



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA
Presidência do Conselho de Ministros

**PARECER SOBRE ENSAIOS
CLÍNICOS DE MEDICAMENTOS (4/CNE/93)¹**
(in DOCUMENTAÇÃO, CNECV, vol. II, (1993-1994), pág. 25-46)

I – Introdução

1 – A Medicina evoluiu ao longo do tempo, de uma actuação puramente empírica, coligindo observações, por sucessivas tentativas e erros, até alcançar, gradualmente e com o auxílio de outros ramos do conhecimento, o estatuto de ciência, sem todavia perder os seus atributos de arte. O estatuto de ciência implica um conhecimento experimental com requisitos especiais, por se centrar na pessoa humana dotada de uma dignidade e de um estatuto próprios.

Os ensaios clínicos de novos medicamentos inserem-se assim no vasto domínio da investigação directa sobre a vida e a pessoa humana. Este domínio da ciência abrange também meios químicos usados para o diagnóstico radiológico ou radioquímico, e os designados «medical devices» que incluem os meios mecânicos utilizados no diagnóstico invasivo e no tratamento de numerosas afecções obrigando à substituição de tecidos, estruturas ou mesmo órgãos. Num âmbito mais restrito, o estudo de novos medicamentos tem por finalidade o emprego de substâncias químicas definidas no tratamento de situações patológicas, quer se trate de novos compostos, quer de novas aplicações para substâncias já conhecidas.

2 – Vários dos problemas que surgem no domínio dos ensaios clínicos resultam do facto de estes se situarem na confluência de princípios fundamentais, que resultam dos direitos do ser humano, e de diversas vertentes técnicas decorrentes da necessidade de se obterem resultados concretos, cientificamente demonstrados, numa base experimental sólida, de modo a poderem ser aplicados a um número mais vasto de doentes.

3 – O presente parecer responde apenas à solicitação governamental, feita pelo Sr. Ministro da Saúde, e é incidente sobre dois sucessivos projectos de diploma legal relativo aos Ensaios Clínicos. Deliberadamente não aprecia este Conselho, por entender tal não lhe competir, os aspectos de técnica legislativa e/ou de carácter técnico-jurídico, pelo que algumas referências feitas ao próprio articulado projectado apenas procuram incidir sobre os aspectos de natureza ética. De resto, temos consciência de que os problemas suscitados pela investigação realizada na pessoa humana são mais amplos e ultrapassam o âmbito do projecto de diploma legal.

4 – A investigação actual dos novos medicamentos é um processo altamente complexo, moroso e dispendioso, pelo que apenas grandes empresas, quase todas de âmbito multinacional, dispõem dos necessários recursos humanos, técnicos e financeiros para a levar a efeito, o que pode envolver problemas éticos, designadamente a nível da concorrência e da busca imediatista de lucro.

5 – Novos medicamentos surgidos no âmbito das Universidades ou de outro tipo de instituições sem terem o lucro final como objectivo a atingir são casos de excepção.

6 – Uma das consequências desta situação é o aparecimento de «doenças órfãs», para as quais não há, ou são raros, os estudos sobre novas terapêuticas medicamentosas, quer pela sua raridade, quer por não gerarem lucros que compensem o investimento feito na investigação. A Sociedade, atendendo ao princípio da solidariedade que ao Estado incumbe realizar, deveria promover e apoiar essas investigações, o que tem também uma evidente

¹ Falta o Comentário do CNECV ao D.Lei nº 97/94 – pág. 47-50



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA

Presidência do Conselho de Ministros

incidência ética. Inversamente conhecem-se «medicamentos órfãos» úteis no tratamento de doenças raras e descobertos ocasionalmente ou procurados por uma questão de prestígio.

7 – A evolução dos conhecimentos levou também à produção de medicamentos utilizando as novas técnicas da engenharia genética, conduzindo a compostos idênticos aos sintetizados no organismo humano, tais como a insulina, a eritropoietina, o factor anti-hemofílico, o interferão, etc. Eles levantam sobretudo problemas na investigação pré-clínica, dado que frequentemente são específicos de espécie e desencadeiam respostas alérgicas nos animais de laboratório. No entanto, são idênticos aos compostos humanos, não levantando objecções do ponto de vista ético geral, embora devam ser sujeitos a um estudo clínico, tal como sucede com os outros produtos.

8 – Neste relatório analisam-se, sucessivamente, os:

Aspectos científicos;

Aspectos éticos e o seu relacionamento com o projecto de decreto-lei n.º 199/93;

Aspectos genéricos relacionados com o mesmo projecto.

II – Aspectos Científicos

1 – O ensaio de medicamentos no ser humano é apenas um dos aspectos da investigação realizada no ser humano, a par de outros estudos, como novas técnicas de diagnóstico invasivas ou novas técnicas cirúrgicas, incluindo a utilização de meios mecânicos ou biológicos na reparação de lesões ou para a substituição de estruturas ou de órgãos. Para além da sua especificidade própria, o estudo de novos medicamentos *in anima nobile* tem uma particular relevância pela sua frequência e pelo contexto em que se desenvolve.

2 – Para situar os ensaios clínicos de novos fármacos, ou de novas aplicações para medicamentos já conhecidos, na sua perspectiva real, é importante apresentar, primeiro, embora de forma sucinta, o processo de descoberta e desenvolvimento dos medicamentos.

Os fármacos evoluíram, ao longo do tempo, a partir do isolamento de princípios activos extraídos de plantas tradicionalmente utilizadas com fins terapêuticos, e mais tarde, a partir do conhecimento das suas estruturas químicas, pela procura sistemática de moléculas biologicamente activas e dotadas de eventuais vantagens ou de menores inconvenientes em relação às produzidas pela natureza. Em alguns casos os medicamentos resultaram também de descobertas que foram fruto do acaso ou da argúcia dos investigadores ao observarem algum efeito insólito ou algum facto inesperado.

3 – A partir da obtenção de um novo composto, que pela sua estrutura química ou por alguma outra razão se admita possuir uma potencial aplicação terapêutica, segue-se um longo processo de investigação, actualmente bem definido e codificado, tendente a averiguar dois tipos de características do composto: a sua eficácia, dependente das propriedades farmacodinâmicas, a sua segurança em conexão com a sua toxicidade, e o seu benefício. Este pode ser absoluto, em relação à doença, ou relativo, quando comparado com outros medicamentos já existentes ou aplicáveis.

Actualmente, um dos aspectos mais relevantes na política dos medicamentos é a relação custo/benefício, cada vez mais importante à medida que se exige aos novos compostos uma maior eficácia e segurança com o natural acréscimo da investigação envolvida, e simultaneamente escasseiam gradualmente os recursos disponíveis para a saúde, na sua faceta curativa.

Assim, iniciam-se estudos laboratoriais envolvendo investigações tão diversas como ensaios sobre células isoladas, sobre órgãos isolados, sobre animais vivos anestesiados ou conscientes, sobre sistemas enzimáticos *in vitro*, com o objectivo de analisar as modificações provocadas nos diversos órgãos e sistemas do organismo, avaliadas pelo estudo qualitativo e quantitativo de inúmeros parâmetros biológicos.



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA

Presidência do Conselho de Ministros

No caso de o composto se comparar favoravelmente com outros já conhecidos e dotados de algumas propriedades análogas, passa à etapa seguinte, ao estudo dos seus efeitos tóxicos sobre animais, não só no que se refere a efeitos imediatos, como a alterações resultantes da sua administração prolongada em doses elevadas, incluindo o risco de provocarem neoplasias, e ainda à investigação de eventuais perturbações do processo reprodutivo não só em relação à fertilidade dos animais como também à possibilidade de o composto induzir malformações no feto.

A partir destes conhecimentos básicos e se o composto passa as sucessivas provas eliminatórias, é estudado em modelos biológicos que se aproximem o mais possível das doenças humanas potencialmente melhoradas ou curadas pelo espectro de acções evidenciadas pela substância. Em toda esta investigação são sempre usadas diversas espécies animais para tentar avaliar as diferenças interespecie e, conseqüentemente, facilitar a extrapolação dos dados animais para o ser humano.

Esta fase pré-clínica do estudo de um novo composto dura alguns anos, geralmente entre cinco e dez.

4 – Só depois de bem demonstrado o seu espectro de actividade e a sua relativa inocuidade é que se inicia o estudo clínico.

5 – Este estudo tem três objectivos fundamentais:

Em primeiro lugar verificar se no ser humano se observam os mesmos tipos de resposta já conhecidos da investigação nos animais de laboratório.

Se os efeitos forem equivalentes, os ensaios podem prosseguir. No caso de surgirem respostas inesperadas mas potencialmente vantajosas torna-se necessário voltar a aprofundar as observações em animais, recorrendo eventualmente a novos modelos experimentais.

O segundo objectivo consiste em verificar se os efeitos farmacológicos conduzem a uma aplicabilidade terapêutica eficaz, o que implica a avaliação da tolerância ao composto, das suas doses necessárias, do seu comportamento no organismo.

O terceiro objectivo visa demonstrar que o composto é suficientemente seguro para aplicação corrente ao ser humano. A segurança é sempre avaliada em relação aos eventuais benefícios esperados. Assim, medicamentos para situações correntes e de pequena gravidade deverão ser proporcionalmente mais inócuos do que outros dirigidos a doenças muito graves.

6 – Os ensaios clínicos desenvolvem-se classicamente em quatro fases que se sucedem gradualmente, sobretudo sem uma transição muito marcada entre a fase III e a fase IV.

7 – Na fase I, a substância é administrada a um pequeno número de indivíduos, frequentemente voluntários sãos. As doses utilizadas são bastante baixas no início, tomando como referência os resultados obtidos nos animais de laboratório. As doses aplicadas são eventualmente aumentadas de uma forma gradual, para determinar não só a relação dos efeitos observados com a dose administrada, mas também para verificar a zona de doses mais adequada.

Nestes ensaios, para além da investigação dos efeitos induzidos, estuda-se também o comportamento da substância no organismo, a relação da dose administrada com as concentrações no sangue, a evolução destas ao longo do tempo, os mecanismos de biotransformação do composto no organismo e as vias de eliminação da substância e dos seus metabolitos.

A detecção destes produtos de biotransformação ou de degradação é muito importante e por vezes implica a sua investigação em animais de laboratório, porque podem ser ainda biologicamente activos ou tóxicos.

O conhecimento das vias de eliminação é também da maior importância, pelo condicionamento que pode pôr ao emprego da substância em determinados tipos de doentes.

Estes ensaios de fase I prolongam-se geralmente por 9 a 24 meses.

R. Borges Carneiro 38 - 2º Esqº 1200-619 Lisboa Portugal

Tel. 351-21-392 35 27 - Fax 351-21-392 35 19

cnecv@sg.pcm.gov.pt www.cnecv.gov.pt www.portugal.gov.pt



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA

Presidência do Conselho de Ministros

Um dos problemas que se coloca nesta fase inicial da administração ao ser humano, com um objectivo científico, de substâncias recém-descobertas, embora já largamente estudadas em animais, consiste no emprego de voluntários sãos. É particularmente o caso, embora a título de exemplo extremo, de substâncias potencialmente perigosas, como os antineoplásicos, ou destinadas a tratar situações clínicas em que a doença induz alterações consideráveis no funcionamento do organismo, podendo conduzir a respostas qualitativamente diferentes das que se podem observar num indivíduo saudável.

O emprego de voluntários sãos não é universalmente aceite, dando-se por vezes preferência à investigação do composto já em doentes que possam eventualmente colher benefícios imediatos da administração da nova substância.

8 – Os ensaios de fase II consistem na administração do composto em estudo a pequenos grupos de doentes rigorosamente seleccionados e sob uma estreita vigilância.

Procura-se nesta fase determinar a eventual utilidade terapêutica do composto naquela situação, o perfil farmacológico, a dosagem óptima e obter elementos sobre os mecanismos de biotransformação e de eliminação da substância nesse tipo de doentes e ainda fazer o rastreio de eventuais efeitos anómalos ou indesejáveis não detectados nos indivíduos sãos mas que se possam manifestar mais frequente ou intensamente nos doentes. São ensaios que se podem considerar pilotos, frequentemente com um delineamento designado por aberto e ainda sem comparação com placebos ou outros medicamentos já conhecidos.

São investigações que decorrem durante 12 a 24 meses e que, se não levarem à exclusão do composto, se continuam quase insensivelmente pela fase III.

9 – Na fase III os ensaios alargam-se a um maior número de doentes, permitindo verificar a eficácia do medicamento numa determinada indicação terapêutica, assim como detectar efeitos anómalos ou indesejáveis mais raros, só observáveis em populações maiores.

É nesta fase que se desenvolve a maior parte dos ensaios clínicos, procurando evidenciar não só o benefício absoluto do fármaco, comparando-o, por exemplo, com uma substância inerte no organismo ou desprovida de quaisquer efeitos e designada como placebo, mas também o benefício relativo em comparação com outros medicamentos já bem conhecidos e em uso corrente.

Todos estes ensaios implicam um delineamento experimental muito rigoroso de modo a evitar na medida do possível a influência do acaso ou a interferência de factores subjectivos por parte do médico ou do doente, e ainda a permitir a análise estatística dos resultados obtidos. É em grande parte esta análise que determina o número de doentes a serem submetidos ao composto em apreço, tanto maior quanto menores forem as diferenças encontradas ou mais elevada a variabilidade dos resultados.

Neste delineamento experimental é da maior importância, não só científica mas também ética, estabelecer muito claramente os objectivos visados de modo a poder encurtar o ensaio, se eles forem rapidamente alcançados, ou a não o prolongar indefinidamente, se não forem verificados.

Por outro lado determinados compostos obrigam a utilizar protocolos experimentais especiais. Por exemplo, não é admissível do ponto de vista ético comparar um composto potencialmente útil no tratamento de neoplasias com um placebo inactivo, deixando portanto um grupo de doentes abandonados à evolução espontânea de uma doença seguramente fatal.

Os ensaios de fase III abrangem grupos de algumas centenas a alguns milhares de doentes, frequentemente estudados por diversos grupos de investigadores em diversas instituições ou países, embora seguindo uma metodologia comum, de modo a tornar possível a análise global dos resultados. É o que se designa por ensaios multicêntricos.

Ao longo de toda esta investigação está subjacente a avaliação da eficácia e da segurança do composto, não existindo níveis quantitativos fixos ou críticos para cada uma delas. Podem-se aceitar riscos maiores quando se trata de doenças mais graves ou de



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA

Presidência do Conselho de Ministros

prognóstico fatal, no caso de se evidenciar uma elevada eficácia terapêutica, no caso de a eficácia ser definida como uma redução da incapacidade do indivíduo devida à doença, ou a uma redução da mortalidade, no caso de diversos ensaios clínicos serem concordantes quanto à eficácia, ou ainda quando não se conhecerem outros medicamentos ou terapêuticas para a doença em causa.

A autorização final para a comercialização de um medicamento é concedida pelas autoridades responsáveis pela Saúde Pública com base nas provas apresentadas quanto à sua qualidade ao longo do processo de manufactura, quanto à sua eficácia clínica, quanto à segurança na sua utilização, à relação custo-benefício, se o novo composto for comparado com outros já existentes.

10 – Finalmente, os ensaios de fase IV incluem-se num processo de vigilância após a comercialização do medicamento. São estudos realizados no âmbito das condições normais do emprego terapêutico do medicamento, seguem também uma metodologia rigorosa, embora não se exija uma pormenorização tão elevada nos elementos analisados. Pelo muito elevado número de doentes observados, os ensaios permitem detectar efeitos indesejáveis raros e analisar melhor a forma de administração e as doses mais adequadas. Explica-se assim a razão da retirada do mercado de alguns compostos já utilizados durante anos quando se chega à conclusão de que os riscos ultrapassam os benefícios ou quando surgem novos medicamentos com manifestas vantagens em relação aos anteriores.

III – Aspectos éticos relacionados com o projecto de decreto-lei n.º 199/93

1 – Os aspectos éticos da investigação de novos medicamentos são semelhantes aos de qualquer investigação no ser humano, com algumas particularidades inerentes à própria natureza do ensaio.

2 – Aplicam-se assim diversos fundamentos éticos gerais, nomeadamente a liberdade do ser humano, o respeito pela pessoa com a salvaguarda da sua integridade física e psíquica, a justiça, a procura do bem e a eliminação de riscos desnecessários na procura da melhor solução para o sofrimento, seguindo as directrizes estabelecidas na Declaração de Helsínquia e suas posteriores revisões.

3 – Ao contrário de outros domínios em que os aspectos éticos referentes à vida e à saúde ainda estão em discussão, para os ensaios clínicos existem já regras bem definidas, quer propostas pela Organização Mundial de Saúde quer adoptadas pela Comunidade Europeia. Aliás, ambos os textos são muito semelhantes e designados por *Good Clinical Practice*.

A apreciação de toda e qualquer legislação nacional nesta matéria tem assim já estabelecido um quadro referencial que também se supõe subjacente a toda a exposição que se segue.

4 – De um modo geral, podem considerar-se três perspectivas complementares e indissoluvelmente ligadas, que se referem:

- A) À protecção dos direitos dos doentes;
- B) Ao médico investigador;
- C) Aos locais onde se realizam os ensaios.

5 – os comentários decorrentes da análise a que o CNECV procedeu sobre o projecto de decreto-lei n.º 199/93 centram-se nestas três perspectivas e, para não haver perda de visão de conjunto dos aspectos ético-doutrinários mais relevantes, aqueles comentários são introduzidos com destaque a propósito daqueles aspectos e à medida que eles são expostos.



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA

Presidência do Conselho de Ministros

A) Aspectos referentes à protecção dos direitos dos doentes:

1) os aspectos éticos relacionados com a protecção do doente derivam não só do respeito pela liberdade do indivíduo, como implicam também uma procura em todos os casos do bem do doente, evitando riscos desnecessários. Estes princípios obrigam a ponderar cuidadosamente as situações em que o benefício poderá ser maior para terceiros ou para a sociedade do que para o próprio doente. O bem individual da pessoa deve prevalecer, em qualquer ensaio clínico sobre os interesses da ciência e da sociedade. Tal preocupação encontra-se quer nos «princípios de base» (n.º 5) da Declaração de Helsínquia (de 1964, completada em Tóquio em 1975 e em Veneza em 1983), quer nos seus princípios da «Pesquisa Biomédica não Terapêutica sobre Seres Humanos» (n.º 4).

Refere o artigo 3.º, n.º 2, que os ensaios clínicos só podem *ser realizados em seres humanos quando os resultados daquela experimentação permitam concluir que os riscos para a pessoa a submeter ao ensaio são proporcionais aos benefícios que para essa pessoa se apresentam como previsíveis*. Todavia, parece evidente que, com esta redacção, aquela proporcionalidade apenas se pode reportar à pessoa «doente» (para a «saudável» não pode falar-se em benefício para «essa pessoa»), e, portanto, não é aplicável aos ensaios em voluntários sãos. Deverá, pois, encontrar-se uma formulação mais abrangente, sem prejuízo de – sob pena de se criar um conceito antiético – tomar em conta a proporcionalidade face aos riscos sobre o corpo humano.

2) Existe ainda um princípio de justiça que pode orientar a escolha ou a exclusão de determinados tipos de doenças ou doentes. É o caso, que leva, por exemplo, a não serem admissíveis os ensaios em determinados grupos minoritários, como os presos, as raças não caucasianas, os desempregados, pessoas com débeis recursos, etc., a não ser nas situações em que o estudo tenha um interesse selectivo para esses grupos. Um aspecto que deverá também ser tido em conta é a possível discriminação da mulher em idade fértil, quando se estudam compostos cujos efeitos sobre o desenvolvimento do embrião humano ainda não sejam conhecidos, apesar de as investigações laboratoriais já poderem ter demonstrado a ausência de riscos sobre a fertilidade nos animais de experiência e a ausência de efeitos teratogénicos. A alternativa pode consistir em obrigar a uma contracepção eficaz, o que pode também acarretar riscos ou interferir nos resultados.

3) O respeito pela integridade do indivíduo inclui também a manutenção do sigilo profissional, da confidencialidade dos dados, mesmo que sejam armazenados em suporte magnético, transmitidos por qualquer modo ou publicados com fins científicos.

A nova formulação feita no artigo 10.º sobre «confidencialidade» (*todos aqueles que participarem em ensaios clínicos ou por qualquer forma tiverem conhecimento da sua realização ficam obrigados a não revelar quaisquer dados pessoais a que tenham tido acesso*) já envolve nesta importante obrigação todo um conjunto de agentes que a experiência mostra estarem de facto na posse dos elementos a preservar, o que é eticamente correcto.

Todavia, não é lógico exigir [como se faz no artigo 14.º, n.º 3, alínea b)] a disponibilidade dos resultados dos ensaios simultaneamente ao «Promotor» e ao «Monitor». Só o devem ser a este. Com efeito, o «Monitor» tem, por natureza, a ligação com o «Promotor» referida no artigo 15.º, n.º 1 (*o monitor é o indivíduo designado pelo promotor para acompanhar o ensaio clínico...*), o que é suficiente.

Por outro lado, segundo as normas da *Good Clinical Practice*, deve ainda referir-se que, embora os resultados obtidos sejam mantidos confidenciais, a documentação



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA

Presidência do Conselho de Ministros

poderá ser consultada por pessoas devidamente credenciadas e autorizadas, ou com poderes para efectuar as verificações ou auditorias.

4) A liberdade do doente, como elemento fundamental da pessoa humana, deve ser sempre respeitada. Este respeito manifesta-se na prática por duas linhas de actuação concorrentes; em primeiro lugar o esclarecimento do doente com vista a obter o seu consentimento informado; em segundo lugar pela possibilidade que lhe assiste de abandonar o ensaio em qualquer altura sem por isso ser de forma alguma penalizado.

É, portanto, muito vantajoso, e trata-se de matéria de grande relevância, ter-se evitado (ao contrário do primeiro projecto) a difícil e fluída matéria dos casos em que se admitiriam ensaios sem autorização (cf. Artigos 6.º, 8.º, n.º 2, 13.º, n.º 3, do primeiro projecto que desapareceram no segundo). Com efeito, ir-se-ia cair num campo de difícil controlo, com os graves riscos de fraude à lei.

5) A informação deve ser dada de uma forma clara e leal, o que pressupõe que o médico investigador tem um conhecimento directo do doente e dos seus problemas e é capaz de estabelecer com ele uma relação personalizada. Só assim é possível informar o doente dos diversos aspectos associados ao ensaio. A informação deve também ser integrada no contexto cultural do doente, sem entrar em pormenores técnicos ininteligíveis, mas realçando todos aqueles que sejam relevantes para o seu adequado e completo esclarecimento.

Pelo contrário, o disposto no artigo 8.º, n.º 2, por consistir geralmente em elementos exclusivamente técnicos e apresentados numa linguagem ininteligível para a quase totalidade dos sujeitos de ensaios clínicos, não se afigura que possa contribuir de uma forma adequada para o esclarecimento desejado, substituindo de uma forma administrativa a relação do médico com o doente ou o voluntário. Por outro lado, o prescrito em diversas alíneas deste artigo 8.º, n.º 2, apresenta-se como irrelevante do ponto de vista ético na boa condução do ensaio, algumas delas podem ainda criar condições de potencial conflito entre o doente e o médico ou a instituição onde se realiza a investigação [o investigador deve, ainda, facultar ao sujeito do ensaio clínico, por escrito, os elementos referidos nas alíneas a), c), d), e), f) e h) do n.º 2 do artigo 5.º, especificamente: a) Nome e morada do promotor, do investigador responsável pelo ensaio e seus colaboradores, acompanhados dos respectivos currículos; b) Montante da remuneração a atribuir ao investigador, bem como as prestações pecuniárias ou em espécie a atribuir pelo promotor aos estabelecimentos em que se efectuem os ensaios como contrapartida da sua realização; c) Denominação genérica do medicamento, sua composição e identificação da entidade que preparou as amostras; d) Nome do director técnico responsável pela qualidade dos medicamentos a ensaiar; e) Tipo e definição do ensaio clínico, técnica seleccionada e seus objectivos; f) Local e serviço onde se pretende realizar o ensaio clínico e respectiva duração; h) Precauções a observar na realização do ensaio e reacções adversas previsíveis].

Além disso, como está exigentemente definido o tipo de consentimento eficaz (artigo 9.º, n.º 1: o consentimento para a participação em ensaios clínicos deve ser livre, esclarecido, expresso e dado por escrito, e artigo 8.º, n.º 3: é ineficaz o consentimento obtido sem observância do disposto nos números anteriores) parece que não se admite o ensaio clínico em que não possa prestar directamente esse consentimento (menores, incapazes, impossibilitados), ou seja, não se permite o seu suprimento por quem tenha a possibilidade de o conceder em nome de quem o devia dar.



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA

Presidência do Conselho de Ministros

Terá sido, porventura, introduzida esta limitação por se ter entendido ser o melhor meio de acautelar a possibilidade de abuso, pois é muito diferente consentir sobre si próprio do que consentir sobre outrem.

No entanto, afigura-se duvidosa essa limitação no plano ético, e nem a Declaração de Helsínquia vai tão longe (v. N.º 11 dos seus Princípios de Base). Bastará ponderar a situação em que essas pessoas, como doentes, ficam arredadas de auferir dos benefícios dos ensaios. Deverá pois admitir-se o suprimento do consentimento nos casos de doença, e só nesses, e não no de pessoas «saudáveis», incapazes. Há um largo espaço por cobrir de ensaio clínico terapêutico na área da saúde mental.

Por outro lado ainda, valerá a pena realçar e ponderar que a mesma Declaração de Helsínquia (n.º 5 dos seus princípios sobre «Pesquisa Médica Associada aos Cuidados Médicos») prevê que «se o médico entender que é essencial não obter o consentimento informado do paciente, deverão as razões específicas desse entendimento constar do Protocolo e ser transmitidas previamente à comissão independente». Esta matéria, todavia, tem maior delicadeza, apesar do parecer obrigatório da Comissão de Ética ser sempre uma garantia importante.

6) O doente deve também ser esclarecido quanto aos mecanismos existentes e procedimentos de compensação e tratamento por lesão ou incapacidade decorrente da sua participação no ensaio.

Após este esclarecimento deve ser dada uma ampla oportunidade para o doente ou quem por ele tem responsabilidade para ponderar os pormenores do ensaio, o que dele se espera em termos de benefício, os eventuais riscos, efeitos indesejáveis, etc., de modo a livre e conscientemente poder dar o seu consentimento.

O projecto de decreto-lei n.º 199/93 é omissivo neste aspecto.

7) O consentimento poderá em certos casos presumir-se atendendo a um princípio de solidariedade, quando está em causa um bem superior comum como a própria vida. Pode também, em certos casos, ser dado pela família a partir do conhecimento que tem do doente e de qual seria a sua opinião sobre a situação se estivesse em condições de dar livremente o seu consentimento.

São aspectos da maior complexidade, sobretudo quando se colocam em relação a menores ou incapazes, em que a capacidade de discernimento pode não existir ou estar afectada de um modo mais ou menos profundo.

Por estas razões, afiguram-se eticamente ilícitos os ensaios sobre criança sã, se não existir um benefício imediato para ela; e, do mesmo modo, só para seu benefício imediato bem justificado é de autorizar em situação de doença mental grave.

A autorização caberá ao representante legal.

8) Em termos processuais, o consentimento deve ficar registado, quando possível assinado pelo doente e/ou por uma testemunha independente. A realização do ensaio sobre doentes menores ou incapazes de dar o seu consentimento que, como se disse, só é de admitir quando for em benefício do próprio, dependerá da decisão do representante legal válido do doente, devendo também obter a concordância de uma entidade estranha ao ensaio, tal como a Comissão de Ética da respectiva instituição.

Aquelas normas comunitárias referem ainda que, nos casos de ensaios em que não há um benefício clínico directo para o doente, o consentimento esclarecido deverá sempre ser assinado pelo próprio doente.

9) O ensaio é sempre descrito num protocolo em que se pormenorizam as diversas vertentes anteriormente referidas. É sobre ele que se pronunciam as comissões de ética ao autorizarem a realização do ensaio.

O disposto no artigo 5.º, nº 4 (ao protocolo são anexados a identificação dos sujeitos dos ensaios clínicos e a prova do respectivo consentimento) é elemento que só é possível *a posteriori*, no fim do ensaio. Parece assim impossível ser considerado



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA

Presidência do Conselho de Ministros

como um dos elementos a fornecer à Comissão de Ética para aprovação do ensaio, embora deve ser incluído no *dossier* final.

10) Nas regras da *Good Clinical Practice* adoptadas pela Comunidade Europeia discriminam-se 16 capítulos sobre o protocolo, os quais cobrem desde informações gerais como o título do ensaio, os nomes e as identificações dos investigadores, a identificação do promotor no caso de existir, e a identificação da instituição onde decorrerá o ensaio. Para além desta descrição exige-se a apresentação da justificação e dos objectivos do ensaio, do problema a resolver, assim como das incidências éticas da investigação proposta, desde que os seus aspectos gerais à forma como será prestada a informação e obtido o consentimento dos doentes ou dos voluntários saudáveis.

11) O Protocolo deve ainda referir o desenvolvimento do trabalho no tempo e a sua justificação, para além da fase do ensaio, do delineamento experimental adoptado, de uma descrição exhaustiva dos critérios de selecção dos indivíduos, da sua exclusão e das razões bastantes para o seu abandono no decurso do ensaio.

Exige-se ainda uma pormenorizada apresentação do produto, da forma de o administrar e dos compostos usados como termo de comparação, placebo ou medicamento activo de referência.

12) Um outro grupo de questões refere-se à forma como a terapêutica irá ser avaliada, que tipo de efeitos são procurados e medidos, que efeitos indesejáveis podem ser esperados, que exames laboratoriais serão executados e em que ocasiões ao longo do ensaio, como serão analisados os resultados do ponto de vista estatístico, bem como as regras orientadoras do controlo de qualidade das observações efectuadas.

O projecto do protocolo obriga ainda à apresentação de uma forma explícita dos procedimentos a serem utilizados nos registos dos efeitos observados, no dos efeitos indesejáveis e seu tratamento, e ainda na salvaguarda da confidencialidade dos dados.

13) Finalmente, um dos elementos que o Protocolo deve conter consiste na apresentação dos elementos financeiros envolvidos, quem financia o ensaio, como é repartido o financiamento pela instituição e pelos investigadores, as formas de compensação dos doentes ou voluntários, etc., incluindo seguros relativos a prejuízos decorrentes do ensaio.

O Protocolo deve também referir a responsabilização por custos adicionais para a instituição decorrente do ensaio, tais como um eventual prolongamento do tempo de internamento, ou exames que só se justifiquem pelo facto do doente estar sujeito a uma investigação.

14) Por princípio ético geralmente aceite a participação de voluntário são ou de doente em ensaio clínico deve ser gratuita.

Apesar das eventuais dificuldades práticas, parece aconselhável estabelecer que a *participação dos sujeitos em ensaios clínicos não pode, em nenhuma circunstância, ser remunerada* (artigo 12.º, n.º 1).

E na sequência da possibilidade de «compensação» ou «reembolso das despesas ou prejuízos» é eticamente correcto fazer fiscalizar essa compensação (artigo 12.º, n.º 3): *Quando tenha lugar, nos termos do número anterior, a compensação de despesas ou prejuízos, os respectivos montantes e a sua justificação devem, ser comunicados periodicamente, por escrito, à entidade competente para conceder a autorização*.

Todavia afigura-se que tal matéria, por isso e como atrás se disse, deve também ser submetida à Comissão de Ética que tem especial vocação para «ler nas entrelinhas» sobre a natureza efectiva dessas «despesas» e desses «prejuízos».

Mais ainda, parece mais rigoroso, e até para evitar confusões, falar-se neste artigo apenas em «reembolso das despesas» não mencionando aqui os «prejuízos» (artigo 12.º, n.º 2: *O disposto no número anterior não prejudica o reembolso das*



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA

Presidência do Conselho de Ministros

despesas ou prejuízos que o sujeito haja suportado pela sua participação nos ensaios e artigo 12.º, n.º 3, acima transcrito), pois são aqueles que interessa controlar. No que respeita a «prejuízos», que têm a ver com o instituto da responsabilidade civil/penal, está dito o suficiente no artigo 17.º, n.º 1 (*Sem prejuízo da relevância ao plano da responsabilidade civil, penal ou disciplinar dos factos em causa, a violação do disposto no presente diploma é punida...*), como adiante melhor se explicita.

15) Antes do ensaio ter início, devem ficar muito claramente estabelecidos no Protocolo a quota parte das responsabilidades de cada um dos intervenientes.

O sistema de responsabilização por violações aos deveres inerentes ao sistema dos ensaios clínicos aparece mais aperfeiçoado do 1.º para o 2.º projecto (sem nos pronunciarmos sobre o abaixamento do montante das coimas, matéria de política que nos escapa).

Como se disse, é importante e deve manter-se, embora eventualmente desnecessária, a disposição genérica do artigo 17.º, n.º 1, acima transcrita. Não poderá esquecer-se que, de acordo com o nosso regime legal, «os bens jurídicos violados por ofensa do corpo ou na saúde, consideram-se livremente disponíveis pelo seu titular quando o facto não ofenda os bons costumes», e que «para decidir sobre a ofensa no corpo ou na saúde contraria os bons costumes tomar-se-ão em conta, nomeadamente, os motivos e fins do agente ou do ofendido, bem como os meios empregados e a amplitude previsível da ofensa» (Código Penal, artigos 149.º e 38.º).

B) Aspectos éticos referentes ao médico investigador:

1) Os aspectos éticos referentes ao médico considerado como investigador, dizem respeito, em primeiro lugar, às suas qualificações, entendidas não só como a capacidade jurídica para praticar os actos necessários no decurso do ensaio, assumindo por eles plena responsabilidade, como também as suas capacidades científicas e técnicas, com um particular realce na área em que se situa o estudo, de modo avaliar devidamente a relação risco/benefício e a seleccionar criteriosamente os doentes admitidos ao ensaio.

2) Se estes aspectos podem ser evidenciados pelo *curriculum vitae*, não dispensam uma profunda integridade profissional e um elevado padrão ético. Só assim ficarão salvaguardados os direitos dos doentes ou dos voluntários que participem no ensaio.

Os requisitos de «qualificação profissional» do artigo 2.º são de aplaudir, pois garantem dignidade e seriedade do processo tendo em conta que estão em causa direitos fundamentais da pessoa (n.º 1: *os ensaios clínicos só podem ser efectuados por médicos com qualificação científica adequada, com antecedência em investigação, em especial na área de ensaio clínico proposto*).

3) Este respeito perante o doente manifesta-se de uma forma particular na relação médico-doente, na informação prestada para um esclarecimento tão completo e claro quanto possível do doente, de modo a obter o seu consentimento devidamente informado.

Todos os aspectos acima enumerados podem considerar-se como incluídos nos princípios éticos da profissão médica.

4) Tem-se salientado particularmente o papel do médico investigador enquanto primeiro responsável pelo ensaio clínico, mas os mesmos requisitos fundamentais aplicam-se igualmente a todos os profissionais de saúde, ou outros, que a qualquer título participem no ensaio ou colaborem com o investigador principal.

C) Aspectos éticos referentes aos locais onde se realizam os ensaios:

R. Borges Carneiro 38 - 2º Esqº 1200-619 Lisboa Portugal

Tel. 351-21-392 35 27 - Fax 351-21-392 35 19

cneqv@sg.pcm.gov.pt www.cneqv.gov.pt www.portugal.gov.pt



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA

Presidência do Conselho de Ministros

1) Os aspectos referentes aos locais onde se realizam os ensaios são também da maior importância, em especial no que respeita a instituições hospitalares, particularmente nos ensaios de fase I e II, ou utilizando compostos especialmente tóxicos.

Todavia, no que se refere ao artigo 4.º do Projecto do diploma legal, haverá que prever claramente ainda que os ensaios clínicos possam ter lugar em «regime ambulatorio», embora se possa considerar que a redacção adoptada os subentende (*Os ensaios clínicos apenas podem ser realizados em estabelecimentos de saúde públicos ou unidades privadas de saúde devidamente licenciadas...*). Com efeito, eles são (e é natural que o possam ser consoante o tipo de doença) feitos frequentemente nesse regime. Na formulação do artigo só pode considerar-se implícito o «regime ambulatorio» quando ligado a uma «unidade de saúde», mas deverá ser de admitir em regime de consultório médico sempre evidentemente com a sujeição aos mesmos requisitos de autorização. Nestes casos parece evidente que em vez de uma Comissão de Ética deva ser ouvida necessariamente a Ordem dos Médicos.

De resto está correcta a inovação de se exigir agora um novo parecer da Comissão de Ética quando haja alterações ao Protocolo, competindo, entre outras obrigações, ao investigador (artigo 14.º, n.º 2, alínea c) *Propor ao órgão da administração da instituição de saúde, obtida a autorização do Director do Serviço e do promotor e ouvida a Comissão Ética, as alterações ao protocolo eventualmente decorrentes dos dados parciais dos ensaios clínicos e, bem assim, promover as modificações e a suspensão dos ensaios, sempre que ocorram razões justificativas*).

Parece que incumbem às Comissões de Ética (artigo 7.º, n.º 2:

a) As qualificações e experiência do investigador e experiência do investigador e seus colaboradores, tendo em vista a realização do ensaio proposto; b) As condições técnicas e assistenciais em que decorre o ensaio; c) A adequação do protocolo aos objectivos do ensaio, ponderando especialmente os possíveis benefícios e os riscos previsíveis; d) A observância dos compromissos éticos assumidos no protocolo ou resultantes das normas, nacionais ou internacionais, por que se rege a realização dos ensaios clínicos; e) A ocorrência de razões que justifiquem a suspensão ou revogação da autorização concedida para a realização de ensaios clínicos). Deveriam ser completadas com as sugestões que fazemos.

2) Os ensaios clínicos implicam a existência de meios humanos e técnicos adequados para intervirem em tempo útil e com medidas adequadas em caso de reacções graves que ponham em risco a vida do doente, ou mesmo que apenas justifiquem o seu internamento para um cabal esclarecimento da situação.

É este o sentido do artigo 4.º, n.º 2, do projecto (*os ensaios em cuja realização sejam utilizados medicamentos que, pela sua natureza ou pelas características das doenças possam originar risco grave para a vida ou saúde do paciente, devem ser realizadas em unidades de saúde com internamento que disponham de condições técnicas, materiais e humanas adequadas ao controlo permanente do ensaio e à realização das intervenções que vierem a revelar-se necessárias*). No projecto não há elementos quanto aos fundamentos e ao modo como é reconhecida a idoneidade dos estabelecimentos públicos e privados de saúde para efeitos de realização de ensaios clínicos.

3) Do ponto de vista ético torna-se ainda necessária, e todos os documentos produzidos são concordes neste ponto, a existência de uma autoridade responsável com capacidade para autorizar os ensaios em nome da instituição. Esta autoridade é

R. Borges Carneiro 38 - 2º Esqº 1200-619 Lisboa Portugal

Tel. 351-21-392 35 27 - Fax 351-21-392 35 19

cnecv@sg.pcm.gov.pt www.cnecv.gov.pt www.portugal.gov.pt



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA

Presidência do Conselho de Ministros

correntemente designada por Comissão ou Conselho de Ética. Não lhe competindo apenas pronunciar-se sobre a validade científica do ensaio clínico de medicamentos e sobre os investigadores a ele ligados, deve contar entre os membros não só profissionais de saúde como outros membros, incluindo juristas, representantes das principais confissões religiosas praticadas na região, assistentes sociais, etc.

Em relação às Comissões de Ética coloca-se logo de início uma dicotomia: Comissões de Ética nas instituições como condição prévia do seu licenciamento para a realização de ensaios clínicos, contrastando com o disposto noutra ponto do projecto de diploma em que podem ser substituídas pelas Comissões Consultivas Regionais da Ordem dos Médicos.

Por outro lado parece indispensável que, para haver *unidades privadas de saúde devidamente licenciadas* (artigo 4.º, n.º 1), estas possuam necessariamente uma Comissão de Ética devidamente constituída.

Por isso parece contraditória a exigência do artigo 6.º, n.º 1, alínea b) «*Nas unidades privadas de saúde, mediante parecer favorável da Comissão de Ética*», com o disposto no artigo 7.º, n.º 4 «*Quando não existir Comissão Ética, as competências que no presente diploma lhe são atribuídas são exercidas pela Comissão Ética Regional da Ordem dos Médicos*». Admite-se, pois, que possa não existir uma Comissão de Ética, para além da Comissão de Ética Regional da Ordem dos Médicos não possuir a desejável pluralidade de constituição.

A participação supletiva genérica da Ordem dos Médicos, apesar da inegável respeitabilidade e qualidade científica desta instituição, afigura-se ser desresponsabilizante para a unidade de saúde que queira admitir os ensaios clínicos. Este aspecto ressalta de modo especial nos referidos casos de «regime ambulatório».

Estas considerações não querem dizer que o diploma, em disposição meramente transitória, não possa reconhecer as Comissões de Ética que já hoje funcionam para os ditos efeitos (seria até um meio de as prestigiar), e a intervenção da Ordem dos Médicos, apenas enquanto não existir legislação regulamentar sobre as Comissões de Ética (vide artigo 7.º, n.º 3: «*A composição, a competência e o modo de funcionamento das Comissões de Ética são definidas em diploma próprio.*»

A este respeito deverá dizer-se que seria saudável que, também em disposição transitória, o legislador se comprometesse a publicar a referida legislação, com audição do CNECV em tempo útil.

Em relação aos ensaios clínicos estabelece-se, e bem, no artigo 7.º, n.º 1, que «*À Comissão de Ética cabe [...] fiscalizar a respectiva execução, em especial no que respeita aos aspectos éticos e à segurança e eficácia dos medicamentos*», embora porventura não seja a entidade mais adequada para fiscalizar eventuais aspectos não éticos.

Mas esta competência não se sabe como possa ser exercida, nem se vê como o possa ser, pelo que é preferível suprimir a alínea sob pena de não passar de uma fantasia e gerar uma falsa segurança.

É mais indicado e realista limitar-se o diploma a remeter só para a necessária intervenção das Comissões em certos actos importantes da execução dos ensaios, sendo essa a única maneira possível da dita fiscalização por sua parte.

Assim as Comissões de Ética deveriam primariamente velar sobretudo para que os valores éticos sejam respeitados, sem uma obrigação estrita de necessariamente se envolverem nos aspectos científicos dos ensaios.

Um dos meios para que a Comissão de Ética possa exercer as funções que lhe são atribuídas é ser considerada como um dos destinatários do relatório final a que o Promotor está obrigado (e que o artigo 13.º, n.º 2 alínea g) «*Apresentar o relatório final ao órgão da administração do estabelecimento de saúde, bem como ao Instituto de Farmácia e do Medicamento*» não prevê que lhe seja apresentado). E



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA

Presidência do Conselho de Ministros

também de ter de se pronunciar para os efeitos do artigo 12.º, n.º 3: «*Quando tenha lugar, nos termos do número anterior, a compensação de despesas ou prejuízos, os respectivos montantes e a sua justificação devem ser comunicados, periodicamente e por escrito, à entidade competente para conceder a autorização.*»

De resto está correcta a inovação de se exigir um novo parecer da Comissão de Ética quando haja alterações ao Protocolo, competindo, entre outras obrigações, ao investigador (artigo 14.º, n.º 2, alínea c): «*Propor ao órgão da administração da instituição de saúde, obtida a autorização do Director do Serviço e do promotor e ouvida a Comissão de Ética, as alterações ao protocolo eventualmente decorrentes dos dados parciais dos ensaios clínicos e, bem assim, promover as modificações e a suspensão dos ensaios, sempre que ocorram razões justificativas.*»

Parece muito bem que se tenha disciplinado o conteúdo das verificações que incumbem às Comissões de Ética [artigo 7.º, n.º 2: a) *As qualificações e experiência do investigador e seus colaboradores, tendo em vista a realização do ensaio proposto; b) As condições técnicas e assistenciais em que decorre o ensaio; c) A adequação do protocolo aos objectivos do ensaio, ponderando especialmente os possíveis benefícios e os riscos previsíveis; d) A observância dos compromissos éticos assumidos no protocolo ou resultantes das normas, nacionais ou internacionais, por que se rege a realização dos ensaios clínicos; e) A ocorrência de razões que justifiquem a suspensão ou revogação da autorização concedida para a realização de ensaios clínicos]. Deveriam ser completadas com as sugestões que fazemos.*

IV – Aspectos genéricos relacionados com o projecto de decreto-lei

1 – Globalmente o projecto de diploma segue bastante de perto as normas da *Good Clinical Practice* e é aceitável do ponto de vista dos fundamentos éticos da investigação no ser humano, pelo que os comentários emergentes da sua pormenorizada análise no CNECV só tendem a explicitar alguns aspectos nele contidos.

Foi particularmente realçada no CNECV a considerável melhoria na concepção e desenvolvimento do articulado quando comparado ao projecto anterior. Sem embargo, verifica-se ainda a necessidade de uma cuidadosa revisão do texto a nível formal, dadas as inexactidões ou imperfeições de linguagem que contém, sob risco de uma menor clareza, a reflectir-se, claro, na boa execução a nível ético (por exemplo, artigo 4.º, n.º 1, deve dizer-se *estabelecimentos de saúde públicos «exigíveis»* em vez de «exigidos»; no artigo 4.º, n.º 2, deve dizer-se *intervenções terapêuticas*; no artigo 5.º, n.º 2, alínea a), falta a referência ao «Monitor»; no artigo 5.º, n.º 2, alínea g), seria mais claro dizer-se, por exemplo, *previsão, quanto aos participantes, do seu perfil, critérios...*; vários géneros de palavras estão errados, há remissões erradas para outros artigos, etc.

2 – Não competindo ao CNECV uma análise da técnica jurídica utilizada, as referências feitas ao articulado servem apenas como elementos localizadores dos aspectos discutidos.

3 – De uma forma geral considerou-se que há uma nítida vantagem no uso de diversas definições, para clareza de conceitos, nomeadamente no artigo 1.º, n.º 2: (*Para efeitos do presente diploma, entende-se por ensaio clínico todo o estudo sistemático com medicamentos a realizar em seres humanos, saudáveis ou doentes, com o objectivo de investigar ou verificar os efeitos e ou identificar qualquer efeito secundário dos medicamentos, e ou estudar a sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção a fim de determinar a sua eficácia e segurança*); artigo 13.º, n.º 1: (*O promotor é a pessoa responsável pela promoção e financiamento do ensaio clínico*); artigo 14.º, n.º 1: (*O investigador é um perito médico responsável pela condução e realização do ensaio clínico*);



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA

Presidência do Conselho de Ministros

artigo 15.º, n.º 1: (*O monitor é o indivíduo designado pelo promotor para acompanhar o ensaio clínico, relatando a sua evolução e verificando as informações coligidas, e para o manter permanentemente informado*). Dever-se-ia acrescentar «*benefício*» às referências sobre a eficácia e segurança.

4 – Considera-se ainda muito importante a formulação de «*requisitos*» feita no artigo 3.º, embora seja questionável se a moderna tendência para substituir os ensaios em animais por outros modelos laboratoriais poderá de facto fornecer elementos relevantes para a sua eventual aplicação clínica, assim como a experimentação laboratorial não pode fornecer elementos sobre a relação custos/benefícios pela notória inexistência nos animais de modelos patológicos adequados para diversas situações clínicas. Mas parece indispensável, por uma questão de rigor doutrinal e teleológico, consagrar no n.º 2 do artigo 3.º (passando o n.º 2 para n.º 3) que «O bem individual da pessoa deve prevalecer, em qualquer ensaio clínico, sobre os interesses da ciência e da sociedade. Tal preocupação encontra-se quer nos «princípios de base» (n.º 5) da Declaração de Helsínquia (de 1964, completada em Tóquio em 1975 e em Veneza em 1983), quer nos princípios da «Pesquisa Biomédica não Terapêutica sobre Seres Humanos» (n.º 4).

Lisboa, 29 de Setembro de 1993

O Relator,
Prof. Doutor *José Manuel Gião Toscano Rico*

O Presidente do Conselho Nacional de Ética
para as Ciências da Vida
Augusto Lopes Cardoso

Nota do Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida:

Este Parecer é complementado com o

Comentário do CNECV ao D.Lei nº 97/94 – pág. 47-50

Projecto de D.Lei nº 199/93 – pág. 51-61

D.Lei 97/94 – pág. 63-74

(in DOCUMENTAÇÃO, CNECV, vol. II, (1993-1994))

Decreto-Lei nº 97/94 de 9 de Abril

A elevada complexidade de muitas patologias humanas motiva a incessante procura da medicina e da indústria farmacêutica com o objectivo de se investigar ou verificar, através de um estudo sistemático, os efeitos e reacções adversos aos medicamentos, estudar a absorção de tais produtos pelo ser humano, sua distribuição, metabolismo e excreção, com a colaboração voluntária de pessoas doentes ou saudáveis, a fim de assegurar a sua eficácia e segurança.

Nisto consistem, sumariamente, os ensaios clínicos onde se entrecruzam, não raro, interesses só parcialmente coincidentes.

Impõe-se a salvaguarda dos direitos dos indivíduos envolvidos nos ensaios, designadamente o direito a uma correcta informação como pressuposto de um consentimento livre e esclarecido e o direito à integridade e confidencialidade.

R. Borges Carneiro 38 - 2º Esqº 1200-619 Lisboa Portugal

Tel. 351-21-392 35 27 - Fax 351-21-392 35 19

cnecv@sg.pcm.gov.pt www.cnecv.gov.pt www.portugal.gov.pt



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA

Presidência do Conselho de Ministros

A fim de corrigir ou completar a informação recolhida ou, em caso de contestação séria, verificar a sua autenticidade é indispensável a organização de um processo individual, por cada participante, que contenha as informações médicas ou outras consideradas necessárias.

Importa, a todo o custo, garantir a idoneidade da investigação, evitando o recurso aos ensaios clínicos para fins promocionais ou a abusiva utilização dos doentes, pelo que se considera indispensável o parecer das comissões de ética.

A base XXII da Lei de Bases da Saúde, Lei n.º 48/90, de 24 de Agosto, estatui que os ensaios clínicos de medicamentos são sempre realizados sob direcção e responsabilidade médica, segundo regras a definir em diploma próprio.

Tratando-se de preencher uma lacuna no nosso ordenamento jurídico, urge criar o enquadramento que garanta o direito à integridade física e moral dos sujeitos objecto dos ensaios clínicos, no respeito pelas recomendações internacionais de ética de Helsínquia e Tóquio, da Organização Mundial de Saúde e da Comunidade Europeia.

Foram ouvidos o Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida, a Ordem dos Médicos e a Ordem dos Farmacêuticos.

Assim:

Nos termos da alínea a) do n.º 1 do artigo 201.º da Constituição, o Governo decreta o seguinte:

Artigo 1.º

Objecto

1 - O presente diploma estabelece as normas a que devem obedecer os ensaios clínicos a realizar em seres humanos, de modo a garantir a sua integridade física e psíquica e a eficácia e segurança dos medicamentos.

2 - Para efeitos do presente diploma, entende-se por ensaio clínico todo o estudo sistemático com medicamentos a realizar em seres humanos, saudáveis ou doentes, com o objectivo de investigar ou verificar os efeitos e ou identificar qualquer efeito secundário dos medicamentos e ou estudar a sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção, a fim de determinar a sua eficácia e segurança.

Artigo 2.º

Princípio geral

O bem individual da pessoa deve prevalecer, em qualquer ensaio clínico, sobre os interesses da ciência e da comunidade.

Artigo 3.º

Qualificação profissional

1 - Os ensaios clínicos só podem ser efectuados por médicos com qualificação científica adequada, com experiência em investigação, em especial na área de ensaio clínico proposto.

2 - A qualificação científica a que se refere o número anterior deve ser reconhecida pela comissão ética do estabelecimento de saúde pública ou da unidade privada de saúde, atentos o tipo de ensaio a realizar e as qualificações profissionais dos médicos em causa.

Artigo 4.º

Requisitos

1 - A realização dos ensaios clínicos deve ter lugar em estrita observância dos princípios científicos reconhecidos e escrupuloso respeito pela integridade física e psíquica das pessoas envolvidas.

2 - Os ensaios clínicos devem ser precedidos de ensaios em animais, só podendo ser realizados em seres humanos quando os resultados daquela experimentação permitam concluir que os riscos para a pessoa a submeter ao ensaio são proporcionais aos benefícios que para essa pessoa se apresentam como previsíveis.

R. Borges Carneiro 38 - 2º Esqº 1200-619 Lisboa Portugal

Tel. 351-21-392 35 27 - Fax 351-21-392 35 19

cnecv@sg.pcm.gov.pt www.cnecv.gov.pt www.portugal.gov.pt



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA

Presidência do Conselho de Ministros

3 - Os ensaios clínicos podem, ainda, ser realizados em pessoas sãs quando não existam riscos previsíveis para a sua integridade física e psíquica.

Artigo 5.º

Instituições autorizadas

1 - Os ensaios clínicos apenas podem ser realizados em estabelecimentos de saúde públicos, ou unidades privadas de saúde devidamente licenciadas, que reúnam condições materiais e humanas susceptíveis de garantir o rigor e a qualidade científica exigidos.

2 - Os ensaios em cuja realização sejam utilizados medicamentos que, pela sua natureza ou pelas características da doença, possam originar risco grave para a vida ou saúde do paciente devem ser realizados em unidades de saúde com internamento que disponham de condições técnicas, materiais e humanas adequadas ao controlo permanente do ensaio e à realização das intervenções que vierem a revelar-se necessárias.

Artigo 6.º

Protocolo

1 - Os termos da realização de cada ensaio clínico constam de um protocolo, no qual se estabelecem os respectivos objectivos, condições de efectivação e faseamento.

2 - Do protocolo constam, ainda, os seguintes elementos:

- a) Nome e morada do promotor, do investigador responsável pelo ensaio e seus colaboradores, acompanhados dos respectivos currículos;
- b) Montante da remuneração a atribuir ao investigador, bem como as prestações pecuniárias ou em espécie a atribuir pelo promotor aos estabelecimentos em que se efectuem os ensaios como contrapartida da sua realização;
- c) Denominação genérica do medicamento, sua composição e identificação da entidade que preparou as amostras;
- d) Nome do director técnico responsável pela qualidade dos medicamentos a ensaiar;
- e) Tipo e definição do ensaio clínico, técnica seleccionada e seus objectivos;
- f) Local e serviço onde se pretende realizar o ensaio clínico e respectiva duração;
- g) Previsão do perfil, critérios de admissibilidade, número de participantes e especificação dos seus diagnósticos;
- h) Precauções a observar na realização do ensaio e reacções adversas previsíveis;

3 - O protocolo é datado e assinado pelo promotor e pelo investigador responsável pelo ensaio.

4 - Ao protocolo são anexadas a identificação dos sujeitos dos ensaios clínicos e a prova do respectivo consentimento.

Artigo 7.º

Autorização

1 - A realização de ensaios clínicos carece de autorização prévia, a conceder pelo órgão de administração da instituição em que se realize, a requerimento do promotor, observadas as seguintes condições:

- a) Nas instituições e serviços de saúde públicos, mediante parecer favorável da comissão de ética e do director do serviço onde se pretende realizar o ensaio;
- b) Nas unidades privadas de saúde, mediante parecer favorável da comissão de ética;

2 - Nos estabelecimentos ou unidades de saúde onde não exista comissão de ética não pode ser autorizada a realização de ensaios clínicos.

3 - O pedido de autorização é instruído com o protocolo e demais documentação que fundamente os objectivos do ensaio clínico.

4 - Não pode ser concedida a autorização quando do protocolo não constem os elementos a que se refere o artigo anterior.

5 - A autorização concedida, bem como o início do ensaio, devem ser comunicados pelo promotor ao Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, sendo a comunicação acompanhada de cópia do protocolo.

R. Borges Carneiro 38 - 2º Esqº 1200-619 Lisboa Portugal

Tel. 351-21-392 35 27 - Fax 351-21-392 35 19

cnecv@sg.pcm.gov.pt www.cnecv.gov.pt www.portugal.gov.pt



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA

Presidência do Conselho de Ministros

Artigo 8.º

Comissões de ética

1 - À comissão de ética cabe pronunciar-se sobre os pedidos de autorização para a realização de ensaios clínicos e fiscalizar a respectiva execução, em especial no que respeita aos aspectos éticos e à segurança e integridade dos sujeitos do ensaio clínico.

2 - No exercício das competências a que se refere o número anterior, devem as entidades referidas avaliar, designadamente:

- a) As qualificações e experiência do investigador e seus colaboradores, tendo em vista a realização do ensaio proposto;
- b) As condições técnicas e assistenciais em que decorre o ensaio;
- c) A adequação do protocolo aos objectivos do ensaio, ponderando especialmente os possíveis benefícios e os riscos previsíveis;
- d) A observância dos compromissos éticos assumidos no protocolo ou resultantes das normas, nacionais ou internacionais, por que se rege a realização dos ensaios clínicos;
- e) A ocorrência de razões que justifiquem suspensão ou revogação da autorização concedida para a realização de ensaios clínicos;

3 - A composição, a competência e o modo de funcionamento das comissões de ética são definidos em diploma próprio.

Artigo 9.º

Informação

1 - O investigador está obrigado a informar de modo simples, inteligível e leal o sujeito do ensaio clínico dos riscos, das consequências e dos benefícios previsíveis, bem como dos métodos e objectivos prosseguidos.

2 - O investigador deve, ainda, facultar ao sujeito do ensaio clínico, por escrito, os seguintes elementos:

- a) Nome e morada do promotor, do investigador responsável pelo ensaio e seus colaboradores;
- b) Denominação do medicamento;
- c) Nome do técnico responsável pela qualidade dos medicamentos a ensaiar;
- d) Características do ensaio clínico, sua duração e objectivos;
- e) Precauções a observar na realização do ensaio clínico e reacções previsíveis;

3 - O sujeito do ensaio clínico deve, também, ser esclarecido quanto ao regime de responsabilidade civil aplicável.

Artigo 10.º

Consentimento

1 - O consentimento para a participação em ensaios clínicos deve ser livre, esclarecido, expresso e dado por escrito.

2 - É ineficaz o consentimento obtido sem observância do disposto no n.º 1 e no artigo anterior.

3 - O consentimento é livremente revogável a todo o tempo, não incorrendo o sujeito na obrigação de indemnizar os prejuízos daí decorrentes.

4 - No caso de menores ou incapazes, só é permitida a realização do ensaio clínico quando resultar benefício clínico directo para o sujeito.

5 - Tratando-se de sujeitos menores ou incapazes, o consentimento deve ser prestado pelos seus representantes legais, sem prejuízo da necessidade do consentimento dos menores que disponham de capacidade de entendimento e manifestação de vontade.

Artigo 11.º

Confidencialidade

Todos aqueles que participarem em ensaios clínicos ou por qualquer forma tiverem conhecimento da sua realização ficam obrigados a não revelar quaisquer dados pessoais a que tenham tido acesso.

R. Borges Carneiro 38 - 2º Esqº 1200-619 Lisboa Portugal

Tel. 351-21-392 35 27 - Fax 351-21-392 35 19

cnecv@sg.pcm.gov.pt www.cnecv.gov.pt www.portugal.gov.pt



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA

Presidência do Conselho de Ministros

Artigo 12.º

Remuneração do investigador

- 1 - É permitida a remuneração do investigador, a qual deve constar do protocolo, sem prejuízo do disposto no número seguinte.
- 2 - Quando o investigador for funcionário ou agente do serviço nacional de saúde aplica-se o regime geral da função pública.

Artigo 13.º

Compensações

- 1 - A participação dos sujeitos em ensaios clínicos não pode, em nenhuma circunstância, ser remunerada.
- 2 - O disposto no número anterior não prejudica o reembolso das despesas ou prejuízos que o sujeito haja suportado pela sua participação nos ensaios.
- 3 - Quando tenha lugar, nos termos do número anterior, a compensação de despesas ou prejuízos, os respectivos montantes e a sua justificação devem ser comunicados, periodicamente, por escrito, à entidade competente para conceder a autorização e à comissão de ética.

Artigo 14.º

Seguro

- 1 - O sujeito do ensaio clínico tem direito a ser indemnizado pelos danos sofridos, independentemente da culpa.
- 2 - Para efeitos do disposto no número anterior, deve ser criado um seguro obrigatório, suportado pelo promotor.

Artigo 15.º

Promotor

- 1 - O promotor é a pessoa responsável pela promoção e financiamento do ensaio clínico.
- 2 - Cabe ao promotor, designadamente:
 - a) Solicitar ao órgão de administração do estabelecimento de saúde autorização para realizar os ensaios clínicos;
 - b) Propor o investigador, cuja qualificação científica e experiência profissional deve comprovar documentalmente;
 - c) Facultar ao investigador todos os dados químico-farmacêuticos, toxicológicos, farmacológicos e clínicos relevantes que garantam a segurança do medicamento e todas as informações necessárias à boa condução dos ensaios;
 - d) Financiar e colocar à disposição do investigador os meios necessários à boa realização dos ensaios, em especial medicamentos e equipamentos;
 - e) Assegurar a vigilância do ensaio mediante uma monitorização efectuada sob responsabilidade médica;
 - f) Assegurar o cumprimento dos deveres de comunicação e de informação previstos no presente diploma;
 - g) Apresentar o relatório final ao órgão de administração do estabelecimento de saúde, bem como ao Instituto da Farmácia e do Medicamento.

Artigo 16.º

Investigador

- 1 - O investigador é um perito médico responsável pela condução e realização do ensaio clínico.
- 2 - Ao investigador cabe, designadamente:
 - a) Responsabilizar-se pela realização dos ensaios, em conformidade com o protocolo subscrito conjuntamente com o promotor, nos termos da autorização concedida;
 - b) Informar e esclarecer os sujeitos dos ensaios clínicos, nos termos do artigo 9.º;



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA

Presidência do Conselho de Ministros

c) Propor aos órgãos de administração da instituição de saúde, obtida a autorização do director do serviço e do promotor e ouvida a comissão de ética, as alterações ao protocolo eventualmente decorrentes dos dados parciais dos ensaios clínicos e, bem assim, promover a modificação e a suspensão dos ensaios, sempre que ocorram razões justificativas;

d) Assegurar o registo rigoroso das fichas clínicas, bem como o tratamento de todas as informações recolhidas durante os ensaios e elaborar o relatório final contendo a apreciação dos resultados obtidos;

3 - Ao investigador cabe, ainda:

a) Tomar as medidas adequadas no caso de reacções adversas graves ou inesperadas e delas dar conhecimento imediato ao promotor, à comissão de ética, à Direcção-Geral da Saúde, ao Instituto da Farmácia e do Medicamento e ao órgão de administração do estabelecimento de saúde respectivo;

b) Disponibilizar os resultados dos ensaios, sempre que requeridos, ao Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, ao órgão de administração da instituição de saúde, ao promotor e ao monitor, de modo a possibilitar o tratamento dos mesmos, ou a verificação dos objectivos;

c) Assegurar a confidencialidade dos aspectos da preparação, condução e finalização do ensaio, bem como da informação respeitante aos sujeitos nele envolvidos;

d) Responsabilizar-se pelo acompanhamento médico dos sujeitos dos ensaios durante e após a sua realização e manter o director do respectivo serviço informado do andamento dos ensaios;

4 - O investigador pode promover a realização de ensaios clínicos desde que assuma simultaneamente as responsabilidades de promotor.

Artigo 17.º

Monitor

1 - O monitor é o indivíduo designado pelo promotor para acompanhar o ensaio clínico, relatando a sua evolução e verificando as informações coligidas, e para o manter permanentemente informado.

2 - As informações a prestar ao promotor compreendem, designadamente, a verificação das condições indispensáveis à realização do ensaio, a informação prestada a toda a equipa de investigação, o cumprimento do protocolo e o modo de recolha e registo dos dados do ensaio clínico.

Artigo 18.º

Suspensão ou revogação da autorização concedida

1 - A autorização concedida deve ser suspensa ou revogada, consoante a gravidade do caso, ouvida a comissão de ética:

a) Quando falte ou se encontre viciado o consentimento dos sujeitos do ensaio;

b) No caso de incumprimento do protocolo;

c) Quando a continuação do ensaio clínico possa revelar-se perigosa para a saúde dos participantes e, em especial, sempre que ocorram reacções adversas graves;

2 - A suspensão ou revogação de autorização concedida deve ser devidamente fundamentada e comunicada ao Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, ao director do serviço e ao promotor.

Artigo 19.º

Contra-ordenações

1 - Sem prejuízo da responsabilidade civil, penal ou disciplinar pelos factos em causa, a violação do disposto no presente diploma constitui contra-ordenação punível nos termos dos números seguintes.

2 - É punível com coima de 150 000\$ a 500 000\$:

a) A violação do dever de confidencialidade a que estão obrigados os intervenientes nos ensaios clínicos;



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA

Presidência do Conselho de Ministros

b) A autorização para a realização de ensaios clínicos sem que do processo conste o protocolo, quando estes não contenham todos os elementos que dele devem constar ou quando falte a demais documentação que fundamente os objectivos dos ensaios clínicos;

c) A falta da comunicação a que se refere o n.º 3 do artigo 13.º

3 - É punível com coima de 250 000\$ a 500 000\$:

a) A realização de ensaios clínicos por médicos sem qualificação científica adequada ou com desrespeito pela integridade física e psíquica das pessoas envolvidas;

b) A concessão de autorização para a realização de ensaios nos termos da alínea anterior;

c) A realização de ensaios clínicos sem que o sujeito tenha sido previamente informado dos seus objectivos, métodos e potenciais riscos ou incómodos e prestado o seu consentimento livre e esclarecido;

d) A atribuição aos sujeitos de qualquer compensação patrimonial não prevista no n.º 2 do artigo 13.º

4 - É punível com coima de 400 000\$ a 500 000\$:

a) A realização de ensaios clínicos em unidades que não se encontrem devidamente licenciadas ou que não disponham de condições técnicas, materiais e humanas adequadas ao controlo permanente do ensaio e à realização das intervenções que vierem a revelar-se necessárias;

b) A realização de ensaios clínicos sem autorização do órgão de administração da instituição e parecer favorável da comissão de ética;

c) A não suspensão ou revogação de autorização concedida quando falte ou se encontre viciado o consentimento dos sujeitos de ensaio, haja incumprimento do protocolo ou a continuação do ensaio se tenha revelado perigosa para a saúde dos participantes ou tenham ocorrido reacções adversas graves;

d) A falta de comunicação ao Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento do início do ensaio ou a omissão do envio do protocolo;

5 - Sendo o infractor pessoa colectiva, os montantes mínimos e máximos das coimas previstos nos números anteriores são elevados para o dobro.

6 - A negligência é punível.

Artigo 20.º

Aplicação e destino das coimas

1 - A aplicação das coimas previstas no artigo anterior compete ao presidente do conselho de administração do Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento.

2 - O produto das coimas reverte em 60% para o Estado e em 40% para o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento.

Artigo 21.º

Legislação aplicável

1 - Sem prejuízo do disposto no presente diploma, a realização dos ensaios clínicos deve pautar-se, com as necessárias adaptações, pelo disposto na legislação que regula os ensaios analíticos, toxicofarmacológicos e clínicos dos medicamentos de uso humano.

2 - As regras de boa prática clínica de ensaios clínicos são aprovadas por portaria do Ministro da Saúde

Visto e aprovado em Conselho de Ministros de 10 de Fevereiro de 1994. - Aníbal António Cavaco Silva - Álvaro José Brilhante Laborinho Lúcio - Adalberto Paulo da Fonseca Mendo.

Promulgado em 16 de Março de 1994.

Publique-se.

O Presidente da República, MÁRIO SOARES.

Referendado em 18 de Março de 1994.

O Primeiro-Ministro, Aníbal António Cavaco Silva

(in DOCUMENTAÇÃO, CNECV, vol. II, (1993-1994))

R. Borges Carneiro 38 - 2º Esqº 1200-619 Lisboa Portugal

Tel. 351-21-392 35 27 - Fax 351-21-392 35 19

cnecv@sg.pcm.gov.pt www.cnecv.gov.pt www.portugal.gov.pt