

## **Perguntas Frequentes sobre a Lei n.º 21/2014, de 16 abril**

1 - O que é a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril?

2 - Qual a data de entrada em vigor da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril?

3- O "ensaio clínico" é considerado como um "estudo clínico ou estudo" no contexto da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril?

4) Qual a diferença entre os conceitos de "Ensaio clínico" e de "Estudo clínico com intervenção" no âmbito Lei n.º 21/2014, de 16 de abril?

5 - A Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, não explicita a necessidade do promotor ou do seu representante legal de estarem estabelecidos num Estado Membro (EM) da União Europeia (EU).

a) Nos casos em que o promotor não está localizado num EM da UE, permanece necessária a delegação num representante legal na UE?

b) O conceito de "Mandatário" previsto na Lei é aplicável a ensaios clínicos ou somente a estudos clínicos com dispositivo médico?

6 – Quais os princípios de boas práticas clínicas aplicáveis a ensaios clínicos?

7 – Mantém-se em vigor O Decreto-Lei n.º 102/2007, de 2 de abril (que estabelece os princípios e diretrizes de BPC no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como os requisitos especiais aplicáveis às autorizações de fabrico ou importação desses produtos)?

8 – Qual a base legal para o acesso aos registos clínicos dos participantes pelos monitores, auditores e autoridades regulamentares está previsto no âmbito dos ensaios clínicos?

9 – O que é necessário para realizar um ensaio clínico em Portugal de acordo com a lei n.º 21/2014, de 16 de abril?

10 – Qual a data de início de aplicação dos prazos previstos na Lei?

11 - Quais os prazos para aprovação de ensaios clínicos pelo Infarmed de acordo com a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril?

12 – Qual é a base de contagem dos prazos dos procedimentos previstos na Lei (dias de calendário ou de dias úteis)?

13 – Com a entrada em vigor da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, serão elaboradas novas normas orientadoras relativas à submissão de pedidos e informação relativos a ensaios clínicos?

14 - Após a entrada em vigor da lei deverão realizar-se todas as submissões e comunicações ao INFARMED, I.P. relativas a ensaios clínicos através do Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC) previsto na Lei ou mantem-se o formato até agora utilizado segundo as instruções ao requerente em vigor?

15 – As alterações ao protocolo descritas no artigo 18º como necessitando de notificação ao Infarmed correspondem aos pedidos de alteração substancial conforme a norma europeia CT-1?

16 – Lei n.º 21/2014, de 16 de abril - Artigo 22º Registo e notificações de reações e acontecimentos adversos:

a) No que respeita a ensaios clínicos, são alterados os requisitos sobre o registo e notificações de reações e acontecimentos adversos face à Lei revogada n.º 46/2004, de 16 de abril?

b) No ponto 1 deste artigo, o investigador notifica ao promotor reações e acontecimentos adversos graves?

c) No ponto 9 deste artigo, o promotor notifica suspeitas de reações adversas graves inesperadas (SUSAR) ou acontecimentos adversos graves?

17 – Quando estará disponível a plataforma eletrónica "Registo Nacional de Estudos Clínicos" (RNEC), que prevê o registo e divulgação dos estudos clínicos?

### **1 - O que é a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril?**

A Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, regula a investigação clínica, considerada como todo o estudo sistemático destinado a descobrir ou a verificar a distribuição ou o efeito de fatores de saúde, de estados ou resultados em saúde, de processos de saúde ou de doença, do desempenho e, ou, segurança de intervenções ou da prestação de cuidados de saúde.

A Lei abrange, entre outros estudos clínicos, o regime de realização de os ensaios clínicos com medicamentos de uso humano, decorrente da transposição da Diretiva 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril, bem como o regime da investigação clínica de dispositivos médicos decorrentes da transposição parcial da Diretiva n.º 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de Setembro.

Assim, a realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano passou, assim, a ser regulada pela Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, que revogou a Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto.

Toda a regulamentação nacional e europeia complementar à implementação desta Diretiva 2001/20/CE, incluindo as normas orientadoras compiladas no Volume 10 da Eudralex, mantêm-se em vigor.

### **2 - Qual a data de entrada em vigor da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril?**

A Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, entrou em vigor no dia 14 de junho de 2014, que, por ser sábado foi transferida para o primeiro dia útil seguinte, ou seja, dia 16 de junho de 2014.

### **3- O “ensaio clínico” é considerado como um “estudo clínico ou estudo” no contexto da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril?**

Sim, um ensaio clínico é um estudo clínico, com intervenção e com medicamento, no contexto da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril. Não obstante a definição de “estudo clínico ou estudo” não explicita os ensaios clínicos, estes são considerados estudos clínicos na presente lei. Assim, os artigos da Lei que mencionam estudos clínicos ou estudos (ex. artigo 4º Princípios de boas práticas clínicas) são aplicáveis a ensaios clínicos, com as devidas exceções sinalizadas.

Assim, para efeitos da Lei da Investigação Clínica:

O termo "**estudos clínicos**" engloba:

- os "estudos clínicos **sem** intervenção" (também habitualmente chamados de estudos observacionais) e
- os "estudos clínicos **com** intervenção"

O termo "**estudos clínicos com intervenção**" inclui (de forma expressa):

- i. o de "**ensaios clínicos**" (que na aceção da Lei corresponde a **ensaios clínicos com medicamentos**, conforme definição da alínea I do artigo 2º) e ainda
- ii. os "**estudos clínicos com intervenção de Dispositivos Médicos**" e
- iii. os "**estudos clínicos de Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal**";

### **4) Qual a diferença entre os conceitos de "Ensaio clínico" e de "Estudo clínico com intervenção" no âmbito Lei n.º 21/2014, de 16 de abril?**

Para efeitos da Lei da Investigação Clínica o termo ""ensaios clínicos" inclui os estudos que utilizam um ou mais medicamentos experimentais.

Os **medicamentos experimentais** podem ou não estar autorizados ou comercializados em Portugal. O que os define é o facto de serem testados ou utilizados como referência num ensaio clínico (conforme definição do artigo 2º da Lei) que se transcreve:

*«Medicamento experimental», a forma farmacêutica de uma substância ativa ou placebo, testada ou utilizada como referência num ensaio clínico, incluindo os medicamentos cuja introdução no mercado tenha sido autorizada, mas sejam utilizados ou preparados, quanto à forma farmacêutica ou acondicionamento, de modo diverso da forma autorizada, ou sejam utilizados para uma indicação não autorizada ou destinados a obter mais informações sobre a forma autorizada;*

**5 - A Lei nº 21/2014, de 16 de abril, não explicita a necessidade do promotor ou do seu representante legal de estarem estabelecidos num Estado Membro (EM) da União Europeia (EU).**

a) Nas situações em que o promotor não está localizado num EM da UE permanece necessária a designação de representante legal na UE munido de declaração Express, de acordo com o entendimento plasmado nas Normas orientadoras, compiladas no Volume 10 da Eudralex.

b) A terminologia de "Mandatário" é aplicável a estudos clínicos com dispositivos médicos e não a ensaios clínicos com medicamento de uso humano. O correspondente em ensaio clínico é o representante legal.

**6 – Quais os princípios de Boas Práticas Clínicas (BPC) aplicáveis a ensaios clínicos?**

Os princípios das boas práticas clínicas (BPC) devem ser observados em toda a investigação em seres humanos, porquanto constituem um padrão de qualidade ético e científico internacional sobre o desenho, a realização, o registo e a notificação em ensaio clínico, que permite garantir os direitos, segurança e bem estar dos participantes em ensaio clínico e a credibilidade dos dados obtidos no mesmo. As BPC preveem e descrevem os diversos processos que permitem atingir estes objetivos

De acordo com o artigo 4º da Lei n.º 21/2014 de 16 de abril, as boas práticas clínicas aplicam-se a todos os estudos clínicos.

Por sua vez, o artigo 37º do Decreto-Lei nº 102/2007, de 2 de abril, que transpõe a Diretiva nº 2005/28CE, da Comissão, de 8 de Abril, remete para as Normas de Boas Práticas Clínicas, especificamente aplicável a ensaios clínicos (com medicamentos experimentais) aprovadas no âmbito da Conferência Internacional sobre Harmonização, ICH e adotada pelo Comité de Medicamentos de Uso Humano da Agência Europeia do Medicamento, em 1995. (CPMP/ICH/135/95).

**7 – O Decreto-Lei nº 102/2007, de 2 de abril (que estabelece os princípios e diretrizes de BPC no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como os requisitos especiais aplicáveis às autorizações de fabrico ou importação desses produtos) ?**

Conforme resulta do ponto anterior, o DL 102/2007, de 2 de Abril, que resulta da transposição para a ordem jurídica interna da Diretiva 2005/28, mantém-se em vigor, enquanto vigorar a Diretiva 2001/20.

**8 – O acesso aos registos clínicos dos participantes pelos monitores, auditores e autoridades regulamentares está legalmente previsto no âmbito dos ensaios clínicos?**

A base legal mencionada na questão encontra-se na Lei n.º 21/2014 de 16 de Abril – ao consagrar, no seu artigo 4º a aplicação das boas práticas clínicas a todos os estudos clínicos - e no Decreto Lei 102/2007, de 2 de Abril – ao dispor, no seu artigo 37º, que a norma de boas práticas clínicas especificamente aplicável a ensaios clínicos com medicamentos de uso humano é a norma da Conferência Internacional sobre Harmonização, ICH E6, adotada como Norma Orientadora pela Agência Europeia do Medicamento, em 1995. CPMP/ICH/135/95) –

Esta Norma Orientadora de Boas Práticas Clínicas, prevê (especificamente nos seus pontos 1.38, 4.8.10 e 5.15.1) o acesso direto aos registos clínicos dos participantes em ensaios clínicos por parte dos monitores, auditores e de nspectores, devendo tal ser apresentado no protocolo ou noutros documentos de acordo/contrato entre o promotor e o investigador/instituição onde o ensaio se realiza. Este procedimento visa a supervisão do progresso dos ensaios clínicos e a verificação de que a sua realização decorre em conformidade com o protocolo e com a legislação e regulamentação aplicável, sem violar a confidencialidade dos dados e sempre após a obtenção do consentimento informado por parte do participante.

**9– O que é necessário para realizar um ensaio clínico em Portugal de acordo com a lei n.º 21/2014, de 16 de abril?**

A realização de ensaios clínicos em Portugal carece de autorização prévia do conselho diretivo do INFARMED, I.P. e é obrigatoriamente precedida de parecer favorável da comissão de ética competente - CEIC. O pedido de autorização e o pedido de parecer da CEIC podem ser apresentados simultaneamente ou não às entidades supracitadas.

A autorização concedida pelo INFARMED, I.P. e o parecer da CEIC para a realização de um ensaio clínico é apenas válida para a realização desse ensaio em Portugal.

**10 – Qual a data de início de aplicação dos prazos previstos na Lei?**

Os prazos previstos na Lei n.º 21/2014 são aplicáveis a partir do dia de entrada em vigor da Lei, ou seja, a partir de dia 16 de junho de 2014.

**11 - Quais os prazos para aprovação de ensaios clínicos pelo INFARMED, I.P. de acordo com a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril?**

Os prazos da Lei relativos a ensaios clínicos com medicamentos de uso humano para autorização pelo INFARMED, I.P. são:

- 30 dias para pedido de autorização de ensaio clínico (artigo 26º).

No entanto, são estabelecidos prazos específicos para casos especiais de medicamentos experimentais (artigo 27º):

. De terapia génica, de terapia celular somática ou que contenham organismos geneticamente modificados – o prazo de 30 dias para a autorização pode ser prorrogado por mais 20 dias. O prazo de 50 dias referido pode ainda ser prorrogado por mais 50 dias, caso haja lugar à consulta a grupos ou comités de peritos.

. Terapia celular xenogénica – não está sujeita a qualquer prazo.

- 20 dias para pedidos de alteração ao protocolo (artigo 18º).

Todos os ensaios clínicos carecem de autorização expressa a emitir pelo INFARMED, I.P.

## **12 Contagem dos prazos previstos na Lei ?**

Os prazos dos procedimentos previstos na Lei devem ser contados nos termos do Código do Procedimento Administrativo (Artigo 72.º do CPA por remissão do Artigo 52.º), o que significa que são contados em dias úteis.

Nos prazos fixados em mais de seis meses a contagem inclui os sábados, domingos e feriados, tal como decorre do n.º 2 do artigo 72.º do CPA

Excepcionalmente, os prazos de notificação de suspeita de reação adversa grave inesperada prevista no artigo 22º, correspondem à contagem em dias de calendário. Mantêm-se, por isso, as orientações contidas na Norma da Comissão Europeia -CT-3

## **13 – Com a entrada em vigor da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, serão elaboradas novas normas orientadoras relativas à submissão de pedidos e informação relativos a ensaios clínicos?**

As normas orientadoras previstas na Lei serão divulgadas na página do **INFARMED, I.P.** quando oportuno.

## **14 - Após a entrada em vigor da lei deverão realizar-se todas as submissões e comunicações ao INFARMED, I.P. relativas a ensaios clínicos através do Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC) previsto na Lei ou mantém-se o formato até agora utilizado segundo as instruções ao requerente em vigor?**

A partir da data de entrada em vigor da Lei, os novos pedidos de ensaio clínico devem ser formulados de acordo com as instruções emitidas pelo INFARMED. Nos casos em que não foram emitidas novas instruções, os pedidos devem seguir as normas e orientações anteriores.

Na sequência da entrada em vigor da Lei, foi publicada uma atualização das Instruções aos Requerentes - 16/06/2014, contemplando uma alteração e simplificação da documentação/estrutura de organização do CD-ROM a submeter ao Infarmed no âmbito de pedidos de autorização de ensaio clínico (conforme artigo 26º), e a integração de orientações sobre a notificação de SUSAR e de relatório anual de segurança (conforme artigo 22º e norma europeia CT- 3).

Foi igualmente publicada uma nota quanto ao formato de submissão, indicando que o mesmo se mantém conforme as Instruções ao requerente em vigor, até à criação e operacionalização plena da plataforma electrónica (RNEC) nos termos estabelecidos no artigo 39.º da Lei. A página electrdo **INFARMED, I.P.** publicará informação sobre o desenvolvimento e entrada em produção das várias funcionalidades desta plataforma.

## **15 – As alterações ao protocolo descritas no artigo 18º como necessitando de notificação ao Infarmed correspondem aos pedidos de alteração substancial conforme a norma europeia CT-1?**

Sim, no contexto dos ensaios clínicos com medicamentos de uso humano, as alterações mencionadas no artigo 18º como necessitando de notificação ao **INFARMED, I.P.**, ou seja, aquelas que:

- a) Tiverem incidências na segurança dos participantes;
- b) Alterem a interpretação das provas científicas em que assenta a realização do estudo clínico.

correspondem às alterações substanciais, e pedidos associados, mencionados na norma europeia - *Comunicação da Comissão — Directrizes pormenorizadas para a apresentação às autoridades competentes do pedido de autorização de um ensaio clínico*

com um medicamento para uso humano, a notificação de alterações substanciais e a declaração de conclusão do ensaio («CT-1»)

**16 – Lei n.º 21/2014, de 16 de abril - Artigo 22º Registo e notificações de reações e acontecimentos adversos:**

**a) No que respeita a ensaios clínicos, são alterados os requisitos sobre o registo e notificações de reações e acontecimentos adversos face à Lei revogada n.º 46/2004, de 16 de abril ?**

**b) No ponto 1 deste artigo, o investigador notifica ao promotor reações e acontecimentos adversos graves?**

**c) No ponto 9 deste artigo, o promotor notifica suspeitas de reações adversas graves inesperadas (SUSAR) ou acontecimentos adversos graves?**

a) A Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, regula a investigação clínica, pelo que abrange e especifica requisitos aplicáveis a vários tipos de estudos clínicos, nos quais se incluem os ensaios clínicos.

Face a esta abrangência alargada clarifica-se que, no que diz respeito a ensaios clínicos, a presente Lei, que revoga a Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto, passa a transpor para o regime jurídico nacional, a Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril, pelo que se mantêm os mesmos requisitos da diretiva mencionada e da norma europeia orientadora Comunicação da Comissão — Diretrizes pormenorizadas relativas à recolha, verificação e apresentação de relatórios sobre os acontecimentos/efeitos adversos decorrentes de ensaios clínicos com medicamentos para uso humano («CT-3»).

No que respeita à notificação pelo promotor ao Infarmed, em ensaios clínicos, os pontos 5 a), 6, 8 a 10 aplicam-se. As Instruções aos requerentes, atualizadas a 16/06/2014, visam auxiliar/clarificar os promotores na notificação de SUSAR e de relatórios anuais de segurança.

b) No contexto de ensaios clínicos, o n.º 1) do artigo 22º, o investigador notifica ao promotor só acontecimentos adversos graves, atendendo a que estes pressupõem por conceito também a notificação de reações.

c) No contexto de ensaios clínicos, o ponto 9) do artigo 22º, abrange apenas a notificação de SUSAR's.

**17 – Quando estará disponível a plataforma eletrónica “Registo Nacional de Estudos Clínicos” (RNEC), que prevê o registo e divulgação dos estudos clínicos?**

O INFARMED, oportunamente, divulga, na sua página eletrónica toda a informação sobre o desenvolvimento e entrada em produção das várias funcionalidades desta plataforma.