

## Ensaio Clínicos: o Regulamento europeu

**M. Patrão Neves**

A investigação biomédica envolvendo seres humanos, e especificamente os ensaios clínicos, constitui uma das temáticas originárias da bioética e indubitavelmente a mais decisiva do seu surgimento, além de ser também aquela que determinou a elaboração das primeiras normas ético-jurídicas – Código de Nuremberga, em 1947, e o Belmont Report, em 1979 –, sendo ainda o único domínio de acção em que a reflexão ética ganhou uma efectiva preponderância na medida em que a sua apreciação se tornou vinculativa no que se refere à autorização para a realização dos ensaios clínicos.

Neste contexto, não surpreenderá certamente que também as instituições europeias legítimas para o efeito tenham tomado a iniciativa de se pronunciar sobre os ensaios clínicos, o que têm vindo a fazer desde muito cedo e até ao presente, primeiramente através de Directivas e mais recentemente através de uma proposta inédita de Regulamento. Esta alteração do estatuto jurídico do pronunciamento da Comissão Europeia sobre os ensaios clínicos não é ingénua, mas antes se inscreve nos objectivos desde há muito perseguidos nesta matéria, reforçando-os. Com efeito, o Regulamento é estabelecido uniforme e obrigatoriamente para todos os Estados-Membros da União, enquanto a Directiva carece de transpo-

sição para o direito de cada Estado-Membro, num processo que permite que o texto seja adaptado à realidade da comunidade nacional em causa e, assim sendo, que não se aplique igualmente em todos os Estados-Membros.

A orientação geral e o sentido da evolução dos pronunciamentos da Comissão Europeia sobre os ensaios clínicos – a qual detém o poder de iniciativa no contexto das instituições europeias –, a par dos objectivos da Proposta de Regulamento e dos meios a implementar para os alcançar constituirão as temáticas centrais do presente texto.

## 1. As Directivas europeias

A Comissão Europeia apresentou três Directivas, entre as quais algumas que não obstante incidirem sobre temáticas específicas distintas dos ensaios clínicos se lhes reportam efectivamente, estabelecendo, no seu conjunto, quer a obrigatoriedade de ensaios clínicos prévia à comercialização de um fármaco, quer um quadro legal para a autorização da sua realização.

A Directiva 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 a primeira que se pronunciou especificamente sobre os ensaios clínicos, os quais contempla no seu artigo 4º, número 8, enunciando que toda a “concessão de autorização de colocação no mercado” de uma especialidade farmacêutica deve ser acompanhada pela informação acerca dos resultados dos ensaios clínicos. Estabelece assim, indirecta mas formalmente, a exigência de ensaios clínicos para colocação no mercado de uma nova especialidade farmacêutica se bem que, nas alíneas a) e b) do mesmo número do artigo 8º, se permita, sob determinadas condições, a substituição da apresentação dos resultados dos ensaios clínicos por documentação bibliográfica.

Segue-se a Directiva 75/318/CEE do Conselho, de 20 de Maio de 1975, “relativa à aproximação das legislações dos Es-

tados-Membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de especialidades farmacêuticas” que, reportando-se à anterior Directiva citada, explicita inequivocamente que as normas e protocolos para a execução de ensaios nas especialidades farmacêuticas são essenciais para a qualidade dos mesmos, os quais, se seguirem “regras comuns para a condução dos ensaios, a constituição dos processos e a instrução dos pedidos”, em qualquer país que venham a ser realizados, tornarão viável também a circulação das especialidades farmacêuticas.

Em 2001, a Comissão Europeia apresenta a Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril, “relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano” que estabelece “disposições específicas relativas à realização de ensaios clínicos” no respeito de “requisitos de qualidade, em termos éticos e científicos”. Contrariamente às anteriores Directivas, esta incide especificamente sobre os ensaios clínicos, não surpreendendo por isso que seja também aquela que, de forma mais completa e detalhada, aborda a diversidade de questões envolvidas nos ensaios clínicos, sendo ainda aquela que apresenta um mais extenso pronunciamento de natureza ética.

A Directiva 2001/20/CE começa por reiterar a necessidade dos “pedidos de autorização de colocação de um medicamento no mercado serem acompanhados por um processo contendo informações e documentos relativos aos resultados dos testes e ensaios clínicos efectuados sobre esse produto”, expressa na Directiva 65/65/CEE, e de se “instituírem regras uniformes quanto à constituição desses processos e à respectiva apresentação”, já indicada na Directiva 75//318/CEE. Desta forma, a Directiva de 2001 vem claramente na esteira das anteriores reforçando, e por isso também evidenciando, a orientação que se vinha já explicitando nos seus traços mais marcantes. Primeiramente o de uma intensificação da harmonização de requisitos e de procedimentos para a autoriza-

ção de um ensaio clínico, o que se resume no objectivo de “aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de medicamentos”, instituindo “regras uniformes quanto à constituição desses processos e à respectiva apresentação” (Considerando 1). Um segundo traço igualmente característico dos pronunciamentos europeus sobre ensaios clínicos é o da crescente centralização: “a formulação de um parecer único por cada Estado-Membro interessado diminui o prazo até ao início de um ensaio” (Considerando 8). Ambos os aspectos se encontram ilustrados no artigo 7º da Directiva em que é estabelecida a exigência de um “parecer único”, por Estado-Membro, sendo que, para ensaios clínicos multicêntricos efectuados em vários Estados-Membros simultaneamente, haverá tantos pareceres únicos quantos os Estados-Membros envolvidos.

Entretanto, a Directiva 2001/20/CE vai muito mais longe do que as anteriores no que se refere a preocupações éticas e às correspondentes medidas a implementar para garantir o bem-estar dos sujeitos e o respeito pela dignidade de cada pessoa. Assim, esta Directiva, na sua exigência de “parecer único”, tendo em vista aumentar a rapidez e garantir uma decisão uniforme sobre os ensaios em cada um dos vários Estados-Membros, determina a criação de um “comité de ética” nacional para apreciação das propostas de ensaios clínicos. Ou seja, tendo podido optar por um organismo nacional de natureza técnica opta por um de natureza ética. Este constitui o contexto ideal para as melhorias importantes em termos de segurança e solidez ética e de fiabilidade de resultados, com um elevado nível de protecção da pessoa, que esta Directiva proporciona, nomeadamente: a enunciação de “princípios de base”, éticos, para a execução de ensaios clínicos; protecção dos participantes por uma avaliação de risco, controlada pelos comités de ética e autoridades nacionais competentes, sem negligenciar a protecção de dados pessoais; protecção acrescida para as pessoas incapazes de darem consentimento; introdução da obrigatoriedade de um seguro/indemnização.

Brevemente, podemos afirmar que a Directiva de 2001 prolonga e reforça o anteriormente estabelecido e introduz preocupações éticas anteriormente ausentes. Assim sendo, a leitura comparativa das três Directivas europeias com impacto significativo em matéria de ensaios clínicos, evidencia uma inequívoca coerência entre elas sendo que a sua sequência cronológica vai traçando uma mesma orientação que se aprofunda.

## **2. A Proposta de Regulamento da Comissão Europeia**

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

Com efeito, desde logo, a opção da Comissão Europeia pela forma jurídica de Regulamento, em detrimento da de Directiva, corresponde já ao reforço quer da harmonização dos critérios, quer da centralização dos procedimentos. Paralelamente, a Comissão explicita os principais objectivos a alcançar através deste Regulamento como sendo a facilitação da realização de ensaios clínicos no espaço europeu e, assim também, a dinamização de um mercado interno de medicamentos. Estes desideratos já vinham estando presentes nas Directivas citadas, em particular na de 2001, mas não inequivocamente estabelecidos como metas a atingir através do Regulamento em elaboração que tem, assumidamente, “como objetivo a realização de um mercado interno no que diz respeito aos ensaios clínicos e aos medicamentos para uso humano, tomando como base um nível elevado de proteção da saúde. Ao mesmo tempo, o presente regulamento define normas elevadas de qualidade e de segurança dos medicamentos para responder às preocupações comuns de segurança re-

lativas a esses produtos. Ambos os objetivos são visados em simultâneo. Ambos estão ligados de forma indissociável e nenhum deles é secundário em relação ao outro.” (Proposta de Regulamento, Considerando 64)

De uma forma sistematizada podemos dizer que estes objetivos foram efectivamente procurados pela Comissão Europeia quer num plano formal, a nível jurídico, ao propor um “regulamento” para ser implementado da mesma forma em todos os Estados-Membros, não se sujeitando a requisitos ou particularidades nacionais adicionais introduzidas no processo de transposição, e garantindo uma aplicação uniforme; quer num plano material, ao nível dos conteúdos ou orientações, ao estabelecer um conjunto de condições atraentes à realização de ensaios clínicos no espaço da União Europeia de forma a contribuir para aumentar o número actual de ensaios clínicos em curso.

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

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

A desejada simplificação dever-se-á efectivar através do

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

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

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

O reforço quer da harmonização, quer da centralização justifica-se indirectamente pelo teor das críticas que a própria Comissão Europeia dirige à Directiva 2001/20/CE como estando na base de uma descida de 25% no número de pedidos de autorização de ensaios clínicos entre 2007 e 2011 (de 5.000 para 3.800), sobretudo devido a excesso de burocracia que terá também provocado o aumento: dos custos dos ensaios pela necessidade “do dobro de recursos humanos (107%) para o tratamento do processo de autorização”, isto é, custos sobretudo administrativos, mas também com seguros, os quais que terão sofrido um aumento de 800% e do “período médio decorrido até ao lançamento de um ensaio clínico” em “90%, atingindo 152 dias.” Ora se, como já tivemos oportunidade de sublinhar, a Directiva 2001/20/CE tinha sobretudo desenvolvido os requisitos éticos prévios à realização de um ensaio clínico, parecem agora ser principalmente estes os perspectivados entraves à concretização de um mercado único.

Com efeito, importa sublinhar que esta Proposta de Regulamento sobre Ensaios Clínicos é bastante exaustiva no que se refere ao estabelecimento (harmonizado) de elevadas normas de qualidade e segurança de medicamentos (utilizados nos ensaios clínicos e comercializados a partir dos ensaios clínicos), ao nível quer da robustez e fiabilidade dos dados produzidos, quer da garantia da qualidade e segurança (e eficácia) dos medicamentos administrados. Porém, é bastante omissa no que se refere a exigências éticas para a realização de ensaios clínicos, as quais se restringem praticamente à exigência de consentimento esclarecido, e atribui muitas responsabilidades em matéria de fiscalização e compensações aos Estados-Membros (segundo o princípio da subsidiariedade). Consideramos que o facto mais significativo desta secundarização das preocupações éticas em prol da promoção de um mercado único europeu de ensaios clínicos e de medicamentos é ilustrada pela total desvalorização das comissões de ética, antes obrigatórias e de pronunciamento vinculativo e agora efectivamente facultativas uma vez que “o regulamento proposto não regula nem harmoniza o funcionamen-

to concreto dos comités de ética, não impõe uma cooperação sistemática a nível operacional entre os comités de ética na UE, nem limita o âmbito da avaliação a efectuar por estes comités a assuntos estritamente éticos”, ficando tudo isto entregue à prerrogativa dos Estados-Membros.

Em síntese, a explicitação, sem precedentes, dos interesses económicos associados à realização de ensaios clínicos e o objectivo inequívoco de aumentar o seu número no espaço europeu foram programados na presente Proposta de Regulamento a partir da redução deliberada das exigências éticas, simultânea e lamentavelmente relegadas para a prerrogativa dos Estados-Membros.

### **3. O Regulamento europeu relativo a Ensaios Clínicos**

A Proposta de Regulamento, de iniciativa da Comissão Europeia, seguiu os trâmites normais na União Europeia, em particular após o Tratado de Lisboa que exige que não só o Conselho Europeu, mas também o Parlamento Europeu apreciem a Proposta e redijam os seus respectivos relatórios os quais são posteriormente sujeitos a um processo de conciliação, entre o Conselho e o Parlamento e com a presença da Comissão – designado “trílogo” –, para elaboração de um documento único, ou seja, o futuro “Regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Directiva 2001/20/CE”, que deverá conhecer a sua versão final no mês de Abril de 2014.

No caso da Proposta de Regulamento da Comissão Europeia, a apreciação do Conselho e do Parlamento, bastante críticas, vieram a ser determinantes para a sua alteração muito significativa, quer no que se refere ao reforço da autoridade dos Estados-Membros, antes diluída na centralização dos procedimentos na Comissão Europeia, quer no reforço dos requisitos éticos, antes esbatidos na descentralização para os Estados-Membros.

O Conselho Europeu, constituído pelos respectivos Ministros da totalidade dos Estados-Membros, dirigiu naturalmente o seu empenho para afirmação para a autoridade dos próprios Estados-Membros em matéria de ensaios clínicos realizados no seu respectivo espaço nacional, e muito particularmente em contrariar a possibilidade de uma decisão central acerca da qualidade do ensaio clínico, nomeadamente do Estado-Membro responsável, escolhido pelo promotor, inviabilizar a tomada de decisão por cada Estado-Membro.

O Parlamento Europeu, verdadeiramente representativo dos cidadãos europeus que elegem os seus membros por escrutínio directo, empenhou-se principalmente em alterar as disposições éticas (ou colmatar a ausência das mesmas) da Proposta de Regulamento que suscitavam sérias preocupações sobretudo no que se reportava aos dois únicos temas abordados: comissões de ética e consentimento informado.

No que se refere às comissões de ética, a Proposta de Regulamento previa que o seu parecer, até então de natureza vinculativa e requisito prévio a toda e qualquer autorização para ensaios clínicos, deixasse de o ser, pelo que também as comissões de ética deixariam de ser obrigatórias, tal como se evidencia na sua Exposição de motivos, 3.2 Procedimento de autorização e dossiê de autorização:

*[...] O regulamento proposto não define o organismo ou organismos ao(s) qual(ais) compete, dentro de um Estado-Membro, aprovar (ou não) um ensaio clínico. Por conseguinte, o regulamento proposto não regula nem harmoniza o funcionamento concreto dos comités de ética [...].*

*Neste contexto, o regulamento proposto mantém, no entanto, que todos os pedidos relativos a ensaios clínicos devem ser avaliados conjuntamente por um número razoável de pessoas independentes que disponham coletivamente das qualificações e experiência necessárias em todos os domínios relevantes e representem igualmente o ponto de vista de leigos.*

Podemos admitir que a descrição desta necessária avaliação conjunta prefigura a já tradicional “comissão de ética”.

Em todo o caso, a omissão evidente e deliberada desta não é inconsequente e aponta inequivocamente para uma desvalorização deste organismo.

Entretanto, o acordo obtido no tríplice, em Dezembro de 2013, veio a introduzir a menção à necessidade de comissões de ética, cujo envolvimento nos ensaios clínicos competirá ao Estado-Membro organizar. As comissões de ética são definidas, no artigo 2º do texto do acordo, como:

*[...] um organismo independente num Estado-Membro, estabelecido de acordo com o direito nacional e com o poder de emitir pareceres no âmbito deste Regulamento, tomando em consideração o ponto de vista de leigos, em particular de pacientes e de organizações de pacientes.*

O artigo 4º confirma a necessária intervenção da comissão de ética na apreciação de ensaios clínicos na afirmação de que

*Um ensaio clínico deve ser sujeito a uma apreciação científica e ética [...]. A apreciação ética será realizada por uma comissão de ética independente [...].*

Os ensaios clínicos devem pois ser revistos sob uma perspectiva ética antes de serem autorizados, uma vez que quer os requisitos éticos, quer os científicos são reconhecidos como constituindo uma boa prática clínica. A apreciação ética, por comissões de ética, torna-se um pré-requisito para a autorização do ensaio clínico e este parecer torna-se vinculativo, tal como afirma o ponto 3º do artigo 8º:

*Um Estado-Membro implicado recusará a aprovação do ensaio clínico se discordar [...] ou quando a comissão de ética apresentou um parecer negativo o qual, de acordo com o direito nacional, é válido para todo o Estado-Membro.*

No que se refere ao tema do consentimento informado, importa sublinhar que era o único de natureza ética considerado na Proposta de Regulamento, constituindo o seu capítulo V, sob a designação “Protecção dos sujeitos do ensaio e consentimento esclarecido”. Previa-se então a obtenção de

consentimento informado por parte do participante nos ensaios ou do seu representante legal, quando estes se realizassem em sujeitos incapazes e em menores, apresentando o texto uma formulação geral correcta.

O texto do acordo obtido no trílogo veio desenvolver muito significativamente este capítulo V e a secção dos “considerandos” que se lhe reporta, no sentido de reforçar a protecção dos participantes nos ensaios. Assim, passou a afirmar que a obtenção prévia do consentimento informado passa pela realização de uma entrevista para apresentação da informação devida, de forma detalhada, numa linguagem clara e com oportunidade de colocar questões, devendo-se confirmar a boa compreensão da informação transmitida e conceder tempo para ponderar a decisão tomada, não deixando de se dedicar atenção especial às necessidades individuais das pessoas ou de populações específicas, bem como aos métodos utilizados para transmitir a informação. Ou seja, assume-se tacitamente que a obtenção do consentimento é um processo ético e não um acto jurídico. Além disso, são consideradas situações específicas que podem afectar uma tomada de decisão verdadeiramente livre, sem qualquer influência ou coacção, incluindo a de natureza financeira, prevendo-se requisitos adicionais de protecção no caso de menores, e pessoas incapacitadas e sempre ponderando o menor encargo possível. Ainda no que se refere a menores e a pessoas incapacitadas para dar o consentimento sublinhou-se que os benefícios directos devem superar os riscos e encargos, tendo-se ainda especificado o dever de envolver o menor capaz de assentimento. Aliás, verificou-se igualmente um alargamento da população vulnerável considerada, incluindo-se, por exemplo, as mulheres grávidas e as que estão a amamentar.

A Proposta de Regulamento, ainda no âmbito do consentimento informado, apresentava a particularidade, absolutamente inédita, de introduzir a possibilidade de prescindir do consentimento informado em situações de urgência médica consideradas oportunas para iniciar um ensaio clínico. O texto do acordo introduz importantes medidas de protecção acrescida como sejam: a existência de justificação científica

para considerar que a pessoa numa situação de urgência, integrada num ensaio clínico sem capacidade de consentir, deverá obter relevantes benefícios directos e que apenas poderá impor um risco ou encargo mínimos quando comparados com o tratamento-padrão.

Impõe-se, pois, concluir que o acordo obtido no tríplice melhorou significativamente a proposta inicial do Regulamento da Comissão, sobretudo no que se refere aos requisitos de natureza ética, recuperando o valor das comissões de ética, na sua exigência de apreciação prévia e vinculativa dos ensaios clínicos, desenvolvendo e especificando medidas de proteção dos participantes nos ensaios clínicos no âmbito do processo de obtenção do consentimento informado. Não obstante, consideramos não se dever subestimar a Proposta de Regulamento de Comissão Europeia, no que foi revista, por evidenciar objetivos e estratégias reais que correspondem a orientações efectivas que tenderão a reaparecer. Esta interpretação, aliás, ganha força na consideração de que a orientação dos pronunciamentos europeus sobre ensaios clínicos se mantém coerente ao longo das décadas, ainda que num acentuar progressivo dos seus traços dominantes – a harmonização e a uniformização, a centralização e a facilitação – os quais tenderão a secundarizar as exigências éticas, no que só pode ser considerado como um retrocesso na implementação dos direitos humanos no âmbito da biomedicina. É esta tendência, hoje evidenciada, que importa contrariar em prol da preponderância da integridade pessoal em detrimento de um ultrapassado valor absoluto da ciência, da valorização da dignidade humana perante quaisquer interesses económicos. •