



SAÚDE, CIÊNCIAS DA VIDA E FARMACÊUTICO

Ensaio clínicos em Portugal

As atividades de Investigação e Desenvolvimento (“I&D”) de medicamentos assumem uma relevância fundamental no quotidiano das populações, refletindo-se quer numa perspetiva individual – quando considerado o objetivo de identificação e tratamento de patologias (com o consequente aumento da qualidade de vida dos doentes) – quer numa perspetiva coletiva, quando colocada a sua projeção no controlo da propagação e na erradicação de doenças.

Em termos abstratos, as atividades de I&D podem definir-se como aquelas que são realizadas em indivíduos (saudáveis ou doentes) e que têm por finalidade a melhoria do conhecimento sobre as patologias, o desenvolvimento de novas metodologias de diagnóstico das mesmas e a eventual identificação de formas de tratamento.

As atividades de I&D estão sujeitas a enquadramento legal e regulamentar, devendo o seu exercício observar determinados pressupostos, nomeadamente:

- i) o respeito pelo princípio da dignidade da pessoa humana e dos seus direitos fundamentais;
- ii) a adoção de medidas necessárias à proteção e salvaguarda da privacidade, dos direitos de personalidade e da integridade física e mental dos indivíduos dos participantes, com a inerente obtenção do seu consentimento;
- iii) o cumprimento de parâmetros éticos e das boas práticas aplicáveis;
- iv) uma avaliação prévia que conclua que os potenciais benefícios associados a essas atividades superam os riscos e inconvenientes previsíveis; e
- v) a obtenção das aprovações legalmente exigidas.

"As atividades de I&D estão sujeitas a enquadramento legal e regulamentar, devendo o seu exercício observar determinados pressupostos, nomeadamente a obtenção das aprovações legalmente exigidas."

De uma forma geral, os ensaios clínicos constituem um método universalmente reconhecido para o exercício das atividades de I&D, os quais devem assumir um cunho marcadamente planeado e controlado por forma a assegurar a validade científica dos resultados.

O regime jurídico aplicável a ensaios clínicos realizados em Portugal encontra atualmente expressão na Lei n.º 21/2014, de 16 de abril (alterada pela Lei n.º 73/2015, de 27 de julho e pela Lei n.º 49/2018, de 14 de agosto), comumente denominada Lei da Investigação Clínica (“LIC”). A LIC abrange (i) o regime da realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano, decorrente da transposição da Diretiva no 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril, e (ii) o regime da investigação clínica de dispositivos médicos decorrentes da transposição parcial da Diretiva no 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de setembro.

No âmbito da LIC, “ensaio clínico ou ensaio” define-se como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a 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.”

No contexto nacional, a realização de um ensaio clínico em Portugal encontra-se especialmente condicionada à:

- i) emissão prévia de parecer positivo por parte da Comissão de Ética Competente (“CEC”);
- ii) autorização por parte do Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (“Infarmed”) e a qual se encontra dependente da verificação da condição anterior.

O pedido de emissão de parecer e o pedido de autorização para a realização de um ensaio clínico devem ser apresentados pelo seu promotor (i.e., a pessoa, singular ou coletiva, o instituto ou o organismo responsável pela conceção, realização, gestão ou financiamento do ensaio clínico) à CEC e ao Infarmed, respetivamente, através da [plataforma online](#) do Registo Nacional de Ensaio Clínicos (“RNEC”).

Ressalvadas determinadas situações legalmente previstas, a CEC emitirá o seu parecer no prazo de 30 dias úteis, pronunciando-se, entre outros, sobre os seguintes aspetos do pedido formulado pelo promotor: (i) a pertinência do ensaio clínico e da sua conceção, (ii) a avaliação dos benefícios e riscos previsíveis, (iii) o correspondente protocolo, (iv) as condições materiais e humanas necessárias à sua realização, (v) as modalidades de recrutamento dos participantes, (vi) o prazo e as condições de acompanhamento clínico dos participantes após a conclusão do ensaio, e (vii) o procedimento de obtenção do consentimento informado, incluindo as informações a prestar aos participantes.

Uma vez emitido o parecer favorável e excecionadas certas situações que careçam de autorização expressa nos termos infra, o Conselho Diretivo do Infarmed delibera sobre o pedido de autorização para a realização do ensaio clínico no prazo de 30 dias úteis, sendo-lhe, porém, reconhecida a faculdade de, durante esse período, solicitar documentos, informações ou esclarecimentos adicionais tidos por necessários para a correspondente decisão (o que, a verificar-se, determinará a suspensão do referido prazo até que tais elementos sejam disponibilizados).

"No contexto nacional, a realização de um ensaio clínico em Portugal encontra-se especialmente condicionada à emissão prévia de parecer positivo por parte da CEC e autorização por parte do Infarmed."

"O Infarmed pode ainda apresentar objeções fundamentadas ao pedido de autorização e que, em seu entendimento, obstem ao deferimento do mesmo. Nestas circunstâncias, o promotor poderá – por uma única vez – alterar o conteúdo do pedido de autorização previamente submetido."

Paralelamente à supra mencionada faculdade, o Infarmed pode ainda apresentar objeções fundamentadas ao pedido de autorização e que, em seu entendimento, obstem ao deferimento do mesmo. Nestas circunstâncias, o promotor poderá – por uma única vez – alterar o conteúdo do pedido de autorização previamente submetido, devendo fazê-lo no prazo que lhe for concedido pelo Infarmed.

Na eventualidade de a alteração efetuada não ser considerada suficiente pelo Infarmed ou o promotor opte por não introduzir qualquer alteração ao pedido inicial, tal redundará na rejeição do mesmo com a consequente obrigatoriedade da não realização do ensaio clínico.

Note-se que após o início de um ensaio clínico, o promotor poderá introduzir alterações no correspondente protocolo desde que a respetiva avaliação prévia permita continuar a concluir que os potenciais benefícios superam os riscos e inconvenientes previsíveis (mas salvo se tais alterações tiverem incidências na segurança dos participantes ou alterem a interpretação das provas científicas em que assenta a realização do ensaio em apreço).

Nestas circunstâncias, o promotor deverá solicitar à CEC a alteração do protocolo, sendo certo que o ensaio clínico apenas poderá prosseguir após (i) parecer favorável da mesma e (ii) inexistência de objeções fundamentadas por parte do Infarmed. Na eventualidade de existirem tais objeções no contexto de um parecer favorável, o ensaio apenas pode prosseguir se o protocolo for adaptado às objeções transmitidas ou se for expurgada a proposta de alteração.

Excecionadas as situações em que o termo do ensaio clínico tenha sido antecipado, o promotor deverá notificar a CEC, no prazo de 90 dias, da conclusão da participação do último participante no ensaio. Neste contexto, compete ainda ao investigador ou ao promotor disponibilizar à CEC os resultados finais decorrentes da realização do ensaio clínico sob a forma de um resumo do relatório final.

No atual contexto epidemiológico mundial provocado pela doença COVID-19, os ensaios clínicos ganharam uma preponderância acrescida, nomeadamente sob o ponto de vista das atividades de investigação que estão a ser implementadas e desenvolvidas para, com a brevidade possível, colocar no mercado medicamentos eficazes no combate à doença. Com efeito, a pandemia colocou a comunidade científica e a indústria farmacêutica sob intensa pressão para a conceção de medicamentos que, de forma rápida, segura e eficaz, permitam controlar a propagação da COVID-19. Nessa sequência, recorde-se o apelo lançado pela Agência Europeia do Medicamento no sentido de promover a necessária coordenação e articulação das diversas entidades que se encontrem ou proponham a desenvolver vacinas e/ou medicamentos destinados a combater o SARS CoV-2, bem como a concessão de um regime de isenção de taxas relativas a ensaios clínicos inerentes a esse fim.

Paralelamente, o Infarmed publicou diversas medidas destinadas a mitigar os riscos que a pandemia pode colocar para os doentes participantes em ensaios clínicos a decorrer durante o seu período, com particular enfoque na:

- Interrupção do tratamento;
- Suspensão do recrutamento;
- Revisão das visitas programadas, devendo ser privilegiado, quando possível, a realização de vistas à distância através de meios telemáticos;
- Monitorização centralizada e revisão de dados fonte;
- Dispensa direta no domicílio de medicamentos experimentais, devendo o investigador principal, a equipa de investigação e a farmácia hospitalar manter a supervisão próxima e efetiva do processo;
- Transferência entre centros de ensaios clínicos, devendo ser respeitadas as boas práticas clínicas e o Regime Geral de Proteção de Dados.

Neste contexto, o Infarmed aceita a possibilidade de os promotores de ensaios clínicos implementarem – sem que seja necessária a notificação ou aprovação prévia de alteração substancial ao protocolo – alterações aos termos estabelecidos na respetiva autorização de ensaio clínico de forma a acautelar a segurança e a proteção dos seus participantes (note-se, porém, que esta dispensa não se aplica à referida interrupção do tratamento, a qual deve ser notificada ao Infarmed como medida urgente de segurança).

Para o efeito supra, o promotor, em articulação com o investigador e com base numa análise de risco, deverá avaliar e adotar medidas destinadas a mitigar o risco de contaminação para cada ensaio clínico, devendo ser consideradas as características do ensaio, do centro de ensaio e o respetivo risco epidemiológico.

Nesse pressuposto, o promotor deverá notificar o Infarmed no prazo máximo de 4 meses após o supra referido período, devendo tal notificação ser acompanhada de um relatório que documente de forma sistematizada as medidas implementadas, os desvios produzidos, bem como uma avaliação da implementação das medidas e o seu impacto no estudo pós-pandemia.

Sem prejuízo, nos casos em que possam estar em causa alterações substanciais que não requeiram uma intervenção imediata do investigador e do promotor, as mesmas devem ser submetidas pelo promotor ao Infarmed enquanto alterações substanciais através do procedimento comum. ■

"O Infarmed aceita a possibilidade de os promotores de ensaios clínicos implementarem alterações aos termos estabelecidos na respetiva autorização de ensaio clínico de forma a acautelar a segurança e a proteção dos seus participantes."