

Ensaaios clínicos em Portugal

Fevereiro 2019





Nota introdutória

O desenvolvimento de ensaios clínicos tem, inquestionavelmente, um relevante impacto a nível social e económico no país onde são realizados. Além do impacto económico, direto e indireto, o desenvolvimento desta atividade contribui para o aprofundamento de conhecimentos fundamentais para a melhoria dos cuidados de saúde, facilitando o acesso precoce a medicamentos inovadores e o aumento de profissionais no setor, entre outros.

Não obstante, de acordo com a opinião recolhida junto de vários especialistas do setor, Portugal ainda não alcançou o nível de realização de ensaios clínicos expectável face às adequadas condições que apresenta. Muito embora tenha condições excecionais para se tornar uma referência internacional no que respeita à investigação clínica, nomeadamente o nível de conhecimento e preparação dos investigadores, Portugal apresenta várias barreiras que têm contribuído para a perda contínua de competitividade.

Revela-se essencial identificar e implementar um conjunto de medidas que permitam a recuperação do valor que tem sido perdido nos últimos anos.

É com orgulho que a PwC apresenta a atualização do estudo sobre “Ensaio Clínicos em Portugal”, publicado em 2013, por solicitação da APIFARMA, na expectativa de que este seja, novamente, um contributo relevante para a dinamização da investigação clínica em Portugal.

Cláudia Rocha

Advisory Partner

PwC

Defender o valor da Investigação em Portugal



João Almeida Lopes

Presidente da Direção da
APIFARMA

O desenvolvimento da investigação clínica em Portugal tem sido progressivamente considerado um elemento importante e diferenciador nas áreas da Ciência, da Saúde e da Economia, fundamental para o desenvolvimento do país.

No entanto, como sinalizou o estudo da APIFARMA “O Valor do Medicamento em Portugal”, o país pode desempenhar um papel mais relevante e efectivo na área da Investigação & Desenvolvimento (I&D). Necessitamos, por isso, de reforçar o compromisso estratégico entre todos.

É fundamental actuar em dois vectores. Avançar para a priorização de investimento em I&D e criar programas de atracção de investimento farmacêutico, e, ao mesmo tempo, estabelecer Portugal como local de referência para ensaios clínicos.

O investimento em I&D desbloqueia benefícios sociais valiosos, conduz a oportunidades económicas e define um novo ponto de partida para futuras parcerias com potenciais investidores.

Já a realização de ensaios clínicos possibilita acesso antecipado a medicamentos inovadores aos doentes que participam nos estudos, promove o desenvolvimento do país em inovação clínica e promove o aumento da presença de operadores internacionais em Portugal.

Com a criação de políticas de incentivo correctas e direccionadas podemos criar condições para reforçar a realização de investigação em Saúde orientada para o doente e, simultaneamente, contribuir de forma sustentável para o progresso científico e para a promoção da economia do conhecimento em Portugal.

A APIFARMA deseja que este estudo dedicado à Investigação Clínica seja mais um contributo para relançar a investigação nacional, projectando Portugal para uma posição cimeira neste campo.

Sobre a divulgação e utilização do estudo

A divulgação de parte ou da integralidade do presente relatório está dependente da autorização prévia e conjunta da PwC e da APIFARMA, estando devidamente salvaguardado por contrato.

Este estudo é de natureza geral e meramente informativa, não se destinando a qualquer entidade ou situação particular, e não substitui aconselhamento profissional adequado ao caso concreto. A PwC não se responsabilizará por qualquer dano ou prejuízo resultante de decisões tomadas com base na informação aqui descrita.

O trabalho realizado pela PwC não abrangeu qualquer procedimento de auditoria sobre os registos, informações e confirmações que nos foram fornecidos e, nessa medida, o nosso trabalho não constitui uma auditoria, pelo que não nos responsabilizamos pela fiabilidade da informação quantitativa apresentada. Não obstante, consideramos que as validações e análises à razoabilidade da informação recebida são suficientes para suportar as nossas conclusões.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, impõe-se agradecer à APIFARMA a confiança depositada e a disponibilização de todas as condições necessárias para a realização deste estudo. É devida uma palavra especial de agradecimento ao Dr. Heitor Costa e à Dra. Cristina Lopes como elo de ligação entre a equipa técnica do estudo e a APIFARMA.

São naturalmente devidos agradecimentos a todos os membros do Grupo de Trabalho de Investigação Clínica (GTIC), em particular, ao Dr. José Antunes, Dr. Miguel Sanches e à Dra. Paula Martins que, enquanto representantes dos departamentos de investigação das respetivas empresas, manifestaram sempre elevada disponibilidade na facilitação do acesso à informação e instituições relevantes para o estudo, bem como na validação intermédia e final das suas conclusões.

Foram igualmente muito valiosas as entrevistas efetuadas com o conjunto selecionado de especialistas em diferentes áreas e representantes das associações de doentes, tendo as suas opiniões em muito enriquecido o resultado final do estudo.

Finalmente, um agradecimento a todas as instituições, nacionais e estrangeiras, que responderam ao nosso desafio partilhando também informação indispensável à produção deste relatório.



Índice

1. Sumário executivo	8
2. Ensaio clínico: Enquadramento global	15
3. A atividade de ensaios clínicos em Portugal	22
3.1. Caracterização e evolução da atividade	24
3.2. Quais as principais barreiras existentes	30
3.3. O valor económico da atividade	35
3.4. Principais fatores competitivos	37
4. Casos de sucesso internacionais	38
5. Tornar Portugal competitivo	46
5.1. Proposta de iniciativas prioritárias e o potencial papel da AICIB como dinamizadora	48
5.2. Fórum para a competitividade da investigação clínica	51
5.3. Principais iniciativas e implementação	52
5.4. Cenários de desenvolvimento	53
6. Anexos	55
6.1. Inglaterra um caso de sucesso	56
6.2. Lista de entidades entrevistadas e inquiridas	62
6.3. Glossário de siglas e abreviaturas	64
6.4. Ficha técnica	65

1.

*Sumário
executivo*



Introdução

Este relatório é uma atualização do estudo sobre “Ensaio Clínicos em Portugal” realizado, em 2012, por solicitação da Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA) e com assessoria técnica do seu GTIC, e publicado em junho de 2013.

No âmbito deste estudo, pretendeu-se desenvolver uma análise abrangente sobre a atividade dos ensaios clínicos a nível nacional, compreender a sua importância em termos económicos, identificar as principais barreiras ao seu desenvolvimento e sistematizar um conjunto de propostas concretas para ultrapassar as limitações identificadas, tendo em conta as melhores práticas adotadas em países de referência.

Este estudo tem também como objetivo permitir uma análise económica baseada nas estatísticas disponíveis e em informação recolhida junto dos principais *stakeholders* do setor. Integrou, assim, dados quantitativos relativos aos ensaios clínicos, promovidos por empresas farmacêuticas e *Contract Research Organizations* (CROs) a operar em Portugal e informação qualitativa, recolhida por *focus group* e por método de entrevista, a individualidades reconhecidas pelo seu interesse e experiência nesta matéria.

No seu conjunto, a caracterização da atividade nacional, a identificação das principais barreiras existentes e a identificação de boas práticas internacionais, constituíram a base das propostas apresentadas para medidas a implementar, tendo por objetivo último dinamizar a atividade de ensaios clínicos em Portugal.

Procurando desenvolver uma perspetiva fundamentada sobre o potencial dos ensaios clínicos em Portugal, pretende-se que o estudo “Ensaio Clínicos em Portugal”, elaborado de forma estruturada, isenta e séria, venha constituir uma contribuição decisiva para um trabalho de reflexão, representando o compromisso da APIFARMA com a dinamização da investigação clínica visando aumentar a competitividade de Portugal no contexto internacional.

Metodologia utilizada

O presente estudo visa, assim, analisar a atividade de ensaios clínicos em Portugal, incluindo a sua importância económica, identificar os principais constrangimentos ao seu desenvolvimento e propor um conjunto de iniciativas que contribuam para a eliminação ou mitigação das barreiras identificadas. O relatório encontra-se estruturado de forma a sistematizar cada um destes objetivos, dando resposta às principais questões da atividade de ensaios clínicos em Portugal.

A metodologia adotada para atingir as conclusões constantes do presente relatório compreendeu, entre outros:

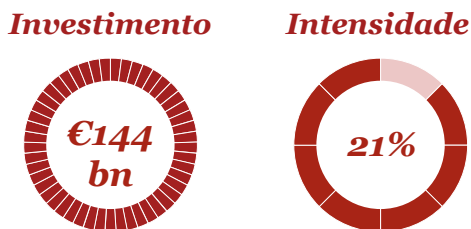
- Pesquisa em bases de dados e outras fontes de informação disponíveis para consulta
- Realização de entrevistas e de *focus group* a especialistas de reconhecido mérito no setor em análise
- Realização de um inquérito a entidades promotoras da IC em Portugal, tendo sido respondido por 18 empresas farmacêuticas e 3 CROs
- Recolha de informação junto de congéneres da APIFARMA ou do Infarmed em seis países de referência
- Adaptação da matriz *input-output* para a economia com o objetivo de simular o setor de ensaios clínicos e permitir, assim, a respetiva análise de impacto económico
- Validação de resultados e reflexão conjunta com os elementos do GTIC

Ensaio Clínicos: enquadramento global

Numa altura em que se regista o aumento global da esperança média de vida, verifica-se o aparecimento de novas doenças, em parte associadas ao envelhecimento da população e aos fatores externos a que esta está agora exposta. Neste contexto, verifica-se a crescente necessidade de novos medicamentos, que sejam eficazes e seguros. No entanto, para que a criação (inovação disruptiva) e o desenvolvimento (inovação incremental) de novos medicamentos seja possível, é necessária a realização de ensaios clínicos (ECs), que são um elemento fundamental do processo de autorização de introdução no mercado dos fármacos.

De acordo com a Comissão Europeia (CE), em 2016, a indústria farmacêutica foi o setor com o maior volume de investimento em I&D no mundo (€144.1 bn), e com a maior intensidade de I&D (peso da I&D no valor de vendas da indústria/empresas) (21.0%).

Investimento mundial e intensidade em I&D (2016)



Fonte: CE – IRI – 2017 Industrial R&D Investment Scoreboard e análise PwC

Quanto ao tipo de promotor na investigação clínica (IC), é de realçar a relação mutuamente benéfica entre os ensaios clínicos da iniciativa da indústria farmacêutica e da iniciativa do investigador.

Por um lado, os ECs da iniciativa da indústria farmacêutica têm grande interesse económico para o país, uma vez que representam uma fonte de financiamento para o sistema de saúde. Por outro, os ECs da iniciativa do investigador são importantes, porque desenvolvem equipas de investigação robustas e conduzem a comunicações científicas e publicações nas revistas de maior impacto científico da especialidade, essenciais para que os centros possam ser considerados centros de referência.

Em Portugal, entre os principais *stakeholders* envolvidos nos ECs encontram-se os doentes, os promotores, as entidades reguladoras, as administrações hospitalares, os centros de ensaio, as equipas de investigação e as CROs.

Os ensaios clínicos proporcionam um conjunto alargado de benefícios, diretos e indiretos, para o desenvolvimento social e económico do país

Para os doentes



- Acesso precoce e gratuito
- Benefício para futuros doentes
- Melhoria dos cuidados assistenciais
- Potencial para aumentar a qualidade e/ou tempo de vida do doente

Para a comunidade científica



- Aumento do conhecimento científico
- Estabelecimento de redes de investigação, nacionais e internacionais
- Desenvolvimento de equipas de investigação
- Retenção de talento

Para a economia



- Redução da despesa pública e contributo para a sustentabilidade do SNS
- Criação de valor para outras indústrias
- Criação de emprego
- Atração de investimento

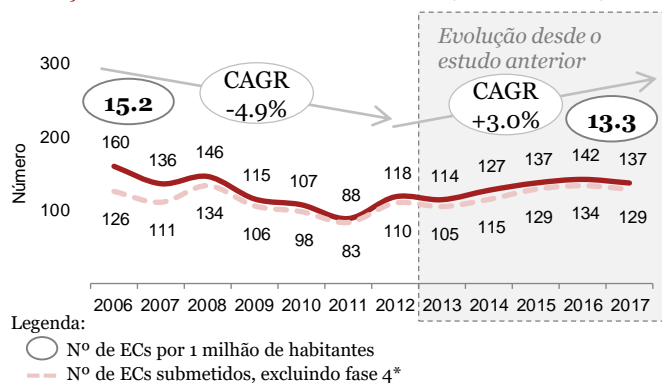
A realização dos ECs está sujeita a uma estreita regulamentação. O novo Regulamento Europeu n.º 536/2014 (RE), relativo a ECs de medicamentos para uso humano, que entrará em vigor nos próximos anos, introduz os procedimentos a serem seguidos por todos os estados membros, assim como as competências nacionais de cada estado membro. O RE irá coexistir com a legislação nacional de cada país, devendo a legislação nacional complementar o mesmo em determinadas definições.

A competitividade de Portugal neste contexto, isto é, a capacidade de atrair uma parte significativa do investimento internacional em ECs, depende dos fatores que serão abordados ao longo deste estudo.

A atividade de ensaios clínicos em Portugal

Desde o estudo anterior, em 2012, até à atualidade, o número de ensaios clínicos em Portugal registou uma evolução positiva. Em 2017, o número de ECs submetidos por 1 milhão de habitantes foi de 13.3. No entanto, ainda não foi possível alcançar os valores de 2006.

Evolução do número de ECs submetidos (número total)



* O nº de ECs submetidos, excluindo fase 4, corresponde ao nº de ECs analisados pela CEIC. A CEIC apenas analisa estudos fase 4 quando os mesmos são realizados em instituições sem Comissão de Ética para a Saúde instalada

Fonte: Estatísticas Informed – Evolução anual 2005 – 2017 e análise PwC
 Inclui ensaios submetidos intervencionais, todas as fases (1, 2, 3 e 4) e todas as iniciativas: indústria farmacêutica e académica

Tal como em 2012, os ensaios de fase 3 são os que continuam a ter maior expressão em Portugal, estimando-se que representem cerca de 55% do número total de ECs submetidos em 2017. Adicionalmente, Portugal apresenta um valor residual de ensaios da iniciativa do investigador (7% do total).

Após a realização do estudo “Ensaio clínicos em Portugal”, foram realizadas algumas iniciativas para potenciar o setor e que são apresentadas neste documento na secção 3. Em 2018, foi constituída a Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica (AICIB), tendo como fim o apoio, financiamento e a promoção da investigação clínica, maioritariamente dedicada à iniciativa académica.

Apesar de terem sido dados alguns passos no sentido de promover a investigação clínica, quando comparado com outros países de dimensão semelhante ou mesmo inferior, Portugal ainda tem potencial de crescimento, apresentando uma diferença de até 3.7x entre o número de ECs submetidos por milhão de habitante.

Quais as principais barreiras existentes

Torna-se importante identificar os principais constrangimentos existentes à evolução dos ECs.

Dimensão de política e estratégia:

- Importância estratégica da IC
- Estratégia de promoção da IC em Portugal
- Literacia da população em IC
- Complexidade dos processos envolvidos nos ECs



Dimensão da organização e infraestruturas:

- Valorização da IC pelas administrações hospitalares
- Autonomia para a contratação de recursos humanos e gestão financeira
- Estruturas de suporte para investigação
- Cooperação entre os diferentes stakeholders



Dimensão dos incentivos, formação e carreira:

- Incentivos e percursos de carreira para investigadores
- Equipas de investigação profissionalizadas



Dimensão da tecnologia e informação:

- Potencial do Registo Nacional de Ensaio Clínicos (RNEC)
- Diferentes sistemas de informação nas várias unidades de saúde
- Sistema que permita a identificação dos doentes em ECs



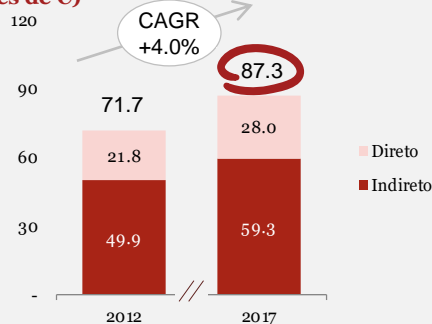
O impacto económico atual dos Ensaio clínicos em Portugal

Um estudo sobre o valor económico de uma atividade demonstra a contribuição de um projeto para a sociedade. Neste caso, o valor económico foi medido a vários níveis: valor acrescentado bruto direto e indireto (“impacto total”), nas receitas fiscais e na despesa pública, na balança comercial e na criação de emprego.

O impacto económico total da atividade na economia foi estimado em cerca de 87 milhões de euros

Cada euro investido na atividade de ensaios clínicos gera um retorno de 1.99 euros na economia portuguesa

Evolução do impacto económico total em Portugal (milhões de €)



Fonte: Estudo PwC 2012 – Ensaio Clínicos em Portugal, questionário e análise PwC

O aumento do impacto económico entre 2012 e 2017, de €71.7 m para €87.3 m, poderia ter sido maior, caso não tivesse ocorrido a deslocalização de alguns centros de decisão, de Portugal para outros países europeus. Com esta deslocalização, alguns dos custos, tanto das empresas farmacêuticas como das CROs, deixaram de estar alocados à estrutura local, deixando, deste modo, de ter impacto económico em Portugal.

A médio prazo, com a dinamização do setor dos ECs em Portugal, esta deslocalização poderá ser limitada, ou mesmo invertida.

Casos de estudo internacionais

Com o propósito de identificar um conjunto de iniciativas e boas práticas já implementadas, visando promover a investigação clínica e, em particular, aumentar a captação e realização de ensaios clínicos, foram selecionados pelo GTIC seis países de referência, com base em dois critérios:

- **Dimensão aproximada** em termos de população, mas com elevado rácio de ensaios clínicos/população:
 - Dinamarca
 - Bélgica
 - Holanda
 - Suécia
- **Elevado número absoluto** de ensaios clínicos:
 - Espanha
 - Reino Unido

As iniciativas apresentadas para cada um dos países resultaram da consulta de fontes de informação públicas, do contacto direto com as entidades regulamentares ou associações da indústria locais, bem como da análise de informação disponibilizada pelos escritórios locais da rede da PwC. Adicionalmente, refletem uma seleção das várias iniciativas dos países analisados, tendo em conta a sua possível aplicação em Portugal.



Tornar Portugal competitivo

Identificadas as principais barreiras ao desenvolvimento dos ensaios clínicos em Portugal, foram definidas iniciativas para ultrapassar esses constrangimentos, na medida em que a sua implementação permitirá melhorar decisivamente as condições de realização de ensaios clínicos no nosso país, nomeadamente num quadro competitivo internacional.

A recém criada AICIB tem como finalidade, tal como outras agências homólogas Europeias, o apoio, financiamento e promoção da investigação clínica. Neste sentido, os *stakeholders* entrevistados identificaram o papel relevante que a AICIB poderá assumir na articulação e dinamização de um conjunto de atividades prioritárias, abaixo sistematizadas em 4 dimensões distintas.

Dimensão da política e estratégia:

- Elaborar o plano estratégico da Agência
- Reforçar e difundir a importância estratégica da IC para a economia
- Propor junto da tutela iniciativas legislativas que assegurem a autonomia financeira e de gestão dos centros de investigação
- Desenvolver uma política de incentivos fiscais mais atrativa para o investimento na IC em Portugal
- Assegurar financiamento para o desenvolvimento e capacitação das infraestruturas do SNS
- Definir percursos de carreira para os investigadores clínicos e para sua capacitação
- Promover Portugal e os investigadores portugueses no estrangeiro
- Sensibilizar, informar e formar a população Portuguesa sobre IC
- Criar uma base de contrato financeiro uniforme
- Elaborar um modelo de consentimento informado mais simples e inteligível para o doente
- Criar estatuto de doente capacitado
- Monitorizar e avaliar as iniciativas implementadas



Dimensão da organização e infraestruturas:

- Criar métricas relativas à IC nas unidades de saúde a nível nacional, com avaliação periódica
- Elaborar orientações para a criação de estruturas de suporte à IC nas unidades de saúde
- Dinamizar e reforçar a participação de Portugal nas redes e nos consórcios internacionais
- Coordenar a cooperação entre centros e redes, de forma a facilitar o trabalho entre diferentes instituições
- Promover a cooperação e colaboração entre profissionais e unidades de saúde, nomeadamente, através do apoio à criação de um Fórum de competitividade para a IC



Dimensão dos incentivos, formação e carreira:

- Criar sistema de reconhecimento e compensação dos investigadores
- Garantir que o tempo dedicado à IC é parte integrante da atividade dos profissionais de saúde
- Promover a inclusão da IC nos currículos pré e pós graduados
- Valorizar as atividades de IC para a progressão de carreira
- Monitorizar o impacto das iniciativas, por exemplo, através de um questionário aos profissionais de saúde



Dimensão tecnologia e informação:

- Dinamizar e monitorizar a integração e otimização dos diferentes sistemas de informação
- Otimizar as potencialidades do RNEC, melhorando a pesquisa da informação pelo utilizador (cidadãos, profissionais de saúde, promotores, entre outros)
- Dinamizar a criação de um sistema que permita a identificação dos doentes de ECs



Fórum para a competitividade da investigação clínica

Sugere-se a criação de um fórum de comunicação e cooperação entre os vários *stakeholders* da atividade com um papel consultivo de suporte à AICIB. O desenho deste fórum teve por base as entrevistas realizadas e seguindo as melhores práticas internacionais. O fórum permitirá criar uma “voz única” do setor dos ensaios clínicos, sensibilizando a AICIB quanto às iniciativas prioritárias para a promoção da investigação clínica.

O fórum seria composto por associações de doentes, promotores (indústria farmacêutica, academia, centros de ensaio e CROs), entidades reguladoras (CEIC e Infarmed), administrações hospitalares e profissionais de saúde. O grupo de trabalho a criar incluiria, pelo menos, 1 representante dos principais *stakeholders* mencionados acima, devendo reunir-se periodicamente, de forma a analisar os desafios e as oportunidades e sugerir possíveis soluções de melhoria.

Cenários de desenvolvimento

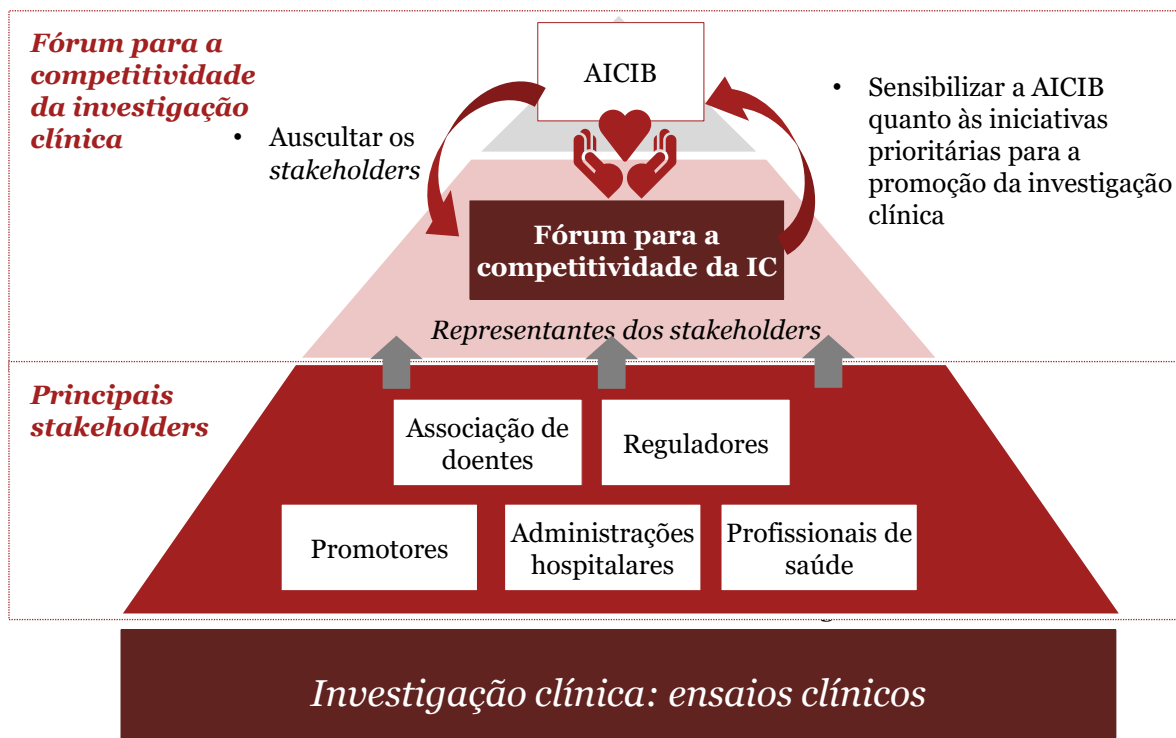
É proposto um plano de implementação das iniciativas identificadas, cuja concretização está dependente do grau de envolvimento e compromisso dos vários intervenientes.

Com base nas iniciativas propostas e considerando os dados de opinião recolhidos no inquérito realizado, foram definidos cenários de desenvolvimento, para os quais foram estimados os respetivos impactos.

Assumiu-se que o potencial de crescimento estimado seria atingido ao fim de quatro anos.

O impacto total do setor para a economia, considerando a implementação das iniciativas propostas, poderá alcançar um valor de 145 milhões de euros em 2021

Fórum para a competitividade da investigação clínica



Fonte: Entrevistas, Research for Patient Benefit Working Party – Final Report e análise PwC

2.

*Ensaaios
clínicos:
Enquadramento
global*



Introdução

Numa altura em que se regista o aumento global da esperança média de vida, verifica-se o aparecimento de novas doenças, em parte associadas ao envelhecimento da população e aos fatores externos a que esta está agora exposta. Em consequência disso, verifica-se a crescente necessidade de novos medicamentos, que sejam eficazes e seguros. No entanto, para que a criação (inovação disruptiva) e o desenvolvimento (inovação incremental) de novos medicamentos seja possível, é necessária a realização de ensaios clínicos (ECs), que são um elemento fundamental do processo de autorização de introdução no mercado dos fármacos.

Neste relatório, pretendemos analisar, de forma abrangente, o setor da investigação clínica (IC), nomeadamente o dos ECs. A pedido da APIFARMA, pretendemos fazer uma atualização do relatório “Ensaio Clínicos em Portugal”, publicado em junho de 2012.

Daremos, seguidamente, um breve enquadramento do peso da investigação e desenvolvimento (I&D) por indústria, bem como das diferentes iniciativas na investigação clínica e a sua complementaridade, e dos diferentes tipos de ensaios clínicos existentes.

Intensidade e valor do investimento em I&D por indústria (2016)

Indústria	Intensidade I&D*	I&D (bn)
Farmacêutica	21.0%	€144.1
Software	16.6%	€88.3
Tecnologia (Hardware)	11.6%	€120.1
Saúde	7.7%	€15.5
Serviços financeiros	6.8%	€2.4
Eletrónica	5.4%	€53.2
Bens de lazer	5.3%	€15.5
Serviços de suporte	4.7%	€3.5
Aeroespacial e defesa	4.4%	€21.5

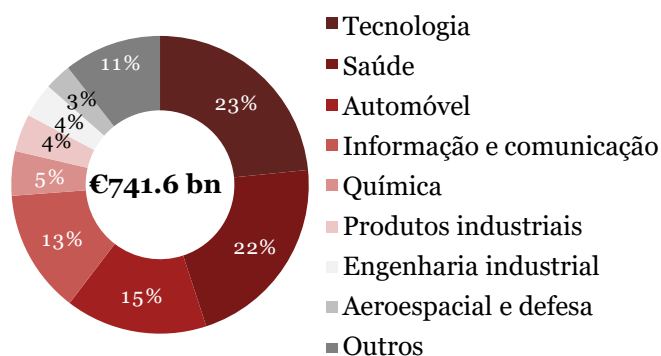
*Peso da I&D no valor de vendas da indústria/empresas

Fonte: CE – IRI – 2017 Industrial R&D Investment Scoreboard, World R&D ranking top 2500 companies e análise PwC

O peso da I&D por indústria

De acordo com a Comissão Europeia (CE), em 2016, a indústria farmacêutica foi a indústria com o maior volume de investimento em I&D no mundo (€144.1 bn), bem como com a maior intensidade de I&D* (21.0%). No top das principais 2 500 empresas que investem em I&D, a indústria farmacêutica é representada por 399 empresas, demonstrando a importância da I&D na indústria.

Repartição do investimento em I&D no mundo por indústria



Fonte: CE – IRI – 2017 Industrial R&D Investment Scoreboard e análise PwC

Intensidade e valor do investimento em I&D pela indústria farmacêutica (2016)

Empresa	Intensidade I&D*	I&D (bn)
Bristol-Myers Squibb	24.9%	€4.6
AstraZeneca	24.6%	€5.4
Roche	19.6%	€9.2
NOVARTIS	18.2%	€8.5
MSD	17.2%	€6.5
GILEAD	15.4%	€4.2
Pfizer	14.7%	€7.4
SANOFI	14.1%	€5.2
Johnson & Johnson	12.7%	€8.6
Bayer	10.0%	€4.8

Introdução

Os promotores na investigação clínica e a sua complementaridade

Os ECs podem ser da iniciativa do investigador ou da iniciativa da indústria farmacêutica, consoante o respetivo promotor. Nos ECs da iniciativa da indústria farmacêutica, o investigador apenas executa o protocolo definido pela indústria. Nos ECs da iniciativa do investigador, este ou a instituição académica que este integra é responsável pelo desenho e execução do ensaio. Os dois tipos de ECs obedecem às mesmas normas de exigência: cumprimento de boas práticas clínicas (GCP), legislação nacional e legislação europeia.

Os ECs da iniciativa da indústria farmacêutica têm grande interesse económico para o país, uma vez que representam uma fonte de financiamento para o sistema de saúde. Tipicamente os principais critérios de escolha de uma empresa farmacêutica para a seleção dos países em que planeia realizar os seus ensaios são, o potencial de doentes suscetíveis de entrar no ensaio e a rapidez da aprovação. A seleção dos centros tem em conta, entre outros, a fiabilidade do recrutamento, a identificação de investigadores reconhecidos na sua área e a experiência positiva com ensaios clínicos anteriores.

Os ECs da iniciativa do investigador também são importantes uma vez que, por um lado, conduzem a comunicações científicas e publicações nas revistas de maior impacto científico da especialidade (aumento da reputação nacional e internacional do investigador) e, por outro lado, porque ajudam a construir equipas científicas, que são a base para que os centros possam ser considerados de referência em determinada especialidade.

Existe assim, uma relação mutuamente benéfica entre os ensaios clínicos da iniciativa da indústria farmacêutica e do investigador.



Os tipos de ensaios clínicos

Um ensaio clínico é qualquer investigação, conduzida, no ser humano, com o objetivo de descobrir/verificar os efeitos (clínicos ou farmacológicos) de um ou mais medicamentos experimentais ou de analisar a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia.

Existem estudos intervencionais e estudos não intervencionais que diferem, na presença ou ausência de uma intervenção diferente da prática clínica corrente.

Os estudos intervencionais implicam uma intervenção específica no estudo, seja a introdução de um novo medicamento, novo dispositivo médico ou nova metodologia. Esta intervenção tem de ser previamente aprovada e fixada pelo protocolo do ensaio.

Os estudos não intervencionais não incluem uma intervenção diferente da prática clínica corrente.

Após os medicamentos ou os dispositivos serem prescritos, estes estudos visam acompanhar os doentes para analisar os respetivos efeitos na vida real.

De acordo com a Lei nº21/2014, para que um estudo seja considerado sem intervenção, este tem de preencher as seguintes condições:

- i. Os medicamentos são prescritos ou os dispositivos médicos são utilizados de acordo com as condições previstas na autorização de introdução no mercado ou no procedimento de avaliação de conformidade, respetivamente
- ii. A inclusão do doente numa determinada estratégia terapêutica não é previamente fixada por um protocolo de estudo, dependendo da prática corrente
- iii. A decisão de prescrever o medicamento ou utilizar o dispositivo médico está claramente dissociada da decisão de incluir o doente no estudo
- iv. Não é aplicado, aos doentes, qualquer outro procedimento complementar de diagnóstico ou de avaliação, e os dados recolhidos serão analisados utilizando métodos epidemiológicos

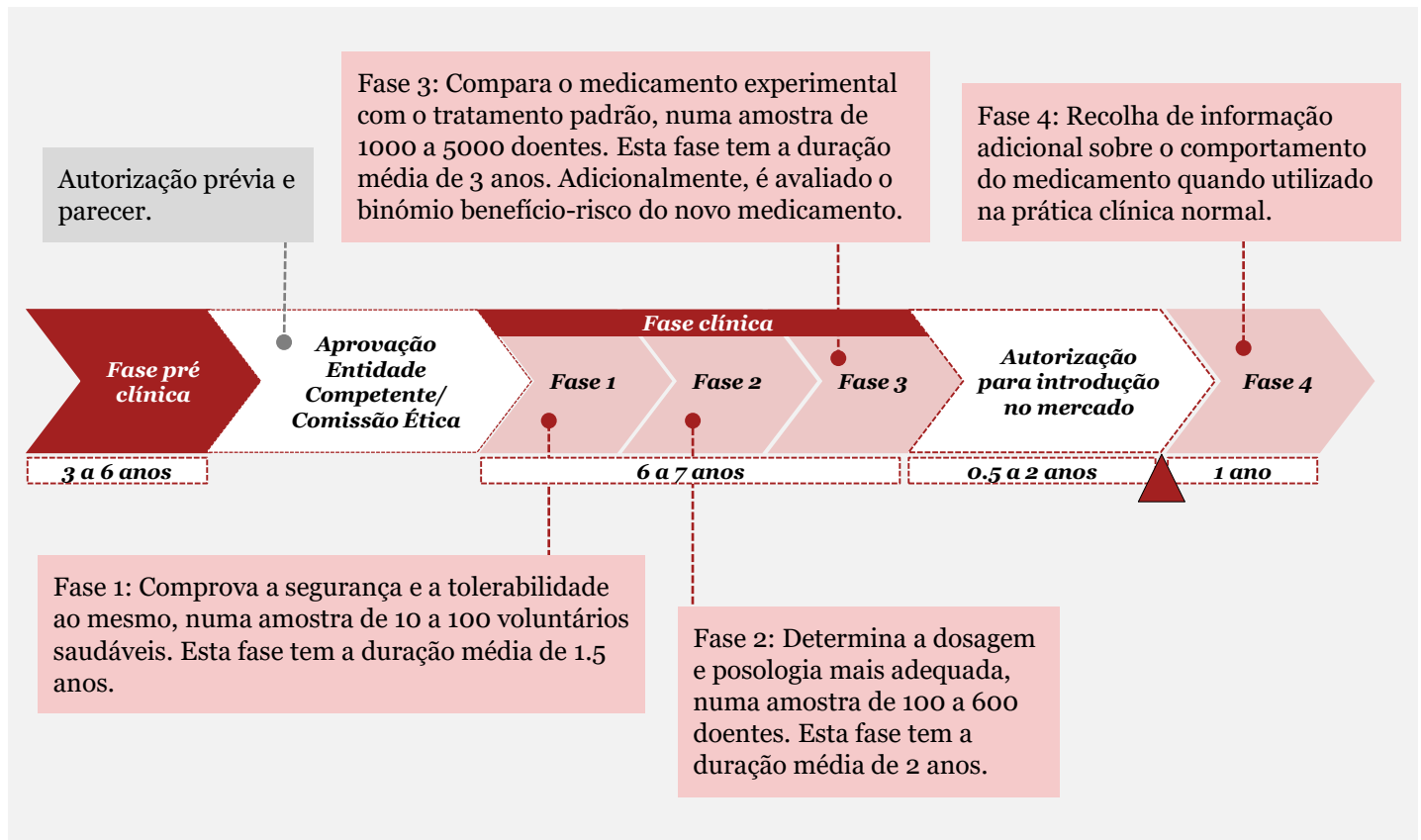
As fases dos ensaios clínicos

De acordo com dados da Innovation.org, no percurso comum de desenvolvimento de um novo medicamento, em que este passa por 4 fases, a duração total pode variar entre 10.5 e 16 anos.

Os promotores, após completarem o desenvolvimento pré-clínico, conduzem uma série de ECs, seguindo *standards* de GCP, com participantes voluntários.

Após a fase clínica (fases 1, 2 e 3) e no caso de resultados positivos, segue-se a análise dos resultados e avaliação do processo de registo pelas autoridades competentes nacionais e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) ou *Food and Drug Administration* (FDA), no caso dos EUA, com vista à obtenção da autorização de introdução no mercado (AIM). Estas entidades validam a segurança, eficácia e qualidade do medicamento, mediante a análise do dossiê onde se incluem os resultados e outras informações dos ECs.

Os ensaios clínicos no desenvolvimento de novos medicamentos



Legenda:

■ Descrição da fase ■ Output da etapa ▲ Introdução no mercado e/ou avaliação farmacoeconómica

Principais benefícios dos ensaios clínicos

O desenvolvimento de novos medicamentos e, em particular, a atividade de ECs, proporcionam um conjunto diversificado de benefícios, diretos e indiretos, para o desenvolvimento social e económico do país.

Apresentamos de seguida o seu contributo em três áreas distintas, consoante o beneficiário.

Para os doentes

- **Acesso precoce e gratuito.** Os ECs permitem, aos seus participantes, o acesso precoce e gratuito a novos medicamentos promissores que não estão, de outra forma, disponíveis no mercado
- **Benefício para futuros doentes.** Os ECs oferecem *insights* valiosos para a investigação, que permitem desenvolver novos tratamentos que poderão beneficiar futuros doentes
- **Melhoria dos cuidados assistenciais.** Devido aos elevados padrões de rigor e qualidade, os ECs contribuem para a melhoria dos diversos serviços prestados nas unidades de saúde
- **Potencial para aumentar qualidade e/ou tempo de vida do doente.** Muitas vezes, os ECs representam o último recurso para aumentar a qualidade de vida ou salvar a vida do doente

Para a comunidade científica

- **Aumento do conhecimento científico.** Os ECs contribuem fortemente para a criação e inovação do conhecimento científico do país
- **Estabelecimento de redes de investigação, nacionais e internacionais**
- **Desenvolvimento de equipas de investigação.** Adicionalmente, contribuem para o desenvolvimento científico dos profissionais de saúde e para a criação de centros de excelência
- **Retenção de talento**

Os ensaios clínicos proporcionam um conjunto alargado de benefícios, diretos e indiretos, para o desenvolvimento social e económico do país

Para a economia

- **Redução da despesa pública e contributo para a sustentabilidade do SNS.** O tratamento dos participantes, anteriormente suportado pelo SNS, é financiado pelo promotor
- **Criação de valor para outras indústrias.** Os ECs estimulam a criação de valor para outras indústrias, através da aquisição de bens e serviços (ex: construção e manutenção de infraestruturas, aquisição de equipamentos e consumíveis e serviços externos)
- **Criação de emprego.** Criação de emprego qualificado para as atividades de investigação e de outros postos indiretos
- **Atração de investimento**



Principais stakeholders envolvidos nos ensaios clínicos

A elevada complexidade associada ao desenvolvimento de novos medicamentos, implica a presença e atuação de vários stakeholders essenciais.

Em Portugal, entre os principais stakeholders envolvidos nos ECs encontram-se os doentes, os promotores, as entidades reguladoras, as administrações hospitalares, os centros de ensaio, as equipas de investigação e as CROs

Principais stakeholders e o seu papel nos ECs

Doentes

Doentes que, de forma voluntária, aceitam participar nos ECs. Em alguns casos, os doentes são representados por associações representantes de determinada patologia

Promotores

Entidade responsável pela conceção, realização, gestão ou financiamento dos ECs. Esta entidade pode ser uma empresa farmacêutica, uma instituição académica ou uma CRO

Entidades reguladoras

- Governo, através da política para o setor e quadro regulamentar
- Instituto Nacional de Farmácia e do Medicamento (Infarmed), através da regulação do setor
- Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), através da avaliação ética
- Comissões de ética para a saúde, através da avaliação ética ao nível das instituições

Administrações hospitalares

Uma vez que a maioria dos centros de ensaio são hospitalares, as suas administrações são um importante stakeholder, na medida em que têm a responsabilidade de negociar o contrato financeiro e de aprovar a realização dos ECs na respetiva unidade de saúde

Centros de ensaio

Unidades de saúde, públicas ou privadas, ou outras entidades que reúnam os recursos técnicos e humanos adequados para a realização dos ECs

Equipa de investigação

Profissionais de saúde responsáveis pela realização dos ECs. A equipa de investigação é, normalmente, composta pelo médico, ou outro profissional de saúde, responsável pela coordenação da equipa envolvida, por enfermeiros, farmacêuticos responsáveis pelo circuito da medicação experimental e outros profissionais responsáveis por atividades laboratoriais e administrativas

Contract Research Organizations (CROs)

A presença das CROs pode variar entre assegurar todas as atividades de desenvolvimento, e assegurar apenas uma parte delas



Novo enquadramento europeu para ensaios clínicos

Efetivamente, a realização dos ECs e a forma como estes são realizados contribui para a competitividade internacional de cada país. No entanto, a realização dos ECs está sujeita a uma estreita regulamentação.

O novo Regulamento Europeu n.º536/2014 (RE), relativo a ECs de medicamentos para uso humano, que entrará em vigor nos próximos anos, introduz os procedimentos a serem seguidos por todos os estados membros, assim como as competências nacionais de cada estado membro.

O RE irá coexistir com a legislação nacional de cada país. A legislação de cada país deverá complementar o RE em determinadas definições. Apresentamos, seguidamente, algumas iniciativas de competência nacional, bem como iniciativas transversais a todos os estados membros.



Competências nacionais

- **Autoridade competente e ponto de contacto:** Designação de uma autoridade competente para a revisão científica e ponto de contacto
- **Procedimento de revisão ética:** Organização de um procedimento para a revisão ética
- **Consentimento informado:** Criação de procedimentos suplementares, relativamente à obtenção de consentimento informado e à segurança dos participantes
- **Análise independente:** Garantia que os indivíduos que avaliam o pedido de ECs são independentes
- **Taxas:** Determinação da taxa e das condições de pagamento no processo de autorização dos ECs
- **Responsabilidade civil ou criminal:** Estabelecimento das condições para a responsabilidade civil ou criminal (sanções) do promotor, investigador ou centro, para danos causados no decurso dos ECs
- **Seguro:** Desenvolvimento de um sistema de seguro de ECs, prevendo a indemnização por danos resultantes da participação em ECs
- **Suporte para os ECs de iniciativa académica:** Criação de sistema de financiamento para ECs de iniciativa académica



Definições para todos os estados membros

- **Um procedimento:** Estabelece um quadro jurídico uniforme para a autorização de ECs em todos os estados membros da União Europeia (EU), tanto para ECs multinacionais como nacionais
- **Dois aspetos de revisão:** Os pedidos de ECs são sujeitos a uma análise científica e ética. As questões éticas permanecem uma competência nacional, sujeitas aos prazos e procedimentos estabelecidos no RE
- **Uma plataforma de comunicação:** Ao nível da UE, haverá um portal como ponto de entrada único para a apresentação de dados e informações relativas aos ECs
- **Um dossiê:** O promotor deve apresentar um dossiê de pedido a todos os estados membros envolvidos, através do portal da UE. O conteúdo deste é estabelecido num anexo ao RE
- **Uma autorização:** A autorização para a realização de um ensaio clínico deve ser objeto de uma única decisão administrativa tomada pelo estado membro em causa, que deve abordar todos os aspetos da proteção dos sujeitos do ensaio e a robustez e fiabilidade dos dados
- **Uma taxa:** No âmbito do processo de avaliação, os estados membros não deverão exigir pagamentos múltiplos a diferentes entidades envolvidas na avaliação de um pedido de autorização de um ensaio clínico
- **Um ponto de contacto:** Independentemente do número de organismos envolvidos no processo de autorização de ECs num estado membro, cada estado membro deve designar um ponto de contacto
- **Outros:** Acessibilidade do portal da UE e da base de dados da UE ao público, alterações relativas à segurança dos participantes em ECs, novas regras para obtenção de consentimento informado por meio simplificado ou em situações de emergência, regras para a remuneração e compensação de despesas incorridas pelos participantes nos ECs, co-promoção e regulamentação para ECs de iniciativa académica

3.

*A atividade de
ensaios clínicos
em Portugal*



A atividade de ensaios clínicos em Portugal

A caracterização da atividade de ensaios clínicos, a identificação dos principais constrangimentos e valor económico da atividade em Portugal, teve como principais fontes de informação:

- A análise das estatísticas setoriais disponíveis, nomeadamente do Infarmed e da CEIC
- Os resultados obtidos dos *focus group* e entrevistas realizadas com os vários *stakeholders* do setor, identificadas em anexo
- A reflexão conjunta com o GTIC
- O resultado do inquérito realizado

O inquérito foi enviado a entidades selecionadas, por desenvolverem atividades de investigação clínica em Portugal, tendo sido respondido por 18 empresas farmacêuticas e 3 CROs, identificadas em anexo. As entidades em causa representavam, em 2017, cerca de 96% dos ECs autorizados pelo Infarmed, sendo representativas da atividade de ECs em Portugal.

Caracterização e evolução da atividade

Na secção 3.1., é, inicialmente, realizada uma breve caracterização da atividade de ensaios clínicos comparando o período analisado no estudo anterior, 2012, face à atualidade, 2017.

Seguidamente, é feita uma análise dos acontecimentos mais relevantes desde o estudo anterior. Os acontecimentos relevantes estão sistematizadas nas 5 dimensões distintas definidas no estudo anterior: 1) Política e Estratégia, 2) Regulamentação e Legislação, 3) Organização e Infraestruturas, 4) Incentivos, Formação e Carreira e 5) Tecnologia e Informação.

Por último, é feita uma breve comparação de Portugal com seis países de referência, identificados pelas suas boas práticas na captação de novos ensaios, quanto ao número de ECs por milhão de habitantes. Os seis países identificados são a Dinamarca, Bélgica, Holanda, Suécia, Espanha e Reino Unido. É possível concluir, pela observação das estatísticas, que Portugal, apesar de ter dado alguns passos no sentido de promover a investigação clínica, ainda tem potencial de crescimento.

Quais as principais barreiras existentes

Na secção 3.2., são identificados os principais constrangimentos existentes, resultado do trabalho de auscultação dos vários *stakeholders*. Nesta secção, ao contrário da secção anterior, não é explorada a dimensão da Regulamentação e Legislação de forma individualizada para Portugal, uma vez que, com a entrada em vigor do Regulamento Europeu, as barreiras que se punham, nesta dimensão, deixam de estar inteiramente dependentes de iniciativas nacionais. Assim, os constrangimentos encontram-se sistematizados nas restantes quatro dimensões.

O valor económico da atividade

Na secção 3.3., pretende-se quantificar o valor económico da atividade de ensaios clínicos em Portugal, tendo sido calculados, para o efeito, alguns agregados macroeconómicos, como o valor de mercado, o valor acrescentado bruto, as receitas fiscais, a balança comercial, a despesa pública e o emprego.

A principal base para quantificação do valor económico da atividade foi o inquérito realizado, nomeadamente os dados financeiros e de caracterização da atividade das empresas.

O apuramento dos dados económicos compreendeu a utilização da matriz *input-output* (I/O), ou entradas-saídas. Nesta matriz encontram-se representadas as relações existentes entre os diferentes setores de atividade, quer numa perspetiva do consumo (*inputs*), como da produção (*outputs*). A construção desta matriz permitiu obter um multiplicador para o Produto Interno Bruto (PIB) desta atividade. Com o multiplicador apurado é, assim, possível determinar o impacto total dos ensaios clínicos na economia portuguesa, medido em termos de valor acrescentado bruto (VAB). Para mais detalhe consultar a Ficha Técnica em anexo.

Principais fatores competitivos

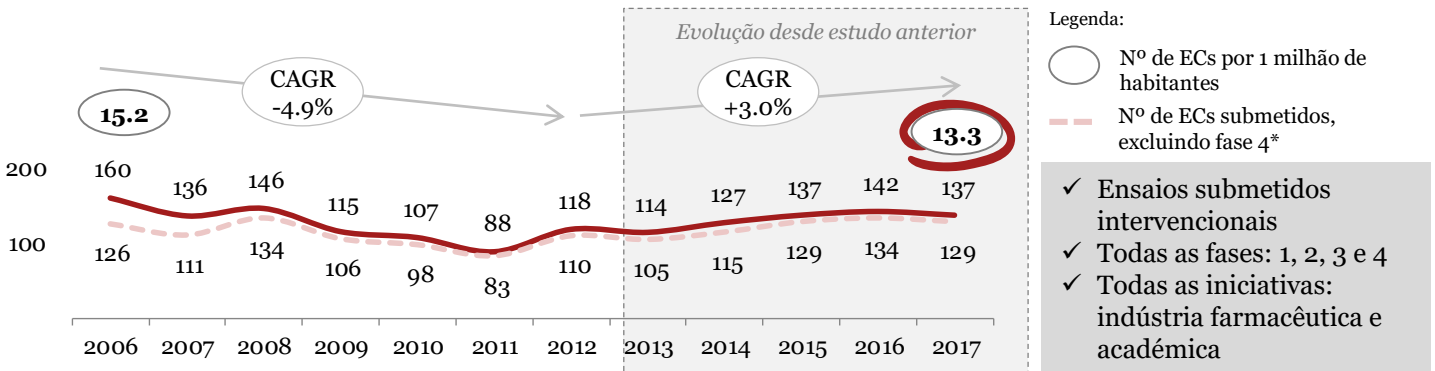
Na secção 3.4., é feita uma breve análise das vantagens competitivas de Portugal em relação a outros países, assim como quanto às respetivas fragilidades.

Adicionalmente, é feita uma breve análise das perspetivas de evolução das potenciais áreas terapêuticas em que Portugal se pode tornar mais competitivo.

3.1. Caracterização e evolução da atividade

Ensaio clínicos em Portugal

Evolução do número de ECs submetidos
(Número total)



*O nº de ECs submetidos, excluindo fase 4, corresponde ao nº de ECs analisados pela CEIC. A CEIC apenas analisa estudos fase 4 quando os mesmos são realizados em instituições sem Comissão de Ética para a Saúde instalada

Fonte: Estatísticas Infarmed – Evolução anual 2005 – 2017 e análise PwC

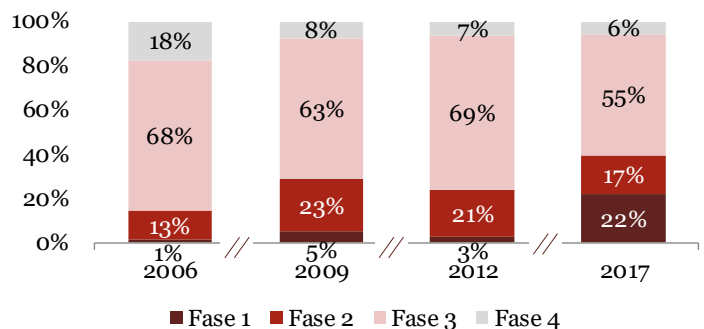
Entre 2006 e 2012, assistiu-se a um decréscimo acentuado do número de ensaios clínicos submetidos. O número de ECs apresentado inclui todos os ensaios intervencionais com medicamentos, das fases 1, 2, 3 ou 4, e promovidos pela indústria farmacêutica ou pela academia. O número de ECs exclui, assim, os ensaios não intervencionais ou os ensaios com dispositivos médicos.

Desde o estudo anterior, em 2012, até à atualidade, o número de ensaios clínicos em Portugal registou uma evolução positiva. Em 2017, o número de ECs submetidos por 1 milhão de habitantes foi de 13.3. No entanto, ainda não foi possível alcançar os valores de 2006. Os *stakeholders* entrevistados acreditam que os valores de 2006, ou superiores, apenas poderão ser alcançados caso se inverta a falta de competitividade de Portugal na captação de ECs.

Tal como em 2012, os ensaios de fase 3 são os que continuam a ter maior expressão em Portugal, estimando-se que representem cerca de 55% do número total de ECs submetidos em 2017. De acordo com dados do Infarmed, o decréscimo do peso dos ensaios desta fase deve-se, em parte, ao aumento dos ensaios de fase 1, via ensaios clínicos de bioequivalência (e não ensaios *first in human*).

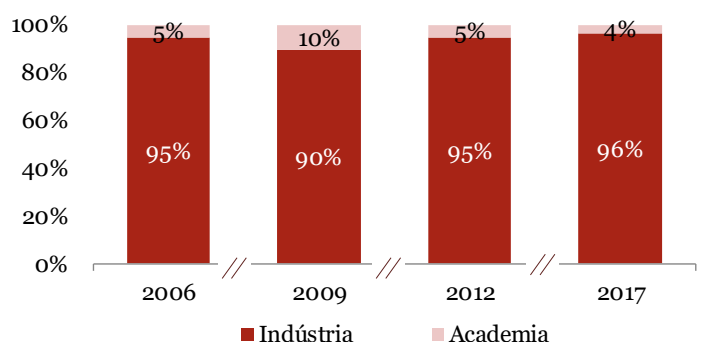
Relativamente ao promotor dos ensaios, tal como em 2012, Portugal apresenta um valor residual de ensaios da iniciativa do investigador (7% do total) o que, como referido anteriormente, representa uma limitação para o aumento dos ensaios promovidos pela indústria farmacêutica. Na secção 3.4., que retrata casos de sucesso internacionais, é possível comparar este peso com outros países, variando o peso entre 18% e 45% do total, concluindo-se que há ainda espaço de crescimento para a iniciativa do investigador.

Evolução do número de ECs submetidos por fase
(% do Número total)



Fonte: Estatísticas Infarmed – Evolução anual 2005 – 2017 e análise PwC

Evolução do número de ECs submetidos por tipo de promotor
(% do Número total)



Fonte: Estatísticas Infarmed – Evolução anual 2005 – 2017 e análise PwC

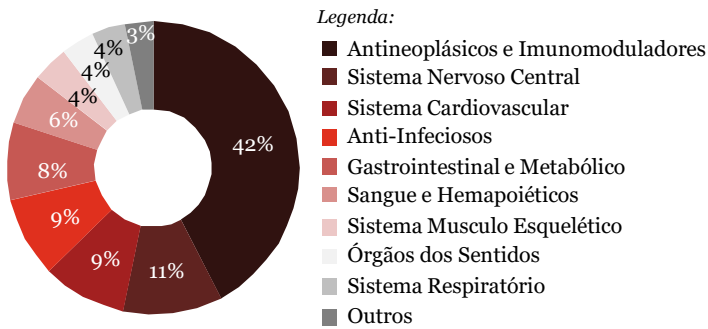
3.1. Caracterização e evolução da atividade

Ensaio clínicos em Portugal

Relativamente à área terapêutica, a que teve, em média, maior representatividade entre 2014 e 2017, foi a área de Antineoplásicos e Imunomoduladores com 42% do número de ECs submetidos, seguida da área do Sistema Nervoso Central com 11%.

De acordo com os dados recolhidos no inquérito realizado, o número de ensaios ativos das entidades questionadas ascendeu, em 2017, a 379 e o número de participantes a 5 569. O número de ECs ativos das entidades questionadas registou um crescimento médio anual de +5.8%, entre 2009 e 2012, e de +0.5%, entre 2012 e 2017. Por outro lado, o número de doentes envolvidos nos seus ECs registou um crescimento mais acelerado, tendo crescido, em média, +10.1% por ano, entre 2012 e 2017.

Repartição dos ECs submetidos por área terapêutica (média entre 2014-17)

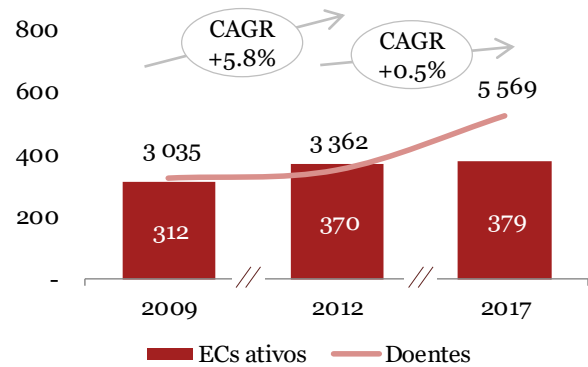


Legenda:

- Antineoplásicos e Imunomoduladores
- Sistema Nervoso Central
- Sistema Cardiovascular
- Anti-Infeciosos
- Gastrointestinal e Metabólico
- Sangue e Hemopoiéticos
- Sistema Musculo Esquelético
- Órgãos dos Sentidos
- Sistema Respiratório
- Outros

Fonte: Estatísticas Informed – Evolução anual 2005 – 2017 e análise PwC

Evolução do número de participantes em ECs em Portugal



Fonte: Questionário e análise PwC



3.1. Caracterização e evolução da atividade

Breve análise dos acontecimentos relevantes em Portugal após 2012

Após a realização do estudo “Ensaaios clínicos em Portugal”, realizado durante 2012, foram realizadas algumas iniciativas para potenciar o setor que são apresentadas nesta secção.

Os acontecimentos relevantes estão sistematizados em 5 dimensões, mantendo a segmentação do estudo anterior:

- Política e Estratégia
- Regulamentação e Legislação
- Organização e Infraestruturas
- Incentivos, Formação e Carreira
- Tecnologia e Informação

Política e Estratégia

2012

- O Governo estabeleceu uma parceria com *Harvard*, para formar no domínio da investigação clínica 35 internos de medicina – representando um financiamento de, aproximadamente, €2.5 m (Programa *Harvard Medical School-Portugal*)

2015

- Foi aprovado o Programa Integrado de Promoção da Excelência em Investigação Médica, com vista a potenciar a valorização curricular da componente de investigação nos internatos médicos e a instalar nas instituições de saúde uma cultura de estímulo das atividades de investigação (Resolução do Conselho de Ministros n.º18/2015)

2018

- Foi constituída a **Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica (AICIB)**. A AICIB é uma associação sem fins lucrativos, que tem como fim o apoio, financiamento e a promoção da investigação clínica, maioritariamente dedicada à iniciativa académica
- O Governo autoriza a participação da FCT, do Infarmed, da APIFARMA e do *Health Cluster Portugal* (HCP) na qualidade de associados fundadores. Adicionalmente, o Governo anunciou que a agência terá fundos de, aproximadamente, €20 m em IC até 2023 (Resolução do Conselho de Ministros n.º27/2018)
- Portugal aderiu à EATRIS (*European Infrastructure for Translational Medicine*), uma rede europeia de IC e de medicina translacional, que reúne 12 países e cerca de 80 infraestruturas

2014

- Foi aprovada a Lei da Investigação Clínica, Decreto-Lei n.º21/2014, que estabelece, entre outros, prazos legais mais competitivos (mais informação em “Regulamentação e Legislação”)
- Foi criado o Fundo para a Investigação em Saúde (Decreto-Lei n.º110/2014)

2016

- Foi criado o Conselho Nacional dos Centros Académicos Clínicos, que pretende reforçar a qualificação e o desenvolvimento científico no domínio da saúde, através da colaboração crescente entre as escolas médicas, os centros hospitalares e as unidades de investigação (Resolução do Conselho de Ministros n.º22/2016)
- A APIFARMA disponibiliza no seu website vídeos informativos sobre ECs para promoção da literacia em investigação clínica junto do público em geral

2017

- Foi constituída a *European Patient’s Academy (EUPATI)* Portugal. A EUPATI é uma associação sem fins lucrativos que reúne doentes, académicos e indústria com o fim de disponibilizar, ao público, informação sobre os processos de IC, promovendo a literacia em IC, e facilitando o envolvimento dos doentes em IC

Fonte: Entrevistas realizadas e análise PwC

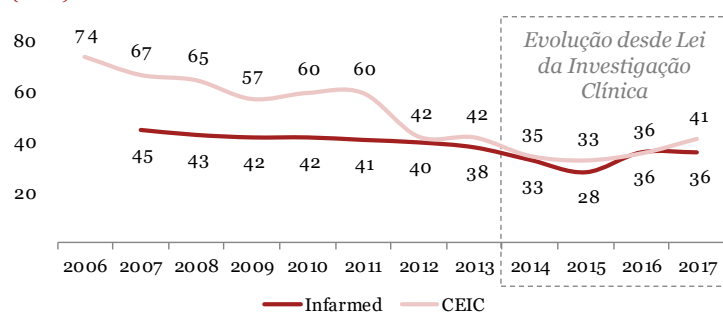
3.1. Caracterização e evolução da atividade

Breve análise dos acontecimentos relevantes em Portugal após 2012

Regulamentação e Legislação

Em 2014, foi criada a lei da investigação clínica (LIC), que foi complementada pela Lei n.º73/2015, estabelecendo, entre outros: prazos legais mais competitivos (30 dias) para a autorização pelo Infarmed e emissão do parecer

Evolução dos tempos de aprovação (Dias)



Nota: Infarmed: valores em dias corridos; CEIC: Valores em dias úteis (tempo para emissão do parecer final sem pedido de informação complementar)
Fonte: Estatísticas Infarmed – Evolução anual 2005 – 2017, Indicadores CEIC - 2017 e análise PwC

Como referido anteriormente, também em 2014, foi criado o regulamento europeu n.º536/2014 (RE), relativo a ECs de medicamento para uso humano, que entrará em vigor nos próximos anos, revogando a LIC.

Organização e Infraestruturas

Após a realização do estudo “Ensaio clínicos em Portugal”, realizado durante 2012, surgiram algumas entidades, tanto de natureza pública como privada, que têm permitido ultrapassar alguns constrangimentos relacionados com a organização. Estas entidades têm apoiado a realização de ECs, tanto de iniciativa da indústria farmacêutica como académica, nomeadamente através da alocação de equipas de investigação e apoio operacional, em linha com a regulamentação em vigor e os padrões éticos e de qualidade. Entre estas entidades encontram-se a PtCRIN, a Nova-CRU, a Blueclinical e a

pela CEIC; prazo para a aprovação do contrato financeiro (15 dias); prazos legais para os pedidos de esclarecimento; prazo para a Comissão Nacional de Proteção de Dados, igual ao das restantes entidades envolvidas (30 dias); legislação específica quanto à divulgação de ECs.

- Desde a entrada em vigor da LIC, os prazos de aprovação têm vindo a diminuir. No entanto, estes não incluem o tempo de validação dos processos e resposta a pedidos de informação adicional, que podem ser bastante extensos e complexos.
- A CEIC tinha em 2017 76% dos pareceres dados fora do prazo.

Eurotrials, entre outras. Adicionalmente, a maioria das unidades hospitalares já foram criando as suas “mini CRC” (*clinical research centres*).

Por fim cumpre referir a criação do Conselho Nacional dos Centros Académicos Clínicos, com o objetivo de reforçar a qualificação e o desenvolvimento científico no domínio da saúde, através de uma maior articulação da atividade assistencial, do ensino e da investigação. Os centros académicos clínicos associam escolas médicas a centros hospitalares e unidades de investigação. Atualmente existem 8 centros académicos clínicos: Centro Académico de Medicina de Lisboa, Centro Clínico Académico de Braga, Centro Médico Universitário de Lisboa, Centro Académico Clínico ICBAS-CHP, Centro Universitário de Medicina FMUP-CHSJ, Centro Académico Clínico de Coimbra CHUC-UC, Centro Académico de Investigação e Formação Biomédica do Algarve e Centro Académico Clínico das Beiras.

O Centro Clínico Académico de Braga (2CA Braga) é uma parceria sem fins lucrativos entre a Universidade do Minho (UM), o grupo de saúde José de Mello, e a Eurotrials. Apresenta os seguintes fatores de sucesso:

- **Credibilidade:** compromete-se a cumprir uma taxa de recrutamento acima de 80% e, deste modo, conquista a confiança dos promotores, nacionais e internacionais. Atualmente, a taxa de recrutamento é superior a 90%
- **Autonomia:** O 2CA Braga é uma parceria público-privada, o que lhe confere capacidade e agilidade para gerir o seu financiamento, investimentos, assim como os seus recursos humanos e prémios para os mesmos
- **Internacionalização:** O 2CA Braga tem aumentado a sua participação em projetos (*calls*) internacionais, com o objetivo de desenvolver as capacidades internas, assim como de participar em projetos relevantes de I&D

Fonte: Entrevistas realizadas e análise PwC

3.1. Caracterização e evolução da atividade

Breve análise dos acontecimentos relevantes em Portugal após 2012

Incentivos, Formação e Carreira

Nos últimos anos, foram criadas várias formações cujas população-alvo abrangeram, principalmente, profissionais de saúde, equipas de investigação clínica e administradores hospitalares.

Alguns dos programas de formação criados foram:

Profissionais de saúde e equipas de investigação:

- Foram criados doutoramentos para médicos com o intuito de despertar o seu interesse para ensaios clínicos
- Em 2018 será iniciado o “Mestrado em Gestão da Investigação Clínica” em parceria com o hospital de Aveiro e Universidade Nova
- Programa *Harvard Medical School*-Portugal, referido anteriormente
- Formação pelo 2CA Braga em investigação clínica para internos de medicina e enfermeiros, para profissionais de investigação clínica e investigadores de dispositivos médicos
- Formação de boas práticas clínicas, pela Nova-CRU
- Formação “CLIC”, em formato *e-learning*, destinada à certificação de investigadores clínicos. A formação foi criada pela PtCRIN, concedendo três níveis de certificação

Administradores hospitalares:

- “Programa Avançado para a Liderança e Administração da Investigação em Saúde”, destina-se a capacitar os administradores hospitalares para a tomada de decisão e gestão das infraestruturas de investigação nas unidades de saúde nacionais. A formação foi promovida pela APAH e conta com a co-coordenação pedagógica da NMS, PtCRIN e da APAH

Tecnologia e Informação

O Registo Nacional de Ensaio Clínicos (RNEC) foi criado pelo Infarmed. Os objetivos do RNEC incluem a:

- Criação de um repositório de informação dos estudos clínicos, para facilitar e desmaterializar a transmissão de informação no processo de autorização e de notificação, no pedido de parecer à comissão de ética competente, no processo de acompanhamento e conclusão dos estudos clínicos
- Aumentar o acesso e o conhecimento sobre os estudos clínicos realizados em Portugal por parte da sociedade e da comunidade de investigadores e profissionais de saúde

Atualmente, o RNEC está ainda em fase de implementação de alguns módulos.

Adicionalmente, entrou em vigor, a 1 de janeiro de 2018, o diploma legal que decreta a criação e regulação do Registo Oncológico Nacional (RON), com o objetivo de melhorar o tratamento de tumores em Portugal. O RON é um registo centralizado que tem por finalidade a recolha e análise de dados de todos os doentes oncológicos diagnosticados e/ou tratados em Portugal. Pretende melhorar o tratamento de tumores através da obtenção de informação precisa sobre os tipos de neoplasias existentes, em que locais, que populações de risco, qual a efetividade dos rastreios, qual o impacto dos novos fármacos e que abordagem possui melhores resultados para cada tipo de neoplasia.

3.1. Caracterização e evolução da atividade

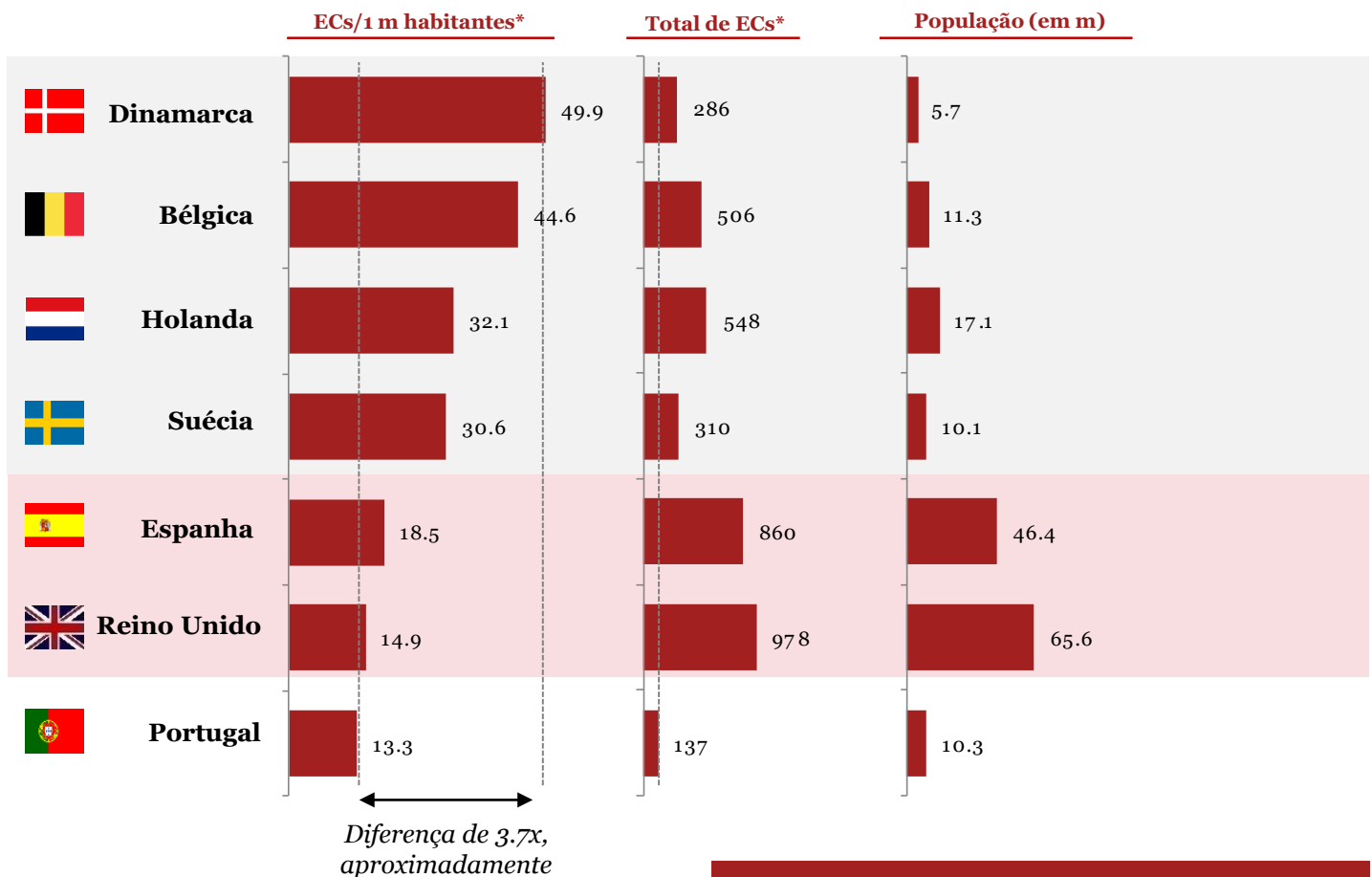
Como se compara com principais países europeus

Apesar de terem sido dados alguns passos no sentido de promover a investigação clínica, Portugal, quando comparado com outros países de dimensão semelhante ou mesmo inferior, ainda tem potencial de crescimento, apresentando uma diferença de até 3.7x entre o número de ECs submetidos por milhão de habitante.

Os países identificados reconhecem já a importância estratégica dos ECs. Este reconhecimento está refletido, não só no número total de ECs, mas também nas medidas adotadas em cada um dos países, descritas nos casos de sucesso internacionais na secção 4.

Torna-se, então, relevante aferir quais as principais barreiras que ainda se colocam à atividade em Portugal.

Comparação de Portugal com os restantes países analisados



*Os valores consideram apenas os ensaios submetidos intervencionais, considerando todas as fases e os ensaios, tanto da indústria farmacêutica como da iniciativa do investigador. Os dados apresentados referem-se ao ano de 2016, com exceção de Portugal, Suécia e Holanda que disponibilizam dados para 2017.

No próximo capítulo serão identificadas e caracterizadas as principais barreiras atuais, com base no trabalho de auscultação dos vários stakeholders.

Fonte: Portugal: Infarmed; Espanha: AEMPS, 2016 Memoria de actividades; Holanda: CCMO Annual Report 2016; Bélgica: famhp Annual Report 2016; Suécia: Årsstatistik för kliniska läkemedelsprövningar Sverige 2017; Reino Unido: www.mhra.gov.uk; Dinamarca: DMA Annual Report 2016; World Development Indicators e análise PwC

3.2. Quais as principais barreiras existentes

De forma a facilitar a análise das principais barreiras à evolução dos ensaios clínicos, procedemos à sua sistematização em 4 dimensões distintas:


- Política e Estratégia (PE)
- Organização e Infraestruturas (OI)
- Incentivos, Formação e Carreira (IF)
- Tecnologia e Informação (TI)

Na realização deste estudo, não vamos explorar a dimensão da Regulamentação e Legislação de forma individualizada para Portugal, uma vez que, com a entrada em vigor do Regulamento Europeu, as barreiras que se punham, nesta dimensão, deixam de estar inteiramente dependentes de iniciativas nacionais. Assim, as barreiras e iniciativas relacionadas com a “Regulamentação e Legislação” foram integradas no eixo Política e Estratégia.



Fonte: Entrevistas realizadas e análise PwC

3.2. Quais as principais barreiras existentes

 Política e Estratégia	
Barreira	Implicação
1 Importância estratégica da IC	
1.1. Baixo reconhecimento do papel estratégico da IC na melhoria dos cuidados de saúde e na economia nacional	<ul style="list-style-type: none"> • IC não é considerada como prioridade no Plano Nacional de Saúde • As receitas e gastos associados à IC não são considerados nos orçamentos anuais das unidades de saúde do SNS • Ministério da Saúde tem limitações orçamentais, impostas pelo Ministério das Finanças • Subfinanciamento público para suportar a atividade dos ECs da iniciativa do investigador
2 Estratégia de promoção da IC em Portugal	
2.1. Reduzida representação internacional ou campanhas para promoção de Portugal no estrangeiro (como a AICEP faz noutras áreas)	<ul style="list-style-type: none"> • Financiamento internacional inferior ao da maioria dos outros países europeus
2.2. Incentivos fiscais insuficientes para atrair empresas multinacionais	<ul style="list-style-type: none"> • Empresas multinacionais optam por países mais competitivos
3 Literacia da população em IC	
3.1. Número reduzido de campanhas de divulgação de ECs e dificuldade de recrutamento dos doentes em ECs	<ul style="list-style-type: none"> • Conotação negativa dos ECs levando a dificuldades no recrutamento, tanto dos doentes como dos voluntários saudáveis
4 Complexidade dos processos envolvidos nos ECs	
4.1. Extensos e complexos requisitos para a realização de ECs	<ul style="list-style-type: none"> • Duplicação de requisitos e atrasos administrativos
4.2. Inexistência de documentação padrão legal: contrato financeiro padrão	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento dos prazos de aprovação a nível nacional • Perda de competitividade a nível internacional • Dificulta participação da população ativa, principalmente dos voluntários saudáveis
4.3. Criação do consentimento informado sem inclusão das associações de doentes	<ul style="list-style-type: none"> • Consentimento informado demasiado complexo e confuso para os participantes, limitando a sua participação em ECs

Fonte: Entrevistas realizadas e análise PwC

3.2. Quais as principais barreiras existentes

Organização e Infraestruturas	
Barreira	Implicação
1 Valorização da IC pelas administrações hospitalares	
1.1. A reduzida valorização da IC decorre de uma visão e objetivos de curto prazo por parte de algumas administrações hospitalares	<ul style="list-style-type: none"> • IC vista como atividade não essencial • Unidades de saúde orientadas para um modelo exclusivamente assistencial • Atrasos administrativos e operacionais, nomeadamente na aprovação do contrato financeiro • Ausência de métricas de desempenho relacionadas com a IC • Falta de profissionalização das unidades para a IC
2 Autonomia para a contratação de recursos humanos e gestão financeira	
2.1. Limitações na contratação de recursos humanos adicionais impostas pelo Ministério da Saúde	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de recursos humanos capacitados ou com tempo disponível para dedicar a IC
3 Estruturas de suporte para investigação	
3.1. Estruturas de coordenação e apoio aos ECs limitadas	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de eficiência do centro e maior necessidade de acompanhamento pelo promotor • Inexistência de um interlocutor único • Dificuldade acrescida para os investigadores académicos
4 Cooperação entre os diferentes stakeholders	
4.1. Cooperação e colaboração efetiva entre unidades de saúde e instituições académicas, indústria e associações de doentes limitada	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de iniciativas conjuntas para a promoção e desenvolvimento da IC
4.2. Articulação insuficiente entre unidades públicas e privadas e entre profissionais de saúde	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de cultura de referenciação de doentes



Fonte: Entrevistas realizadas e análise PwC

3.2. Quais as principais barreiras existentes


Incentivos, Formação e Carreira

Barreira	Implicação
1 Incentivos e percursos de carreira para investigadores	
1.1. Sobrecarga da atividade assistencial e falta de autonomia financeira das unidades de saúde do SNS	<ul style="list-style-type: none">• Poucos profissionais de saúde a dedicarem-se à IC. A IC é realizada quando existe uma “sensação de missão” no investigador, uma vez que este, muitas vezes, dispõe do seu tempo livre para se dedicar a esta atividade• Compensação financeira destinada aos investigadores paga com atraso ou não paga de todo
1.2. Ausência de valorização curricular da IC e de percursos diversificados	<ul style="list-style-type: none">• Exclusão da IC nas métricas de desempenho• Número de ECs promovidos pela academia e com origem em investigadores é residual
2 Equipas de investigação profissionalizadas	
2.1. Baixo investimento na capacitação das equipas de investigação	<ul style="list-style-type: none">• Recrutamento abaixo do planeado e do potencial• Baixa competitividade da instituição de saúde e do país



Fonte: Entrevistas realizadas e análise PwC

3.2. Quais as principais barreiras existentes

 Tecnologia e Informação	
Barreira	Implicação
1 Potencial do Registo Nacional de Ensaios Clínicos (RNEC)	
1.1. Utilização do RNEC não é obrigatória	<ul style="list-style-type: none"> • Informação disponível sobre ECs muito limitada
1.2. Submissão da informação necessária para emissão do parecer da CEIC ainda não pode ser feita através da plataforma	<ul style="list-style-type: none"> • Processo de submissão da informação necessária para realização de EC mais complexo
2 Diferentes sistemas de informação nas várias unidades de saúde	
2.1. O sistema de informação de cada centro não possibilita a gestão dos dados clínicos dos doentes, nem a sua integração com outros sistemas a nível nacional	<ul style="list-style-type: none"> • Dificuldade de cada centro para estimar o numero de doentes a recrutar resultando numa eventual perda de credibilidade a nível internacional no caso de não ser possível recrutar o número proposto de doentes • Poderá acontecer a repetição de exames por falta de acesso a exames feitos noutra unidade de saúde • Dificuldades de realização de estudos de vida real
3 Sistema que permita a identificação dos doentes em ECs	
3.1. Sistemas de informação das unidades de saúde do SNS não são capazes de alocar custos administrativos e de funcionamento geral da unidade aos ECs	<ul style="list-style-type: none"> • Na realização dos ECs, o promotor compromete-se a suportar os custos associados a esta atividade, incluindo custos administrativos e de manutenção da Unidade de Saúde. Uma vez que a Unidade de Saúde não é capaz de alocar os custos, dada a não utilização de ferramentas informáticas específicas para o controlo de custos, acaba por ser esta a suportá-los. Deste modo, os ECs representam uma fonte adicional de despesa
3.2. Sistemas de informação das unidades de saúde do SNS não fazem, de forma intuitiva, a separação entre os doentes incluídos nos ECs e os doentes apenas incluídos no SNS	<ul style="list-style-type: none"> • Quando o doente não é incluído em ECs, o custo do seu tratamento é suportado pelo SNS. Quando o doente é incluído em ECs, o custo passa a ser suportado pelo promotor. Como o sistema não é capaz de diferenciar os dois tipos de doentes, ambas as entidades, SNS e promotor, acabam por suportar os custos do tratamento do doente, resultando na dupla faturação do valor

Fonte: Entrevistas realizadas e análise PwC

3.3. O valor económico da atividade

Um estudo sobre o valor económico de uma atividade demonstra a contribuição de um projeto para a sociedade. Neste caso, o valor económico foi medido a vários níveis: valor acrescentado bruto direto e indireto (“impacto total”), nas receitas fiscais e na despesa pública, na balança comercial e na criação de emprego.

Impacto total

A análise do impacto total envolve a análise dos efeitos das despesas iniciais numa economia, medindo também o efeito cumulativo dessas despesas ao longo da cadeia de valor.

Um elemento importante nesta quantificação é o “efeito multiplicador” – assume-se o pressuposto de que uma despesa inicial tem um efeito cascata sobre a economia.

No âmbito do presente estudo foram estimados os impactos diretos e indiretos. O impacto direto consiste no valor acrescentado bruto das operações das entidades que operam no setor de ECs. O impacto indireto consiste no efeito produzido pelas compras de *inputs* (consumos intermédios) associado ao aumento da produção estimada no setor dos ensaios clínicos.

Para o cálculo dos impactos foram consideradas, as despesas incorridas pelas empresas na realização de ECs em Portugal (“valor de mercado”), multiplicadas pelos multiplicadores de *Leontief* para a atividade de ensaios clínicos (1.99).

De forma a recolher as despesas incorridas pelas empresas foi efetuado um questionário a empresas farmacêuticas e CROs, representativas da atividade em Portugal, tendo-se obtido um valor de mercado de €43.8 m em 2017. Este valor está diretamente relacionado com o número de ensaios clínicos ativos no país.

De forma a estimar o multiplicador de produção apurado para a atividade de ensaios clínicos em Portugal, 1.99, foi utilizado o modelo *input-output* (ver Ficha Técnica).

Fonte: Questionário, Pordata, INE e análise PwC

As despesas incorridas pelas empresas na realização de ECs em Portugal ascendem a cerca de €44 m

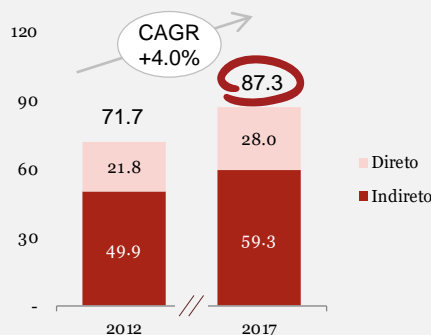
Os 379 ensaios ativos em 2017 geraram um **valor de mercado de €43.8 m**, tendo atingido o valor de €36.2 m em 2012.

Cada euro de procura adicional gerado na atividade de ensaios proporciona um retorno de 1.99 euros no total da economia portuguesa

Dos quais cerca de 68% são efeitos indiretos

O impacto económico total da atividade na economia foi estimado em cerca de €87 m

Evolução do impacto económico total em Portugal (milhões de €)



Fonte: Estudo PwC 2012 – Ensaios Clínicos em Portugal, questionário e análise PwC

O impacto económico total (direto e indireto) da atividade na economia, em 2017, foi estimado em €87.3 m. Em 2012 estimava-se um impacto económico da área em cerca de €71.7 m. Este aumento de impacto económico poderia, no entanto ter sido maior, caso não tivesse ocorrido a deslocalização de alguns centros de decisão, de Portugal para outros países europeus. Com esta deslocalização, alguns dos custos, tanto das empresas farmacêuticas como das CROs, deixaram de estar alocados à estrutura local, deixando, deste modo, de ter impacto económico em Portugal. A médio prazo, com a dinamização do setor dos ECs em Portugal, esta deslocalização poderá ser limitada, ou mesmo invertida.

3.3. O valor económico da atividade

Outros indicadores

As receitas fiscais geradas pela atividade de ECs ascendem a cerca de €8 m



€7.8 m

As receitas fiscais consideram o **IRS retido sobre as remunerações pagas pelas empresas e centros de ensaio**, bem como as **contribuições para a Segurança Social do colaborador e da empresa**. À semelhança do estudo anterior, considerou-se que a atividade de ensaios clínicos não gera lucro tributável em sede de IRC.

Com base nas respostas obtidas do questionário, a atividade de ensaios clínicos gerou em 2017 um **volume de receitas fiscais estimado em €7.8 m**, tendo este sido estimado em €7.5 m em 2012.

A poupança de despesa pública gerada pela atividade de ECs ascende a cerca de €11 m



€10.8 m

A poupança de despesa pública corresponde ao **valor suportado pelos promotores com medicamentos e MCDTs**, sempre que estes permitem substituir os tratamentos a cargo do SNS.

Com base nas respostas obtidas do questionário, a atividade de ensaios clínicos gerou em 2017 **uma poupança da despesa pública estimada em €10.8 m**. Em 2012, os medicamentos e MCDTs utilizados em ensaios clínicos permitiram ao Estado português poupar €3.5 m em 2012.

O saldo de balança comercial gerado pela atividade de ECs ascende a cerca de €33 m



€33.2 m

O **saldo da balança comercial** consiste na diferença entre exportações e importações de bens e serviços, relacionados com a atividade de ensaios clínicos. Relativamente às importações, assume-se a manutenção do pressuposto que os medicamentos utilizados nos ensaios clínicos, promovidos por empresas não nacionais, são produzidos fora do país.

Com base nas respostas obtidas do questionário, o saldo da balança comercial é positivo, **ascendendo em 2017 a €33.2 m**. Em 2012, o saldo da balança comercial atingiu €33.3 m.

O número de empregos criados pela atividade de ECs ascende a 1 212 postos



1 212
postos de
trabalho

O indicador Emprego inclui os **colaboradores dedicados aos ensaios clínicos, das empresas farmacêuticas e CROs, que trabalham a tempo inteiro**, e as **equipas de investigação e outros profissionais dos centros de ensaio, que participam a tempo parcial**.

Com base nas respostas obtidas do questionário, a atividade de ensaios clínicos contribuiu para a **criação de 1 212 empregos**, em 2017, repartindo-se da seguinte forma: 291 empregos em farmacêuticas e CROs, que trabalham a tempo inteiro, e 921 empregos, correspondendo a equipas de investigação e outros profissionais dos centros de ensaio, que participam a tempo parcial.

No primeiro caso, recorreu-se aos dados relativos à estrutura de recursos humanos reportado por cada empresa. No segundo, foi efetuada uma estimativa com base no número médio de investigadores, sub-investigadores e outros profissionais por ensaio reportado pelas empresas, assumindo um pressuposto de dedicação de 5%, 10% e 25% respetivamente.

Os dados de 2012 apontavam para a criação de 1 086 postos de trabalho.

3.4. Principais fatores competitivos

Percepção geral da capacidade de realização de ECs em Portugal



Fonte: Questionário e análise PwC

O questionário realizado permitiu apurar quais são, segundo as entidades contactadas, as principais vantagens e desvantagens de realizar ensaios clínicos em Portugal.

Por um lado, as vantagens de realizar ensaios clínicos em Portugal, baseiam-se na:

- elevada capacidade de trabalho e competência dos investigadores
- na qualidade dos dados

Por outro lado, as desvantagens, consistem na:

- inexistência de sistemas informativos integrados, resultando no recrutamento de doentes lento e reduzido
- burocracias associadas aos processos dos ensaios, que se traduzem na morosidade de aprovação/respostas
- limitada cooperação e articulação entre as várias unidades e profissionais de saúde, reduzindo a referenciação de doentes
- limitação da carreira de investigador e de tempo disponível para que os profissionais de saúde se possam dedicar à IC, o que se traduz num número reduzido de equipas especializadas

Em suma, a ponderação entre vantagens e desvantagens de realizar ensaios permite apurar que a percepção atual da realização de ensaios clínicos em Portugal é média, o que reforça o potencial de crescimento futuro para o país.

Perspetiva futura quanto às áreas terapêuticas de aposta



As entidades entrevistadas acreditam que as áreas de oncologia, neurologia, doenças raras e terapias avançadas são as áreas terapêuticas que melhor potenciam o crescimento de Portugal na realização de ensaios clínicos.

A escolha das duas primeiras áreas deve-se à elevada competência dos investigadores portugueses nessas áreas, enquanto a escolha das duas últimas áreas se deve, principalmente, ao baixo número de doentes necessários para participar nos ensaios.

4.

Casos de sucesso internacionais

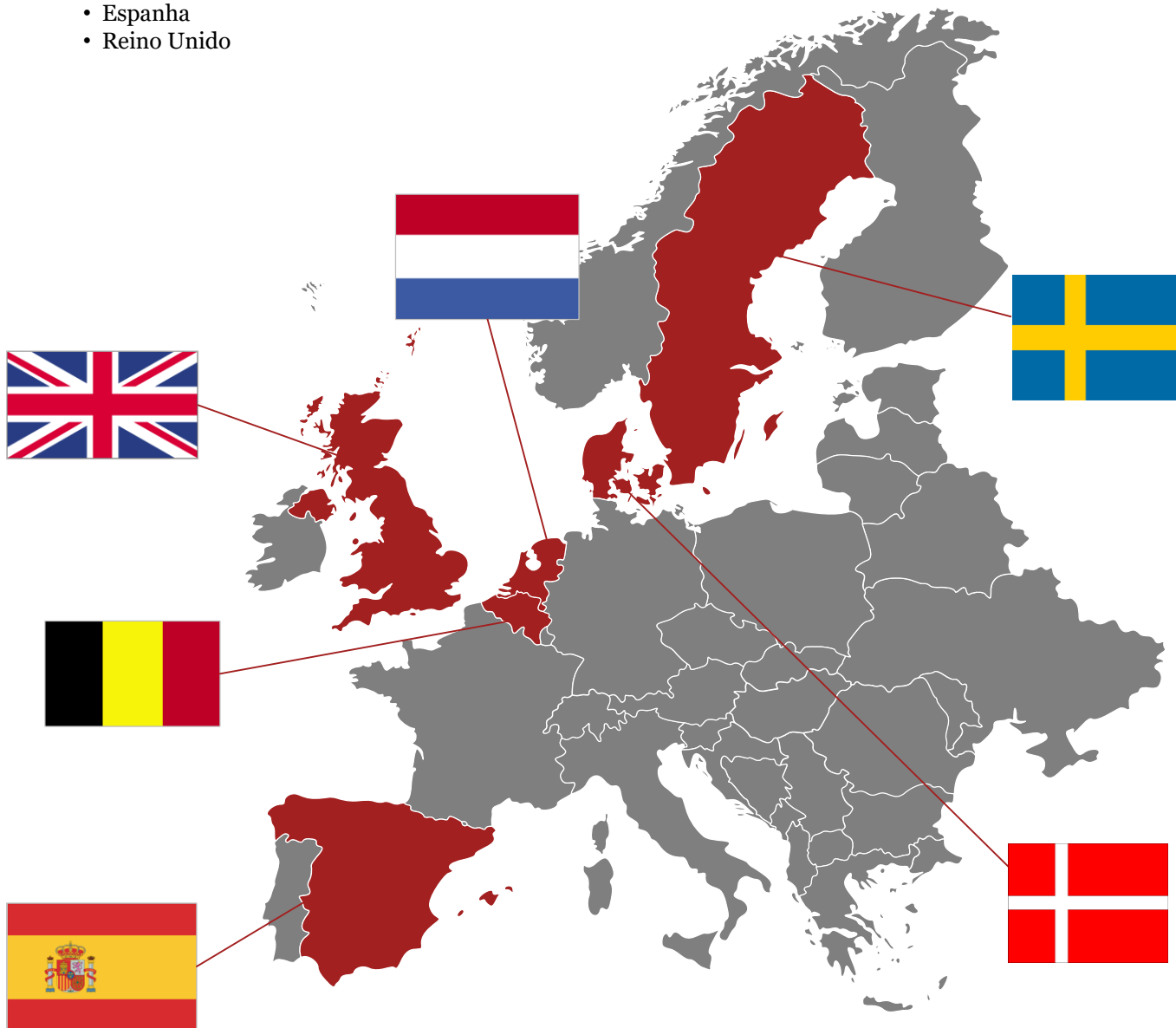


Benchmarking internacional

Com o propósito de identificar um conjunto de iniciativas e boas práticas já implementadas, visando promover a investigação clínica e, em particular, aumentar a captação e realização de ensaios clínicos, foram selecionados pelo GTIC seis países de referência, baseados em dois critérios:

- **Dimensão aproximada** em termos de população, mas com elevado rácio de ensaios clínicos/população:
 - Dinamarca
 - Bélgica
 - Holanda
 - Suécia
- **Elevado número absoluto** de ensaios clínicos:
 - Espanha
 - Reino Unido

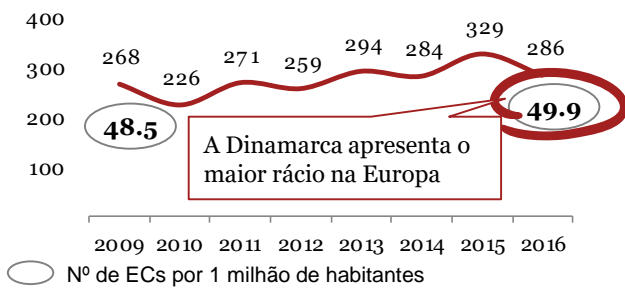
As iniciativas apresentadas para cada um dos países resultaram da consulta de fontes de informação públicas, do contacto direto com as entidades regulamentares ou associações da indústria locais, bem como da análise de informação disponibilizada pelos escritórios locais da rede da PwC. Adicionalmente, as iniciativas apresentadas refletem uma seleção das várias iniciativas dos países analisados, tendo em conta a sua possível aplicação em Portugal.



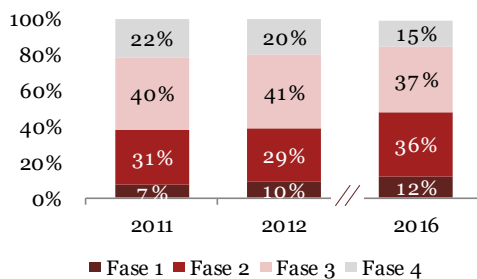
4.1 Dinamarca



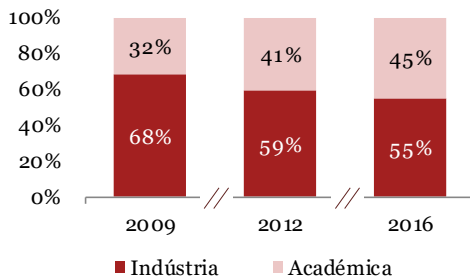
Evolução dos ECs submetidos (Número total)



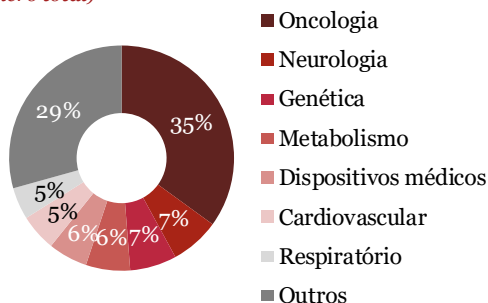
Evolução dos ECs submetidos por fase (% do Número total)



Evolução dos ECs submetidos por promotor (% do Número total)



ECs submetidos por área terapêutica (% do Número total)



Política e Estratégia

- Cooperação internacional em ensaios clínicos entre o Ministério da Saúde da Dinamarca e a Administração Chinesa de Alimentação e Medicamentos

Regulamentação e Legislação

- Criação de um procedimento *fast track* de autorização em 14 dias pela DMA (regulador), para estudos autorizados na UE e que envolvam o mesmo grau de risco do tratamento padrão

Organização e Infraestruturas

- Criação de redes nacionais com o objetivo de partilha de conhecimento, entre os investigadores em áreas específicas da saúde: Rede Dinamarquesa de Investigação Respiratória e a *DanPedMed (Danish Pediatric Research Network)*

Tecnologia e Informação

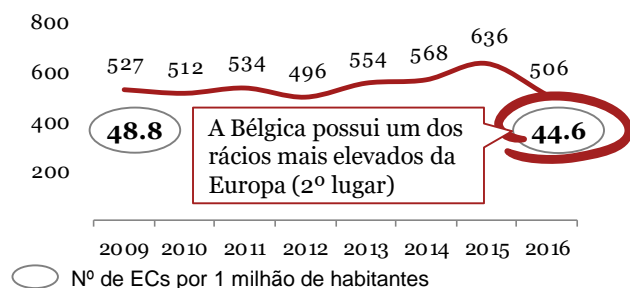
- Criação de uma plataforma online (“*one-shop-stop*”) para a submissão e acompanhamento do processo de autorização, incluindo o pedido para autorização do Comité de Ética e do regulador, bem como a integração com o sistema de registo EudraCT (*European information application*)
- Criação da Autoridade Dinamarquesa de Informação de Saúde, que é responsável pelo Registo Nacional de Doentes (hospitais registam todas as interações com o doente, desde datas, diagnósticos, tratamentos, entre outros), bem como pela criação de soluções digitais e coerentes de informação de saúde para doentes, médicos e investigadores

Fonte: Laegemiddelstyrelsen (Danish Medicine Agency), World Development Indicators e análise PwC

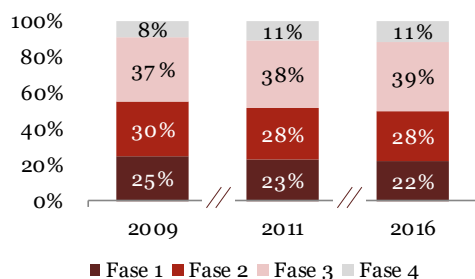
4.2 Bélgica



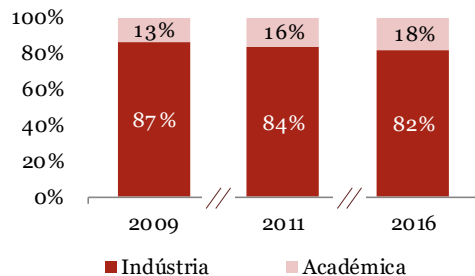
Evolução dos ECs submetidos (Número total)



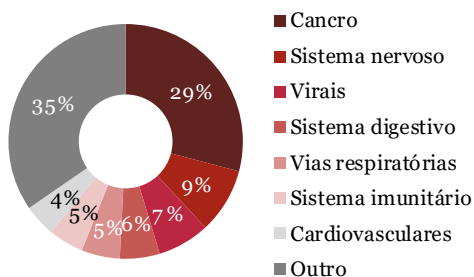
Evolução dos ECs submetidos por fase (% do Número total)



Evolução dos ECs submetidos por promotor (% do Número total)



ECs submetidos por área terapêutica (% do Número total)



Política e Estratégia

- Em 2015, o governo belga assinou o *Pact of the Future* com o setor farmacêutico. Este acordo ambiciona a criação de um quadro estável para o setor farmacêutico até 2019, facilitando a I&D em medicamentos novos e inovadores. Estes investimentos são benéficos, pois permitem, entre outros, um acesso mais rápido a novos medicamentos
- Com o intuito de promover a consciencialização pública sobre os ensaios clínicos, foi desenvolvida, em 2017, uma campanha orientada para os participantes e médicos de clínica geral. Esta iniciativa foi promovida pelo regulador de medicamentos e pelo governo belga

Regulamentação e Legislação

- Preparação adequada para a entrada em vigor do novo RE, incluindo: i) prazos de aprovação competitivos, designadamente para ECs de fase 1 (15 dias), ii) avaliação de pedidos de forma centralizada, simples e coerente, havendo uma única decisão, e iii) criação de projetos-piloto, uma iniciativa de “*learning by doing*”, que conta com a participação voluntária dos promotores e dos comités de ética

Organização e Infraestruturas

- Criação de um cluster ao nível dos cuidados de saúde, que integre e promova a colaboração entre os vários agentes do setor, promovendo um ambiente favorável à atividade de ECs, através da transferência de conhecimento entre a comunidade médica e académica
- Criação de centros dedicados ao apoio da IC: Unidade de IC na *UZ Leuven* (universidade), *Diabetes Research Center* na *Vrije Universiteit Brussel*, *Clinical Trial Center* no *Saint Luc Hospital* e *Clinical Research and Investigation Laboratory* no *Jules Bordet Institute*
- Criação do *National Innovation Office*, um organismo no regulador, que procura fomentar a inovação em I&D no setor farmacêutico, servindo de ponto de acesso central às questões científicas e técnicas/regulamentares

Fonte: famhp Annual Reports 2016-2009, World Development Indicators e análise PwC

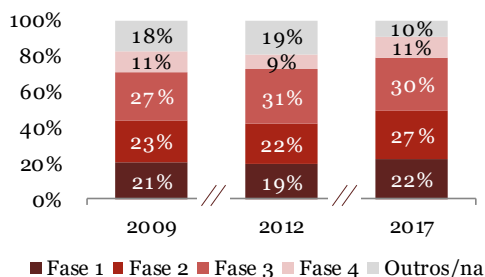
4.3 Holanda



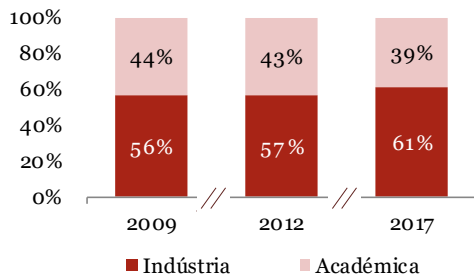
Evolução dos ECs submetidos (Número total)



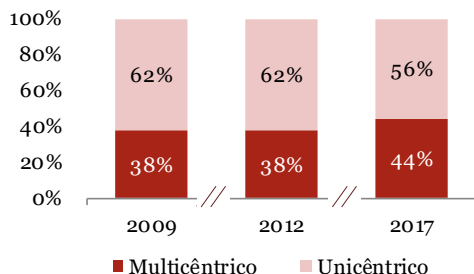
Evolução dos ECs submetidos por fase (% do Número total)



Evolução dos ECs submetidos por promotor (% do Número total)



ECs submetidos por centro (% do Número total)



Política e Estratégia

- Criação de uma brochura informativa sobre ECs para sensibilização e informação pública, que dá a conhecer as várias etapas dos ECs, potenciais benefícios, deveres e direitos dos participantes
- O governo holandês apoia as empresas que produzem inovação, através da criação de incentivos à I&D:
 - i. Deduções fiscais de despesas em I&D (salários, equipamentos, ativos intangíveis e edifícios): taxa de 32%, para despesas até ao valor de €350 k, e de 16%, para valores superiores a €350 k
 - ii. Regime *Innovation Box* - redução da taxa de imposto, para rendimentos provenientes de ativos obtidos através de I&D: são elegíveis os ativos intangíveis patenteados, assim como outros ativos intangíveis criados pelo contribuinte em questão. Nestes casos, a taxa de imposto passa de 20%/25% (dependendo do nível de rendimentos) para 7% (5% até 2017)
 - iii. Subsídios para a inovação

Organização e Infraestruturas

- Melhoria das condições de realização de ensaios clínicos nas unidades de cuidados primários, destacando-se a implementação de infraestruturas para a investigação (ex: *clinical trial desks*), investimento que beneficiou do apoio da indústria farmacêutica e das CROs

Tecnologia e Informação

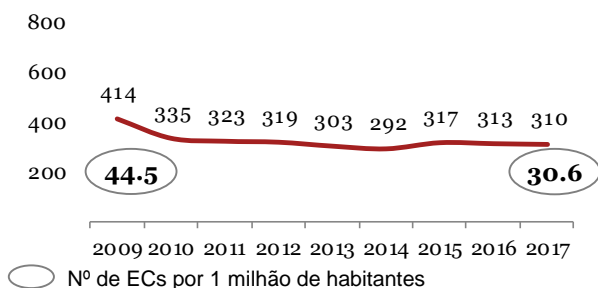
- Plataforma online para o registo voluntário, permitindo pesquisar ECs e candidaturas de voluntários, bem como disponibilizar o perfil do voluntário aos investigadores

Fonte: CCMO Annual Reports 2009-2017, World Development Indicators e análise PwC

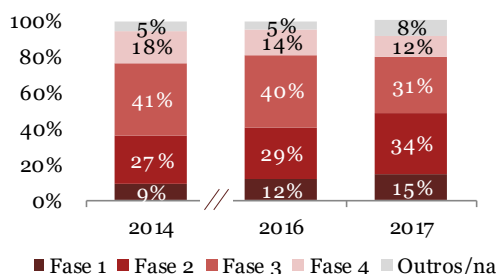
4.4 Suécia



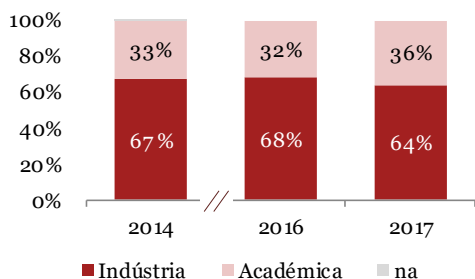
Evolução dos ECs submetidos (Número total)



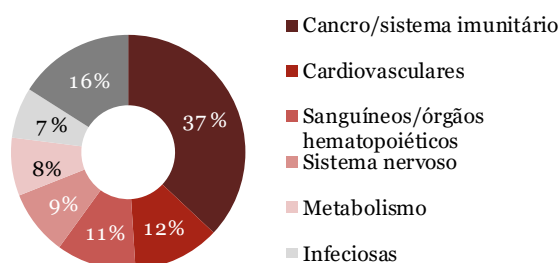
Evolução dos ECs submetidos por fase (% do Número total)



Evolução dos ECs submetidos por promotor (% do Número total)



ECs submetidos por área terapêutica (% do Número total)



Política e Estratégia

- Colaboração internacional em matérias de inovação, para reforçar a cooperação dos centros de ensaio da Suécia e Alemanha, permitindo, por exemplo, a partilha das infraestruturas de ambos
- Criação de um inquérito nacional sobre ECs. Este inquérito serve para recolher as perspetivas e experiências dos participantes dos ECs nas unidades de cuidados primários. Os prestadores de saúde também podem participar no inquérito e podem utilizá-lo para acompanhar os doentes durante os ECs

Regulamentação e Legislação

- Criação de um contrato padrão simplificado. A criação deste documento tem como objetivo reduzir o período de arranque dos estudos, ao incluir pré-requisitos, direitos e obrigações das entidades envolvidas (investigadores, centros de ensaios e indústria farmacêutica)

Organização e Infraestruturas

- Criação de centros dedicados à investigação: i) centro nacional de biociências moleculares, que promove ativamente a colaboração entre a academia, indústria, saúde e agências governamentais (*Science for Life Laboratory*), ii) centros regionais oncológicos (*Regional Cancer Centres*), iii) centro de IC profissional em hospital universitário, que possibilita a cooperação entre hospitais e clínicas (*Karolinska Trial Alliance*) e centro de IC, associando excelência académica, com competência clínica, dispendo de infraestruturas de investigação inovadoras (*Uppsala Clinical Research Centre*)

Tecnologia e Informação

- Criação de uma plataforma de acesso público às estatísticas dos ECs, que ocorrem na Suécia. A plataforma tem como objetivo: i) ajudar os investigadores a ter ideias para novos estudos dentro das suas áreas e ii) dar oportunidade aos doentes de encontrar ensaios ativos do seu interesse

Fonte: MPA, 2017 Årsstatistik för kliniska läkemedelsprövningar Sverige, World Development Indicators e análise PwC

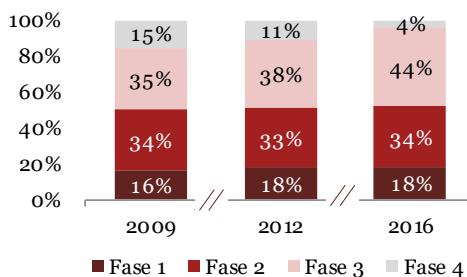
4.5 Espanha



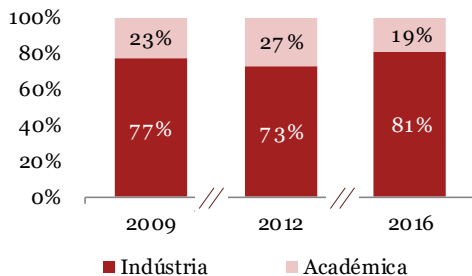
Evolução dos ECs submetidos (Número total)



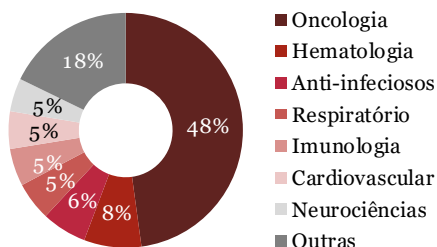
Evolução dos ECs submetidos por fase (% do Número total)



Evolução dos ECs submetidos por promotor (% do Número total)



ECs submetidos por área terapêutica 2014-16 (% do Número total)



Política e Estratégia

- Criação da Rede de Investigação Clínica Espanhola (SCReN), como parte do plano estratégico da AEMPS 2013-2016, com o principal objetivo de financiar uma rede estável e colaborativa para a promoção dos ECs. A rede conta com 29 centros de IC
- Criação do *Instituto de Salud Carlos III* (ISCIII), entidade responsável pelo financiamento, gestão e condução de inovação biomédica em Espanha, assim como pela gestão da estratégia espanhola de I&D na saúde

Organização e Infraestruturas

- Cooperação entre associações de doentes e a indústria farmacêutica, nas diferentes áreas terapêuticas, para promover a educação e capacitação dos doentes e associações
- Realização de ECs em unidades de cuidados primários, através da atuação dos centros hospitalares das diferentes regiões como entidades gestoras

Tecnologia e Informação

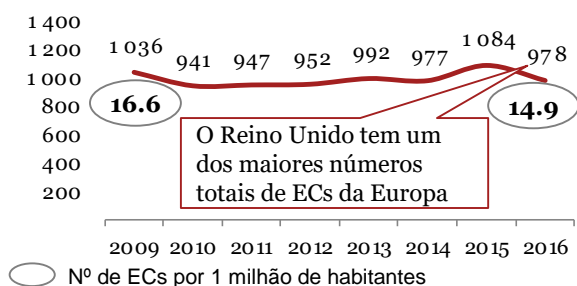
- Criação de plataforma de registo voluntário (ReVECA), por forma a facilitar a participação de doentes nos ECs, disponibilizando os perfis dos voluntários aos investigadores

Fonte: AEMPS, Farmaindustria, BDMetrics, World Development Indicators e análise PwC

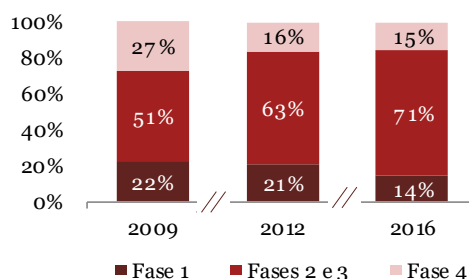
4.6 Reino Unido



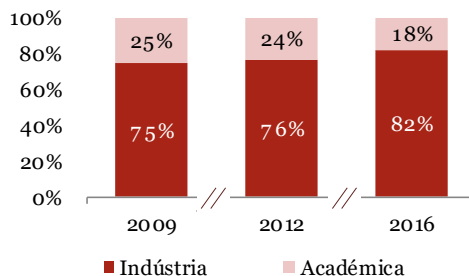
Evolução dos ECs submetidos (Número total)



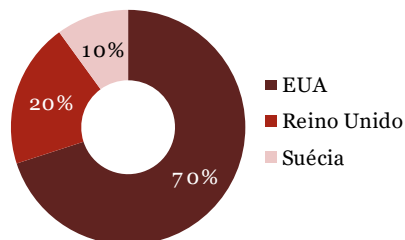
Evolução dos ECs submetidos por fase (% do Número total)



Evolução dos ECs submetidos por promotor (% do Número total)



Top 10 mundial de universidades de Medicine and Life Sciences (2017) (% em 100%)



Fonte: MHRA annual reports, Top Universities, World Development Indicators e análise PwC

Política e Estratégia

- Promoção e envolvimento dos doentes na IC e consciencialização pública: i) criação do portal “*People in Research*” e inclusão de membros (doentes e público em geral), em grupos de trabalho específicos do UKCRC (parceria entre o NHS, entidades reguladoras, universidades, *charities*, indústria e doentes), e ii) campanhas de comunicação específicas, sobre os potenciais benefícios dos ECs (“*Ok to Ask*” e “*I am Research*”)
- Criação do *National Institute for Health Research* (NIHR), entidade que representa coletivamente toda a investigação financiada por fundos públicos do NHS. Atualmente, o NIHR é conhecido como “o braço de investigação do NHS”

Regulamentação e Legislação

- Desenvolvimento de modelos padronizados de contrato de financiamento para a realização de ECs

Organização e Infraestruturas

- Criação da UKCRC - parceria entre os principais *stakeholders* - destinada a desenvolver iniciativas para melhorias na IC
- Criação de CTUs (*Clinical Trial Units*) com o objetivo de desenhar, conduzir, gerir os dados, analisar e publicar ECs, em linha com os padrões regulamentares em vigor. Estas unidades são dotadas de infraestruturas e recursos especializados
- Criação de uma plataforma de diálogo entre o governo e a indústria, que permite a reflexão conjunta sobre como promover uma indústria mais forte

Incentivos, Formação e Carreira

- Criação de bolsas de pesquisa para os investigadores, que cobrem financeiramente o tempo em que estes se podem dedicar, exclusivamente, à IC

Tecnologia e Informação

- Criação de um sistema que permite uma única submissão da candidatura para as diferentes entidades envolvidas, o que permitiu reduzir a burocracia necessária e tornou o processo de aprovação dos ECs mais eficiente e rápido



5.

*Tornar Portugal
competitivo*

5. Tornar Portugal Competitivo

Identificadas as principais barreiras ao desenvolvimento dos ensaios clínicos em Portugal, importa, naturalmente, definir um conjunto de iniciativas que contribuam para ultrapassar esses constrangimentos, na medida em que a sua implementação permitirá melhorar decisivamente as condições de realização de ensaios clínicos no nosso país, nomeadamente num quadro competitivo internacional.

No sentido de identificar essas iniciativas e avaliar os diferentes cenários de desenvolvimento, este capítulo encontra-se estruturado em quatro secções.

Proposta de iniciativas prioritárias e o potencial papel da Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica (AICIB) como dinamizadora

A recém criada AICIB tem como finalidade, tal como outras agências homólogas Europeias, o apoio, financiamento e promoção da investigação clínica.

Neste sentido, vários dos *stakeholders* entrevistados identificam o papel relevante que a AICIB poderá assumir na articulação e dinamização de um conjunto de atividades prioritárias.

Assim, foram identificadas as atividades prioritárias para ultrapassar as atuais barreiras, sistematizadas em 4 dimensões distintas: Política e Estratégia; Organização e Infraestruturas; Incentivos, Formação e Carreira; Tecnologia e Informação.

As iniciativas propostas estão enquadradas como sendo as iniciativas prioritárias para a AICIB.

Fórum para a competitividade da investigação clínica

Sugere-se a criação de um fórum de comunicação e cooperação entre os vários *stakeholders* da atividade com um papel consultivo de suporte à AICIB. O desenho deste fórum teve por base as entrevistas realizadas e seguindo as melhores práticas internacionais. O fórum permitirá criar uma “voz única” do setor dos ensaios clínicos, reportando e sensibilizando a AICIB quanto às iniciativas prioritárias para a promoção da investigação em saúde.

Implementação

O objetivo desta secção consiste em sugerir um plano de implementação das iniciativas identificadas, considerando a complexidade de execução.

Cenários de desenvolvimento

Caracteriza-se um conjunto de cenários de implementação das iniciativas propostas e quantificam-se os respetivos impactos na atividade e na economia.



5.1. Proposta de iniciativas prioritárias e o potencial papel da AICIB como dinamizadora

A Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica (AICIB) foi criada em Portugal em 2018. Os Estatutos da AICIB determinam que a AICIB tem por fins o apoio, financiamento e promoção da investigação clínica e de translação (ver caixa abaixo).

Foram identificadas entidades noutros países, homólogas à recém criada AICIB, como tendo contribuído significativamente para o sucesso e dinamização do setor (ver casos de sucesso na caixa abaixo, com destaque para o caso Inglês detalhado de forma mais extensa no anexo 6.1.).

Atualmente, e como referido anteriormente, algumas iniciativas relevantes têm sido efetuadas para dinamização do setor de ensaios clínicos em Portugal por parte dos vários *stakeholders* do setor.

Adicionalmente, vários dos entrevistados referiram que muitas das barreiras identificadas poderão ser mitigadas ou eliminadas através da atuação efetiva da nova agência criada em 2018, a AICIB.

Neste sentido, identifica-se o papel relevante que a AICIB poderá assumir na articulação e dinamização de um conjunto de atividades prioritárias identificadas pelos *stakeholders* entrevistados, permitindo uma concretização e implementação articulada, colaborativa e *top-down*.

Tendo em conta o referido pelos vários *stakeholders* entrevistados e seguindo as melhores práticas internacionais, foram identificadas as atividades prioritárias para ultrapassar as atuais barreiras e, conseqüentemente, potenciar o crescimento da atividade de ensaios clínicos em Portugal. As atividades foram sistematizadas em 4 dimensões distintas:

1. Política e Estratégia
2. Organização e Infraestruturas
3. Incentivos, Formação e Carreira
4. Tecnologia e Informação

Excerto dos estatutos da AICIB

Nos termos do artigo 2.º dos Estatutos da AICIB, esta tem por finalidade realizar atividades de interesse público de apoio, financiamento e promoção da investigação clínica e de translação e inovação biomédica através do apoio ao desenvolvimento, à internacionalização e progresso sustentado e cooperativo da atividade de investigação clínica e de translação e inovação biomédica, aprofundando as atividades de I&D e cooperação entre as unidades de cuidados de saúde, instituições científicas e académicas, e outras organizações que atuam neste âmbito estimulando o seu potencial ao serviço da promoção e desenvolvimento da investigação clínica e de translação de forma a aumentar valor para os doentes, para o sistema de saúde, para a formação superior na área da saúde e promover a inovação biomédica e a economia do conhecimento na área da saúde.

Casos de sucesso: NIHR, ISCIII e Inserm



O NIHR desenvolveu inúmeras atividades com vista a suportar a evolução da IC no Reino Unido. Atualmente, é conhecido como *research arm* do NHS e reconhecido internacionalmente pelo seu elevado suporte prestado a todos os *stakeholders* envolvidos na IC.

O NIHR não foi a única entidade internacional a alcançar um nível elevado de atuação e relevância na IC. De igual modo, o Instituto de *Salud Carlos III* (ISCIII), em Espanha, e o *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale* (Inserm), em França, conseguiram elevar a IC nacional a uma das melhores a nível europeu e mundial.

5.1. Proposta de iniciativas prioritárias e o potencial papel da AICIB como dinamizadora

Política e Estratégia

Necessidades atuais

- Reconhecimento da importância estratégica da investigação clínica
- Criação de uma estratégia de promoção da IC em Portugal
- Aumento da literacia da população em IC
- Otimização da complexidade dos processos envolvidos nos ECs

Iniciativas prioritárias da AICIB

- Elaborar o plano estratégico da Agência
- Reforçar e difundir a importância estratégica da IC para a economia
- Propor junto da tutela iniciativas legislativas que assegurem a autonomia financeira e de gestão dos centros de investigação
- Desenvolver uma política de incentivos fiscais mais atrativa para o investimento na IC em Portugal
- Assegurar financiamento para o desenvolvimento e capacitação das infraestruturas do SNS
- Definir percursos de carreira para os investigadores clínicos e para sua capacitação
- Promover Portugal e os investigadores portugueses no estrangeiro, divulgando casos de sucesso e unidades de excelência
- Sensibilizar, informar e formar a população Portuguesa sobre IC, aumentando o seu conhecimento e capacitação
- Criar uma base de contrato financeiro uniforme, a ser usado a nível nacional, de forma a reduzir os tempos de aprovação pelas administrações hospitalares
- Elaborar um modelo de consentimento informado mais simples e inteligível para o doente, sem prejuízo da salvaguarda da segurança do participante
- Criar estatuto de doente capacitado, para que seja mais fácil incluir estes doentes nos vários processos dos ensaios clínicos
- Monitorizar e avaliar as iniciativas implementadas, tendo em conta as prioridades em saúde definidas para Portugal



Fonte: Entrevistas e análise PwC

5.1. Proposta de iniciativas prioritárias e o potencial papel da AICIB como dinamizadora

Organização e Infraestruturas

Necessidades atuais

- Aumento da valorização da IC pelas administrações hospitalares
- Atribuição de autonomia para a contratação de recursos humanos e gestão financeira
- Implementação e desenvolvimento de estruturas de suporte para investigação
- Melhoria da cooperação entre os diferentes *stakeholders*

Iniciativas prioritárias da AICIB

- Criar métricas relativas à IC nas unidades de saúde a nível nacional, com avaliação periódica
- Elaborar orientações para a criação de estruturas de suporte à IC nas unidades de saúde
- Dinamizar e reforçar a participação de Portugal nas redes e nos consórcios internacionais
- Coordenar a cooperação entre centros e redes, de forma a facilitar o trabalho entre diferentes instituições
- Promover a cooperação e colaboração entre profissionais de saúde e unidades de saúde, nomeadamente através do apoio à criação de um Fórum de competitividade para a IC

Formação, Incentivos e Carreira

Necessidades atuais

- Definição de incentivos e percursos de carreira para investigadores
- Profissionalização das equipas de investigação

Iniciativas prioritárias da AICIB

- Criar sistema de reconhecimento e compensação dos investigadores. No caso do NIHR, o pagamento de incentivos ao investigador é feito pela agência aos hospitais como “sessões”, com base nas suas contribuições individuais
- Garantir que o tempo dedicado à IC é parte integrante da atividade do profissional de saúde
- Promover a inclusão da IC nos currículos pré e pós graduados
- Valorizar as atividades de IC para a progressão de carreira
- Monitorizar o impacto das iniciativas, por exemplo, através de um questionário aos profissionais de saúde

Tecnologia e Informação

Necessidades atuais

- Utilização da totalidade das potencialidades do Registo Nacional de Ensaios Clínicos (RNEC)
- Melhoria dos sistemas de informação das diferentes unidades de saúde incluindo a integração dos mesmos
- Criação de um sistema que permita a identificação dos doentes em ECs

Iniciativas prioritárias da AICIB

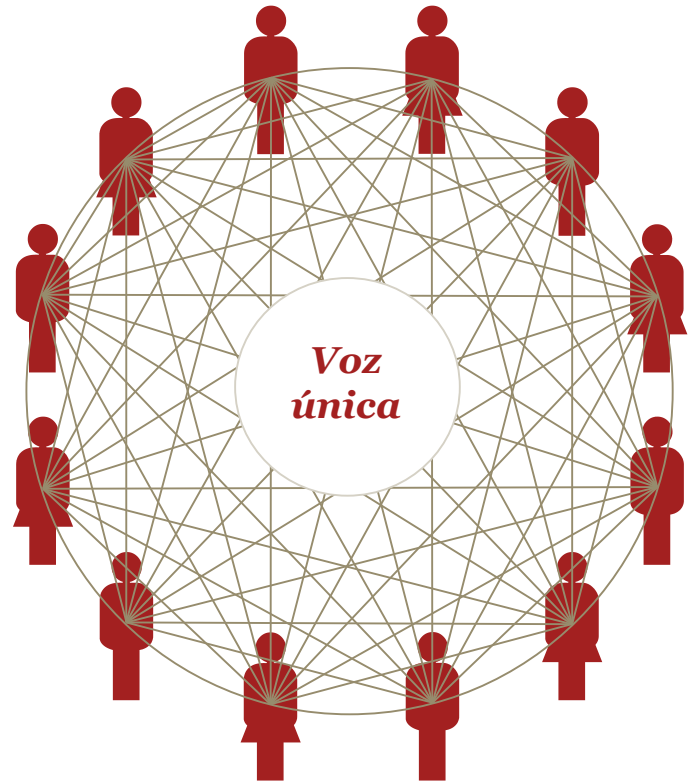
- Dinamizar e monitorizar a integração e otimização dos diferentes sistemas de informação
- Otimizar as potencialidades do RNEC, melhorando a pesquisa da informação pelo utilizador (cidadãos, profissionais de saúde, promotores, entre outros)
- Dinamizar a criação de um sistema que permita a identificação dos doentes de ECs

5.2. Fórum para a competitividade da investigação clínica

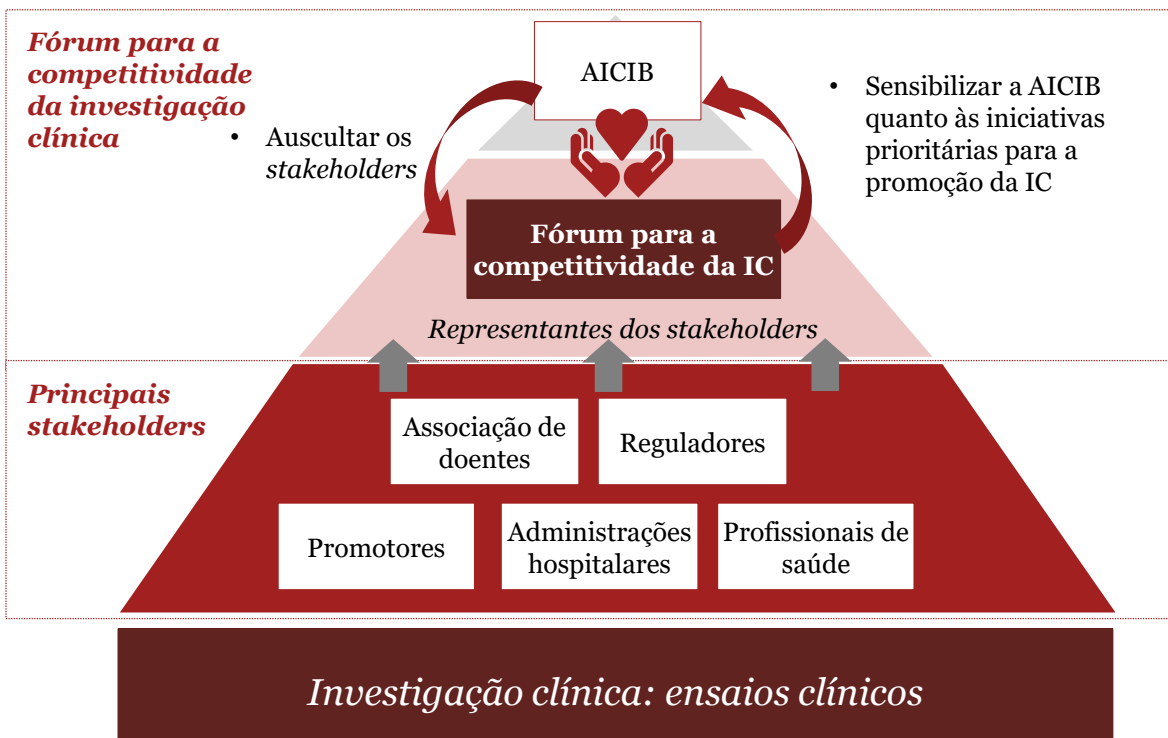
Ao longo das entrevistas realizadas foi identificado que a criação de um fórum de comunicação e cooperação entre os vários *stakeholders* da atividade seria relevante para a dinamização do setor.

O fórum permitiria criar uma “voz única” do setor dos ensaios clínicos, reportando e sensibilizando a AICIB quanto às iniciativas prioritárias para a promoção da investigação clínica.

O fórum seria composto por associações de doentes, promotores (indústria farmacêutica, academia, CTUs e CROs), entidades reguladoras (CEIC e Infarmed), administrações hospitalares e profissionais de saúde. O grupo de trabalho a criar incluiria, pelo menos, 1 representante dos principais *stakeholders* mencionados acima, devendo reunir-se recorrentemente, de forma a analisar os desafios e as oportunidades e sugerir possíveis soluções de melhoria.



Fórum para a competitividade da investigação clínica



Fonte: Entrevistas, Research for Patient Benefit Working Party – Final Report e análise PwC

5.3. Principais iniciativas e implementação

Proposta de calendarização do projeto

Eixo	ID	Iniciativa	Ano / Trimestre															
			2019				2020				2021							
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T				
PE	1	Elaborar o plano estratégico da Agência																
	2	Reforçar e difundir a importância estratégica da IC para a economia																
	3	Propor junto da tutela iniciativas legislativas que assegurem a autonomia financeira e de gestão dos centros de investigação																
	4	Desenvolver uma política de incentivos fiscais mais atrativa para o investimento na IC em Portugal																
	5	Assegurar financiamento para o desenvolvimento e capacitação das infraestruturas do SNS																
	6	Definir percursos de carreira para os investigadores clínicos e para sua capacitação																
	7	Promover Portugal e os investigadores portugueses no estrangeiro																
	8	Sensibilizar, informar e formar a população Portuguesa sobre IC, aumentando o seu conhecimento e capacitação																
	9	Criar uma base de contrato financeiro uniforme																
	10	Elaborar um modelo de consentimento informado mais simples e inteligível para o doente																
	11	Criar estatuto de doente capacitado																
	12	Monitorizar e avaliar as iniciativas implementadas																
OI	13	Criar métricas relativas à IC nas unidades de saúde a nível nacional, com avaliação periódica																
	14	Elaborar orientações para a criação de estruturas de suporte à IC nas unidades de saúde																
	15	Dinamizar e reforçar a participação de Portugal nas redes e nos consórcios internacionais																
	16	Coordenar a cooperação entre centros e redes, de forma a facilitar o trabalho entre diferentes instituições																
	17	Criação de um Fórum de competitividade para a IC																
IF	18	Criar sistema de reconhecimento e compensação dos investigadores																
	19	Garantir que o tempo dedicado à IC é parte integrante da atividade do profissional de saúde																
	20	Promover a inclusão da IC nos currículos pré e pós graduados																
	21	Valorizar as atividades de IC para a progressão de carreira																
	22	Monitorizar o impacto das iniciativas, por exemplo, através de um questionário aos profissionais de saúde																
TI	23	Dinamizar e monitorizar a integração e otimização dos diferentes sistemas de informação																
	24	Otimizar as potencialidades do RNEC, melhorando a pesquisa da informação pelo utilizados																
	25	Dinamizar a criação de um sistema que permita a identificação dos doentes de ECs																

Fonte: Entrevistas e análise PwC

5.4. Cenários de desenvolvimento

Com base nas iniciativas propostas e considerando os dados de opinião recolhidos no inquérito realizado, foi definido um conjunto de cenários de desenvolvimento, para os quais foram estimados os respetivos impactos, ao nível dos principais agregados macroeconómicos. Assumiu-se, ainda, que o potencial de crescimento estimado será atingido ao fim de quatro anos.

Os cenários definidos foram os seguintes:

Cenário 0: Manutenção da situação atual

Assume-se que não vão ser implementadas quaisquer iniciativas, que minimizem as barreiras ao desenvolvimento da atividade. Assim, estima-se que a evolução futura irá ocorrer de acordo com a evolução verificada nos últimos anos (período entre 2013 e 2017), prevendo-se um impacto positivo de 9% no volume de novos ensaios clínicos autorizados até 2021.

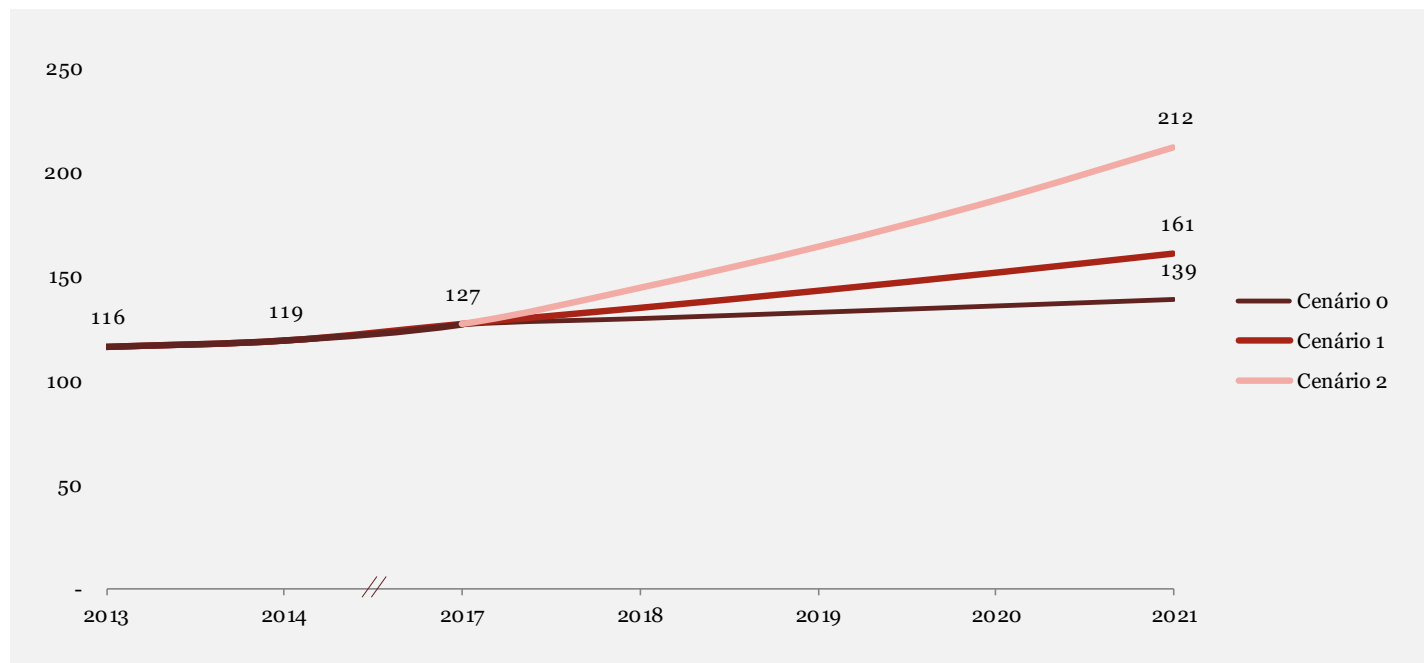
Cenário 1: Existência de estruturas dedicadas à investigação clínica em centros médicos e disponibilização de fundos para a realização de ECs

Com base nas respostas ao inquérito submetido à indústria farmacêutica e CROs, estima-se um potencial de crescimento do número de ensaios clínicos autorizados de 27% até 2021.

Cenário 2: Implementação de todas as iniciativas propostas

Pressupõe-se que a implementação de todas as iniciativas propostas no presente estudo, cenário que, com base nas respostas ao questionário submetido às empresas farmacêuticas e CROs, permite estimar um potencial de crescimento de novos ensaios autorizados na ordem dos 67% até 2021.

Evolução nos ensaios clínicos autorizados (Número)

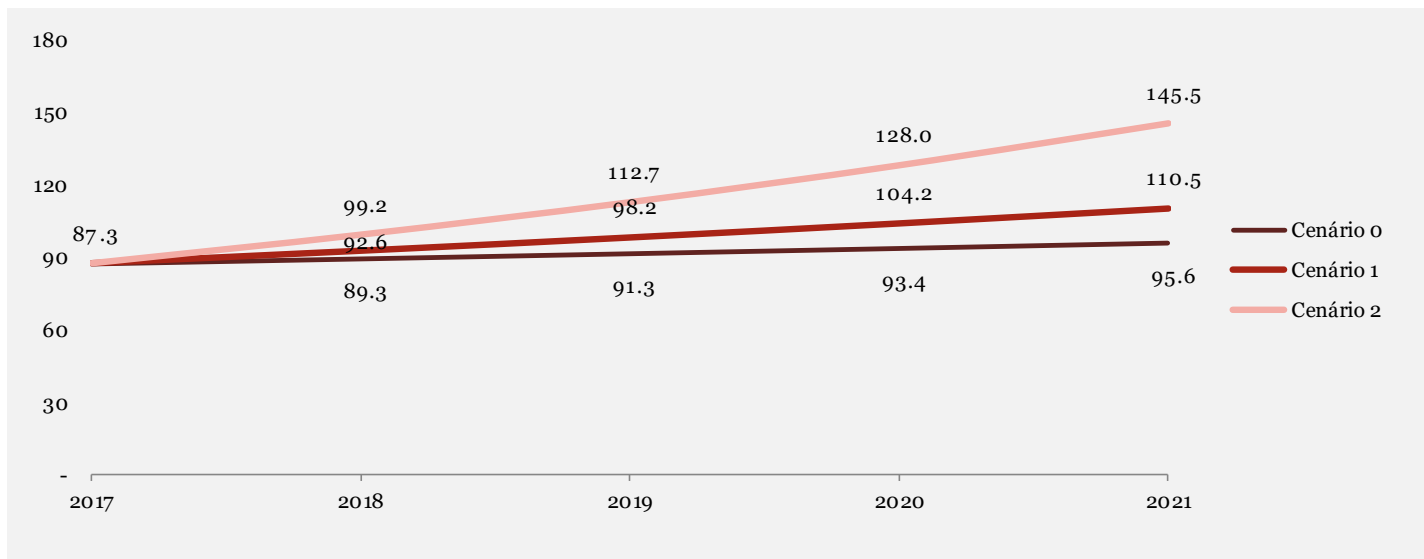


Fonte: Informed, Questionário e análise PwC

5.4. Cenários de desenvolvimento

Impacto total económico

Impacto total em termos de VAB (milhões de euros)



Fonte: Questionário e análise PwC

Foram considerados os mesmos critérios da secção “3.3. O valor económico da atividade”.

O impacto total para 2021 foi, assim, apurado com base no multiplicador da atividade de ensaios clínicos, de acordo com a metodologia descrita na Ficha Técnica em anexo.

Outros agregados macroeconómicos da atividade de ensaios clínicos (em milhões de euros exceto emprego)

Indicador	Base	Cenário 0	Cenário 1	Cenário 2
	2017	2021		
Receitas fiscais	7.8	8.6	9.9	13.0
Despesa pública (poupança)	10.8	11.9	13.7	18.1
Balança comercial	33.2	36.4	42.1	55.4
FTEs – Indústria	291	319	368	485
FTEs – Centros de ensaio	921	1 009	1 166	1 535

Fonte: Questionário e análise PwC

6.

Anexos

PHILIPS

Achieva 1.5T



6.1. Inglaterra um caso de sucesso

UK Clinical Research Collaboration

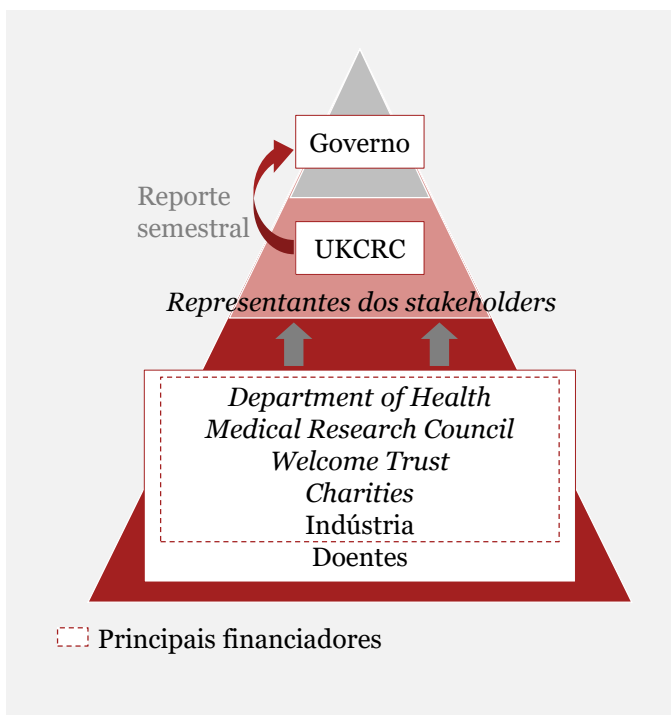
Em 2003, a evolução da Investigação Clínica (IC) no Reino Unido estava limitada por:

- Falta de instalações e infraestruturas apropriadas
- Falta de profissionais especializados e carreiras estruturadas para suportar a dedicação à atividade
- Financiamento inadequado
- Falta de uma base de dados nacional, com o contacto dos doentes que têm interesse em participar em ECs relevantes
- Um quadro legal e ético complexo e burocrático no Reino Unido e na UE

No sentido de ultrapassar as barreiras existentes, foi sugerida a criação de uma entidade que promovesse a cooperação entre as várias entidades envolvidas na IC.

Deste modo, em 2004, foi constituída a *UK Clinical Research Collaboration* (UKCRC), uma parceria entre o Governo, as entidades reguladoras, a academia, as *charities*, a indústria farmacêutica e os doentes. A UKCRC tinha como objetivo reorganizar e supervisionar o ambiente de IC no Reino Unido para beneficiar a população e os doentes, através da melhoria dos cuidados de saúde e aumento da riqueza nacional.

Composição da UKCRC



Fonte: Research for Patient Benefit Working Party – Final Report e análise PwC

Composição

- Composta por representantes das principais entidades responsáveis por dirigir, financiar, suportar, regular e participar na IC
- Dirigida pelo diretor da área de I&D do *Department of Health* (DH)

Grupo de Trabalho

- Composto por 6 elementos (1 representante de cada *stakeholder*)
- Reunia, quinzenalmente, nas instalações de um dos *stakeholders*, com exceção das instalações dos *stakeholders* governamentais
- Reportava, semestralmente, às entidades governamentais

Principais áreas de foco

- Infraestruturas
- Profissionais de saúde
- Enquadramento governamental
- Incentivos
- Financiamento

A UKCRC foi estabelecida com o objetivo de tornar o NHS um líder mundial, no que a contribuições para a IC respeita. Para alcançar o objetivo proposto, a parceria incluiu representantes das principais entidades responsáveis por dirigir, financiar, suportar, regular e participar na IC.

Os *stakeholders* incluídos na UKCRC foram o *Department of Health* (DH), o *Medical Research Council* (MRC), o *Welcome trust*, as *charities*, a indústria e os doentes. O grupo de trabalho que reportava à tutela, era composto por 6 elementos (1 representante de cada *stakeholder*) e presidido pelo diretor da área de I&D do DH.

Para desempenhar as atividades propostas no grupo de trabalho, este passou a reunir-se quinzenalmente nas instalações de um dos *stakeholders*, com exceção das instalações dos *stakeholders* governamentais. Adicionalmente, o grupo passou a reportar semestralmente às entidades governamentais (ver gráfico ao lado).

O foco da UKCRC era nas áreas de infraestruturas, profissionais de saúde, enquadramento governamental, incentivos e financiamento.

6.1. Inglaterra um caso de sucesso

As iniciativas e atividades propostas em 2004 foram cumpridas e, catorze anos depois da constituição, a parceria é uma entidade reconhecida, a nível mundial, pela promoção de cooperação e boas práticas

Principais áreas de foco iniciais da UKCRC: Infraestruturas

A UKCRC focou-se em:

- Fortalecer as infraestruturas do NHS, de forma a suportar a IC nas áreas terapêuticas mais relevantes
- Criar e manter novas instalações de IC, através da colaboração entre os vários financiadores
- Estender o modelo de IC em oncologia a outras áreas terapêuticas

O modelo de investigação em oncologia

O *National Cancer Research Institute* (NCRI) foi constituído em 2001, com o objetivo de supervisionar a IC na área da oncologia. Quando foi criado, o NCRI era uma parceria entre os 19 maiores financiadores da IC em oncologia (Governo, *charities* e indústria farmacêutica) e os representantes dos doentes.

Os seus objetivos eram:

- Identificar lacunas na IC e possíveis oportunidades
- Planear e coordenar as relações entre os *stakeholders*, de forma a preencher as lacunas e tirar vantagem das oportunidades
- Monitorizar o progresso na implementação e o alcance dos objetivos propostos

O NCRI era uma entidade “virtual”, onde os *stakeholders* usavam o seu próprio *budget* para financiar determinadas iniciativas. As atividades desta entidade era desempenhada por 5 colaboradores a *full-time*, contratados pelos *stakeholders*, que se reuniam nas instalações dos mesmo. Uma das principais funções do NCRI foi estabelecer redes de IC na área da oncologia.

A primeira função do NCRI foi criar a *National Cancer Research Network* (NCRN), uma rede nacional agregadora das 34 redes de serviços existentes na área da oncologia. A rede era responsável por gerir as infraestruturas do NHS para a realização de ECs de fase 2 e 3.

O NCRN foi criado de forma a otimizar a condução de IC em oncologia, nomeadamente através do aumento do número de doentes, centros do NHS e doentes envolvidos em IC e da garantia de qualidade dos protocolos e da condução dos ECs.

Outra das funções do NCRI foi a criação da *National Translational Cancer Research Network* (NTRAC), uma rede composta por 14 centros universitários. Esta rede era responsável por financiar e apoiar a infraestrutura do NHS para ECs de fase 1 e 2.

A NTRAC foi criada de forma a potenciar a relação entre “o *campus* e a clínica”, no sentido de desenvolver e testar hipóteses que visassem compreender as causas e a progressão do cancro, assim como desenvolver estratégias para a sua prevenção, diagnóstico e tratamento.

NCRI

- Entidade “virtual” que reúne os 19 maiores financiadores de IC na área da oncologia (Governo, *charities* e indústria farmacêutica) e os representantes dos doentes
- As atividades, financiadas pelos *stakeholders*, são desempenhadas por 5 colaboradores a *full-time*
- Uma das principais funções do NCRI foi estabelecer redes de IC na área da oncologia

NCRN

- Rede nacional de IC na área da oncologia
- Gere infraestrutura do NHS para a realização de ECs de fase 2 e 3

NTRAC

- Rede de investigação translacional na área da oncologia
- Cria relação com as universidades no sentido de aproveitar oportunidades proporcionadas pela relação entre “o *campus* e a clínica”

6.1. Inglaterra um caso de sucesso

Principais áreas de foco iniciais da UKCRC: profissionais de saúde

Profissionais de saúde

- Coordenar e desenvolver carreiras, permitindo aos profissionais de saúde a conjugação da atividade clínica com a de investigação
- Otimizar e coordenar as formações existentes e colaborar no desenvolvimento de novas
- Reconhecer a importância do desenvolvimento local das equipas de trabalho, nas redes de IC

Em 2003, verificou-se que, apesar de existirem algumas formações na área de IC, o número de profissionais de saúde (médicos, enfermeiros, farmacêuticos, entre outros) com formação na área era escasso. Na verdade, os profissionais de saúde não apresentavam especial interesse em envolver-se em atividades de IC, uma vez que não eram devidamente valorizados ou compensados pelo trabalho extra.

Deste modo, era necessário reconhecer a importância da participação destes profissionais em todas as atividades de IC (ex: recrutamento e monitorização de doentes), valorizá-los e compensá-los adequadamente.

Seguindo o modelo de investigação em oncologia, o desenvolvimento de competências devia ser feito localmente, através das redes de IC, em vez de ser feito a nível nacional.

Assim, as funções da UKCRC, neste âmbito, foram:

- Coordenar e desenvolver carreiras, permitindo aos profissionais de saúde a conjugação da atividade clínica com a de investigação
- Otimizar e coordenar as formações existentes e colaborar no desenvolvimento de novas
- Reconhecer a importância do desenvolvimento local das equipas de trabalho, nas redes de IC

Principais áreas de foco iniciais da UKCRC: incentivos

Incentivos

- Criar contratos para os profissionais de saúde que valorizassem a IC, nomeadamente definindo o tempo dedicado e a respetiva compensação financeira
- Criar métricas que incluíssem a IC na avaliação periódica das instituições

Em 2003, tanto os administradores hospitalares como os profissionais de saúde estavam sob pressão para cumprir determinadas metas de serviços prestados e a realização de atividades de IC era vista, muitas vezes, como uma atividade secundária.

Além disso, existiam poucos incentivos, tanto para os administradores como para os profissionais de saúde, para a participação em ECs, uma vez que estes não recebiam qualquer reconhecimento ou compensação financeira.

Deste modo, era essencial mudar tanto a cultura como os parâmetros de avaliação dos hospitais, criando contratos e métricas que incluíssem a IC.

Neste âmbito, as funções da UKCRC foram:

- Criar contratos para os profissionais de saúde que valorizassem a IC, nomeadamente definindo o tempo dedicado e a respetiva compensação financeira
- Criar métricas que incluíssem a IC na avaliação periódica das instituições

6.1. Inglaterra um caso de sucesso

Principais áreas de foco iniciais da UKCRC: Enquadramento governamental

Enquadramento governamental

- Melhorar requisitos gerais e o seu entendimento, através de grupos de trabalho e fóruns
- Ter competência e capacidade para desenvolver e difundir as melhores práticas em relação à regulamentação

Em 2003, verificou-se que a regulamentação da IC tinha aumentado substancialmente em relação a anos anteriores.

Cada requisito, individualmente, continha elementos que visavam manter não só a qualidade da IC como também os direitos, dignidade e segurança dos doentes.

No entanto, a junção dos requisitos resultava na duplicação de informação e atrasos administrativos, que em nenhum aspeto contribui para a qualidade da IC ou para a proteção dos doentes.

Adicionalmente, verificou-se que havia falta de uniformidade na interpretação dos requisitos em todo o NHS.

Deste modo, foi acordado que uma das funções prioritárias da UKCRC era atuar sobre o quadro regulamentar. Apesar da agilização de certos procedimentos, a emissão do parecer da comissão de ética e autorização dos ECs continuava a ser uma responsabilidade direta das autoridades competentes.

Neste contexto, as funções da UKCRC foram:

- Trabalhar no sentido de melhorar os requisitos gerais e o seu entendimento, através de grupos de trabalho e fóruns
- Ter competência e capacidade para desenvolver e difundir as melhores práticas em relação à regulamentação

Principais áreas de foco iniciais da UKCRC: Financiamento

Financiamento

- O custo associado às infraestruturas do NHS deveria ser suportado pelo NHS
- O financiamento para as atividades de IC deveria ser suportado pelo MRC, *charities* e indústria

Para que os objetivos anteriormente propostos fossem alcançados, era necessário que os recursos existentes, nomeadamente os financeiros, fossem utilizados de forma mais eficiente e coordenada.

No entanto, tal como aconteceu para as redes de IC na área da oncologia, os recursos existentes não eram suficientes, pelo que era necessário financiamento adicional.

Por um lado, os custos associados às infraestruturas do NHS deveriam ser suportados pelo NHS, passando a ser considerados no orçamento anual.

Por outro lado, o financiamento para as atividades de IC, deveria ser suportado pelo MRC, pelas *charities* e pela indústria.



6.1. Inglaterra um caso de sucesso

National Institute for Health Research (NIHR)

Após a criação da UKCRC em 2004, verificou-se uma evolução positiva da cooperação entre *stakeholders* na área da IC.

Em resultado disso, foi planeada uma nova estratégia governamental para a IC: *Best Research for Best Health*. Esta estratégia, que seguia o modelo de IC na área da oncologia, referido anteriormente, determinava:

- A criação de uma entidade que coordenasse e suportasse a IC nas várias áreas terapêuticas, representando coletivamente toda a investigação financiada por fundos públicos no NHS
- Que o objetivo principal desta entidade era potenciar a IC em Inglaterra, através da gestão e manutenção das infraestruturas e das equipas de IC

Deste modo, em 2006 foi constituída a entidade que correspondente ao *National Cancer Research Institute* – o *National Institute for Health Research* (NIHR).

O NIHR era um instituto “virtual”, integrado no DH e dirigido pelo diretor da área de I&D do DH (mesmo dirigente da UKCRC).

A UKCRC reencaminhou parte das suas responsabilidades para o NIHR, nomeadamente as relacionadas com as infraestruturas do NHS e com os profissionais de saúde, tendo-lhe concedido o poder para exercer e monitorizar a aplicação das iniciativas propostas.

Início da atividade

No primeiro ano de atividade, em 2006, o NIHR focou-se em:

- Reformular o método de alocação dos recursos para a saúde. Deste modo, os recursos necessários para apoiar a IC passariam a ser, de forma discriminada, incluídos no orçamento para a saúde, originando transparência e planeamento
- Consolidar os programas de IC existentes (ex: *Health Technology Assessment, Service and Delivery Organisation, Centre for Reviews and Dissemination* e *UK Cochrane Centre*), a rede de IC na área da oncologia e ainda a plataforma de envolvimento de doentes e do público em geral (INVOLVE)
- Estabelecer a rede nacional de IC, as instalações para medicina experimental, os centros de medicina experimental na área da oncologia, os incentivos aos investigadores, o programa de financiamento em IC e a formação para investigação em cuidados primários

Composição

- Criado no âmbito da nova estratégia governamental para IC e integrado no DH
- Instituto “virtual”, integrado no DH
- Dirigido pelo diretor da área de I&D do DH

Atividades

- Entidade coordenadora e que dá suporte à IC nas várias áreas terapêuticas
- Representa coletivamente toda a investigação financiada por fundos públicos no NHS
- A UKCRC reencaminhou parte das suas responsabilidades para o NIHR, nomeadamente as relacionadas com as infraestruturas e com os profissionais de saúde

Exemplo prático – incentivos para o investigador

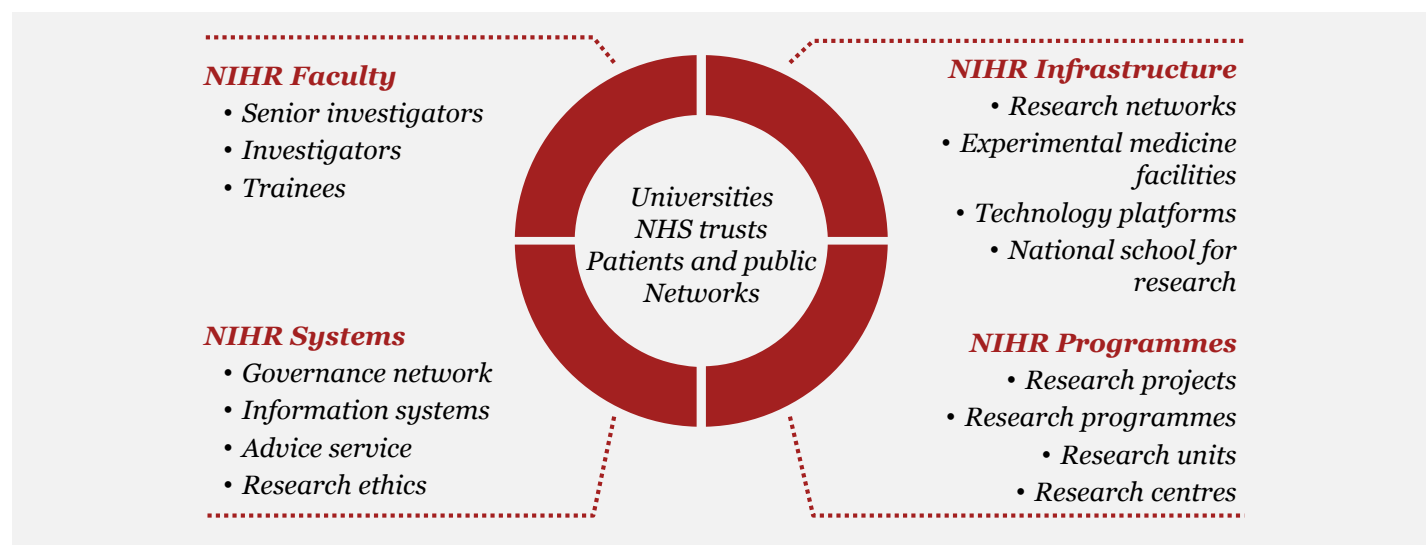
- De forma a quebrar com o método tradicional de alocação do orçamento para a saúde, que não dinamizava a IC, o NIHR decidiu que o financiamento para IC seria feito e controlado centralmente, no sentido de permitir a distinção clara entre este tipo de financiamento e aquele destinado à prática clínica comum. O pagamento adicional aos investigadores, seria realizado aos hospitais como “sessões”, com base nas suas contribuições individuais

6.1. Inglaterra um caso de sucesso

NIHR: Principais áreas de foco

A criação do instituto permitiu tornar mais eficiente a utilização dos recursos existentes, nomeadamente dos financeiros.

Para desempenhar as suas funções, o NIHR, através da UKCRC, trabalhou com *stakeholders* fundamentais, incluindo a academia e a indústria farmacêutica.



Atualidade

Desde o seu primeiro ano de atividade até à atualidade, o NIHR desenvolveu inúmeras atividades com vista a suportar a evolução da IC no Reino Unido. Atualmente, é reconhecido como “o braço de investigação do NHS” e reconhecido internacionalmente pelo suporte que presta a todos os *stakeholders* envolvidos na IC.

Entre as suas iniciativas mais importantes encontram-se:

- Criação de fundos para apoiar o desenvolvimento de infraestruturas – *Biomedical Research Centres* (BRCs) e *Clinical Research Facilities* (CRFs). Para o período 2017-2022, encontram-se aprovados fundos de apoio ao desenvolvimento no valor de £816 m para 20 BRCs e £112 m para 23 CRFs
- Criação de parcerias com *charities* para potenciar determinadas áreas terapêuticas, nomeadamente centros de IC com enfoque em oncologia, demências ou doenças pulmonares
- Criação da rede nacional de IC (*Clinical Research Network*) que, através de 15 sub-redes especializadas, coordena e proporciona suporte ao desenvolvimento de estudos de iniciativa do Investigador
- Coordenação da cooperação entre centros e redes, através do NIHR *Office for Clinical Research Infrastructure* (NOCRI), de forma a facilitar trabalho multi-institucional (*cross-infrastructure working*)

- Criação da *UK Clinical Trials Gateway*, plataforma que permite consultar os ECs a iniciar, a decorrer e terminados
- Criação das *Medtech and In vitro diagnostics Co-operatives* (MICs) para promover o desenvolvimento de novas tecnologias biomédicas e fornecer evidência sobre testes de diagnósticos *in vitro*. Para o período 2018-2023, encontra-se aprovado o valor de £14 m para suportar 11 MICs
- Criação da *BioResource*, com dados provenientes das BRCs e CRFs, que permite aos investigadores terem acesso a dados de doentes com doenças comuns e raras, assim como dados de voluntários que já tenham participado em IC

O NIHR não foi a única entidade internacional a alcançar um nível elevado de atuação e relevância na IC. De igual modo, o Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), em Espanha, e o *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale* (Inserm), em França, conseguiram colocar a IC nacional, em posições cimeiras a nível europeu e mundial.

6.2. Lista de entidades entrevistadas e inquiridas

Lista de pessoas entrevistadas

Alexandre Quintanilha, Presidente da CEIC
Ângela Papa, Diretora da PPD
Catarina Baptista, Coordenadora do Grupo de Trabalho para Investigação em Saúde da Associação Portuguesa de Administradores Hospitalares (APAH)
Cristina Campos, Vice-Presidente da APIFARMA e Diretora Geral da Novartis
Cristina Lopes, Diretora de Assuntos Técnicos da APIFARMA
Elsa Frazão Mateus, <i>Fellow</i> da EUPATI
Emília Monteiro, Coordenadora da PtCRIN
Hélder Mota Filipe, Professor Associado da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa
João Eurico da Fonseca, Diretor do Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas do Centro Hospitalar Lisboa Norte
José Antunes, Coordenador do GTIC da APIFARMA e Diretor Médico da Janssen-Cilag
José Dinis, Coordenador da Unidade de Investigação Clínica do IPO Porto
Luís Almeida, <i>Founder e Managing Director</i> da Blueclinical
Luís Costa, Diretor do Serviço de Oncologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte
Luís Soares, Diretor de Estratégia e Coordenador da TRIS-HCP do Health Cluster Portugal
Manuel Costa, Presidente da Mesa da Assembleia Geral da Ordem dos Enfermeiros
Maria do Céu Machado, Presidente do Infarmed
Maria João Queiroz, CEO da Eurotrials
Miguel Gouveia, Economista e Professor Associado da <i>Católica Lisbon School of Business & Economics</i>
Miguel Sanches, Diretor Médico da Roche e Membro do GTIC da APIFARMA
Nuno Sousa, Diretor do Centro Clínico Académico de Braga
Óscar Gaspar, Presidente da Associação Portuguesa de Hospitalização Privada (APHP)
Paula Martins de Jesus, Diretora Médica da Merck Sharp & Dohme e Membro do GTIC da APIFARMA
Ricardo Fernandes, Diretor Executivo do GAT
Sofia de Oliveira Martins, Vogal do Conselho Diretivo do Infarmed
Vítor Neves, Presidente da Direção da Europacolón Portugal

Lista de entidades inquiridas

Empresas farmacêuticas	CROs	
AbbVie	Janssen-Cilag	Eurotrials
Amgen	Lilly Portugal	IQVIA
AstraZeneca	Merck Sharp & Dohme	PPD
Bayer Portugal	Novartis Farma	
BIAL	Novo Nordisk	
Biogen	Pfizer	
Boehringer Ingelheim	Roche	
Ferrer Portugal	Sanofi	
Gilead Sciences	ViiV Healthcare	

6.2. Lista de entidades entrevistadas e inquiridas

Principais entidades internacionais contactadas		
País	Entidade	Função
Dinamarca	Danish Medicines Agency (DMA)	Responsável pelos Ensaios Clínicos
	PwC Bélgica	Líder na área de <i>Supply Chain & Operations</i>
	Federal Agency for Medicines and Health Products (Famhp)	Responsável pela divisão de I&D
Bélgica	Association Générale de L'Industrie du Médicament (pharme.be)	Especialista em Saúde Pública – Ensaios Clínicos & Questões de Regulamentação
	PwC Holanda	Especialistas em <i>Pharma & Life Sciences</i>
	Central Committee on Research Involving Human Subjects (CCMO)	<i>Communications officer</i>
Holanda	Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (Nefarma)	<i>Junior advisor/Project leader</i>
Suécia	Swedish Medical Products Agency (MPA)	Responsável pelo Departamento de ECs e Autorizações Especiais
	PwC Espanha	Responsável pela área de <i>Healthcare & Pharma</i>
Espanha	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (aemps)	Responsável pela área de Ensaios Clínicos
	PwC UK	Especialista na indústria de <i>Life Sciences</i>
	NHS England: Cancer Drug Fund (CDF)	<i>Deputy CDF Operational Lead</i>
	Medical Research Council (MRC)	<i>Corporate Affairs Group</i>
Reino Unido	NIHR: National Office for Clinical Research Infrastructure (NOCRI)	<i>Programme Manager</i>

6.3. Glossário de siglas e abreviaturas

Termo	Definição
€x m	Em milhões de euros
2CA Braga	Centro Clínico Académico de Braga
AD	Associações de Doentes
AICEP	Agência para o Investimento e Comércio Externo de Portugal
AICIB	Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
APAH	Associação Portuguesa de Administradores Hospitalares
APHP	Associação Portuguesa de Hospitalização Privada
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CRC	Clinical Research Centres
CROs	Contract Research Organizations
CTUs	Clinical Trials Units
DanPedMed	Danish Pediatric Research Network
DH	Department of Health
DMA	Danish Medicine Agency
ECIC	Estrutura Coordenadora da Investigação Clínica
ECs	Ensaio Clínicos
EMA	European Medicines Agency
EATRIS	European Infrastructure for Translational Medicine
EUA	Estados Unidos da América
EudraCT	European Clinical Trials Database
EUPATI	European Patient's Academy
ER	Entidades Regulamentares
FCIC	Fórum de Colaboração para a Investigação Clínica
FCT	Fundação para a Ciência e a Tecnologia
FDA	Food and Drug Administration
FTE	Full time equivalent
GCP	Good clinical practices
GTIC	Grupo de Trabalho de Investigação Clínica
HCP	Health Cluster Portugal
I&D	Investigação e Desenvolvimento
IA	Academia
IC	Investigação Clínica

Termo	Definição
ICVS	Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde
IF	Incentivos, Formação e Carreira
IFA	Indústria Farmacêutica
Infarmed	Instituto Nacional de Farmácia e do Medicamento
IRS	Imposto sobre Rendimento de Pessoas Singulares
ISCIH	Instituto de Salud Carlos III
LIC	Lei para a Investigação Clínica – Lei n.º 21/2014
MRC	Medical Research Council
MS	Ministério da Saúde
NIHR	National Institute for Health Research
NHS	National Health System
NMS	Nova Medical School
NOVA-CRU	NOVA Clinical Research Unit
OI	Organização e Infraestruturas
PE	Política e Estratégia do Setor
PT	Portugal
PtCRIN	Portuguese Clinical Research Infrastructure
PS	Profissionais de saúde
RE	Regulamento Europeu n.º 536/2014
ReVECA	Registro de Personas Voluntarias para participar en Ensayos Clínicos en Andalucía
RNEC	Registo Nacional de Ensaio Clínicos
RL	Regulamentação e Legislação
SCReN	Spanish Clinical Research Network
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SS	Segurança Social
TI	Tecnologia e Informação
UE	União Europeia
UKCRC	UK Clinical Research Collaboration
UM	Universidade do Minho
VAB	Valor Acrescentado Bruto

6.4. Ficha técnica

A matriz input-output (de entradas e saídas)

O apuramento dos dados económicos compreendeu a utilização da matriz *input-output* (I/O), ou entradas-saídas. Nesta matriz encontram-se representadas as relações existentes entre os diferentes setores de atividade (representados pelas CAE – Classificação Portuguesa de Atividades Económicas), quer numa perspetiva do consumo (*inputs*), como da produção (*outputs*).

A metodologia utilizada na determinação do impacto de um aumento da procura de Ensaios Clínicos teve por base a matriz *input-output* para a economia nacional (2013), desenvolvida pelo INE. O significado dos termos “entradas” (*input*) e “saídas” (*output*) para uma empresa isolada é muito claro: uma empresa compra matérias-primas, trabalho, combustível e energia que, em conjunto com as suas instalações e equipamento, são utilizados na produção de bens e serviços para o mercado. Numa economia, a análise não é muito diferente: o que é consumido no processo é designado por entradas (os impostos líquidos de subsídios são definidos como entradas, já que são considerados como essenciais à produção). A mesma análise pode ser feita na parte das “saídas”: a fila de *output* na matriz mostra como é que a produção é consumida por outras empresas, indústrias ou setores.

Esta matriz de entradas e saídas descreve o detalhe da produção e da utilização dos bens e serviços (produtos) e do rendimento gerado nessa produção. De outra forma, e no caso em apreço, esta matriz possibilita a quantificação do impacto na economia nacional resultante do aumento de um euro na procura de Ensaios Clínicos.

Exige-se, no entanto, a assunção de dois pressupostos base: (i) inexistência de restrições à capacidade produtiva (o que corresponde a assumir a oferta como perfeitamente elástica) e (ii) que os coeficientes tecnológicos são constantes. Esta hipótese implica:

- que são proporcionais à escala os rendimentos da economia, ou seja, que não há custos crescentes ou decrescentes – todos os impactos estimados são lineares
- que não há produtos ligados na economia
- que não há modificações nas quantidades relativas das entradas utilizadas em certas indústrias em virtude da sua substituição por alteração de preços ou de nova tecnologia

- que a invariância dos coeficientes de produção constitui um conceito apropriado para todas as indústrias, mesmo quando as considerações tecnológicas não são determinantes, como, por exemplo, em certos serviços, no comércio e nas atividades financeiras

A não verificação destes pressupostos, no todo ou em parte, aconselha que os resultados sejam analisados de forma prudente. Mais, o facto de o setor de ensaios clínicos assumir, atualmente, uma dimensão reduzida no contexto da economia nacional faz com que o seu impacto seja naturalmente inflacionado.

Com a utilização desta matriz, o impacto de uma variação da procura permite quantificar dois efeitos:

- Efeitos diretos: resultantes da variação original da procura exógena
- Efeitos indiretos: resultantes das variações subsequentes nas despesas das empresas. De outra forma, quando ocorre uma alteração no nível de procura final de um determinado produto, não ocorrerá apenas um efeito na atividade económica que produz esse produto, mas também nos fornecedores desta atividade, nos fornecedores dos fornecedores, e assim sucessivamente

No entanto, a utilização desta abordagem pode ser considerada, sob certos pressupostos, excessivamente prudente, por não serem considerados os efeitos induzidos que resultam do acréscimo de rendimento e da subsequente despesa do setor das famílias e do Estado. Nesta ótica – prudente – exclui-se a possibilidade de um aumento do rendimento das famílias e do Estado influenciar o consumo das mesmas em bens produzidos localmente ou importados.

6.4. Ficha técnica

O quadro de inputs e outputs do setor de ensaios clínicos

Por forma a calcular o efeito de um aumento de procura exógeno por ensaios clínicos foi necessário caracterizar todo o fluxo de entradas e saídas deste setor.

Na prática, foi necessário desconsolidar este setor do setor farmacêutico e de serviços de saúde através de uma reclassificação das rubricas da conta de produção das diferentes empresas analisadas. A reclassificação exigiu o desenvolvimento pormenorizado das compras de bens e de matérias-primas a outras empresas e das vendas a outras empresas, com o fim de evidenciar a composição por atividades.

Tendo em conta que aquilo que uma atividade compra a outra atividade constitui uma entrada para a primeira e corresponde uma saída para a atividade vendedora, foi necessário garantir um conjunto de movimentos simétricos, de acordo com os setores conexos à atividade de ensaios clínicos. Assim definiu-se:

- **Inputs:** as entradas relativas a medicamentos, meios complementares de diagnóstico e serviços prestados pelos centros, a alocação foi direta no respetivo setor. No caso dos *inputs* relativos a outros custos variáveis e aos custos fixos, foi utilizada a distribuição existente no setor de serviços de investigação e desenvolvimento científico (CAE 72).
- **Outputs:** considerou-se que a produção do setor de ensaios clínicos se destina, na sua totalidade, ao setor farmacêutico.

Adicionalmente, a construção do quadro de ensaios clínicos implicou a necessidade de expurgar essa atividade dos setores onde está inserida atualmente. Neste sentido, os *inputs* que criam os ensaios clínicos foram expurgados da indústria farmacêutica (CAE 21), assumindo-se por simplificação que as CROs também pertencem a esse setor. O mesmo se aplica aos rendimentos e impostos, com exceção dos relativos à equipa de investigação, por sua vez expurgados do setor da saúde (CAE 86).

Foram utilizados os dados reportados por cada uma das empresas para o ano 2017, tendo sido atualizados para 2013 com base na taxa de inflação verificada nesse período (retirado do FMI), uma vez que a matriz *input-output* mais recente disponível no INE refere-se à estrutura económica nacional de 2013. Esta alteração não inclui qualquer atualização da carga fiscal.

Recolha de informação de base

Por forma a conseguir as chaves de partilha adequadas à construção do setor de ensaios clínicos, procedeu-se à recolha de informação de um inquérito realizado junto das empresas farmacêuticas e CROs, compreendendo dados de volume e caracterização da atividade da empresa, dados financeiros, assim como diversos dados de opinião, nomeadamente quanto a cenários de desenvolvimento e respetivos impactos.

É, porém, necessário ter em conta que qualquer estudo desta natureza está sujeito a diferentes tipos de erros. Essas debilidades, comuns a todos os projetos com o mesmo âmbito, podem ocorrer em qualquer fase da operação estatística. São exemplos desses erros: cobertura, não-resposta, medida, processamento e amostral. A PwC desenvolveu os mecanismos de minimização destes erros, bem como, quantificou o desvio potencial sempre que tal surgiu como possível e necessário.

Outros pressupostos utilizados na matriz I/O

Remunerações: consideram-se remunerações do setor de ensaios clínicos os valores respeitantes aos salários dos departamentos de ensaios clínicos da indústria farmacêutica e das CROs. São ainda consideradas as remunerações da equipa de investigação.

Impostos: consideram-se impostos do setor de ensaios clínicos o IRS e as contribuições para a Segurança Social correspondentes à remuneração acima identificadas. Para efeitos de simplificação, admitiu-se que a atividade de ensaios clínicos não gera lucro tributável em sede de IRC.

Exportações e Importações: considera-se que a produção da atividade é exportada na totalidade, com exceção da proporção de ensaios ativos promovidos por empresas com sede em Portugal. Relativamente às importações, apenas foi considerado o valor dos medicamentos, os quais se pressupõe serem produzidos na sua totalidade fora de Portugal, com exceção da proporção de ensaios ativos promovidos por empresas com sede em Portugal. De referir que apenas a Bial foi considerada como empresa com sede em Portugal.

6.4. Ficha técnica

Pressupostos relativos a variáveis obtidas por meio de questionário

Ensaaios clínicos: Ensaaios clínicos intervencionais.

Ensaaios clínicos ativos: Ensaaios desde a autorização pelo Infarmed no período em referência até à última visita do último doente ("last patient/last visit") em Portugal. No caso de não terem sido recrutados doentes para o ensaio, deve-se considerar a data de comunicação de cancelamento ao Infarmed.

Ensaaios autorizados: Ensaaios autorizados pelo Infarmed / CEIC em cada ano.

Ensaaios externalizados: Ensaaios autorizados pelo Infarmed / CEIC em cada ano e externalizados para uma empresa de CRO.

Tempo médio de aprovação: Período entre a submissão do pedido de aprovação inicial e a receção da aprovação da última entidade reguladora.

Doentes recrutados: Número de novos doentes e doentes incluídos nos estudos. No caso de novos doentes, consideram-se aqueles que assinaram o consentimento informado em cada ano. No caso dos doentes incluídos, consideram-se os doentes que fazem parte dos ensaios ativos no ano em análise, independentemente de terem sido recrutados em períodos anteriores.

Emprego: Número de colaboradores dedicados a ensaios clínicos (em FTEs) nas empresas farmacêuticas / CROs e nos centros de ensaio. Apurado com base nos dados relativos à estrutura de recursos humanos reportado por cada empresa e numa estimativa do nº médio de investigadores, sub-investigadores e outros profissionais por ensaio reportado pelas empresas e um pressuposto de dedicação de 5%, 10% e 25% respetivamente.

FTE (Full Time Equivalents): Unidade de medida de um colaborador a tempo completo. De referir que um FTE corresponde a 8h de trabalho diárias.

Receitas fiscais: O valor relativo às receitas fiscais considera o IRS retido sobre as remunerações pagas pelas empresas e centros de ensaios, assim como as contribuições para a Segurança Social do colaborador e empregador. Para efeitos de simplificação, admitiu-se que a atividade de ensaios clínicos não gera lucro tributável em sede de IRC. Os valores de IRS e SS considerados foram apenas os relativos aos colaboradores do departamento de ensaios clínicos e, no caso das CROs, foi considerado o valor total pago.

Multiplicador da atividade de ensaios clínicos

A construção do quadro de entradas e saídas do setor de ensaios clínicos permitiu obter um multiplicador para o Produto Interno Bruto (PIB) desta atividade.

O multiplicador apurado de acordo com esta metodologia foi de 1.99, o qual pode ser decomposto em 32% de efeitos diretos e 68% de efeitos indiretos.

Com o multiplicador apurado é, assim, possível determinar o impacto total dos ensaios clínicos na economia portuguesa, medido em termos de valor acrescentado bruto (VAB), através da seguinte fórmula:

$VAB = VM * m$, em que VM é o valor de mercado da atividade de ensaios clínicos e "m" é o multiplicador do PIB dessa mesma atividade.

Cenários de desenvolvimento

Os dados económicos da atividade são estimados com base na seguinte expressão:

$$E * (1 + i)^n, \text{ em que:}$$

E = indicador económico

i = taxa de crescimento

n = número de períodos (anos)

Pressupostos para estimativas futuras:

Indicador económico (E): no cálculo de cada indicador pressupõe-se que não existem alterações relevantes no *mix* atual de ensaios clínicos. Com efeito, assume-se que o custo médio de um ensaio clínico se mantém inalterado no período em análise.

Taxa de crescimento (i): a evolução esperada para cada cenário foi estimada com base nas respostas obtidas de cada empresa inquirida. Esta taxa incide sobre o número de novos ensaios clínicos (autorizados), pressupondo-se que a proporção de ensaios finalizados em cada ano se mantém constante. Consequentemente, a quantidade de ensaios ativos varia apenas em função da evolução do número de novos ensaios para cada cenário. Adicionalmente, assumiu-se que o potencial de crescimento é atingido em quatro anos, pelo que a taxa de crescimento anual foi obtida a partir desse pressuposto.

www.pwc.pt/s&cfa

Cláudia Rocha

claudia.rocha@pwc.com

Rita Serras

ana.rita.serras@pwc.com

