

Jurisprudência e legislação sanitária comentadas

O Regulamento (UE) N° 536/2014 relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano: oportunidades de inovação e desafios éticos

Jurisprudence and health law

Regulation (EU) N° 536/2014 of clinical trials on medicinal products for human use: opportunities for innovation and ethical challenges

Jurisprudencia y legislación sanitária

Reglamento (UE) N° 536/2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano: oportunidades de innovación y desafíos éticos

Maria Alexandra Ribeiro¹

Resumo

Objetivo: identificar os principais aspetos inovadores do Regulamento relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano, em termos de oportunidades para a investigação e desenvolvimento e refletir sobre os desafios éticos deste novo quadro legal.

Metodologia: estudo documental, descritivo, comparativo, do Regulamento face à Diretiva 2001/20/CE, e leitura de bibliografia publicada no PubMed, usando termos de pesquisa combinados ou simples como *clinical, trials, European, Regulation, Directive, opportunities, challenges* e *innovation*. **Resultados:** os principais aspetos inovadores identificados foram o Portal da União Europeia para submissão do dossiê do ensaio clínico e avaliação conjunta entre os Estados-Membros envolvidos num ensaio clínico; disponibilização pública de informação, resultados dos ensaios e um sumário de resultados para leigos; foram criadas a figura do copromotor, categorias de ensaios em função do risco; estabelecidos novos procedimentos para obtenção de consentimento informado e requisitos para uma maior proteção para os indivíduos mais vulneráveis; e definido o quadro normativo para a realização de ensaios clínicos em situação de emergência. **Discussão:** estão previstos procedimentos que visam contrariar a perda de competitividade da Europa, promovendo a inovação, alguns dos quais não estão isentos de questionamento ético. **Conclusão:** a simplificação, harmonização e maior transparência em todo o processo de submissão e condução dos ensaios clínicos tem o potencial de promover a investigação, mas traz alguns aspetos inquietantes em matéria de proteção dos participantes nos ensaios clínicos.

Palavras-chave

Harmonização. Transparência. Competitividade. Inovação. Ética.

Abstract

Objective: to identify the main innovative aspects of the Regulation on clinical trials of medicines for human use, in terms of opportunities for research and development and to reflect on the ethical challenges of this new legal framework. **Methods:** documentary,

¹ Doutora em Biologia, Fisiologia e Bioquímica, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal; professora auxiliar convidada, NOVA Medical School, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal; presidente, Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), Lisboa, Portugal. <https://orcid.org/0000-0003-1947-0523>. E-mail: maribeiro@nms.unl.pt

descriptive, comparative study of the Regulation in regard with the Directive 2001/20/EC, reading bibliography published in PubMed, using combined or simple research terms such as *clinical, trials, European, Regulation, Directive, opportunities, challenges* and *innovation*. **Results:** the main innovative aspects identified were the Portal for submission of the clinical trial dossier and joint evaluation between the Member States involved in a clinical trial; public dissemination of clinical trial's information, results and lay summary. The idea of co-sponsor and new categories of trials depending on to the risks were created; new procedures for obtaining informed consent and requirements for the protection of the most vulnerable individuals, and the regulatory framework for conducting clinical trials in an emergency were established. **Discussion:** in order to counteract the loss of competitiveness in Europe, some procedures were implemented in order to promote innovation, some of which are not exempt from ethical questioning. **Conclusion:** simplification, harmonization and transparency for the submission and conduction of clinical trials have the potential to boost research, but brings some concerns regarding the protection of participants in clinical trials.

Keywords

Harmonization. Transparency. Competitivity. Innovation. Ethics.

Resumen

Objetivo: identificar los principales aspectos innovadores del Reglamento sobre ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, en términos de oportunidades de investigación y desarrollo y reflexionar sobre los desafíos éticos de este nuevo marco legal. **Metodología:** estudio documental, descriptivo, comparativo del Reglamento en relación con la Directiva 2001/20/CE, y lectura de bibliografía publicada en PubMed, utilizando términos de investigación combinados o simples como *clinical, trials, European, Regulation, Directive, opportunities, challenges* y *innovation*. **Resultados:** los principales aspectos innovadores identificados fueron el Portal de presentación del expediente de ensayo clínico y evaluación conjunta entre los Estados miembros implicados en un ensayo clínico; disponibilidad pública de información, resultados de pruebas y un resumen de resultados para laicos; se creó la figura del co-promotor, categorías de pruebas según el riesgo; se han establecido nuevos procedimientos para obtener el consentimiento informado y requisitos para una mayor protección de las personas más vulnerables; y definió el marco regulatorio para la realización de ensayos clínicos en una situación de emergencia. **Discusión:** se prevén procedimientos para contrarrestar la pérdida de competitividad en Europa, promoviendo la innovación, algunas de las cuales no están exentas de cuestionamientos éticos. **Conclusión:** la simplificación, armonización y mayor transparencia en todo el proceso de envío y realización de ensayos clínicos tiene el potencial de promover la investigación, pero trae algunos aspectos inquietantes en términos de protección de los participantes en los ensayos clínicos.

Palabras clave

Armonización. Transparencia. Competitividad. Innovación. Ética.

Introdução

O Regulamento (UE) Nº 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014, doravante designado por Regulamento, constitui o normativo legal relativo aos procedimentos de submissão, avaliação e acompanhamento dos ensaios clínicos com medicamentos para uso humano, que vem substituir a Diretiva 2001/20/CE, atualmente em vigor, daqui em diante referida como Diretiva.

Este novo quadro legal não altera o objeto de regulamentação em relação à Diretiva, mantém os mesmos pressupostos em matéria de proteção dos direitos, segurança, dignidade e bem-estar dos sujeitos do ensaio, bem como o foco ético e as boas práticas clínicas para a garantia da robustez e fiabilidade dos dados produzidos (1). No entanto, visa uma maior simplificação, harmonização e transparência dos procedimentos relativos à realização de ensaios clínicos (1), que a Diretiva não conseguiu alcançar (1,2,3,4,5,6). Para além de um aumento da burocracia e da complexificação do quadro regulamentar aplicável (6,7,8), verificou-se uma disparidade na sua transposição para o direito nacional (2,3,9, 10,11,12,13), e uma pluralidade de sistemas de comissões de ética (13,14). O aumento dos custos administrativos e financeiros dos promotores e investigadores para implementação de ensaios clínicos (8,11,15,16,17), particularmente para os de iniciativa académica (3,13,15,18) tornou a Europa pouco atrativa. Apenas alguns anos após a entrada em vigor da Diretiva, a Europa tinha perdido competitividade, expressa pela diminuição de ensaios clínicos submetidos (6,11,19,20), aumento dos custos para a sua condução (11,19) e atraso no começo dos ensaios (11), diminuição de artigos publicados relativos à investigação com medicamentos (20), e desvio destes para regiões emergentes (19).

A revisão da Diretiva tornou-se assim premente, de forma a ultrapassar os constrangimentos resultantes da sua implementação, adaptando-se ao crescente contexto multicêntrico e multinacional de realização de ensaios clínicos (1,21), com redução de custos e mais atempada iniciação dos ensaios, cumprindo as boas práticas clínicas (11) e afirmando o papel da Europa na investigação clínica (6).

Do ponto de vista estratégico, foi criado um quadro regulamentar único, diretamente aplicável a todos os Estados-Membros da União Europeia (1) que, dispensando atos legislativos nacionais de transposição para a ordem jurídica nacional, melhor serve os objetivos de gerar um mercado interno europeu suficientemente competitivo (1,12,22) e mais atrativo em matéria de ensaios clínicos, embora particularmente orientado para o desenvolvimento dos produtos farmacêuticos (23). Uma das grandes inovações do Regulamento é a criação do Portal da União Europeia e robustecimento da Base de Dados da União Europeia (EUPD), em desenvolvimento pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), e de cuja funcionalidade depende a aplicação do Regulamento. Face à evolução do EUPD, prevê-se a aplicação do Regulamento para dezembro de 2021 (24).

Nas próximas páginas irei procurar mostrar de que forma o Regulamento dos ensaios clínicos visa uma maior simplificação, harmonização e transparência, gerando oportunidades

de inovação em investigação e desenvolvimento (I&D) a nível da União Europeia, tendo em simultâneo um olhar ético sobre estas novas disposições em termos de proteção dos sujeitos de ensaio.

Aspetos inovadores do Regulamento

O Portal Europeu serve objetivos operacionais de submissão de um dossiê único para o pedido de autorização de um ensaio clínico, uma avaliação simultânea, centralizada e cooperativa entre Estados-Membros, facilitando a comunicação com o promotor, e uma decisão única europeia para os conteúdos comuns do dossiê de avaliação.

O Regulamento prevê requisitos simplificados para a condução de ensaios clínicos com base no risco, criando a categoria de *ensaios clínicos de mínima intervenção*, como aqueles em que o medicamento experimental tem autorização de introdução no mercado (AIM), com regime simplificado de notificação de segurança. O Regulamento cria também um quadro particular para a realização de *ensaios clínicos por grupos*. Para ambos os tipos de ensaios, estão previstos, meios simplificados de obtenção do consentimento.

Para além de novas regras de obtenção de consentimento, o Regulamento mantém o reforço das regras previstas na Diretiva aplicáveis à realização de ensaios clínicos em menores e pessoas incapazes de prestar consentimento e define o quadro legal aplicável à inclusão de grávidas e lactantes, em particular, para os casos em que o ensaio possa não comportar benefícios diretos para estes. Visando proteção adicional dos sujeitos de ensaio, o Regulamento prevê que os Estados-Membros mantenham as medidas nacionais complementares de proteção de pessoas mais vulneráveis, como as que cumprem serviço militar obrigatório, privadas de liberdade, ou residentes em instituições de cuidados de saúde.

É criada a figura do copromotor, que prevê a possibilidade de um ensaio clínico ter mais de um promotor, refletindo o crescente envolvimento da indústria biotecnológica e da investigação académica, que requer o estabelecimento de redes de investigação (7) e partilha de responsabilidades na condução do ensaio (21). As parcerias entre a indústria, financeiramente mais sólida, e a academia ou os investigadores médicos têm potencial para promover a inovação em matéria de I&D.

É estabelecido, ainda, um quadro regulamentar harmonizado para realização de ensaios clínicos em situação de emergência, identificado como uma das grandes limitações da Diretiva (12), mais uma oportunidade em termos de I&D na Europa.

Finalmente, o Regulamento reforça as disposições da Diretiva em matéria de transparência relativamente às informações dos ensaios clínicos contidas na base de dados já existente e acessível ao público. Protocolo, *raw data*, conexão com os dados relativos a outros ensaios clínicos com o mesmo medicamento experimental, relatório do ensaio clínico e seu resumo - independentemente da natureza dos resultados- e um resumo para leigos deverão passar a estar facilmente acedíveis ao público em geral através do EUPB.

O novo requisito de um resumo para leigos cumpre o dever ético de informação aos sujeitos de ensaio (23) e contribui para uma maior literacia em saúde da sociedade em geral e uma maior autonomia dos doentes em particular, aumentando a sua confiança e envolvimento no processo de investigação clínica (25). A divulgação das informações dos ensaios clínicos observa o direito à informação dos cidadãos e os interesses de saúde pública (17), contribuindo para a sua melhor proteção (16,26,27), ao colocar os resultados dos estudos, bem como as condições científicas e éticas da sua realização, sob o escrutínio público (15). Esta maior transparência promove uma maior partilha entre investigadores (15,16,28,29), particularmente académicos (26) evitando duplicações e repetições de ensaios, fomentando a capacidade inovadora da investigação médica Europeia.

A simplificação e a harmonização de procedimentos prevista no Regulamento permite uma decisão mais rápida sobre a realização de um ensaio clínico e um maior fluxo de informação entre promotores, Estados-Membros, investigadores e o público em geral (1,16,28). Facilitando a identificação e o recrutamento de participantes para os ensaios, particularmente importante para testar a eficácia e/ou segurança de novas intervenções terapêuticas em doenças raras (1,13,15), ou visando uma medicina mais personalizada (15,30), torna-se possível atrair mais promotores e financiadores para a Europa. O EUPD contribui para uma maior transparência de todo este processo.

Pedido de autorização para a realização de ensaio clínico

O pedido de autorização para a realização de ensaios clínicos prevê a submissão dos documentos do processo em duas partes, parte I e parte II, podendo esta ocorrer em simultâneo ou separada no tempo, com prazos de avaliação curtos e definidos. A parte I do dossiê de submissão inclui a documentação essencialmente científica e comum, como por exemplo o protocolo, brochura do investigador e dossiê do medicamento experimental. A parte II inclui toda a documentação intrinsecamente ética e nacional e contém, entre outros, os documentos de consentimento esclarecido, modalidades de recrutamento, compensação

e/ou reembolso aos participantes, proteção de dados, adequabilidade dos investigadores e dos centros de ensaio. A avaliação da parte I é coordenada por um Estado-Membro relator, que é selecionado pelo promotor, e envolve uma avaliação cooperativa entre os diferentes Estados-Membros (em causa) participantes no ensaio clínico; a avaliação da parte II, independente para cada Estado-Membro, está atribuída às comissões de ética.

O Regulamento remete para os Estados-Membros os procedimentos internos sobre avaliação e decisão de autorização de um ensaio clínico, nomeadamente a articulação entre a autoridade do medicamento e as comissões de ética. Esta disposição será a que levanta maior questionamento ético em matéria de proteção dos participantes (7,16,31,32,33). Uma vez que as comissões de ética deixam de estar obrigatoriamente envolvidas na avaliação da parte I do dossiê do ensaio (7,33). De facto, no considerando dezoito, pode ler-se que cabe a cada Estado-Membro “a organização da participação das comissões de ética” e no artigo 4º, sobre autorização prévia, que: 1) “os ensaios clínicos devem ser submetidos a uma análise científica e ética”, 2) “a análise ética fica a cargo de uma comissão de ética de acordo com o direito do Estado-Membro em causa” e 3) “análise realizada pela comissão de ética pode englobar aspetos tratados na parte I do relatório de avaliação para a autorização de um ensaio clínico”. Uma interpretação simplista do Regulamento pode levar alguns Estados-Membros a não incluir as comissões de ética nesta avaliação (16), limitando o escopo da revisão das comissões de ética apenas às questões da Parte II do dossiê (31, 33), como já previsto em alguns países (32,33).

A separação de avaliação em duas partes, facilitadora para o procedimento coordenado de avaliação de um ensaio clínico, poderá por em causa os interesses e segurança dos participantes (31) ou até expô-los a níveis não aceitáveis de risco (22). Ciência e ética não podem estar dissociadas na avaliação da relação risco-benefício do ensaio e consequente proteção dos participantes - principal missão das comissões de ética. O Regulamento ao impor uma separação artificial entre a revisão ética e a científica, pode comprometer uma avaliação criteriosa dos projetos de investigação (34).

Se o Regulamento preconiza garantias de proteção dos participantes nos ensaios clínicos, não deixa de ser curioso que o mesmo recue em relação à Diretiva, ao deixar de lado a disposição de que um ensaio clínico apenas se pode iniciar após parecer favorável por parte da comissão de ética e desde que autoridade competente do Estado-Membro não tenha objeções fundamentadas (2). A procura de uma maior competitividade da Europa, deixando a cada país a decisão do grau de envolvimento das comissões de ética na

avaliação do processo do ensaio, conforme previsto no Regulamento, parece constituir um recuo sobre princípios éticos fundamentais, refletido pela marginalização das comissões de ética (7,32,33,34,35) e consequente diminuição da proteção dos sujeitos de ensaio (7,28,33,35,36). Além do previsto na Diretiva, vários documentos éticos, como Declaração de Helsínquia (37), Declaração Universal da Bioética e dos Direitos Humanos (38), *Guidelines of the Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) (39), ou *Guide for Research Ethics Committee Members of the Council of Europe* (40), estabelecem que a revisão científica e ética da investigação clínica não possa ser separada e a responsabilidade das comissões de ética na avaliação dos aspetos científicos dos projetos.

A avaliação do processo de ensaio clínico poderá estar, ainda, mais fragilizada, do ponto de vista ético, considerando que cabe ao promotor a escolha do Estado-Membro relator, e os promotores podem ser levados a preferir certos estados sobre outros (9). Sendo o Estado-Membro relator o responsável pela coordenação da avaliação do dossiê parte I, poder-se-á especular sobre a possibilidade de os promotores selecionarem Estados-Membros que não incluam comissões de ética na sua avaliação, fugindo a um maior escrutínio ético na avaliação do ensaio clínico.

Ensaio clínico de mínima intervenção

Os ensaios clínicos de mínima intervenção, previstos no Regulamento, procuram responder à reivindicação de investigadores académicos e promotores comerciais de que muitos ensaios usam medicamentos que são benéficos para a saúde pública e têm poucos riscos (12). Também, a assunção de que medicamentos com AIM ou que tenham eficácia e segurança cientificamente comprovada, envolvem menos risco para os participantes, levou a que certos ensaios possam estar sujeitos a regras menos rigorosas no que diz respeito à sua monitorização, aos requisitos relativos ao conteúdo do processo permanente do ensaio clínico e à rastreabilidade dos medicamentos experimentais. (1)

Os ensaios clínicos de mínima intervenção são aqueles em que: 1) os medicamentos experimentais estão autorizados; 2) de acordo com o protocolo, são utilizados em conformidade com os termos de AIM ou a sua utilização está comprovada e sustentada por provas científicas publicadas em matéria de segurança e eficácia em qualquer dos Estados-Membros envolvidos no ensaio clínico; e 3) os procedimentos de diagnóstico ou de monitorização complementares não representam mais do que um risco ou sobrecarga

adicionais mínimos para a segurança dos sujeitos do ensaio em comparação com a prática clínica normal em qualquer Estado-Membro em causa.

Estes ensaios clínicos por terem procedimentos simplificados, constituem um incentivo à investigação, particularmente para investigadores não comerciais ou organizações mais vocacionados para testar tratamentos padrão, otimizar a utilização de medicamentos (15), responder a necessidades de saúde pública, ou aos interesses particulares dos doentes. Contudo, também acarretam desafios éticos. A realização e ensaios clínicos com medicamentos aprovados não é isenta de risco para os doentes (7,15) e o recurso a medicamentos cuja “utilização esteja comprovada e sustentada por provas científicas publicadas” é um conceito ambíguo, que carece de clarificação de forma a garantir a segurança dos participantes (21). Também, a identificação de procedimentos que “não representam mais do que risco ou sobrecarga adicional mínima” (15) e “prática clínica normal”, não obstante a publicação pela Comissão Europeia do documento de Q&A (41), com orientações nesta matéria, traz novos desafios em termos de avaliação ética e proteção dos participantes. Por fim, os procedimentos simplificados de consentimento, embora facilitadores para os ensaios clínicos com baixo risco (42), não deixam de levantar desafios sobre a efetiva proteção dos participantes.

(Novas) Regras de consentimento esclarecido e ensaios clínicos em emergência

O Regulamento mantém os princípios norteadores, já contido na Diretiva, da obtenção de consentimento para a participação num ensaio clínico, mas prevê, para certos ensaios, meios simplificados, deixando para cada Estado-Membro a definição destes meios pelos quais o investigador pode obter o consentimento informado dos participantes. Estabelece, ainda, que deverão ser descritos, para sujeitos menores ou incapazes, os procedimentos para a obtenção do consentimento esclarecido dos representantes legalmente autorizados, remetendo para os Estados-Membros, a definição de representante legalmente autorizado. Introduce, também, a possibilidade, para efeitos de investigação na área das ciências médicas, naturais ou sociais, de obter consentimento dos participantes para a utilização dos seus dados fora do âmbito do protocolo do ensaio clínico, bem como estabelece que a retirada do consentimento de um participante não deve afetar o armazenamento e uso dos dados obtidos antes da retirada do mesmo. Estas provisões do Regulamento visam a promoção da I&D, mas também o não comprometimento da validade e robustez dos resultados do ensaio clínico.

Para além destas regras, novos procedimentos aplicam-se para obtenção de consentimento esclarecido para a inclusão dos participantes em ensaios clínicos em situação de emergência, e para os quais o Regulamento estabelece que deverão ser definidos os procedimentos para a obtenção de consentimento para a continuação no ensaio o mais rápido possível. O Regulamento prevê, assim, um quadro normativo excecional para a realização de ensaios clínicos em situação de emergência, em que é possível a inclusão de um participante, que se encontre numa situação clínica repentina de perigo de vida ou outra situação grave, previamente à obtenção do seu consentimento ou do seu representante legal. Nestas condições, na ausência de representante legal disponível, o consentimento pode ser obtido após a inclusão no ensaio desde que se verifiquem cumulativamente as seguintes condições: 1) atendendo à urgência da situação, desde que existam motivos de natureza científica para esperar que a participação do sujeito tenha potencial para gerar um benefício direto; 2) o ensaio tenha uma relação direta com o quadro clínico do doente; 3) o mesmo represente um risco mínimo e impõe-lhe uma sobrecarga mínima em comparação com o tratamento padrão correspondente à condição do sujeito; e 4) não seja conhecida recusa anterior do sujeito para participar num ensaio clínico.

Se a obtenção de consentimento voluntário, livre, informado e esclarecido do potencial participante em investigação clínica cumpre um dever ético (e legal), a possibilidade de inclusão de um participante num ensaio clínico, sem o seu consentimento prévio, é pelo menos eticamente discutível. À (extrema) vulnerabilidade dos doentes em situação de emergência, acresce a sua incapacidade para consentir na participação no ensaio, condição para a qual as recomendações éticas obrigam a que a investigação traga um benefício direto e comporte um risco ou incómodo mínimo para o participante.

Apesar de o Regulamento estabelecer o critério de benefício direto para o participante, as disposições relativas ao risco, referindo-se a “risco mínimo” e “sobrecarga mínima em comparação com o tratamento padrão correspondente à condição do sujeito”, para além de ambíguas, são criticadas por poder levar a uma exploração destes doentes (43). Considerando que muitas doenças têm tratamentos arriscados e onerosos, a comparação do risco do ensaio clínico com o tratamento padrão poderá validar a inclusão de participantes em ensaios que comportem riscos que excedem o nível geralmente considerado como mínimo (43). Por outro lado, a necessária investigação em emergência parece não estar ainda resolvida pelo novo quadro legal, uma vez que a referência “na

ausência de representante legal disponível” proíbe o consentimento diferido, mesmo em situação urgente (44).

As novas disposições relativas ao consentimento por meios simplificados, consentimento alargado para utilização de dados para investigação adicional, inclusão de participantes incapazes em situação de emergência, a par com a atribuição a cada Estado-Membro da definição do quadro específico aplicável, abandonando a tão almejada harmonização que o Regulamento preconiza, não deixam de levantar preocupação éticas, sobre como estas modificações para consentir, propondo-se a atrair mais ensaios clínicos para cada país em particular e para a Europa em geral, possam enfraquecer a proteção dos participantes. Não obstante a necessária procura de novas ferramentas clínicas e terapêuticas para condições de emergência, a realização de ensaios clínicos nestas situações é complexa e, por isso mesmo, esta disposição legal do Regulamento será a que mais evidencia o conflito ético entre o desejável incentivo à I&D e a indispensável proteção adicional que estes sujeitos de investigação merecem.

Conclusão

A realização de ensaios clínicos com medicamentos constitui uma ferramenta chave para os avanços do conhecimento médico e melhoria da prestação de cuidados de saúde. O estabelecimento de condições atrativas na Europa para o investimento em inovação e desenvolvimento de alternativas terapêuticas e maior acesso a medicamentos inovadores (16,23), ou para doenças órfãs, raras ou ultra-raras (1) cumpre a mais moderna visão da medicina personalizada e da abordagem terapêutica, cuidando mais e melhor dos doentes em geral, e de cada doente em particular.

A necessidade de um maior número de ensaios clínicos e da investigação em áreas não clínicas (1), a realização de ensaios pragmáticos com baixo risco (27,42,45) e o estabelecimento de redes de cooperação (1,26), em particular para a condução de ensaios multinacionais (15,21), determinaram as novas disposições do Regulamento. Apesar de este introduzir medidas para o aumento da investigação clínica na Europa (17,28,36,44,46,47), permanecem, contudo, aspetos críticos não harmonizados (48) e outros não resolvidos (21,35), como o acesso à informação e proteção dos participantes (17,35) e o envolvimento das comissões de ética na avaliação científica dos ensaios (16,29,33,43,35,36), o que melhor serviria o propósito regulatório (34). Outro aspeto crítico é o objetivo económico de desenvolvimento de novos medicamentos (23,35) beneficiando essencialmente a indústria

farmacêutica, em detrimento de atender a necessidades e objetivos de saúde pública mais amplos (16,23).

Os três grandes pilares do Regulamento, simplificação, harmonização e transparência, estão lançados. Implementado de forma completa, correta e eficaz, este, poderá alcançar o seu desiderato de maior competitividade da União Europeia em matéria de investigação com medicamentos. Cumpre agora o dever ético, para todos os intervenientes, de proteção dos sujeitos de ensaio no cumprimento do respeito pela sua dignidade humana.

Referências

1. Parlamento Europeu e Conselho Europeu. Regulamento (UE) No 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014 relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE. J Of da União Eur. 2014; L 158:1–76.
2. Parlamento Europeu e Conselho Europeu. Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de abril de 2001 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. J Of da União Eur. 2001;121:34–44.
3. Glud C, Kubiak C, Whitfield K, Byrne J, Huemer K, Thirstrup S, *et al.* Typical investigational medicinal products follow relatively uniform regulations in 10 European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) countries. *Trials.* 2012;13:27.
4. Hernandez R, Cooney M, Dualé C, Gálvez M, Gaynor S, Kardos G, *et al.* Harmonisation of ethics committees' practice in 10 European countries. *J Med Ethics.* 2009;35(11):696–700.
5. European Clinical Research Infrastructures Network - Transnational Working Groups (ECRIN-TWG). Deliverable 5. Meetings on the legislative and regulatory frameworks for clinical research in Europe. 2008.
6. Hartmann M. Impact assessment of the European Clinical Trials Directive: A longitudinal, prospective, observational study analyzing patterns and trends in clinical drug trial applications submitted since 2001 to regulatory agencies in six EU countries. *Trials.* 2012;13:53.
7. Boer AD, Schipper I. New EU regulation on clinical trials: the impact on ethics and safeguards for participants. *Indian J Med Ethics.* 2013;10(2):106–9
8. Califf RM. Clinical trials bureaucracy: Unintended consequences of well-intentioned policy. *Clin Trials.* 2006;3(6):496–502.

9. Petrini C. Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use: an overview. *Ann Ist Super Sanità*. 2014;50(4):317–321.
10. European Clinical Research Infrastructures Network - Transnational Working Groups (ECRIN-TWG). Deliverable 4. Clinical research in Europe: national differences in legislative and regulatory frameworks. 2008.
11. European Commission. Commission Staff Working Document. Impact assessment report on the revision of the “Clinical Trials Directive” 2001/20/EC accompanying the document Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. 2012.
12. Liddell K, Chamberlain D, Menon DK, Bion J, Kompanje EJO, Lemaire F, *et al*. The European Clinical Trials Directive revisited: The VISEAR recommendations. *Resuscitation*. 2006;69(1):9–14.
13. Hartmann M, Hartmann-Vareilles F. The Clinical Trials Directive: How Is It Affecting Europe’s Noncommercial Research. *PLoS Clin Trials*. 2006;1(2):e13.
14. Kenter MJH, Cohen AF. Re-engineering the European Union Clinical Trials Directive. *Lancet*. 2012;379:1765–7.
15. Abou-El-Enein M, Schneider CK. Deciphering the EU clinical trials regulation. 2016;34(3):231–3
16. Scavone C, Mauro G, Pietropaolo M, Alfano R, Berrino L, Rossi F, *et al*. The European Clinical Trials Regulation (No 536/2014): changes and challenges. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(11):1027–1032.
17. Gøtzsche PC. Deficiencies in proposed new EU regulation of clinical trials. *BMJ*. 2013;346(7890):9–12.
18. Frewer LJ, Coles D, Lans IA van der, Schroeder D, Champion K, Apperley JF. Impact of the European Clinical Trials Directive on prospective academic clinical trials associated with BMT. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:443–447.
19. Jeong S, Sohn M, Kim JH, Ko M, Seo HW, Song YK, *et al*. Current globalization of drug interventional clinical trials: Characteristics and associated factors, 2011-2013. *Trials*. 2017;18:288.
20. Walker E, Hankins MC, White SM. The effect of the European Clinical Trials Directive on published drug research in anaesthesia. 2009;64:984–989.
21. Giannuzzi V, Altavilla A. Clinical Trial Application in Europe: What Will Change with the New Regulation ? *Sci Eng Ethics*. 2016;22(2):451–66.
22. Cave E. EU clinical trials regulation 2014: Fetter or facilitator? *Med Law Int*. 2018;18(2–3):179–194.

23. Flear ML. The EU Clinical Trials Regulation: Key Priorities, Purposes and Aims and the Implications for Public Health. *J Med Ethics*. 2016;42(3):192–8.
24. European Medicines Agency (EMA). Clinical Trials Information System (CTIS) Training - Information update on progress. Vol. 31. 2021.
25. Barnes A, Patrick S. Lay Summaries of Clinical Study Results: An Overview. *Pharmaceut Med*. 2019;33(4):261–268.
26. Djuricic S, Rath A, Gaber S, Garattini S, Bertele V, Ngwabyt SN, *et al*. Barriers to the conduct of randomised clinical trials within all disease areas. *Trials*. 2017;18:360.
27. Toussaint B. EU Clinical Trials Regulation. *Lancet*. 2013;381(9879):1719–20.
28. Lemaire F, Matei M, Juvin P. New European Regulation for Clinical Trials of Medicinal Products. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(1):16–18.
29. Madeira C, Santos F, Kubiak C, Demotes J. Transparency and accuracy in funding investigator-initiated clinical trials: a systematic search in clinical trials databases. *BMJ Open*. 2019;9:e023394.
30. European Commission. Council conclusions on personalised medicine for patients (2015/C 421/03). *Of J Eur Union*. 2015. C 421:1-5.
31. Gefenas E, Cekanauškaite A, Lekstutiene J, Lukaseviciene V. Application challenges of the new EU Clinical Trials Regulation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(7):795–798.
32. Kim D, Hasford J. Redundant trials can be prevented if the EU clinical trial regulation is applied duly. *BMC Med Ethics*. 2020;21:107.
33. Lukaseviciene V, Hasford J, Lanzerath D, Gefenas E. Implementation of the EU clinical trial regulation transforms the ethics committee systems and endangers ethical standards. *J Med Ethics*. 2020;1–6.
34. Shaw D, Townend D. Division and discord in the clinical trials regulation. *J Med Ethics*. 2016;42(11):729–32.
35. Heringa J, Dute J. The proposed EU-regulation on clinical trials on medicinal products: An unethical proposal? *Eur J Health Law*. 2013;20(4):347–62.
36. Petrini C. What is the role of ethics committees after Regulation (EU) 536/2014? *J Med Ethics*. 2016;42(3):186–8.
37. World Medical Association. Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Scientific Requirements and Research Protocols. *Bull World Health Organ*. 2013;79(4):373.

38. Unesco. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights: UNESCO United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization Universal Declaration on Bioethics and Human Rights: UNESCO; 2005.
39. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, Fourth Edition. Geneva. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2016.
40. Council of Europe. Guide for Research Ethics Committee Members. Steering Committee on Bioethics. 2012.
41. European Commission. Regulation (EU) No 536/2014 Questions & Answers. Draft February 2021. 2021 [citado em 24.fev.2021]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/regulation5362014_qa_en.pdf
42. Dal-Ré R, Carné X. ¿Es tiempo de plantear ensayos clínicos de bajo nivel de intervención sin el consentimiento informado de los participantes? Is it time to discuss on low-intervention clinical trials without participants' informed consent? *Med Clin (Barc)*. 2018;150(9):345–7.
43. Westra AE. Ambiguous articles in new EU Regulation may lead to exploitation of vulnerable research subjects. *J Med Ethics*. 2016;42(3):189–91.
44. Gamble C, Woolfall K, Williamson P, Appleton R, Young B. New European Union regulation of clinical trials is conflicting on deferred consent in emergency situations. *BMJ*. 2013;346:f667.
45. Ostuzzi G, Gastaldon C, Barbui C. Poor implementation of the EU clinical trial regulation is a major threat for pragmatic trials in European countries. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2020;29(e126):1–3.
46. Tenti E, Simonetti G, Bochicchio MT, Martinelli G. Main changes in European Clinical Trials Regulation (No 536/2014). *Contemp Clin Trials Commun*. 2018;11(536):99–101.
47. Olimid AP, Olimid DA. Ethical review of patient safety and public health in EU clinical trials legislation: impact of COVID-19 pandemic. *Rom J Morphol Embryol*. 2020;61(1):277-281.
48. Glasa J, Glasová H. Ensuring an Appropriate Ethics Oversight under the New EU Clinical Trial Regulation: Challenges and Practicalities. *Clin Ther*. 2017;39(8):e97.

Submetido em: 05/03/21
Aprovado em: 09/03/21

Como citar este artigo

Ribeiro MA. O Regulamento (UE) N° 536/2014 relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano: oportunidades de inovação e desafios éticos. *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário*. 2021 jul./set.;10(3):211-224.

<https://doi.org/10.17566/ciads.v10i3.775>