ásia tem historicamente tido dificuldades em serem aceites como parte integrante das sociedades nas quais estão inseridos<sup>146</sup>.

A região das montanhas do Cáucaso constitui uma exceção no que se refere à origem linguística da maior parte dos idiomas do continente, com a maior parte dos idiomas da mesma a não terem origem Indo-Europeia (com exceção da Arménia), apesar da maior parte dos povos dessa região serem reconhecidos como sendo europeus (como por exemplo a Geórgia). A Turquia constitui outro caso paradigmático em que parte do seu território pertence ao sudeste europeu, pertence à Organização do Tratado do Atlântico Norte (NATO) e que tem aspirações de se juntar a Comunidade Europeia, mas cujos cidadãos falam um idioma de origem asiática, professam maioritariamente a religião muçulmana, e não são geralmente considerados europeus<sup>146</sup>.

## 7.2. Herança e estrutura geopolítica europeia

Infelizmente, as fronteiras políticas internas da Europa são, e têm sido mal estabelecidas e criam incertezas quanto a quem é, e quem não é europeu. As mudanças fronteiriças dramáticas verificadas após 1989, com o fim da União Soviética, da Jugoslávia e Checoslováquia, são apenas sintomáticas de uma história interminável de conflitos e realinhamentos políticos na Europa. Apesar de muitos europeus terem a percepção dos USA serem um país relativamente jovem em relação a alguns estados como a Grécia, a Polónia ou a Hungria, poucos têm a noção que os USA têm existido de forma contínua como um estado independente por um período de tempo superior a maior parte das nações europeias<sup>146</sup>.

A emergência e a reemergência de países na Europa têm ocorrido com alguma regularidade ao longo da história. Nove estados-nação europeus desenvolveram-se pela primeira vez ou reemergiram como estados independentes entre 1860 e 1870, sete durante o período compreendido entre o início e o final da Primeira Guerra Mundial, e onze restantes no seguimento da queda da União Soviética (não incluindo a unificação da Alemanha, a Rússia, a Geórgia, a Arménia e a Sérvia/Montenegro). Algumas entidades políticas, como a Austro-Húngria e a Checo-eslováquia cessaram a sua existência, derivada da grande instabilidade política<sup>146</sup>. Muita desta instabilidade política nos estados com consequências no delimitar das fronteiras do continente derivava dos jogos políticos complexos e do conjugar de quatro forças/processos que afetavam o continente desde o Congresso de Viena de 1815 até muito recentemente, no final de 1980s, forças essas que são: o imperialismo, o nacionalismo, o totalitarismo e o desenvolvimento económico<sup>146</sup>. Um período de relativa paz seguiu-se ao Congresso de Viena, após um período de Guerras Napoleónicas que dizimaram o continente.

Durante grande parte do século XIX, grandes impérios internacionais controlavam vastos territórios na Europa e ao redor do mundo. O nacionalismo tornou-se numa força pujante por toda a Europa, parcialmente em resposta ao poder repressivo e à supressão das culturas nacionais. A crença associada de que as nações deveriam ter direito à auto-determinação sob a forma de estados-nação independentes espalhou-se pelo continente<sup>146</sup>. O nacionalismo teve uma grande influência na europa central e de leste, onde os impérios Russos, Austro-Hungáro, Otomano e mais tarde o império Germânico incluíam nas suas hostes uma grande diversidade de nacionalidades e etnias, a maior parte das quais estavam escassamente representadas do ponto de vista político nos órgãos governamentais e sentiam poucos efeitos positivos provenientes da Revolução Industrial<sup>146</sup>.

Na sequência deste período, ocorreram numerosas revoltas contra os regimes autoritários instituídos, muitas das vezes com uma grande base nacionalista. A meio do século XIX, os húngaros conseguiram obter concessões da coroa Austríaca, resultando na formação de uma monarquia dupla, o império Austro-Húngaro, mas hironicamente o governo húngaro discriminava mais as suas minorias étnicas do que o Áustriaco. Isto levou com que houvesse tensões constantes entre os Húngaross, Eslovácos, Croatas e Romanos até aos dias de hoje. Os problemas eram ainda mais evidentes no já enfraquecido império Otomano do qual vários países ganharam a sua independência nos finais do século XIX. Os padrões geográficos complexos das etnias presentes no sudeste europeu, resultaram em grande parte de políticas

económicas e de decisões políticas dos império Otomano e Austro-Húngaro, exacerbadas por distribuições geográficas complexas dos seus grupos étnicos. Esta complexidade viria a demonstrar ter consequências fatais principalmente na porção central da antiga Jugoslávia, mais especificamente na Bósnia-Herzegovina, onde um misto de nacionalismo, inveja económica, precedentes históricos e alguma mitologia, viria a tornar impossível a convivência pacífica entre as etnias que viviam nesses territórios. O Holocausto, as atrocidades Jugoslavas durante a 2º Guerra Mundial, e as cometidas durante a guerra civil que assolou o país, entre outras atrocidades que afetaram o continente demonstraram ser necessário criar uma nova ordem política capaz de unificar o continente sobre os mesmos princípios<sup>146</sup>.

A instabilidade política na Europa tem sido mais notável nos países da outrora conhecida Europa de Leste, região dominada pela impermanência dos estados e pelo caos na definição das suas fronteiras, com os seus padrões étnicos complexos, governos instáveis, escassez de recursos, economias pouco diversificadas, pouca evolução tecnológica e mão-de-obra pouco especializada, para além da fragilidade política existente, são algumas das razões que ajudam a explicar o relativo atraso no desenvolvimento desses estados em relação aos seus vizinhos do ocidente.

Desprovidos dos frutos do desenvolvimento económico verificado após a Revolução Industrial, estes estados tiveram um papel central do despoletar da Guerra dos Balcãs e precipitaram a 1ª Guerra Mundial. Devastada pela Depressão, a Europa de Leste tornou-se cúmplice do totalitarismo e do Imperialismo associado com as décadas de 1930 e 1940<sup>147,148,149</sup>.

### 7.3. A Segunda Guerra Mundial – definição do panorama ético na investigação

Para muitos, a Segunda Guerra Mundial constitui o principal marco na história moderna, redefinindo completamente a forma como se efetua a IC. Isto deve-se em grande parte às decisões tomadas em relação à investigação científica e clínica no seguimento do julgamento de Nuremberga. A investigação realizada nos prisioneiros nos campos de concentração nazi, produziu resultados importantes, mas os mesmos eram baseados em danos e morte causada aos participantes das mesmas. Outros eventos chave durante a Segunda Guerra Mundial ajudaram a aumentar as consciências sobre as consequências da participação

na investigação. O projeto Manhattan, um projeto de investigação em larga escala, visava construir bombas atômicas, com as consequências destrutivas verificadas em Hiroshima e Nagasaki<sup>150</sup>. Convém ressaltar que na área médica, houve grande relutância entre os investigadores para reconhecerem os erros cometidos e havia pouca predisposição para a autocrítica, enquanto que nas ciências naturais os próprios investigadores alertaram o mundo para o potencial destrutivo resultantes das armas nucleares<sup>150</sup>.

Apesar disso, 23 médicos acabaram por ser julgados em Nuremberga pela sua intervenção em investigações médicas em presos nos campos de concentração nazi. Como resposta direta às experiências terminais realizadas, o veredito definiu o Código de Nuremberga, com vista a impedir que tais abusos voltassem a ocorrer, como já tinha referido em capítulos anteriores<sup>150</sup>.

A Europa tentou desde essa altura assumir um papel de liderança ética mundial na condução dos EC. Na sequência do julgamento de Nuremberga, a Associação Médica Mundial (WMA) começou a preparar *guidelines* para nortearem a investigação biomédica em humanos, a Declaração de Genebra (1947) e a Declaração de Helsínquia (1964). Apesar deste esforço para regular esta área, as medidas instituídas não foram suficientes para prevenir abusos em IC realizadas no período pós-guerra. Como resultado, a Associação Médica Mundial recomendou em 1975 o estabelecimento de comités independentes para a ética na investigação, para avaliar todas as investigações médicas envolvendo sujeitos humanos. Esta medida teve grandes efeitos na redução dos abusos de participantes em investigações médicas, e também ajudou a promover as boas práticas científicas. Isto estabeleceu novos padrões na forma de um código de ética na investigação<sup>150</sup>.

Nos finais da década de 1940, assistiu-se ao surgir de um novo realinhamento político, com a guerra fria, que dividiu a Europa geopoliticamente entre as nações que assinaram o Pacto de Varsóvia a Leste do continente, dominada pela União Soviética, e os da Aliança do Tratado do Atlântico Norte liderado pelos Estados Unidos.

Este conflito incluía um terceiro grupo de países com uma postura de não alinhamento, ao lado da cortina de ferro. No corredor norte-sul através da Europa Central, a Finlândia, a Suécia, a Áustria, a Jugoslávia e a Albânia, formaram um grupo de estados não alinhados, que preferiram esperar pelo desfecho do confronto entre as superpotências. A fronteira interna

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

alemã era um dos únicos lugares na Europa onde as forças emergentes do Pacto de Varsóvia e da NATO alinharam em lados opostos. A fronteira era muito mais importante e hostil porque define um caminho histórico de invasão no planalto norte europeu, e porque dividiu artificialmente o povo europeu, relativamente poucos dos quais se identificavam com o regime autoritário da Alemanha de Leste. O êxodo de milhões de pessoas para o ocidente alemão precipitou a construção do muro de Berlim e a fortificação da fronteira do Leste Europeu em 1961, que persistiu até ao final da guerra fria<sup>145</sup>.

Neste período de tempo, mais especificamente em 1951 começaram-se a dar os primeiros passos com vista à criação da União Europeia (EU), com a criação da European Coal and Steel Community como forma de criar um Mercado Único de bens e serviços na comunidade. Inicialmente constituída pela Bélgica, França, Alemanha Ocidental, Itália, Luxemburgo, e os Países Baixos, esta organização visava criar pontes no entendimento político entre as nações europeias, e tentar assim evitar que novos conflitos pudessem surgir no continente<sup>151</sup>.

Em 1957, a European Coal and Steel Community expandiu o seu mercado único de modo a abranger não só o carvão e o aço, mas também incluir todos os setores económicos através do Tratado de Roma<sup>152</sup>. Atualmente conhecido como Tratado Constitutivo da Comunidade Europeia, este tratado assinado a 25 de março de 1957, pela Alemanha Ocidental, pela França, pela Itália, pela Bélgica, pelos Países Baixos e pelo Luxemburgo, visava fortalecer económica e politicamente uma Europa que tinha sido devastada pela guerra, numa tentativa de reequilibrar a sua influência em relação às superpotências USA e URSS.

Este tratado estabeleceu<sup>152</sup>:

- A União aduaneira: a Comunidade Económica Europeia (CEE) foi conhecida popularmente como o "Mercado comum". Definiu-se um período transitório de 12 anos, no que deveriam-se adotar medidas para fazer desaparecer totalmente as barreiras alfandegárias entre os EM.
- Política Agrícola Comum (PAC): esta medida estabeleceu a livre circulação dos produtos agrícolas dentro da CEE, assim como a adoção de políticas protecionistas, que permitiram aos agricultores europeus evitar a concorrência de produtos procedentes de outros países não pertencente a CEE. Isto se conseguiu mediante a

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

subvenção dos preços agrícolas. Desde então a PAC tem concentrado boa parte do Pressuposto comunitário.

Este tratado estabeleceu ainda a proibição de monopólios, a concessão de alguns privilégios comerciais às regiões ultraperiféricas da União Europeia, assim como algumas políticas comuns em transportes<sup>152</sup>.

Perante o êxito impulsionado pela maior fluidez dos intercâmbios comerciais, a 1 de julho de 1968 suprimiram-se todos os entraves internos entre os EM, ao mesmo tempo que se adoptou uma política aduaneira comum para todos os produtos procedentes de países não pertencentes à CEE. A união política foi pouco a pouco consolidada, com um processo de integração que afetasse de forma paulatina os diversos setores da economia, criando instituições supranacionais nas quais os EM cederiam parte de sua soberania em algumas matérias<sup>151</sup>. Este mercado comum afetava somente a livre circulação de bens. A livre circulação de pessoas, capitais e serviços apenas foi efetivada após o Ato Único Europeu (AUE) de 1986, que por sua vez impulsionou que em 1992 se estabelecesse efetivamente o mercado unificado<sup>153</sup>. Este tratado viria a afetar todos os setores, e os da IC e o do medicamento não seriam exceção. Pela primeira vez, estavam criadas condições para o estabelecimento de políticas comuns de IC, na área do medicamento, e para que houvesse a livre circulação dos referidos bens. Isto demonstrava ser prioritário, uma vez que os acidentes com medicamentos continuavam a acontecer, e o escândalo da Talidomida veio precipitar mudanças há muito necessárias<sup>154</sup>. Apesar de existirem fortes evidências de que algo se passava com o medicamento, e de não existir na altura um procedimento formal de aprovação de medicamentos na Europa, a Talidomida foi amplamente prescrita a mulheres grávidas com base em perfis de segurança derivados de EC realizados em animais. Nos finais de 1961, a Talidomida foi retirada do mercado derivada a sua associação com efeitos teratogénicos severos. Infelizmente, seria tarde demais para milhares de crianças que já tinham nascido gravemente deformadas como consequência da sua exposição ao medicamento<sup>154</sup>.

Este desastre levou à que a primeira diretiva europeia, conhecida como diretiva 65/65/EEC fosse aprovada pelo Conselho da Comunidade Económica Europeia, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas, para pôr termo aos entraves às trocas das especialidades farmacêuticas na Comunidade e têm, devido a este fato, uma incidência direta sobre o estabelecimento e o funcionamento do mercado comum. A diretiva referia que nenhum

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

produto medicinal poderia ser comercializado num EM sem autorização da autoridade reguladora competente no estado membro. As empresas farmacêuticas tinham de requisitar uma AIM a cada estado membro antes de introduzirem o medicamento no mercado do estado<sup>50</sup>.

Mais tarde, em 1973, o Reino Unido, a República da Irlanda e a Dinamarca aderiram à EU, aumentando consideravelmente a sua área de influência. Já com esses países integrados na comunidade, foi aprovada a segunda diretiva europeia (75/319/EEC) em 1975, que procurava então aliviar a multiplicidade envolvida na atribuição de aprovações na EU, ao introduzir o procedimento de reconhecimento mútuo, de modo a que uma AIM atribuída num EM fosse reconhecida noutros EM, sem haver necessidade de repetir o processo de aprovação<sup>155</sup>.

A diretiva acima referida também estabelecia o CPMP, enquanto organismo responsável por elaborar opiniões sobre questões levantadas relativamente aos medicamentos para uso humano. Após uma empresa obter uma AIM para um determinado produto num dos estados membros da EU, teria de submeter o processo às autoridades responsáveis pelo licenciamento nos outros EM. As autoridades competentes pronunciar-se-iam num prazo de 120 dias sobre a atribuição ou não da licença, para além de poderem levantar questões que considerassem pertinentes sobre o medicamento em causa<sup>155</sup>. Quaisquer objeções ou questões levantadas seriam destinadas a CPMP para a sua resolução. Contudo, este processo resultou em apenas 1 em 300 medicamento sendo aprovados sem objeções, sendo necessário procurar alternativas a esse processo.

Mais tarde, a Grécia em 1981, Portugal e Espanha em 1986, aderiram à comunidade. No ano seguinte à adesão destes dois últimos membros, o Procedimento de Consertação foi estabelecido, possibilitando a obtenção de uma única AIM para todo o mercado da EU, sendo que abrangia os novos medicamentos biotecnológicos como sendo produtos derivados do DNA recombinante, ou anticorpos monoclonais. Este esquema atribuía a CPMP a responsabilidade de controlar os produtos antes da revisão regulatória nacional, e foi a precursora do procedimento centralizado existente atualmente<sup>156</sup>. Em 1987, é assinado o Ato Único Europeu, um Tratado que prevê um vasto programa para seis anos destinado a eliminar os entraves existentes ao livre fluxo de comércio na UE, criando assim o «Mercado Único»<sup>153</sup>.

Com a queda do Muro de Berlim, a 9 de novembro de 1989, dá-se uma grande revolução política: a fronteira entre a Alemanha de Leste e a Alemanha Ocidental é aberta

pela primeira vez em 28 anos o que leva à reunificação das duas Alemanhas. O Muro de Berlim representou durante muito tempo a expressão da presença do comunismo no mundo, e por isso a sua queda o fim deste modelo político. A queda do muro naquele ano simbolizou a queda também da grande potência comunista, a União Soviética, precipitada por uma grave crise económica e pela perda da sua capacidade de auto-sustentação. Durante toda a década de 1980 a potência comunista enfrentou graves problemas dos mais variados tipos, fazendo ruir a estrutura que sustentou durante várias décadas, vindo finalmente a ruir em 1991. A transição do modelo comunista para um modelo de uma economia de mercado, e a estabilidade política e económica dos países que já pertenciam à comunidade europeia, veio fazer com que os estados que pertenciam ao bloco soviético realizassem reformas internas profundas, com vista a serem aceites nesta comunidade de estados<sup>157</sup>.

Com o desmoronar do comunismo na Europa Central e Oriental, assiste-se a um estreitamento das relações entre os europeus. Em 1993, é concluído o Mercado Único com o estabelecimento das «quatro liberdades» que a caracterizam: livre circulação de mercadorias, de serviços, de pessoas e de capitais.

A década de noventa do século passado é também marcada por dois Tratados: o Tratado da União Europeia ou Tratado de Maastricht, de 1993, e o Tratado de Amesterdão, de 1999. A opinião pública mostra-se preocupada com a proteção do ambiente e com a forma como os europeus poderão cooperar em matéria de defesa e segurança<sup>158</sup>.

Em 1995, foi criada a Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA), e consequentemente, foi desenvolvido um sistema europeu de avaliação e supervisão dos medicamentos sustentado por três pilares (Avaliação, Inspeção e Farmacovigilância), com o objetivo de harmonizar o trabalho efetuado pelas diversas agências nacionais dos EM. Esperava-se que com essa agência fosse possível reduzir os custos que as empresas farmacêuticas tinham de suportar anualmente proveniente dos múltiplos processos para obtenção de AIMS que tinham de enviar aos diferentes EM, mas também para eliminar tendências protecionistas dos estados que, a conferir AIMS a medicamentos que pudessem concorrer com os nacionais<sup>159,160,161</sup>. Essa instituição ficou encarregue de implementar o sistema de autorização centralizada e descentralizada. O procedimento centralizado eliminou a necessidade de haverem revisões nacionais em cada EM. O procedimento descentralizado era outra via possível obter uma AIM para medicamentos cuja categoria não é abrangida pela obrigatoriedade de efetuar um pedido centralizado. Este procedimento visa obter uma AIM

em vários estados- membros, quando nenhuma AIM tenha sido atribuída no Espaço Comunitário<sup>159,160,161</sup>.

Nesse ano, a União Europeia acolhe três novos EM: a Áustria, a Finlândia e a Suécia. Uma pequena localidade luxemburguesa dá o seu nome ao acordo de «Schengen», criando o espaço que, gradualmente, permitirá às pessoas viajar sem o controlo fronteiriço de passaportes<sup>162</sup>. Este acordo é também positivo para os jovens residentes da EU, permitindo que milhões estudem e trabalhem noutros países. Com o expandir da EU, a mesma consolida o seu papel de liderança mundial na condução de EC, conseguindo até aí ser competitiva em relação aos Estados Unidos<sup>162</sup>.

Em 2001, o Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) foi estabelecido para avaliar as candidaturas a obtenção de AIMS de medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras<sup>163</sup>. Nesse mesmo ano a Diretiva 2001/20/EC do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de abril de 2001, um componente essencial da política europeia sobre a IC foi aprovado. Publicada na sua forma integral no *Official Journal of the European Communities* a 1 de maio de 2001, esta diretiva estabelecia no seu seu âmbito as disposições específicas relativas à realização dos EC efetuados em seres humanos, e visava assegurar que eram respeitados os direitos fundamentais do Homem na condução dos mesmos. A referida diretiva dava ainda ênfase às GCPs enquanto requisito de qualidade, e salientava a sua importância em termos éticos e científicos<sup>56</sup>. Para além de estabelecer o respeito pelas GCP na planificação, na execução, no registo e na notificação dos EC que envolvam a participação de seres humanos, enquanto garantia de proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos mesmos, a referida diretiva introduz pela primeira vez na legislação europeia os requisitos a cumprir quanto às GMPs das matérias-primas utilizadas nos EC, conhecidos como IMPs<sup>56</sup>.

Esta diretiva assumia uma grande importância do ponto de vista estratégico para todo o setor no continente europeu, uma vez que procurava harmonizar os procedimentos e os requisitos para a autorização dos referidos ensaios pelas autoridades reguladoras competentes e pelos CE dos estados membros, e assim criar procedimentos padronizados. A Europa tem expressado de forma consistente o seu objetivo de aumentar a sua competitividade nos EC de modo a poder rivalizar com os Estados Unidos, e esta diretiva constituía uma tentativa alcançar este objetivo<sup>56</sup>.

Apesar dos efeitos positivos que esta diretiva teve no que respeita ao aumento da cooperação e da partilha de responsabilidades entre os CE e as autoridades reguladoras

competentes, de ter retirado alguma pressão sobre os investigadores, de ter aumentado os mecanismos de proteção dos participantes, para além de ter flexibilizado o setor ao estipular ser necessário apenas um promotor para a condução do ensaio, os resultados da aplicação da mesma não foram os esperados<sup>164</sup>. Prevía-se que o seu processo de implementação, dar-se-ia após a sua publicação efetiva a 1 de maio de 2001, e os EM teriam um prazo máximo de dois anos para transpor a diretiva para a legislação nacional, e adicionalmente um ano para implementar os requisitos regulamentares exigidos pela mesma. Assim, a sua implementação efetiva na maior parte dos EM apenas ocorreu em 2004, com alguns peritos a argumentarem que a mesma continua até aos dias de hoje, em alguns dos mesmos<sup>165</sup>. Tornou-se também evidente o elevado grau de divergência existente na sua transposição para as respetivas legislações nacionais, os obstáculos legais criados, o aumento da burocracia que a mesma trazia, e o aumento dos custos para o setor. À medida que a sua transposição progredia, tornou-se claro que o efeito cumulativo das variações na sua interpretação e a sobreposição dos novos requisitos com a legislação vigente nos EM, conduziu a um cenário de maior divergência do que era esperado. Ora os impactos sobre o sector não se fizeram esperar, sendo que a maior parte das autoridades reguladoras tiveram de adaptar a sua estrutura, os seus procedimentos e o seu *modus operandi* à nova realidade. Isto implicou a necessidade de serem canalizados maiores recursos para as autoridades reguladoras, e teve custos adicionais significativos para os promotores dos ensaios, através da cobrança de uma taxa sobre os ensaios, por exemplo<sup>165</sup>.

Outro acontecimento político veio a prejudicar a sua implementação efetiva no espaço comunitário. Com o sanar das divisões políticas entre a Europa Ocidental e a Europa de Leste, dez novos países, provenientes maioritariamente da europa central e de leste, aderem à União Europeia em 2004. Uma vez que a Diretiva previa a implementação dos seus requisitos até 1 de maio de 2004 e devido à complexidade do processo de transposição legal, muito dos estados-membros não conseguiram cumprir com o prazo estipulado. Estados como a França e a Holanda implementaram a Diretiva com dois anos de atraso<sup>166,167</sup>.

A Comissão Europeia, responsável em matéria de políticas em IC, tentou, em cooperação com a EMA, avaliar a situação ao organizar conferências com os mais diversos *stakeholders* do setor para auscultar a sua opinião sobre o impacto da diretiva<sup>168,169</sup>. Após essa conferência e de duas avaliações subsequentes, a Comissão Europeia finalmente decidiu

realizar uma consulta pública sobre o funcionamento da diretiva, e como consequência da mesma decidiu dar início ao processo de revisão da legislação europeia sobre a IC<sup>170</sup>.

Apesar de existirem diversas iniciativas para analisar a situação da IC na EU e definir prioridades para uma ação futura que não se limitassem a análises isoladas da situação num EM específico, uma pequena quantidade de dados sobre a situação continuaram a estar disponíveis para quantificar o verdadeiro impacto da Diretiva Europeia dos Ensaio Clínicos<sup>168</sup>. O projeto ICREL por exemplo, forneceu uma análise detalhada da situação dos EC na EU, com o seu foco central nas mudanças observados no período entre 2003 e 2007. Este projeto chegou a conclusões interessantes, sendo uma das quais que o principal problema adveniente da referida diretiva ter sido o fato da legislação ter sido passada sob a forma de uma diretiva. Isto permitia que os seus princípios fossem implementados nas legislações nacionais, mas não o texto na sua forma integral. Cada país tinha uma legislação específica para os EC antes da diretiva europeia entrar em vigor, e tentaram adaptar os princípios ao sistema já existente. Desta forma, as diferenças existentes entre os países tornaram-se ainda maiores, em vez que terem diminuído, como era esperado<sup>168</sup>.

Este estudo concluiu ainda que:

- O número de full-time equivalents (FTEs), ou seja, o número de hora pagas aos funcionários dos diversos *stakeholders* aumentou entre os 30% e 100%;
- Para os ensaios multinacionais, o tempo médio entre a finalização do protocolo e os primeiros ensaios em participantes aumentou de 115 para 152 dias, ou seja, um aumento de 30%;
- O número de locais e países que participavam nos ensaios multinacionais aumentou, mas o número de participantes manteve-se inalterado;
- As *timelines* médias para a revisão das requisições para a realização de ensaios pelas autoridades competentes diminuiu de 60 para 49 dias;
- Houve um decréscimo de 25% no número de submissões de requisições para realizar ensaios por parte dos promotores com fins não-comerciais, apesar de excepcionalmente alguns países terem tido um aumento significativo das mesmas;

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

- O orçamento anual dos comités de ética aumentou 50% devido ao aumento significativo no número de emendas e no número de eventos adversos inesperados com consequências sérias (SUSARs).

Outra das queixas constatadas, era a de que a diretiva tinha dois pesos e duas medidas para no que concerne aos ensaios comerciais ou promovidos pela indústria, e os não-comerciais (promovidos com fins académicos). Os requisitos a cumprir para ambos os ensaios eram os mesmos, o que resultou num menor número de ensaios não comerciais a serem conduzidos. Isto devia-se em grande parte às barreiras administrativas associadas com o preenchimento dos requisitos que a diretiva impunha, e a escassez de recursos financeiros. Uma vez que a maior parte destes estudos tende a avaliar a otimização de tratamentos com medicamentos aprovados, os mesmos eram considerados Investigational Medicinal Products (IMP) sob a alçada da diretiva, e por isso, tinham de cumprir com os mesmos requisitos dos medicamentos não aprovados, o que na maior parte dos casos demonstra ser desnecessário<sup>168</sup>.

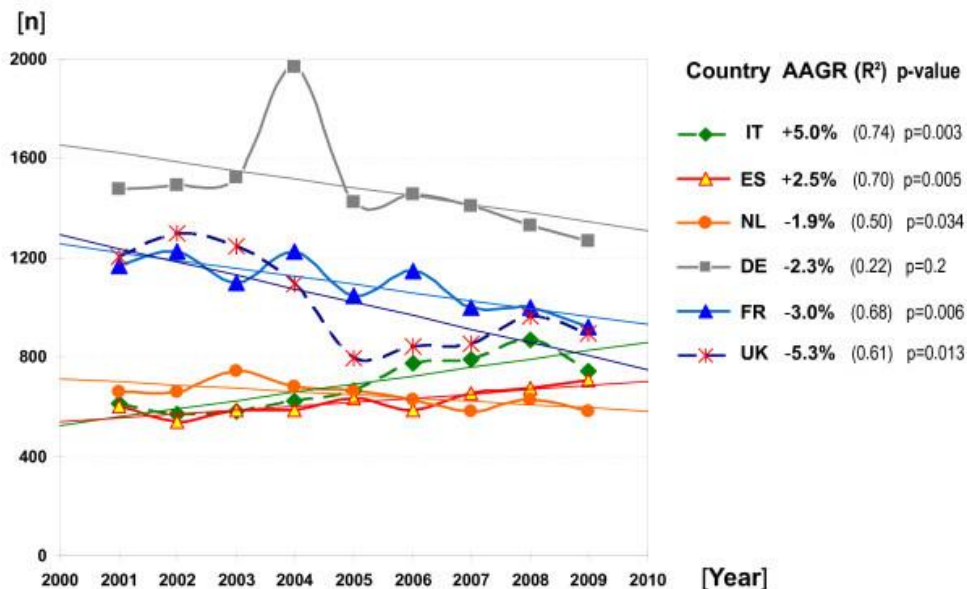
As discrepâncias na definição do âmbito da diretiva eram também assinaláveis. Por exemplo, para a Alemanha, um EC referia-se apenas aos ensaios referentes aos medicamentos. No sentido diametralmente oposto, a França definia que um EC abrangia todo o tipo de IC, incluindo ensaios que envolvessem cirurgias, radioterapia, entre outros. O âmbito desta diretiva também não é consistente de país para país no que se refere aos ensaios observacionais e não-observacionais, e, alguns países como a Alemanha, estes ensaios não são abrangidos pelo âmbito da diretiva, enquanto que em França já o são<sup>171</sup>.

Outro dos problemas enfrentados pela Comissão Europeia na discussão da diretiva era o de encontrar um consenso entre os diferentes *stakeholders*, como por exemplo os promotores comerciais, os comités de ética e as autoridades competentes quanto às suas necessidades próprias de cada um, e os interesses gerais, o que tornou a tarefa da Comissão muita mais complicada. Infelizmente, os promotores não-comerciais só se viriam a expressar após a diretiva ter entrado em vigor, o que viria a ter consequências nefastas para os mesmos, e para esta vertente da IC<sup>171</sup>.

Para demonstrar as consequências catastróficas que esta diretiva teve para o setor na EU realizaram-se alguns estudos para além do amplamente divulgado pela ICREL. Um exemplo disso, foi um estudo que avaliou a diminuição do número de novas requisições para realização de EC durante um período de nove anos, nos países pertencentes a EU que

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

autorizam em média a condução de mais de 500 novos EC por ano na (a Alemanha, a Espanha, a França, a Holanda, a Itália e o Reino Unido)<sup>172</sup>.



**Figura 12** - Número anual de autorizações para a condução de ensaios clínicos e taxas de crescimento médio anual para o período entre 2001 e 2009.

Fonte: Hartmann M. Impact assessment of the European Clinical Trials Directive: a longitudinal, prospective, observational study analyzing patterns and trends in clinical drug trial applications submitted since 2001 to regulatory agencies in six EU countries. *Trials* 2012; 13:53 doi:10.1186/1745-6215-13-53 [PMC free article] [PubMed]

A Espanha e a Itália foram casos paradigmáticos, uma vez que ao contrário da maioria dos países em análise, verificaram um crescimento contínuo no número de pedidos de autorização para a condução de EC. No caso alemão, o atraso na implementação da Diretiva 2001/20/EC em agosto de 2004 representou um *switch* significativo da notificação do ensaio para um sistema de autorização de ensaios. Verificaram-se ainda aumentos acentuados no número de notificações no modelo antigo durante a primavera e nos inícios do verão de 2004. O pico no número de pedidos, foram provenientes do aumento do número de pedidos de autorização realizados nessa altura porque os promotores previram que a nova legislação traria um aumento da carga de trabalho e dos custos associados, derivados da mesma. Os resultados para a Alemanha poderão estar também enviesados pelo fato dos EC exploratórios não-intervencionais ou com intervenção mínima realizados antes de agosto de 2004 terem sido isentos de notificação, com estimativas a indicarem que estes estudos poderão ter contribuído para um aumento entre os 10% e os 20% no número total de pedidos de

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

autorização no período entre 2001 e 2004. No caso de Reino Unido, os ensaios com voluntários saudáveis, a maior parte dos quais ensaios de fase I, foram isentos de notificação antes de maio de 2004<sup>173</sup>.

Neste estudo comprovou-se que a Itália verificou um aumento significativo nos ensaios não-comerciais, e conseqüentemente, no número total de ensaios, enquanto que noutros países os ensaios não-comerciais contribuíram menos para o aumento total dos ensaios em relação aos ensaios comerciais (como foi o caso da Espanha). Estes resultados distintos provêm de medidas legislativas internas desses países, que não foram colmatadas pela diretiva. No caso da Itália, o aumento do financiamento para a investigação de caráter não comercial<sup>172</sup>.

Estes resultados comprovavam que a atratividade relativa da Espanha e da Itália para a condução de EC aumentou. Os promotores de ensaios comerciais têm em conta fatores como os tempos de aprovação dos ensaios, melhorias na adesão às GCP etc... o que poderá explicar a inclinação dos mesmos para a Espanha que tem verificado melhorias significativas nestes aspetos. O estudo demonstra também que os promotores dos ensaios não-comerciais são mais afetados pelas mudanças nas políticas regulatórias. O declínio do Reino Unido bem como a ascensão da Itália foram ambos determinados por comportamentos opostos da atividade dos promotores não-comerciais. Para os promotores não-comerciais, os custos e a carga de trabalho relacionados com a organização e condução dos ensaios foram destacados como sendo determinantes para a sua capacidade de conduzir os mesmos. O declínio de Reino Unido explica-se ainda pela perda da simplicidade regulatória imposta pela nova legislação, especialmente na condução de ensaios clínicos de fase I em indivíduos saudáveis<sup>172</sup>.

Convém reter deste estudo que nem todos os países foram afetados negativamente pela Diretiva 2001/20/EC, e que a mesma, por si só, não pode ser responsabilizada pelos problemas que o setor enfrentava em território europeu. Para resolver estas situações, qualquer legislação europeia proposta teria de ter efeitos sinérgicos com as legislações nacionais dos seus EM, constitui um desafio de enorme complexidade<sup>174,175</sup>.

Ainda em 2004, a República Checa, a Estónia, a Hungria, a Letónia, a Lituânia, Malta, Polónia, Chipre, a República da Eslováquia e a Eslovénia aderiram a União Europeia.

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

No ano seguinte, a Diretiva 2005/28/EC da Comissão de 8 de abril de 2005, foi aprovada com o intuito de suplementar a Diretiva 2001/20/EC, acrescentando detalhe, para além de clarificar aspetos específicos do âmbito da mesma. A referida diretiva estabelece os princípios e as diretrizes pormenorizadas de boas práticas clínicas (GCP) no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano conforme o estabelecido no nº3 do artigo 1º da Diretiva 2001/20/EC, bem como os requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico ou de importação desses produtos, como previsto no nº1 do artigo 13º da Diretiva 2001/20/EC<sup>65</sup>. A referida diretiva instruí os intervenientes que devem ter em conta a guideline ICH sobre as GCP, prevê a adoção de princípios de boas práticas clínicas e de diretrizes pormenorizadas referentes aos mesmos, estabelece requisitos mínimos a cumprir para que a autorização de fabrico e importação de medicamentos experimentais (previstos na Diretiva 2003/94/CE da Comissão, de 8 de Outubro de 2003) seja concedida, e estabelece diretrizes pormenorizadas relativas à documentação sobre os ensaios clínicos destinados a verificar a sua conformidade com a Diretiva 2001/20/EC<sup>65</sup>.

Ela estabelece ainda princípios e as diretrizes a serem seguidos quanto às boas práticas clínicas, visando garantir a proteção dos direitos e da dignidade do ser humano na condução de ensaios clínicos com medicamentos experimentais, conforme o definido na alínea d) do artigo 2º da Diretiva 2001/20/EC, e evitar que fossem realizados ensaios clínicos desnecessários nos mesmos, para além de definir a obrigatoriedade da documentação dos ensaios para utilização numa fase posterior. As diretrizes deveriam ser ainda suficientemente robustas para assegurar que todos os peritos e indivíduos envolvidos na conceção, no início, na realização e no registo dos ensaios clínicos aplicam as mesmas normas de GCP. A mesma deixava as disposições relativas ao funcionamento dos comités de ética ao critério de cada EM, cabendo aos mesmos a responsabilidade de seguir as diretrizes comuns com o intuito de assegurar a proteção do participante no ensaio e ao mesmo tempo, garantir a aplicação de procedimentos harmonizados a serem seguidos pelos comités de ética de cada EM<sup>65</sup>.

Apesar de reconhecer a importância que os EC de natureza não comercial podem ter para doentes em causa, e de estabelecer que sempre que os ensaios sejam efetuados com medicamentos autorizados, e em doentes com características iguais às dos abrangidos pela indicação autorizada, deverem ser tidos em consideração, designadamente, os requisitos já cumpridos por estes medicamentos autorizados no que diz respeito ao fabrico ou à importação. A diretiva estabelece que os EM deveriam criar mecanismos específicos a aplicar

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

a estes ensaios noutras circunstâncias que não quando efetuados com medicamentos autorizados, e em doentes com características as mesmas características, para cumprir os princípios impostos pela presente diretiva, nomeadamente quanto aos requisitos para a autorização de fabrico ou de importação e à documentação a ser apresentada e arquivada para o processo permanente do ensaio<sup>65</sup>.

Para se ter uma ideia da situação, estima-se que o número de ensaios europeus submetidos para a obtenção de subvenções ou para revisão ética tenha diminuído entre 30% e 50%, e que a proporção de ensaios não-comerciais tenha reduzido de 40% para 14%. Ao mesmo tempo que isto acontece, o processo de harmonização das leis entre os EM, um dos objetivos essenciais da legislação parecia não estar a ocorrer<sup>176</sup>.

O conteúdo da diretiva parece ser recomendativo, em vez de prescritivo, o que dava aos estados a ideia de que podiam seguir ou não as suas recomendações. É ainda de salientar que a “Diretiva GCP” afirma que a investigação clínica não-comercial levada a cabo por entidades públicas podia “tornar desnecessária a aplicação de certos detalhes das GCP, ou garantir as mesmas por outros meios” com os estados-membros a “garantirem o cumprimento de modalidades específicas”. Contudo, o draft da mesma discute essencialmente a documentação do ensaio e o labelling do tratamento<sup>177</sup>.

No caso específico do Reino Unido, foi necessário emendar a legislação nacional (*UK Medicines Act*), para que cumprisse com a “Diretiva GCP”. A sua primeira emenda (agosto de 2006) focou-se em questões técnicas como o pagamento de taxas à MHRA, e a gestão da documentação, mas não fazia referência que se devia “ter em conta” a guideline ICH GCP<sup>178</sup>. Foi necessário efetuar uma segunda emenda (dezembro de 2006), especificamente para permitir ensaios com medicamentos de emergência quando o consentimento informado não pudesse ser obtido pelo doente estar incapacitado para tal. Como o CHMP tem como *standards* para os EC utilizados para obtenção de autorização de comercialização centralizadas os da ICH, alguns estados decidiram fazer da ICH GCP o seu *standard* legal, enquanto o Reino Unido escolheu não o fazer<sup>179</sup>. Isto acontece porque na sua interpretação, a ICH é apenas mencionada no recital da Directiva Europeia 2005/28/EC, e o recital não é juridicamente vinculativo<sup>180</sup>.

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

Outra das queixas mais frequentes entre os intervenientes, era a de que a Diretiva criava sérios constrangimentos aos ensaios realizados em caso de emergência, porque as dificuldades para obter um representante legal que fornecesse o consentimento informado era por vezes inultrapassável. Este problema foi primeiramente reconhecido na Áustria, mas aplicasse a toda a Europa, e não foi resolvida no Reino Unido até ao ano de 2006<sup>181</sup>.

Ainda no caso dos ensaios clínicos não-comerciais, havia alguma esperança que o Regulamento Europeu 1901/2006 “sobre os medicamentos para uso pediátrico”, que entrou em vigor em janeiro de 2007 e sugerido como solução para ajudar a promover os ensaios pediátricos, área em que há pouco investimento por parte da indústria farmacêutica, pudesse ajudar a impulsionar o setor<sup>182,183</sup>. A mesma focava-se maioritariamente na capacidade de a indústria farmacêutica patentear e comercializar novos tratamentos para crianças, e insiste na total *compliance* com a Diretiva dos Ensaios Clínicos, pelo que à semelhança do mesmo, os seus resultados não foram os esperados<sup>184</sup>.

Por fim, em 2007, a Bulgária e a Roménia aderiram à União, e no ano seguinte a Croácia viria a se juntar a mesma para constituir o total de 28 estados atuais. O fato é que apesar de todas as medidas adotadas para estimular o setor na Europa, as mesmas não tiveram os efeitos desejados, tendo-se constatado entre 2007 e 2011, uma diminuição na ordem 25% no número de pedidos de autorização para condução ensaios clínicos em território europeu<sup>5</sup>.

Para piorar a situação, em setembro de 2008 a economia mundial é abalada por uma crise financeira. A União Europeia e o resto do mundo enfrentam desde essa altura desafios económicos e sociais sem precedentes que começaram a ameaçar a existência da União nos termos atuais<sup>185</sup>. As indústrias biomédicas e Farmacêuticas da Europa enfrentaram e continuam a enfrentar grandes constrangimentos financeiros, sintomático da grave situação económica pela qual o continente passa, já com três dos seus membros mais antigos (Irlanda, Grécia e Portugal) a terem necessitado de assistência financeira por parte do Fundo Monetário Internacional, e com a possibilidade da Espanha e da Itália passarem pela mesma situação. O aumento dos custos da introdução de novos medicamentos e dispositivos médicos no mercado, e da condução dos EC, bem como o aumento da pressão regulamentar sobre o setor vieram aumentar a pressão sobre as indústrias para cortarem custos, quer a nível académico quer a nível industrial<sup>5</sup>.

O Tratado de Lisboa é ratificado por todos os países da UE antes de entrar em vigor em 2009, dotando a UE de instituições modernas e de métodos de trabalho mais eficientes, e

em grande parte como tentativa de fortalecer a União, e dotá-la de mecanismos para fazer face à crise que se alastrou<sup>186</sup>. No entanto, o problema da investigação na Europa é bem mais profundo e de difícil resolução. No Conselho Europeu de Lisboa, no ano 2000, a União Europeia lançou o ambicioso projeto de se tornar, em 2010, na economia baseada no conhecimento mais dinâmica e competitiva do mundo. Um dos projetos lançados no Conselho Europeu de Lisboa, a European Research Area (ERA), pretendia se tornar numa plataforma de referência em termos da IC na EU, reconhecendo que a EU encontrava-se atrás dos USA e do Japão em termos da performance investigação e inovação. Os gastos com a investigação e o desenvolvimento (I&D) encontrava-se nessa altura nos 1.9% do produto interno bruto (PIB), comparado com os 2.7% dos USA e 3.1% do Japão<sup>187</sup>. Ora este projeto não tem tido os efeitos desejados, uma vez que a EU, munida apenas do ERA e do Framework Programme (FP), em conjunto com as políticas de investigação nacionais muitas vezes totalmente descoordenadas com as políticas europeias, não conseguiram fazer frente a estes desafios. Isto deve-se em grande parte na relutância dos estados em adotar medidas que atraiam e estimulem o setor privado a investir e a dirigir investigações clínicas<sup>187</sup>.

Isto torna-se ainda mais relevante quando associações como a European Universities Association (EUA), que monitorizam os efeitos que a crise económica que afeta o continente desde 2008 teve no ensino superior nos diversos EM, constatarem um aumento nos corte dos fundos destinados a essas instituições<sup>188</sup>. Apesar de poder representar os efeitos da crise económica nas diferentes economias nacionais, as universidades têm sido afetadas em diferentes estágios da crise. No geral, as instituições na maior parte dos países europeus vivem num ambiente de grande incerteza, e esperam sofrer cortes mais significativos, com efeitos nefastos esperados na estrutura dos seus sistemas de educação, com algumas das instituições a terem eventualmente de fechar portas ou passar por processos de reestruturação e diminuir os montantes destinados aos seus programas de investigação<sup>189</sup>.

Outros dos problemas enfrentados pela EU é o da demora das entidades reguladoras em aprovar EC. Em média, são precisos dois anos para que um EC tenha início. Esta burocracia levou a uma diminuição no número de EC na EU de 5,028 em 2007 para os 4,193 em 2010, uma diminuição na ordem dos 17%<sup>190</sup>.

As crescentes pressões económicas e regulamentares sobre o setor provocaram também o *outsourcing* dos EC da EU para outros mercados, principalmente o asiático<sup>191</sup>. Neste momento, cerca de 61% dos doentes envolvidos em EC submetidos para a EMA são de

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

países externos à União Europeia, incluindo países da Ásia e da Europa de Leste<sup>191</sup>. A China desenvolveu durante a última década grandes infraestruturas para a condução de ensaios, bem como observaram-se melhorias significativas nas suas capacidades de gestão de dados, e projetos. Este mercado permite com que as empresas farmacêuticas europeias poupem entre os 50-60% nos seus custos com os ensaios, comparativamente aos custos que teriam se fossem realizados na EU<sup>192</sup>. Com os custos associados a descoberta de novas entidades farmacológicas cada vez mais elevado, o processo de I&D das empresas farmacêuticas ocidentais, o *outsourcing* para os mercados de baixo custo torna-se essencial para as mesmas<sup>192</sup>. Contudo, este fenómeno tem levantado várias questões, uma vez que o ambiente regulamentar instável e muitas vezes embrionário e os *standards* locais para a investigação muitas vezes pouco adequados devem ser examinados de forma cautelosa em muitos destes países, e os resultados poderão também ser afetados por outros fatores, como a possível medicação concomitante que os doentes podem tomar nos seus países, e sobre a validade externa desses estudos<sup>192</sup>.

## 8. Conclusão

Para que se inverta esta tendência de declínio da investigação clínica na União EU, é necessário que se adotem um conjunto de políticas económicas e regulamentares concertadas entre os seus EM.

Ao identificar os constrangimentos existentes para o setor, a Comissão Europeia tornou pública em julho de 2012, uma proposta para um novo regulamento europeu referente aos EC<sup>193</sup>. O objetivo da proposta de regulamento inicial era o de aliviar do ponto de vista regulamentar a IC conduzida em humanos na EU, como forma de estimular o setor<sup>193</sup>. Esta proposta apresentava alguns problemas na sua conceção. Todas as referências aos comités de ética foram eliminadas, e algumas das medidas propostas teriam deixado os EM incapazes de proteger os participantes dos EC conduzidos no seu território (as *deadlines* propostas para a avaliar os processos de autorização de condução de ensaios eram extremamente curtas) e as conclusões de um EM relator seriam vinculativas para todos os EM onde o ensaio fosse conduzido<sup>194</sup>. Após várias críticas de organizações representativas da sociedade civil, várias das medidas propostas para proteger os participantes dos ensaios foram reformuladas, e o debate sobre a necessidade de haver uma análise crítica e independente dos resultados dos EC foi fomentada a nível do Parlamento Europeu, e dos conselhos de ministros<sup>193</sup>.

Após várias alterações efetuadas à proposta inicial o novo regulamento dos EC, o **Regulamento(EU) N°536/2014 do Parlamento e do Conselho de 4 de abril de 2014** foi aprovado. Este novo regulamento revoga a Diretiva 2001/20/EC que estabelecia as bases da IC em território comunitário, e foi adotada em maio de 2014<sup>195</sup>. Um dos aspetos positivos a destacar desta ferramenta legal, é o fato de ter sido criado sob a forma de um regulamento, ou seja, é obrigatória a transposição total dos seus elementos para as legislações nacionais dos EM, não havendo, em princípio, o problema previamente existente nas Diretivas, de cada país adotar os aspetos como bem entendesse.

Este regulamento entrou em vigor ao 20º dia posterior à sua publicação, sendo, no entanto, aplicável apenas 6 meses após a publicação do aviso da Comissão Europeia relativo à entrada em funcionamento do portal da EU e da base de dados, mas nunca antes de 28 de maio de 2016.

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

O novo regulamento europeu tem como objetivo tornar mais fácil a condução simultânea de EC em vários EM, tornando mais fácil aos promotores a condução dos ensaios multinacionais. Através da introdução de um procedimento harmonizado, simplificado e mais eficiente no processo de autorização dos EC, os promotores dos ensaios vão ter a possibilidade de submeter um pedido de autorização único, por via de um portal centralizado, para todos os EM nos quais gostariam de conduzir os seus EC<sup>193,195</sup>. O pedido será então sujeito a uma revisão científica única, conjunta, pelos EM envolvidos, coordenados pelo EM de reporte. Em paralelo, cada EM deverá conduzir uma revisão ética. Ainda não há dados claros sobre os efeitos desta medida e das outras medidas deste regulamento, uma vez que a avaliação dos efeitos da mesma será feita de 5 em 5 anos, mas não deixa de ser um passo encorajador para o setor<sup>193</sup>.

Este regulamento dá também ênfase à transparência, com os ministros da saúde dos EM a emitirem uma posição comum por consenso, em que consideravam que o acesso aos dados aos clinical study reports (CSRs) constituía uma questão de interesse público<sup>193,196</sup>. Os mesmos também estipularam que os CSRs deveriam ser tornados acessíveis ao público, 30 dias após a AIM ser garantida, e exigiam sanções para quem não cumprisse com esta especificação<sup>197</sup>. Os resultados dos ensaios deverão estar disponíveis ao público no portal “*EU Clinical Trial Portal and Database*”, servirá de fonte de informação central sobre as autorizações para a condução de ensaios, e sobre os que já estejam a ser realizados no país. Este fato é especialmente importante num cenário em que há cada vez menos confiança pública no setor, sendo em que tornar este processo mais transparente torna-se vital para recuperar essa confiança.

Apesar da maior transparência de todo o processo trazer benefícios claros para recuperar a confiança pública no setor, a mesma tem sido alvo de alguma pressão por parte da indústria farmacêutica<sup>198</sup>. Há já alguns *lobbys* da indústria a lutar para que se restrinja o acesso público aos dados clínicos sobre a informação referente à propriedade intelectual. Com o apoio da Comissão Europeia, atualmente em negociações para o comércio livre com os USA, os *lobbys* da indústria farmacêutica argumentam que os dados clínicos são “*trade secrets*” e “informação comercial confidencial”, mesmo que isso implique distorcer os acordos da Organização Mundial do Comércio (OMC). A pressão exercida teve os efeitos desejados quando, em maio de 2014, a EMA anunciou uma reversão da sua política inicial de

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

acesso aos dados, acabando por limitar o seu acesso de modo a proteger “informação comercial confidencial”, para proteger as indústrias farmacêuticas<sup>199</sup>.

O conselho dos Ministros da Saúde da União Europeia repôs várias das medidas inicialmente adotadas para proteger os participantes dos ensaios, em particular, adicionaram a estipulação de que se um comité de ética nacional apresentasse uma opinião negativa, o ensaio não poderia ser conduzido no território do EM em questão. As *timelines* foram também aumentadas para que as autoridades reguladoras tivessem mais tempo para avaliar os processos (45 dias no total, com a possibilidade de se prolongar esse período para certas categorias de medicamentos)<sup>195,197</sup>.

Apesar dos potenciais efeitos positivos que este regulamento poderá ter sobre setor na EU, tais como<sup>195</sup>:

- Tornar claros e mais fáceis os procedimentos para avaliar e autorizar a condução de EC, remover duplicações e reduzir os atrasos no lançamento de novos EC;
- Introduzir um regime regulamentar menos rigoroso para a condução dos ensaios clínicos com medicamentos com AIM já conferida e, apresentem um risco mínimo para o doente em relação à prática clínica;
- Simplificar os requisitos para o reporte, evitando que os investigadores tenham de submeter informação em grande parte idêntica sobre a condução do estudo;
- Reconhecer que os ensaios podem ser levados a cabo por mais de uma organização, ao introduzir formalmente o conceito de co-promoção;

O referido regulamento representa uma oportunidade perdida para se exigir uma melhoria na qualidade do processo de avaliação clínica dos novos medicamentos. As autoridades reguladoras responsáveis dos EM poderiam ter exigido que na nova legislação fosse exigido que houvessem ensaios comparativos entre novos medicamentos e os tratamentos *standard*. Pior ainda, esta nova legislação tem em consideração certos tipos de EC, nos quais um medicamento é utilizado *off-label*, como ensaios com “pouca intervenção”, e, como tal, são sujeitos a uma regulação menos restritiva<sup>195</sup>.

Isto poderá criar uma situação em que os fabricantes requisitem uma autorização para introdução no mercado para uma indicação terapêutica estreita, o qual pode ser garantida com base em EC de pequena dimensão, uma vez que poucos doentes estão abrangidos, e após isso,

promover a sua utilização *off-label*, permitindo que requisições de AIMs subsequentes para novas indicações baseadas em ensaios com “pouca intervenção”. Apesar de poder aumentar o número de novos ensaios e de poder ajudar a dinamizar o setor, esta medida poderá colocar em risco a saúde dos doentes, e promover o desperdício de recursos públicos ao se participarem tratamentos possivelmente menos eficazes que os pré-existentes. Assim sendo, é recomendável que este aspeto seja revisto em legislações posteriores<sup>196</sup>.

Para fazer face ao declínio do setor, é preciso criar mecanismos para travar o novo tipo de “guerra financeira” que colaborou para que a situação financeira atual se instalasse. A nível europeu, talvez o caso mais flagrante tenha sido o da crise da dívida grega. Sejam quais foram as explicações que se possam encontrar para a situação grega, a verdade é que a panorama dos cuidados de saúde tem-se deteriorado no país, especialmente entre os grupos mais vulneráveis da sociedade<sup>200</sup>. A estratégia adotada na Grécia, com a limitação do acesso aos cuidados de saúde resultante de cortes na ordem dos 40% nos orçamentos hospitalares, tem sido seguida por outros países membros da União, em menor escala, mas não deixando de ter efeitos potencialmente nefastos<sup>201,202</sup>. Esta redução nos orçamentos é ainda mais exacerbada por um *shift* dos doentes do setor privado para o público<sup>203</sup>. Num ambiente em que os cuidados de saúde públicos são cada vez mais requisitados, que não pode ser facilmente disponibilizada aos utentes, o papel da investigação ao nível dos cuidados de saúde torna-se por um lado cada vez mais importante, e por outro levanta mais incertezas quanto ao seu futuro.

Outros intervenientes importantes para a IC, as universidades, encontram-se também sobre grande pressão financeira. Isto tem especial relevância no caso europeu, pelo fato do seu modelo de financiamento ser por meio de fundos públicos, fundos estes que são cada vez menores. As mesmas têm desenvolvido algumas estratégias para fazer face aos constrangimentos financeiros, especialmente através do encerramento de alguns departamentos ou da sua fusão. Não obstante, os esforços dispendidos pelas universidades para fazer face a essa situação, os impactos da crise económica têm sido profundos. Os países da EU têm lidado com a situação de forma diferente. Alguns têm reduzido os orçamentos destinados às universidades e ao financiamento da investigação clínica, enquanto que outros têm optado por uma estratégia de criação de programa que estimulem e promovam a inovação. Assiste-se também a um *shift* para um modelo de competição por programas de financiamento a investigação, como forma de alocar os recursos existentes. Conclui-se assim que os fundos públicos para a investigação têm não só diminuído, mas também alterado na

forma como são disponibilizadas<sup>204</sup>. Tem-se também constatado que as verbas disponíveis para esse fim são destinadas a que se cumpram determinados objetivos, geralmente definidos consoante as prioridades estratégicas nacionais, o que limita em muito o tipo de IC que os concorrentes podem fazer e, conseqüentemente a sua autonomia<sup>204</sup>. No futuro, a estratégia europeia deverá se centrar numa maior autonomia das universidades para gerirem os fundos disponíveis de modo a irem de acordo com as suas linhas orientadoras. Outra das fontes de financiamento, através de doações de filantropos, são também cada vez mais escassas, em grande parte devido à crise financeira que os afetou<sup>205</sup>.

Para superar essa situação, a EU deverá adotar um modelo semelhante ao existente nos USA, por um lado, com maior cooperação entre o governo e as instituições académicas, e por outro entre as indústrias farmacêuticas e as pequenas e médias empresas. Para tal, serão necessárias estruturas internas e externas capazes de captar e gerir os fundos de forma adequada. Isto poderá aumentar substancialmente a produtividade da IC, superar as limitações da crise financeira e, ao mesmo tempo, estimular a economia, uma vez que os riscos financeiros são repartidos entre os diferentes intervenientes. Mas para que isto seja possível, é necessário que haja uma mudança na cultura prevalecente na IC na EU. É preciso promover a diversidade nos sistemas de investigação pública, promover a mobilidade da mão de obra científica, e promover iniciativas políticas que promovam a comercialização da investigação originada academicamente, através do envolvimento de pequenas e médias empresas. As relações indústria-universidade são ainda pouco frequentes, devido às proibições legais que existiam quanto as colaborações com entidades comerciais, e predisposições culturais sobre o valor do conhecimento como um todo.

Por outro lado, o envelhecimento da população europeia irá precipitar uma mudança no velho conceito europeu do acesso universal aos cuidados de saúde, para um em que os recursos são finitos e é preciso geri-los como tal. A cooperação internacional nos ensaios clínicos vai ser crítica para acelerar o desenvolvimento de novos medicamentos e fazê-los chegar ao mercado mais depressa. A EU, devido a fato de ser composta por uma grande diversidade de estados, encontra-se numa situação privilegiada para implementar tal modelo. Contudo, para que tal seja possível, a grande burocracia envolvida no início dos EC internacionais tem de ser diminuída. É também crítico fomentar parcerias entre a academia, as organizações de doentes, representantes de agências reguladoras, e os governos, de modo a que toda a responsabilidade não fique centrada na indústria farmacêutica.

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

A Comissão Europeia, ao constatar os crescentes desafios que a Europa enfrenta na área da saúde, e pelo fato do investimento dos USA na investigação biomédica em proporção ao GDP constituir já o triplo do valor investido pela Europa, e a crescente competição de países como a China, o Brasil, a Rússia, a Singapura e a Coreia do Sul têm-se intensificado, apresentou recomendações para o perfil Europeu na investigação biomédica. Incluíam-se nestas recomendações a seguintes propostas<sup>206</sup>:

- A percentagem da European Framework Programme destinada à investigação biomédica deve ser equivalente à proporção destinada para o mesmo fim no programa ERA (35%);
- Estimular e melhorar o ensino da biomedicina;
- Desenvolver carreiras estruturadas e aumentar a mobilidade para recuperar jovens talentos perdidos para outras regiões;
- Criar parcerias na investigação com MDs e PhDs;
- Minimizar as barreiras administrativas para os ensaios clínicos, em particular os de caráter multinacional e os levados a cabo por investigadores;
- Criar fundos e sistemas que recompensem pequenas e médias empresas à aumentarem e fortalecerem a inovação baseada na investigação;
- Aumentar os investimentos em investigação biomédica como forma de contornar a crise financeira através da promoção do desenvolvimento sustentado.

A médio e longo prazo, o projeto "Europe 2020" é o mais ambicioso, e o que mais poderá estimular o setor na EU. O objetivo deste projeto é o de identificar e remover barreiras à IC, e a transferência de tecnologia, bem como promover a inovação sustentada. As pequenas e médias empresas e as universidades têm grande relevância neste projeto enquanto “motores da inovação”<sup>207</sup>. A crise financeira associada com os custos crescentes associados aos ensaios clínicos e os períodos temporais relativamente longos para o desenvolvimento de produtos de saúde constituem um grande desafio a transpor. Este projeto propõe um mercado único para a inovação e a consolidação do projeto ERA. Isto visa facilitar a coordenação do financiamento ao longo da cadeia de inovação. Este projeto propõe ainda a implementação de procedimentos e regras mais simplificadas para os investigadores, para as empresas e para os investidores

visa facilitar a sua cooperação, e concorrer para fundos europeus. Os projetos aprovados no âmbito desta iniciativa virão a ser monitorizados quanto à sua performance.

A Comissão propõe também que se criem parcerias público-privadas para diminuir o tempo que produtos inovadores demoram a chegar ao mercado. A primeira parceria, lançada em 2011, visava encorajar a I&D a desenvolver novos produtos e serviços para estimular o envelhecimento ativo e saudável. De qualquer forma, a EU deverá encorajar os governos e as indústrias a aumentarem os seus níveis de investimento em I&D para 3% do GDP até 2020 (encontrava-se em 2% em 2009). Espera-se que com esta medida, se possam criar 3.7 milhões de empregos e aumentar o crescimento económico anual em €795 milhões de euros.

Iniciativas como o estabelecimento Innovative Medicines Initiative (IMI), promovida em conjunto pela União Europeia e pela European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) são fundamentais para promover a competitividade no setor<sup>208</sup>. Esta iniciativa tenta resolver os problemas complexos associados com a necessidade de melhorar e modernizar o processo de desenvolvimento farmacêutico.

No entanto, as divisões políticas continuam a ser o maior entrave ao desenvolvimento da investigação clínica na EU. Isto tornou-se ainda mais evidente com o chamado “brexit”. Com o Reino Unido a iniciar o procedimento para abandonar a União, abre-se um novo capítulo turbulento na história europeia. Mais do que nunca, é preciso atuar e encontrar plataformas de entendimento que estagne um processo de desintegração com consequências imprevisíveis para o setor.

As grandes mudanças políticas e regulamentares na Europa aparecem sempre em tempos de crise. É preciso atuar o mais rapidamente possível para impedir que um setor já em declínio não fique mais prejudicado por este fenómeno, e as ferramentas políticas e regulamentares são as mais eficazes e menos controversas para reparar os danos do Brexit e prevenir futuras divisões no projeto europeu.

Neste sentido, é preciso que a Comissão Europeia se manifeste principalmente sobre as parcerias existentes com entidades britânicas abrangidas pelo projeto “Europe 2020”, e acalmar os possíveis investidores quanto aos projetos existentes no horizonte temporal 2016/2017, e para os quais não há base legal para serem cancelados, e, portanto, não há motivos para alarme. Possíveis parcerias para os horizontes temporais subsequentes ao Brexit

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

deverão começar a ser negociados de imediato, para se prevenir a necessidade de substituir parceiros britânicos ou, por outro lado, manter parcerias existentes com os mesmos.

Os orçamentos disponíveis serão também menores sem a presença do Reino Unido, tendo o União de repensar a sua estratégia em matéria de investigação. Os subsídios para a indústria e investigação têm se mantido, mas passaram a ser destinados para pequenas e médias empresas. Ao mesmo tempo, os programas de investigação e inovação devem-se destinar a premiar a excelência, recompensando principalmente os investigadores e os inovadores que possam apresentar resultados científicos inovadores, ou criar novos mercados e novas indústrias.

Com a saída do Reino Unido, a EU irá perder o seu maior mercado científico (em termos de publicações científicas, rankings de universidades). Ao mesmo tempo, o mercado único da EU sofre uma diminuição substancial da sua dimensão, o que implica que as políticas de R&I deverão deixar de estar centradas no desenvolvimento interno, para aumentar as oportunidades existentes para parceiros externos. Assim, os programas de networking poderão ter um papel central no futuro. Neste sentido, a European Institute of Innovation and Technology poderia desempenhar um papel central no estabelecimento destes programas, ou reformado para suportar melhor os referidos.

Seja qual for o caminho que a EU decida trilhar em matérias de EC, nenhuma medida adotada será eficaz para revitalizar o setor sem a existência de uma maior cooperação e integração europeias.

## 9. Bibliografia

- 1- National Institutes of Health (NIH). NIH Definition of Clinical Trial. Revised Version Issued October 23, 2014. [Accessed 2016 May 5]. Available from : [https://auth.osp.od.nih.gov/sites/default/files/NIH%20Definition%20of%20Clinical%20Trial%2010-23-2014-UPDATED\\_0.pdf](https://auth.osp.od.nih.gov/sites/default/files/NIH%20Definition%20of%20Clinical%20Trial%2010-23-2014-UPDATED_0.pdf)
- 2- Lei n.º 21/2014, de 16 de abril
- 3- Lei n.º 73/2015 de 27 de julho
- 4- Hunter P. The health of European medical research: Attempts are under way to update EU regulations, with the aim of harmonizing clinical research across the continent. *EMBO Reports*. 2011;12(2):110-112. [Accessed 2015 Setember 15]. Available from: doi:10.1038/embor.2010.212.
- 5- Cressey D. UK doctors demand research reform: Cumbersome rules for clinical trials are driving research overseas, medical scientists warn. *Nature*.2010. Available from: doi:10.1038/news.2010.243 [Accessed 2015 Setember 18]
- 6- Revision of the EU Clinical Trials Directive—Adoption of the proposal for a ‘Clinical Trials Regulation’—17 July 2012; <http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/#> [Accessed 2016 May 5].
- 7- Hernandez R, Cooney M, Dualé C, et al. Harmonisation of ethics committees’ practice in 10 European countries. *J Med Ethics*. 2009[Accessed 2015 October 10]; 35:696–700. Available from: doi: 10.1136/jme.2009.030551
- 8- European Commission. Proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC.COM. (2012)369 final; Brussels17.7.2012. [http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012\\_07/proposal/2012\\_07\\_proposal\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012_07/proposal/2012_07_proposal_en.pdf) [Accessed 2016 May 5th].
- 9- European Parliament. Clinical trials in developing countries. European Parliament, Director General for External Policies, Policy Department Report; March 2009.
- 10- Cruickshank C. Make your move: Taking Clinical Trials to the Best Location. [Web page]. AT Kearney; 2009[Published March 2009; [Cited 2015 Novemver 5]. Available from: [http://www.atkearney.com/health/ideas-insights/article/-/asset\\_publisher/LCcgOeS4t85g/content/make-your-move/10192](http://www.atkearney.com/health/ideas-insights/article/-/asset_publisher/LCcgOeS4t85g/content/make-your-move/10192)
- 11- ClinicalTrials.gov -- <http://clinicaltrials.gov/>
- 12- Barroso JM. European renewal—State of the Union Address 2011.EU speech/11/607; 28 September 2011. [http://europa.eu/rapid/press-release\\_SPEECH-11-607\\_en.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_SPEECH-11-607_en.htm) [Accessed 2016 Jul 1].
- 13- The Innovative Medicines Initiative (IMI). European Commission and the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). <http://www.imi.europa.eu> [Accessed 2012 Jul 1].
- 14- European Comsion (EC). The European Research Area. [http://ec.europa.eu/research/era/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/research/era/index_en.htm) [Accessed 6 Sep 2016].
- 15- European Union (EU) Clinical Trials Directive. [http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm#r1ctd](http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm#r1ctd) [Accessed 5th May 2016].
- 16- European Clinical Research Infrastructure Network. Available from:<http://www.ecrin.org/who-we-are/vision-and-mission>
- 17- Collier R. Legumes, lemons and streptomycin: A short history of the clinical trial. *CMAJ*. 2009 [Cited 2016 Jul 2]; 180:23–24. Available from: doi: 10.1503/cmaj.081879
- 18- Bull JP. A study of the history and principles of clinical therapeutic trials. [MD Thesis]: University of Cambridge;1951.
- 19- Twyman RA. A brief history of clinical trials. *The Human Genome*. 2004. [Published September 2004; Accessed 2016 October 16]. Available from: [http://genome.wellcome.ac.uk/doc\\_WTD020948.html](http://genome.wellcome.ac.uk/doc_WTD020948.html) .
- 20- Dodgson S J. The evolution of clinical trials. *The Journal of the European Medical Writers Association*. 2006[Cited 2016 Jul 15]; 15:20-21. Available from: <http://journal.emwa.org/documents/journal/TWS/TWS%202006%201%2015.pdf#page=21>
- 21- Chalmers I, Milne I, Trohler U, Vandenbroucke J, Morabia A, Tait G, Dukan E. The James Lind Library: explaining and illustrating the evolution of fair tests of medical treatments. *J R Coll Physicians Edinb*. 2008[Published 2008 Sep 1; Cited 2016 Jul 22]; 38:259–64. Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/19227602>

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

- 22- Hart PD. A change in scientific approach: from alternation to randomised allocation in clinical trials in the 1940s. *BMJ*. 1999 [Published 1999 Aug 28; Cited 2016 Jul 23];319(7209):572–573. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1116443/>
- 23- MRC Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *BMJ*. 1948 [Published 1948 October 30; Cited 2016 July 23]; 2:769–83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2091872/>
- 24- Oshioka A. The Randomized Controlled Trial of Streptomycin in The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. In: Emanuel EJ, Grady C, Crouch RA, Lie RK, Miller FG, Wendler D, editors. Oxford: University Press Oxford; 2008. pp. 46–60.
- 25- Indian Council of Medical Research. Ethical Guidelines for Biomedical Research on Human Participants. Indian Council of Medical Research;2006 [Published 2006 October, Cited 2016 July 24]. Available from: [http://www.icmr.nic.in/ethical\\_guidelines.pdf](http://www.icmr.nic.in/ethical_guidelines.pdf)
- 26- Sparks J. Timeline of laws related to the protection of human subjects Office of History National Institutes of Health. [Internet]. [Published Jun 2002, Accessed 20 Sep 16]. Available from: [https://history.nih.gov/about/timelines\\_laws\\_human.html](https://history.nih.gov/about/timelines_laws_human.html)
- 27- Karlberg JP, Speers MA. Reviewing clinical trials: a guide for the Ethics Committee. The University of Hong Kong and Association for the Accreditation of Human Research: Karlberg, Johan Petter Einar; 2010. [Cited 19 Jun 2016]. Available from: [https://www.pfizer.com/files/research/research\\_clinical\\_trials/ethics\\_committee\\_guide.pdf](https://www.pfizer.com/files/research/research_clinical_trials/ethics_committee_guide.pdf)
- 28- U. Nitin Kashyap et al / *J. Pharm. Sci. & Res.* Vol.5(6), 2013, 131-136
- 29- Code of Federal Regulations. Title 21, Volume 5. [Revised as of April 1, 2016] [CITE: 21CFR312.23]
- 30- International Conference on Harmonization of Technical Requirements For Resgistration of Pharmaceuticals For Human Use. Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals M3(R2). Current Step 4 version dated 11 June 2009. Available from : [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3\\_R2/Step4/M3\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Step4/M3_R2_Guideline.pdf)
- 31- International Conference on Harmonization of Technical Requirements For Resgistration of Pharmaceuticals For Human Use. Statistical Principles Clinical Trials E9 Current Step 4 version dated 5 February 1998. Available from: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf)
- 32- Haddad N. Metodologia de estudos em ciências da saúde. 1st ed. Sao Paulo: Roca; 2004.
- 33- Campana AO, Padovani CR, Iaria CT, Freitas CBD, De Paiva SAR, Hossne WS. Investigação científica na área médica. 1st ed. Sao Paulo: Manole; 2001.
- 34- Bailar III JC, Louis TA, Lavori PW, Polansky M. Una clasificación de los informes de investigación biomédica. In: OPS: Oficina Sanitaria Panamericana. Aspectos metodol gicos, éticos y pr cticos en ciencias de la salud. Publicaci n Científica n  550; 1994. p.3-13
- 35- Eudralex vol. 10. Capítulo V, ICH E6-GCP
- 36- ICH home page. Available at: [www.ich.org](http://www.ich.org) [Accessed 2nd January 2016].
- 37- Food and Drug Administration. Available at: [www.fda.gov](http://www.fda.gov). [Accessed July 10, 2016]
- 38- International Psoriasis Council. The Evolution of the Clinical Trials Process- A Brief History Lesson. [http://www.psoriasisCouncil.org/docs/chapter\\_01.pdf](http://www.psoriasisCouncil.org/docs/chapter_01.pdf)
- 39- Sparks J. Timeline of laws related to the protection of human subjects Office of History National Institutes of Health. [Internet]. [Accessed 1 Mar 16]. Available from: [http://history.nih.gov/about/timelines\\_laws\\_human.html](http://history.nih.gov/about/timelines_laws_human.html) .
- 40- GBI Research. Japan Pharmaceutical Market Outlook - Deregulation and More Efficient New Drug Approval Process Attract Foreign Investment and improve the Competitiveness of Japanese Players. April 2013. Summary available at: <http://www.gbiresearch.com/report-store/market-reports/therapy-analysis/japan-pharmaceutical-market-outlook-deregulation-and-more-efficient-new-drug-approval-process-attract-foreign-investment-and-improve-the-competitiveness-of-japanese-players>
- 41- Regenerative medicine. *The Economist* [Internet].2013 [Accessed 10 October 2016]; Available at: <http://www.economist.com/news/business/21572235-best-market-world-right-nowregenerative-medicine>.
- 42- Nonaka T. Review experiences of global clinical trials in Japan. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 2012. Available at: [http://www.pmda.go.jp/kokusai/2012\\_sympo\\_j/file/2012\\_sympo-3.pdf](http://www.pmda.go.jp/kokusai/2012_sympo_j/file/2012_sympo-3.pdf).

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

- 43- Georghiou L. Value of Research Policy Paper by the Research, Innovation, and Science Policy Experts (RISE). European Commission, Research and innovation. [Published Jun 2015]. EUR 27367 EN. Available from: [https://ec.europa.eu/research/innovation-union/pdf/expert-groups/rise/georghiou-value\\_research.pdf](https://ec.europa.eu/research/innovation-union/pdf/expert-groups/rise/georghiou-value_research.pdf)
- 44- Nardini C. The ethics of clinical trials. *ecancermedicalcenter. Ecaner*. 2014, 8:387 DOI: 10.3332/ecancer.2014.387. [Published 16 Jan 2014]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3894239/pdf/can-8-387.pdf>
- 45- Nuernberg Military Tribunals. Trials of War Criminals Before The Nuernberg Military Criminals Under Control Council Law No.10; Volume II. Available from: [https://www.loc.gov/rr/frd/Military\\_Law/pdf/NT\\_war-criminals\\_Vol-II.pdf](https://www.loc.gov/rr/frd/Military_Law/pdf/NT_war-criminals_Vol-II.pdf)
- 46- Tribunal Internacional de Nuremberg. Código de Nuremberg. Julgamento de criminosos de guerra perante os Tribunais Militares de Nuremberg. Control Council Law 1949;10(2):181-182. Available from: [http://www.dhnet.org.br/direitos/anthist/nuremberg/codigo\\_nuremberg.pdf](http://www.dhnet.org.br/direitos/anthist/nuremberg/codigo_nuremberg.pdf)
- 47- Bulger RE. Research with Human Beings. In Bulger, R.E., Heitman, I., & Reiser, J. (Ed.), *The Ethical Dimensions of the Biological and Health Sciences* (pp.117-125).2002; New York: Cambridge University Press.
- 48- Cooper-Roth, Tristan, "The Effects of Thalidomide on Embryonic Development". Embryo Project Encyclopedia (2010-09-12). ISSN: 1940-5030 <http://embryo.asu.edu/handle/10776/2061>.
- 49- Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. *Toxicological Sciences* 122(1), 1–6 (2011). doi:10.1093/toxsci/kfr088. Available from: <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/122/1/1.full.pdf+html>
- 50- Directiva 65/65/EEC do Conselho de 26 de janeiro de 1965
- 51- Diretiva 75/318/CEE do Conselho, de 20 de maio de 1975
- 52- Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinque: princípios éticos para pesquisa ética envolvendo seres humanos. [Accessed 09 Jun 2016]. Available from: [http://iprexole.com/pdfs/Declaration\\_of\\_Helsinki\\_Portuguese.pdf](http://iprexole.com/pdfs/Declaration_of_Helsinki_Portuguese.pdf)
- 53- Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinque: princípios éticos para pesquisa ética envolvendo seres humanos. Versão de Outubro de 2013. Available from: [http://www.amb.org.br/arquivos/downloads/491535001395167888\\_DoHBrazilianPortugueseVersionRev.pdf](http://www.amb.org.br/arquivos/downloads/491535001395167888_DoHBrazilianPortugueseVersionRev.pdf)
- 54- ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline For Good Clinical Practice E6(R1). Current Step 4 version dated 10 June 1996. Available from: [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf)
- 55- Maio G. The cultural specificity of research ethics—or why ethical debate in France is different. *J Med Ethics* 2002; 28:147 -50. Available from: <http://jme.bmj.com/content/28/3/147.full>
- 56- Directiva 2001/20/EC do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de abril de 2001
- 57- European Forum for Good Clinical Practice. Impact on Clinical Research of European Legislation (ICREL). Final report—second version. [Internet]. [Accessed 14 July 2016]. Available from: [http://www.efgcp.be/downloads/icrel\\_docs/Final\\_report\\_ICREL.pdf](http://www.efgcp.be/downloads/icrel_docs/Final_report_ICREL.pdf).
- 58- Hoey R. The EU clinical trials directive: 3 years on. *Lancet*. 2007; 369:1777–1778. Available from: doi: 10.1016/S0140-6736(07)60797-1
- 59- European Commission. Assessment of the functioning of the “Clinical Trials Directive” 2001/20/EC. Public consultation paper. ENTR/F/2/SF D (2009) 32674. [Internet]. [Accessed 19 July 2016] [http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/docs/2009\\_10\\_09\\_public-consultation-paper.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/docs/2009_10_09_public-consultation-paper.pdf).
- 60- Moulton B. Two years later: the impact of the EU Directive. *Appl Clin Trials*. 2006;1 Aug.
- 61- European Commission Enterprise Directorate-General. “Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial. Revision 2 - Final version” Single market: management & legislation for consumer goods Pharmaceuticals: regulatory framework and market authorisations Brussels, ENTR/F2/BL D (2003)
- 62- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Concept Paper on the Development of a Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Guideline on the Requirements to the Quality Part for Authorisation of Clinical Trial (CPMP/QWP/1543/04). London, [Published 22 April 2004]. Available from: <http://www.rshata.com/updateguidance/emea/old/154204en.pdf>
- 63- Kane A, Williams J, Yeo L. Clinical Trials in Europe: an overview of quality requirements. *Regulatory Rapporteur* – July/August Issue 2008. Available from: [https://embed.topra.org/sites/default/files/regrapart/1/1301/focus\\_article1.pdf](https://embed.topra.org/sites/default/files/regrapart/1/1301/focus_article1.pdf)
- 64- Directiva 2003/94/CE da Comissão de 8 de Outubro de 2003

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

- 65- Diretiva 2005/28/EC da Comissão de 8 de abril de 2005
- 66- Prescrire Rédaction. "Essais cliniques: un nouveau Règlement européen à améliorer". Rev Prescrire 2013; 33 (360): 781-783.
- 67- "Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC" Official Journal of the European Union, 27 May 2014: 76 pages.
- 68- Petrini C. Regulation (EU) N.o 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use: an overview. Ann Ist Super Sanità 2014 | Vol. 50, No. 4: 317-321. Available from: DOI: 10.4415/ANN\_14\_04\_04.
- 69- Regulamento (EU) Nº 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014
- 70- Sliburyte L, Ostaseviciute R. "Theoretical aspects of economic globalization impacts on emerging economies". Kaunas University of Technology, Lithuania 2009
- 71- Osland JS. Broadening the debate: the pros and cons of globalization. J Manage Inq 2003; 12:137-54.
- 72- The World Bank. Country classification: a short history. Washington, DC: The World Bank. [Accessed 2 January 2016]. Available from: <http://go.worldbank.org/K2CKM78CC0>.)
- 73- Getz KA. Global clinical trials activity in the details. Applied Clinical Trials. [Internet]. [Published 1 September 2007, Accessed January 2, 2016]. Available from: <http://appliedclinicaltrialsonline.findpharma.com/appliedclinicaltrials/article/articleDetail.jsp?id=453243>.)
- 74- Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 355:2395-407.
- 75- Veatch R.M. The Patient as Partner: A Theory of Human Experimentation Ethics. Bloomington. Indiana University Press. 1987. 16-76.
- 76- A.T. Kearney. Make your move: Taking Clinical Trials to the Best Location. [Internet]. [Published March 2009, Accessed 15 Mar 2016]. Available from: [http://www.atkearney.com/health/ideas-insights/article/-/asset\\_publisher/LCcgOeS4t85g/content/make-your-move/10192](http://www.atkearney.com/health/ideas-insights/article/-/asset_publisher/LCcgOeS4t85g/content/make-your-move/10192)
- 77- ClinicalTrials.gov -- <http://clinicaltrials.gov/>
- 78- Rezaie et al. Health Research Policy and Systems. "Emergence of biopharmaceutical innovators in China, India, Brazil, and South Africa as global competitors and collaborators". Health Research Policy and Systems.2012;10:18 [Accessed 12 April 2016]. Available from: DOI: 10.1186/1478-4505-10-18
- 79- Tufts Center for the Study of Drug Development press release: "Drug Company Executives Are Expanding Their Use of Strategic Partnerships". [Accessed 12 jun 2016]. Available from: [http://csdd.tufts.edu/news/coplete\\_story/rd\\_pr\\_january\\_2012](http://csdd.tufts.edu/news/coplete_story/rd_pr_january_2012)
- 80- IMS Health. White paper -- Shaping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape. IMS Health, December 2011 [http://www.imshealth.com/ims/GlobalContent/Home%20Page%20Content/IMS%20News/Biosimilars\\_Whitepaper.pdf](http://www.imshealth.com/ims/GlobalContent/Home%20Page%20Content/IMS%20News/Biosimilars_Whitepaper.pdf)
- 81- Press release "Samsung Biologics and Biogen Idec announce formation of biosimilars joint venture Samsung Biopis, Feb. 27, 2012; [http://www.biogenidec.com/press\\_release\\_dtails.aspx?ID=5981&ReqId=1666325](http://www.biogenidec.com/press_release_dtails.aspx?ID=5981&ReqId=1666325)
- 82- Press release "Establishment of Fujifilm Kyowa Kirin Biologics: Joint Venture of Fujifilm and Khyowa Hakko Kirin for the development, manufacturing and sales of biosimilars, March 27. 2012; <http://www.fujifilm.com/news/n120327.html>
- 83- "World's first biosimilar antibody approved in Korea," Biosimilar News, July 23, 2012; <http://www.biosimilarnews.com/worlds-first-biosimilar-antibody-is-approved-in-korea>
- 84- Bailey W, Cruickshank C, Sharma N. Make your move: taking clinical trials to the best location. [Internet]. [Accessed January 30, 2009]. Available from: <http://www.atkearney.com/main.taf?p=5,1,1,116,3,1/>.)
- 85- Califf RM. Simple principles of clinical trials remain powerful. JAMA 2005; 293:489-91.
- 86- Stough WG, Zannad F, Pitt B, et al. Globalization of cardiovascular clinical research: the balance between meeting medical needs and maintaining scientific standards. Am Heart J 2007; 154:232-8
- 87- Shuchman M. Commercializing clinical trials — risks and benefits of the CRO boom. N Engl J Med 2007; 357:1365-8.
- 88- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006; 295:180-9.
- 89- Braman SS. The global burden of asthma. Chest 2006;130: Suppl:4S-12S

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

- 90- Annas GJ, Grodin MA. Human rights and maternal-fetal HIV transmission prevention trials in Africa. *Am J Public Health* 1998; 88:560-3.
- 91- Hutton JL. Ethics of medical research in developing countries: the role of international codes of conduct. *Stat Methods Med Res* 2000; 9:185-206.
- 92- Hill Z, Tawiah-Agyemang C, Odei-Danso S, Kirkwood B. Informed consent in Ghana: what do participants really understand? *J Med Ethics* 2008; 34:48-53.
- 93- Angell M. The ethics of clinical research in the Third World. *N Engl J Med* 1997;337:847-9.
- 94- We get it free and charge you. *Indian J Med Ethics* 2000; 8:108-10.
- 95- Zhang D, Yin P, Freemantle N, Jordan R, Zhong N, Cheng KK. An assessment of the quality of randomized controlled trials conducted in China. *Trials* 2008; 9:22.
- 96- Abbas EE. Industry-sponsored research in developing countries. *Contemp Clin Trials* 2007; 28:677-83.
- 97- Duley L, Antman K, Arena J. Specific barriers to the conduct of randomized trials. *Clin Trials* 2008; 5:40-8.
- 98- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. [Internet]. [Accessed January 3, 2016]. Available from: [http://www.cioms.ch/frame\\_guidelines\\_nov\\_2002.htm](http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm).)
- 99- World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. [Accessed January 30, 2016]. Available from: <http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>.)
- 100- Health IMS. Global pharmaceutical sales by region — 2007. [Accessed January 3, 2016]. Available from: [http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/StaticFile/Top\\_Line\\_Data/GlobalSalesbyRegion.pdf](http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/StaticFile/Top_Line_Data/GlobalSalesbyRegion.pdf).)
- 101- Goldstein DB, Tate SK, Sisodiya SM. Pharmacogenetics goes genomic. *Nat Rev Genet* 2003; 4:937-47. [Erratum, *Nat Rev Genet* 2004;5:76.]
- 102- Larson HN, Zhou J, Chen Z, Stamler JS, Weiner H, Hurley TD. Structural and functional consequences of coenzyme binding to the inactive Asian variant of mitochondrial aldehyde dehydrogenase: roles of residues 475 and 487. *J Biol Chem* 2007; 282:12940-50.
- 103- Seitz HK, Matsuzaki S, Yokoyama A, Homann N, Väkeväinen S, Wang XD. Alcohol and cancer. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: Suppl:1375-1435.
- 104- Garnier JP. Rebuilding the R&D engine in big pharma. *HarvBus Rev* 2008; 86:68-76.
- 105- World Health Organization. Making the most of existing health workers. In: *Working together for health: the World Health Report 2006*. Geneva: World Health Organization, 2006:66-95. [Accessed 6 January 2016]. Available from: <http://www.who.int/whr/2006/chapter4/en/index.html>.)
- 106- DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ* 2003; 22:151-85.
- 107- Rowland C. Clinical trials seen shifting overseas. *Int J Health Serv* 2004; 34:555-6.
- 108- Stough WG, Zannad F, Pitt B, et al. Globalization of cardiovascular clinical research: the balance between meeting medical needs and maintaining scientific standards. *Am Heart J* 2007; 154:232-8.
- 109- Rai S. Drug companies cut costs with foreign clinical trials. *New York Times*. February 24, 2005:C4.
- 110- Schmidt CW. Monitoring research overseas. *Modern Drug Discovery* 2001; 4:25-6.
- 111- Veatch R.M. *The Patient as Partner: A Theory of Human Experimentation Ethics*. Bloomington. Indiana University Press. 1987. 16–76.
- 112- Leach R, A home for clinical trials: The bloc reborn, *International Clinical Trials* Winter, pp36-38, 2006
- 113- Neal H. The contract research organization perspective: Audits in central and eastern European countries. 2001; *Drug Inf J* 35:475-480
- 114- Varshavsky S and Platonov PG, FDA inspections outside the USA: An eastern European perspective, *Applied Clinical Trials*, 1st September 2004
- 115- Ben-Am M, Gemperli B and Burke G. The pharmaceutical industry and oncology in Central and Eastern Europe. *Annals of Oncology* 10 (Suppl 6): S15-S17, 1999

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

- 116- Samsonov M. Clinical trials in central and eastern Europe. World Pharmaceutical Frontiers. Available from: [www.worldpharmaceuticals.net/pdfs/074\\_WPF006.pdf](http://www.worldpharmaceuticals.net/pdfs/074_WPF006.pdf) accessed 24th July 2007
- 117- Witte PU, Clinical trials in Central and Eastern Europe: A news letter from IMFORM GmbH (June), The Informer, 2003
- 118- Stough WG, Zannad F, Pitt B, et al. Globalization of cardiovascular clinical research: the balance between meeting medical needs and maintaining scientific standards. *Am Heart J* 2007; 154:232-238
- 119- Shuchman M. Commercializing clinical trials -- risks and benefits of the CRO boom. *N Engl J Med* 2007; 357:1365-1368
- 120- Califf RM. Simple principles of clinical trials remain powerful. *JAMA* 2005; 293:489-491
- 121- Hill Z, Tawiah-Agyemang C, Odei-Danso S, Kirkwood B. Informed consent in Ghana: what do participants really understand? *J Med Ethics* 2008; 34:48-53
- 122- Eisenstein EL, Collins R, Cracknell BS, et al. Sensible approaches for reducing clinical trial costs. *Clin Trials* 2008; 5:75-84
- 123- Orr MS, Goodsaid F, Amur S, Rudman A, Frueh FW. The experience with voluntary genomic data submissions at the FDA and a vision for the future of the voluntary data submission program. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81:294-297
- 124- Yusuf S, Bosch J, Devereaux PJ, et al. Sensible guidelines for the conduct of large randomized trials. *Clin Trials* 2008; 5:38-39
- 125- Duley L, Antman K, Arena J. Specific barriers to the conduct of randomized trials. *Clin Trials* 2008; 5:40-48
- 126- Eisenstein EL, Collins R, Cracknell BS, et al. Sensible approaches for reducing clinical trial costs. *Clin Trials* 2008; 5:75-84
- 127- Desiraju R, Nair H and Chintagunta P, Diffusion of new pharmaceutical drugs in developing and developed nations, *International Journal of Research in Marketing* 21: pp231-357, 2004
- 128- Mano M, The burden of scientific progress: Growing inequalities in the delivery of cancer care, *Acta Oncologica* 45: pp84-86, 2006
- 129- Mano M, Rosa D and Dal Lago L, Multinational clinical trials in oncology and post trial benefits for host countries: where do we stand? *European Journal of Cancer* 42: pp2,675-2,677, 2006
- 130- Leach R, A home for clinical trials: The bloc reborn, *International Clinical Trials Winter*, pp36-38, 2006
- 131- Mano M, Rosa D and Dal Lago L, Multinational clinical trials in oncology and post trial benefits for host countries: where do we stand? *European Journal of Cancer* 42: pp2,675-2,677, 2006
- 132- Gurjeva OS, Bukhman G, Murphy S and Cannon CP, Treatment and outcomes of Eastern Europeans in OPUS-TIMI 16, *International Journal of Cardiology* 100: pp101-107, 2005
- 133- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E and Amouyel P, Contributions of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations, *The Lancet* 353: pp1,547-1,556, 1999
- 134- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Sczcylik C, Oudard S, Siebels M et al, Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma, *New England Journal of Medicine* 356: p125-134, 2007
- 135- Gurjeva OS, Bukhman G, Murphy S and Cannon CP, Treatment and outcomes of Eastern Europeans in OPUS-TIMI 16, *International Journal of Cardiology* 100: pp101-107, 2005
- 136- Domanski M, Antman EM, McKinlay S, Varshavsky S, Platonov P, Assmann SF et al. Geographic variability in patient characteristics, treatment and outcome in an international trial of magnesium in acute myocardial infarction, *Controlled Clinical Trials* 25: pp553-562, 2004
- 137- World Health Organisation. Mortality and Health Status Statistics. Switzerland,2002. [Accessed 23 March 2006]. Available from:(<http://www.who.int/research/en/>),
- 138- Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA and Egger M. Risk of cardiovascular events and refecoxib: cumulative meta-analysis, *The Lancet* 364: pp2,021-2,029, 2004
- 139- Petryna A. Clinical trials offshored: on private sector science and public health. *BioSocieties* 2: pp21-40, 2007
- 140- Rothwell PM, External Validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?" *The Lancet* 365: pp82-93 2005
- 141- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CB, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *The New England Journal of Medicine* 352(12): pp1,179-1,189, 2005

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

- 142- Travers J, Marsh S, Caldwell B, Williams M, Aldington S, Weatherall M et al, External validity of randomised controlled trials in COPD, *Respiratory Medicine* 101: pp1,313-1,320, 2007
- 143- Barnes K. Clinical trial 'hidden gems' luring big pharma. [Internet]. 2007 [Accessed 24th July 2016]. Available from: <http://www.drugresearcher.com/news/ng.asp?n=75858-clinical-trial-offshoring-recruitment>
- 144- Bruno M and Sietsema W. Regulatory challenges of global pivotal trials. *Regulatory Affairs Focus* 12(3): pp10-14, 2007
- 145- Jordan, Terry G. *The European Culture Area: A Systematic Geography*. New York: HarperCollins, 1988
- 146- Pounds, Norman J. G. *An Historical Geography of Europe*. Cambridge: Cambridge University Press, 1990
- 147- Berend, Ivan T., and György Ranki. *The European Periphery and Industrialization 1780-1914*. Cambridge: Cambridge University Press, 1982
- 148- Chiro, Daniel, ed. *The Origins of Backwardness in Eastern Europe*. Berkeley: University of California Press, 1989.
- 149- Zaniewski, Kazimierz. "Regional Inequalities in Social Well-Being in Central and Eastern Europe." *Tijdschrift Voor Economische en Sociale Geografie* 83, no. 5. (1992): 342-360
- 150- Knut Ruyter (red.): *Forskningsetikk: Beskyttelse av enkeltpersoner og samfunn*. 2003, pp. 17-25
- 151- Dinan, D. (2004) *Europe Recast: A History of the European Union*, Boulder, Lynn Rienner
- 152- The European Community Treaty. Rome, 25 March 1957
- 153- Diário da República n.º 296/86 Série I 1.º Suplemento de 26 de Dezembro de 1986. Resolução da Assembleia da República n.º 32/86
- 154- Lenz, W. A short history of thalidomide embryopathy. 1988, *Teratology* 38, 203–215.
- 155- Diretiva 76/318/EEC do Conselho
- 156- European Commission (2007). Notice to Applicants. Volume 2ª, Chapter 2. Procedures for marketing authorisation Mutual Recognition February 2007
- 157- Leventhal, CR. "Berlin After the Wall: Decades After Its Fall, History Still Haunts." *Inquiries Journal/Student Pulse*, 2(04). 2010. Retrieved from <http://www.inquiriesjournal.com/a?id=232>
- 158- EUROPA: Gateway to the European Union. (2007, 10 July). "Treaty of Maastricht on European Union". [Internet]. [Accessed 2 October 2016]. Available from: [http://europa.eu/legislation\\_summaries/economic\\_and\\_monetary\\_affairs/institutional\\_and\\_economic\\_framework/treaties\\_maastricht\\_en.htm](http://europa.eu/legislation_summaries/economic_and_monetary_affairs/institutional_and_economic_framework/treaties_maastricht_en.htm)
- 159- Sauer F. Europe and medicines: role of the EMEA. *Ann Pharm Fr.* 2000;58(4):278–285.
- 160- Healy E M, Kaitin K I. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Product's centralized approach to product approval: current status. *Drug In J.* 1999;33(4):969–978.
- 161- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Seventh Annual Report 2001. Available from: <http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/emeaar/005201en.pdf>, accessed July 10, 2002
- 162- EUR-Lex. Access to European Union Law. The Schengen area and cooperation. Last updated: 03.08.2009
- 163- *Nature Reviews Drug Discovery* 10, 341-349 (May 2011) | doi:10.1038/nrd3445
- 164- Frewer LJ, Coles D, Champion K, Demotes-Mainard J, Goetbuget N, Ihrig K, Klingmann I, Kubiak C, Lejeune SA, McDonald F, Apperley J. Has the European Clinical Trials Directive been a success? *BMJ.* 2010; 340:937.
- 165- European Commission- European Medicines Agency. Report on the Conference on the Operation of the Clinical Trials Directive (Directive 2001/20/EC) and Perspectives for the future. [Accessed 17 October 2016]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2009/11/WC500011204.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500011204.pdf)
- 166- Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Califf RM, Schulman KA. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med.* 2009; 360:816–823.
- 167- Thiers FA, Sinsky AJ, Berndt ER. Trends in the globalization of clinical trials. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7:13–14
- 168- Klingmann I. Impact on Clinical Research of European Legislation (ICREL): Project Final Report. [Access 17 October 2016]. Available from: [http://www.efgcp.be/downloads/icrel\\_docs/Final\\_report\\_ICREL.pdf](http://www.efgcp.be/downloads/icrel_docs/Final_report_ICREL.pdf)
- 169- European Science Foundation-EMRC - Forward Look. Investigator-Driven Clinical Trials. [Accessed 18 October 2017 ]. Available from: [http://www.esf.org/fileadmin/links/EMRC/FL\\_IDCT.pdf](http://www.esf.org/fileadmin/links/EMRC/FL_IDCT.pdf)

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

- 170- European Commission. Assessment of the functioning of the 'Clinical Trials Directive 2001/20/EC. [Accessed 19 October 2016]. Available from: [http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/docs/2009\\_10\\_09\\_public-consultation-paper.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/docs/2009_10_09_public-consultation-paper.pdf)
- 171- Frewer LJ, Coles D, Champion K, Demotes-Mainard J, Goetbuget N, Ihrig K, Klingmann I, Kubiak C, Lejeune SA, McDonald F, Apperley J. Has the European Clinical Trials Directive been a success? *BMJ*. 2010; 340:937.
- 172- Hartmann M. Impact assessment of the European Clinical Trials Directive: a longitudinal, prospective, observational study analyzing patterns and trends in clinical drug trial applications submitted since 2001 to regulatory agencies in six EU countries. *Trials* 2012; 13:53. Available from: doi:10.1186/1745-6215-13-53
- 173- Legrand C, Cheix F, Dumais H, Laugel V, De Cremiers F, Dupont C. Clinical trial initiation procedures in Europe: the legal framework and practical aspects. *Drug Inf J*. 1995; 29:201–259.
- 174- Hemminki A. Harmful impact of EU clinical trials directive. *BMJ*. 2006; 332:501–502.
- 175- McMahon AD, Conway DI, MacDonald TM, McInnes GT. The unintended consequences of clinical trials regulations. *PLoS Med*. 2009;3: e1000131.
- 176- Bosch X. Europe's restrictive rules strangling clinical research. *Nat Med*. 2005; 11:1260.
- 177- Draft guidance on 'specific modalities' for non-commercial clinical trials referred to in Commission Directive 2005/28/EC laying down the principles and detailed guidelines for good clinical practice. 2005. [Accessed 6 July 2016]. Available from: [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/docs/doc2006/07\\_2006/guide\\_noncommercial\\_2006\\_07\\_27.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/docs/doc2006/07_2006/guide_noncommercial_2006_07_27.pdf).
- 178- MHRA website. [Accessed 6 July 2016]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/index.htm>.
- 179- Statutory Instrument 2006 No. 1928. The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Amendment Regulations 2006. [Accessed 1 July 2016]. Available from: <http://www.opsi.gov.uk/si/si2006/20061928.htm>.
- 180- Commission Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products. *Official Journal of the European Communities L91*: 13–19. 2005.[Accessed 1 July 2016]. Available: [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir\\_2005\\_28/dir\\_2005\\_28\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2005_28/dir_2005_28_en.pdf).
- 181- Statutory Instrument 2006 No. 2984. The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Amendment (No. 2) Regulations 2006. [Accessed 6 July 2016]. Available from: <http://www.opsi.gov.uk/si/si2006/20062984.htm>.
- 182- European Parliament. EU Regulation 1901/2006. 2006. Available from: [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg\\_2006\\_1901/reg\\_2006\\_1901\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf). Accessed 6 July 2009.
- 183- Lehmann B. Regulation (EC) N.o 1901/2006 on medicinal products for paediatric use & clinical research in vulnerable populations. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2008; 2:37.
- 184- Permanand G, Mossialos E, McKee M. The EU's new paediatric medicines legislation: serving children's needs? *Arc Dis Child*. 2007; 92:808–811.
- 185- Conclusions. EUCO 10/1/11. European Council, Brussels. 20 April 2011;24 and 25 March 2011
- 186- Treaty of Lisbon amending the Treaty on European Union and the Treaty establishing the European Community (OJ C 306, 17.12.2007), entry into force on 1 December 2009.
- 187- Communication from the commission to the Council, the European Parliament, the economic and social committee and the committee of the regions: towards a European research area. Commission of the European Communities. Brussels. January 18, 2000
- 188- Impact of the economic crisis on European Universities. European University Association. May 2010
- 189- Impact of the economic crisis on European Universities. European University Association. January 2011
- 190- EudraCT. Available from: <https://eudract.ema.europa.eu/>
- 191- Annual Report 2010. European Medicines Agency. June 28, 2011
- 192- Emerging market for clinical trials in China – communication problems and unresolved intellectual property issues restrict growth. Market research report. April 11, 2011; [Accessed 20 July 2016]. Available from: <http://www.companiesandmarkets.com/Market-Report/emerging-market-for-clinical-trials-in-china-communication-problems-and-unresolved-intellectual-property-issues-restrict-growth-550988.asp?prk=c9e4759f0087226f98adf6b35706d8a9>
- 193- Prescrire Rédaction "Essais cliniques: un nouveau Règlement européen à améliorer" *Rev Prescrire* 2013; 33 (360): 781-783.
- 194- [http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012\\_07/proposal/2012\\_07\\_proposal\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012_07/proposal/2012_07_proposal_en.pdf)

## ENSAIOS CLÍNICOS - NOVOS DESAFIOS REGULAMENTARES DERIVADOS DA CRESCENTE COMPETITIVIDADE INTERNACIONAL.

- 195- "Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC" Official Journal of the European Union, 27 May 2014: 76 pages.
- 196- Prescrire Rédaction "Débat mondial sur l'accès aux données cliniques: l'Agence européenne en position clé" Rev Prescrire 2014; 34 (367): 377-379.
- 197- Council of the European Union "Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC - 2012/0192 (COD)" 20 December 2013: 152 pages.
- 198- Wadlow C "Regulatory data protection under TRIPs Article 39(3) and Article 10bis of the Paris Convention: Is there a doctor in the house?" Intellectual Property Quarterly 2008: 355-415.
- 199- AIM, MiEF, HAI Europe, ISDB, Nordic Cochrane Centre "Backpedalling on EMA's "proactive publication of clinical-data" draft policy: Was it all just a window-dressing exercise? Who or what is the EMA afraid of?" joint press release; 20 May 2014: 4 pages.
- 200- Kentikelenis A, Karanikolos M, Papanicolas I, Basu S, McKee M, Stuckler D. Health effects of financial crisis: omens of a Greek tragedy. Lancet. 2011; 378:1457-1458.
- 201- Telloglou T. Interview with Minister of Health Andreas Loverdos. Skai TV. 2011; Papahelas A, Telloglou T, Papaioannou S, eds. Folders. Greece
- 202- Telloglou T, Kakaounaki M. Three weeks and one night on duty. Skai TV. 2011; Papahelas A, Telloglou T, Papaioannou S, eds. Folders. Greece
- 203- Hellastat. Sector study: health services. Athens. Hellastat. 2010
- 204- Eastermann T, Pruvot EB. Financially sustainable Universities II: European universities diversifying income streams. EUA Publications. 2011
- 205- Impact of the economic crisis on European Universities. European University Association. January 2011
- 206- European Commission Science Advisory Board in Health. Europe and the century of biomedical discovery and implementation. Lancet. 2011;377: 719-720
- 207- Europe 2020: a strategy for smart, sustainable, and inclusive growth. European Commission. Brussels. March 3, 2010
- 208- Draghia-Akli R. SME & innovative approaches to health: a step forward from the conventional medicine. Contribution to Innovation of EU Framework Programmes for Research and Technological development. Innovation in Healthcare: from research to market – SMEs in focus. Meeting Report, Brussels. May 20 - 21, 2010