

ENSAIOS CLÍNICOS, PROTECÇÃO DOS PARTICIPANTES E ACESSO AO MEDICAMENTO. PREOCUPAÇÕES ÉTICO-JURÍDICAS E DE EFICIÊNCIA¹

Aquilino Paulo Antunes*

1. Introdução; 2. Breve referência ao regime de AIM: 2.1. A exigência de demonstração de QSE; 2.2. A prova da segurança e eficácia através dos resultados de ensaios: 2.2.1. Desenvolvimento do medicamento e fases dos ensaios clínicos; 2.2.2. A protecção de pessoas e animais participantes nos ensaios; 2.2.3. Mecanismos de redução do número de ensaios: 2.2.3.1 Os processos abreviados; 2.2.3.2. Os procedimentos centralizado, descentralizado e de reconhecimento mútuo; 3. Ineficiências do modelo actual. 4. Alternativas ao modelo actual: 4.1. Avaliação *ex ante* e alargamento do âmbito do reconhecimento; 4.2. Abolição da autorização prévia e controlo *ex post*; 4.3. Alternativas intermédias; 5. Conclusões

1. INTRODUÇÃO

¹ Corresponde ao texto que serviu de base à intervenção do signatário, em Abril de 2019, no V Curso Pós Graduado de Bioética, realizado na Faculdade de Direito da Universidade de Lisboa.

* Doutor em Direito pela Faculdade de Direito da Universidade de Lisboa. Advogado



tema que nos propomos abordar relaciona-se com a exigência de ensaios para prova da segurança e eficácia do medicamento, tendo em vista a obtenção de autorização de introdução no mercado (AIM).

Como teremos oportunidade de referir, os ensaios com medicamentos colocam problemas de ordem ética e jurídica, decorrentes da necessidade de protecção das pessoas e animais que neles participam.

Além disso, a exigência destes ensaios é foco de várias ineficiências que importa ultrapassar.

Procuraremos alinhar algumas ideias e propostas de solução, tendo em vista a redução do número de ensaios exigidos, bem como dessas ineficiências.

2. BREVE REFERÊNCIA AO REGIME DE AIM

O medicamento só pode, em regra, ser comercializado no mercado nacional se dispuser de uma AIM. Esta autorização garante que o medicamento a que a mesma diz respeito cumpre as exigências de qualidade, segurança e eficácia (QSE) estabelecidas na legislação em vigor e à luz dos mais recentes conhecimentos científicos². A AIM pode ser obtida por uma de quatro vias procedimentais: quanto à primeira, através do procedimento nacional, cuja competência instrutória e decisória pertence ao INFARMED-Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.) (cfr. artigos 14.º e seguintes

² Note-se que uma decisão sobre um pedido de AIM pode assumir grande importância para a empresa requerente. Recorde-se que um simples pedido de informação adicional por parte da FDA no caso do medicamento de biotecnologia *Activase* fez a empresa requerente – *Genentech* – perder da noite para o dia mais de 900 milhões em valor no mercado bolsista norte-americano; cfr. Carpenter, D. (2010), 6. Dada a reduzida dimensão do mercado nacional, não parece crível que uma decisão por parte do INFARMED, I.P., num pedido de AIM pelo procedimento nacional possa ter esse impacto. Mas o mesmo não poderá dizer-se de uma decisão da EMA ou da Comissão Europeia quanto a um medicamento sujeito ao procedimento centralizado.

do EstMed³); quanto às segunda e terceira vias, através dos procedimentos de reconhecimento mútuo e descentralizado em que, no fundo, a AIM é concedida por um Estado membro da UE – Estado membro de referência – e é reconhecida noutros Estados membros – Estados membros envolvidos – diferindo estes procedimentos apenas (i) quanto a alguns prazos e (ii) quanto ao facto de o pedido de AIM para os Estados membros envolvidos ser, respectivamente, subsequente ou simultâneo com o pedido formulado junto do Estado membro de referência (cfr. artigos 40.º a 45.º e 47.º a 52.º)⁴; no que respeita à quarta e última via, através do procedimento centralizado, cuja instrução compete à Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e cuja decisão cabe à Comissão Europeia [cfr. artigos 3.º e ss do Regulamento (CE) n.º 726/2004, do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004⁵]⁶.

Um medicamento sem AIM, ou com AIM mas ainda não efectivamente comercializado, no nosso país, pode, em certos casos, ser utilizado pelos hospitais ao abrigo de uma autorização

³ Estatuto do Medicamento aprovado pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, alterado pelos Decretos-Leis n.ºs 182/2009, de 7 de Agosto, 64/2010, de 9 de Junho, e 106-A/2010, de 1 de Outubro, pelas Leis n.ºs 25/2011, de 16 de Junho, 62/2011, de 12 de Dezembro, e 11/2012, de 8 de Março, e pelos Decretos-Leis n.ºs 20/2013, de 14 de Fevereiro, e 128/2013, de 5 de Setembro, pela Lei n.º 51/2014, de 25 de Agosto, pelo Decreto-Lei n.º 5/2017, de 6 de Janeiro, e pelos Decretos-Leis n.ºs 26/2018, de 24 de Abril, e 112/2019, de 16 de Agosto.

⁴ O princípio do reconhecimento mútuo foi desenvolvido a partir do Acórdão *Cassis de Dijon* e surgiu, como tal, preconizado pela Comissão da UE no Livro Branco de 1985.

⁵ Com as alterações resultantes do Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de Dezembro de 2006, Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho de 13 de Novembro de 2007, Regulamento (CE) n.º 219/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 11 de Março de 2009, Regulamento (CE) n.º 470/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Maio de 2009, Regulamento (UE) n.º 1235/2010 do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro de 2010, e Regulamento (UE) n.º 1027/2012 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de Outubro de 2012.

⁶ Sobre os diversos tipos de procedimentos de obtenção da AIM, cfr. Gobert, M. (2009), 242 e ss; Shorthose, S. & S. Faircliffe (2017), 153-186; Raposo, V. L. (2018), 31-32.

de utilização excepcional (AUE), a qual, em regra, é uma autorização assente na exceção do *uso compassivo* e concedida *intuitu hospitalis* e, em alguns casos, também *intuitu personae*⁷. No fundo, trata-se de autorização concedida sem que o medicamento esteja, em certos casos, completamente avaliado. Existe ainda outra autorização especial (a SAR), mas que revela escasso interesse prático, pelo que não a abordaremos⁸.

O medicamento pode ainda ser comercializado no nosso país ao abrigo de uma autorização de importação paralela (AIP)⁹. Esta autorização pressupõe que o medicamento (objecto de importação paralela) é o mesmo – ou um medicamento similar, cuja diferença não revista incidência terapêutica – que o medicamento (“considerado”) possuidor de AIM em Portugal e noutro Estado membro da União Europeia (UE)^{10/11}. Sob o ponto de vista económico, as importações paralelas assentam na arbitragem de preços e visam reduzir a inelasticidade da procura, bem como esbater a diferenciação de preços entre vários mercados, promovida pelo monopolista¹².

⁷ Cfr. artigos 92.º e 93.º do EstMed e Deliberação n.º 1546/2015, de 18 de Junho, publicada no *Diário da República*, 2.ª Série, n.º 152, de 6 de Agosto de 2015, do INFARMED, I.P. Cfr. Pinheiro, P. & M. G. Henriques (2009), 150-155, Mesquita, A. (2011), 372-373; Antunes, A. P. (2014), 46-47. Sobre a exceção do *uso compassivo*, cfr. Sáenz, F. M. B. (2010), 1-25; Shorthose, S. & S. Faircliffe (2017), 173; Raposo, V. L. (2018), 40-42.

⁸ Cfr. artigos 92.º e 93.º do EstMed e Deliberação n.º 1546/2015, de 18 de Junho, publicada no *Diário da República*, 2.ª Série, n.º 152, de 6 de Agosto de 2015, do INFARMED, I.P.

⁹ Cfr. Acórdão do TJUE proferido no Caso C-263/03, *Comissão vs. França*, de 12 de Outubro de 2004, que condena a República Francesa por não prever no seu ordenamento um regime de importações paralelas. Pinheiro, P. & M. G. Henriques (2009), 137 e ss.

¹⁰ Grove-Valdeyron, N. (2009), 346 e ss.

¹¹ Bale Jr, H. E. (1998), 638 e ss; Atik, J. & H. H. Lidgard (2006), 1043 e ss; Moore, J. A. (2006), 89 e ss; Kerry, V. B. & K. Lee (2007), 5 e ss; Bart, T. N. (2008), 996 e ss; Kyle, A. K. (2009), 341 e ss; Buckley, M. (2011), 630 e ss; Bonadio, E. (2011), 153 e ss.

¹² Araújo, F. (2005), 364 e ss; Outtersson, K. (2005), 203 e ss.

2.1. A EXIGÊNCIA DE DEMONSTRAÇÃO DE QSE

O procedimento tendo em vista a obtenção de uma AIM inicia-se com um pedido dirigido à entidade competente, onde o requerente é obrigado a revelar informação essencial, designadamente sobre o produto, as substâncias que o compõem, os métodos de fabrico e sobre a segurança¹³. Tanto assim que, para facilitar essa revelação, o artigo 188.º do EstMed estabelece uma regra de sigilo e uma presunção de confidencialidade dos elementos ou documentos apresentados ao INFARMED, I.P., no âmbito do procedimento¹⁴.

O pedido é instruído com um conjunto de elementos destinados a permitir a avaliação da QSE do medicamento. Entre eles contam-se os resultados dos ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos, realizados nos termos da Lei n.º 21/2014, de 16 de Abril (cfr. n.ºs 1 e 2 do artigo 15.º do EstMed).

Os n.ºs 3 e seguintes do mesmo artigo 15.º exigem alguns elementos adicionais, como sejam todas as informações relevantes, independentemente de serem, ou não, desfavoráveis ao requerente, e de todos os elementos relativos a qualquer ensaio farmacêutico, pré-clínico ou clínico, mesmo incompleto ou interrompido, referentes ao medicamento (n.º 3). É também o caso do n.º 9, que obriga à permanente actualização das informações constantes do pedido.

2.2. A PROVA DA SEGURANÇA E EFICÁCIA ATRAVÉS DOS RESULTADOS DE ENSAIOS

A segurança e a eficácia do medicamento são demonstradas no procedimento através dos resultados dos ensaios. Estes ensaios são morosos, implicam custos elevados e, consoante as respectivas fases, obrigam à participação de pessoas e animais.

¹³ Antunes, A. P. (2013), 16095.

¹⁴ Sobre o tema, cfr. Antunes, A. P. (2015), 41-49.

Esta participação tem suscitado várias questões de ordem ética.

Tanto assim que, como veremos, o regime jurídico do medicamento já inclui mecanismos que visam ou têm por efeito a redução do número de ensaios exigidos.

2.2.1. DESENVOLVIMENTO DO MEDICAMENTO E FASES DOS ENSAIOS CLÍNICOS

Em termos muito sintéticos, o desenvolvimento de um medicamento comporta um período, com um a dois anos de duração, destinado ao desenvolvimento não clínico. Nesse período, são realizados os ensaios pré-clínicos de farmacologia de segurança, genotoxicidade, farmacocinética, toxicidade, de dose repetida e reprodutiva, e carcinogenicidade. Os ensaios pré-clínicos são estudos laboratoriais e em modelos animais, que têm por objectivo avaliar a segurança e a actividade biológica do fármaco.

Segue-se o período do desenvolvimento clínico. No decurso desse período, são realizadas três fases de ensaios clínicos¹⁵. Estes são definidos como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia” [alínea l) do artigo 2.º da Lei n.º 21/2014, de 16 de Abril].

As três referidas fases dos ensaios clínicos têm números e qualidades de participantes e objectivos, quantitativa e qualitativamente, diversos. Assim, na fase I, que dura até um ano, os

¹⁵ Culyer, A. J. (2005), 27, 200, 309 e 314. Sobre os ensaios clínicos e os problemas éticos a eles associados, cfr. Alves, J. V. (2003), 49 e ss; Antunes, A. P. (2014), 58 e ss. Sobre o panorama de ensaios clínicos realizados em Portugal e em outros países, cfr. Barros, P. P. & L. C. Nunes (2011), 156 e ss.

ensaios avaliam a segurança em seres humanos, segundo certa dosagem, e são realizados em 20 a 100 participantes saudáveis; na fase II, a qual dura um a dois anos, os ensaios visam determinar a eficácia e o perfil de segurança do fármaco e são realizados em algumas centenas de participantes doentes.

Na fase III, a qual dura dois a quatro anos, os ensaios avaliam a eficácia e segurança do fármaco a longo prazo e são realizados em centenas a milhares de participantes doentes.

A realização de ensaios clínicos depende da prévia obtenção de parecer favorável da Comissão de Ética para a Investigação Clínica, ou de uma Comissão de Ética para a Saúde por aquela designada, bem como de autorização por parte do INFARMED, I.P. (cfr. n.º 2 do artigo 16.º e artigo 26.º da Lei n.º 21/2014, de 16 de Abril).

O regime jurídico dos ensaios clínicos resulta do Regulamento (UE) n.º 536/2014¹⁶ e da citada Lei n.º 21/2014, de 16 de Abril, bem como do EstMed; são igualmente aplicáveis as Boas Práticas Clínicas, resultantes do Decreto-Lei n.º 26/2018, de 24 de Abril. Além disso, estes ensaios estão ainda sujeitos, sob a o ponto de vista ético, à Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial, aprovada em 1964 e já por diversas vezes revista¹⁷. Sob o ponto de vista regulamentar, aos ensaios clínicos aplicam-se as directrizes do *International Council for Harmonisation* (ICH) e as da EMA¹⁸.

Os referidos regimes jurídico, ético e regulamentar são orientados pelos princípios (i) do primado da pessoa humana;

¹⁶ Este Regulamento ainda não é aplicável, nos termos do seu artigo 99.º

¹⁷ Disponível em: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>. Para maiores desenvolvimentos sobre o quadro ético supranacional dos ensaios clínicos e a sua evolução histórica desde os crimes cometidos durante a Segunda Guerra mundial sob pretexto de experimentação científica e seres humanos, cfr. Alves, J.V. (2003), 135 e ss.; Antunes, A. P. (2014), 59.

¹⁸ Disponíveis, respectivamente, em <http://www.ich.org/products/guidelines.html> e em [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000489.jsp&mid=WC0b01ac058060676f.](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000489.jsp&mid=WC0b01ac058060676f.;); Antunes, A. P. (2014b), 59.

(ii) da protecção dos participantes, nomeadamente através da obtenção do consentimento livre e esclarecido do participante, ou dos respectivos representantes, e da garantia da sua privacidade; e (iii) da avaliação dos riscos e dos benefícios da participação no ensaio (cfr. artigos 3.º, 5.º e 6.º a 8.º da Lei n.º 21/2014, de 16 de Abril, e n.ºs 4, 7 a 9, 14 a 17 e 24 a 32 da Declaração de Helsínquia).

Saliente-se, todavia, que os resultados dos ensaios clínicos, apesar de essenciais para a obtenção de AIM, não são definitivos. Na realidade, os ensaios e os seus resultados enfermam frequentemente de limitações metodológicas, resultantes do desenho, do protocolo, das condições de inclusão e exclusão de doentes, dos próprios número e categorias de participantes, da exclusão de terapêutica concomitante do respectivo ensaio¹⁹. Quer isto dizer que, em grande medida, os resultados dos ensaios constituem apenas meros indícios preliminares de segurança do medicamento. É a utilização do medicamento, geralmente posterior à obtenção da AIM que constitui a prova derradeira da sua segurança, nomeadamente por permitir expô-lo a determinados grupos de doentes e a interacções com terapêuticas concomitantes²⁰.

Estes condicionalismos têm justificado a actividade de garantia da segurança após o início de comercialização²¹. Esta actividade é, em regra, a farmacovigilância. Mas esta não esgota toda a actividade de segurança na fase da utilização do medicamento, pois a mesma também poderá passar pela concessão de uma AIM sujeita a condições ou pela imposição de injunções por decisão posterior à decisão de concessão da AIM.

Do ponto de vista económico, os ensaios aumentam os custos de produção do medicamento que, por um lado, se reflectem nos preços a que o mesmo será vendido e, por outro lado,

¹⁹ Cfr., neste sentido, Raposo, V. L. (2018), 35-38.

²⁰ Cfr. nota anterior.

²¹ Cfr. Maria, V. A. & R. Carmona (2003), 64; Silveira, D. M. (2010), 46 e ss; Antunes, A. P. (2014), 60 e ss.

tornam menos atractiva a entrada no mercado de novos concorrentes, pois reduz o “excedente do produtor”, além de que beneficia da protecção conferida (i) pelas patentes e certificados complementares de protecção (CCP)²² e (ii) pelos prazos de protecção de dados²³. No fundo, estas são exigências próprias da “legislação de produtor”, em que o produtor do medicamento beneficia de condições de captação de renda através dos preços mais elevados de venda justificados, quer pelos custos de I&D que suportou quer pelo facto de beneficiar do monopólio legal de comercialização, transferindo para terceiros as “externalidades negativas” que consistem no excesso de custos provocados por estes benefícios, nomeadamente para o Estado, para os doentes e para os concorrentes^{24/25}.

2.2.2. A PROTECÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS PARTICIPANTES NOS ENSAIOS

Relacionado com esta matéria, cumpre invocar o princípio da protecção da integridade física das pessoas e animais sujeitos a ensaios, que decorre, quer do direito do direito internacional quer do direito da UE quer, ainda, do direito nacional²⁶.

No plano do direito internacional, o artigo 7.º do Pacto Internacional sobre os Direitos Cívicos e Políticos²⁷, segundo o qual “ninguém será submetido sem o seu livre consentimento a

²² Cfr. Regulamento (CE) n.º 469/2009, do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Maio de 2009, relativo ao certificado complementar de protecção para os medicamentos, na redacção resultante do Regulamento (CE) n.º 1901/2006, do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de Dezembro de 2006, relativo a medicamentos para uso pediátrico

²³ Stigler, G. J. (1971), 3 e ss; Feldstein, P. J. (2006), 1-193, 195 e ss, 233 e ss.

²⁴ Cfr. nota anterior.

²⁵ Cfr. nota anterior.

²⁶ Cfr. nota anterior. Culyer, A. J. (2005), 27, 200, 309 e 314. Wedy, G. J. T. (2017), 26.

²⁷ Aprovado, para ratificação, pela Lei n.º 29/78, de 12 de Junho, rectificada mediante aviso de rectificação publicado no *Diário da República* n.º 153, de 6 de Julho de 1978. Cfr. Estorninho, M. J. & T. Macieirinha (2014), 23.

experiências médicas ou científicas”. Releva também a Convenção para a Protecção dos Direitos do Homem e da Dignidade do Ser Humano face às Aplicações da Biologia e da Medicina: Convenção sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina, designada Convenção de Oviedo, de 4 de Abril de 1997, aprovada, para ratificação, pela Resolução da Assembleia da República n.º 1/2001, de 3 de Janeiro, cujos artigos 5.º a 9.º regulam o consentimento livre e esclarecido dos doentes, ou seus representantes, para a sujeição a intervenções no domínio da saúde, geralmente designado por *consentimento informado*²⁸.

O artigo 15.º da mesma Convenção estabelece os requisitos para a realização de investigação em pessoas: “i) Inexistência de método alternativo à investigação sobre seres humanos, de eficácia comparável; ii) Os riscos em que a pessoa pode incorrer não sejam desproporcionados em relação aos potenciais benefícios da investigação; iii) O projecto de investigação tenha sido aprovado pela instância competente, após ter sido objecto de uma análise independente no plano da sua pertinência científica, incluindo uma avaliação da relevância do objectivo da investigação, bem como de uma análise pluridisciplinar da sua aceitabilidade no plano ético; iv) A pessoa que se preste a uma investigação seja informada dos seus direitos e garantias previstos na lei para a sua protecção; v) O consentimento referido no artigo 5.º tenha sido prestado de forma expressa, específica e esteja consignado por escrito. Este consentimento pode, em qualquer momento, ser livremente revogado”²⁹.

Refira-se ainda, pela sua relevância, a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial, a qual consagra os Princípios Éticos para a Investigação Médica em Seres

²⁸ Sobre o tema, cfr. ainda as decisões do TEDH: *Glass v. the United Kingdom*, n.º 61827/00, de 9 de Março de 2004; *M.A.K. and R.K. v. the United Kingdom*, n.ºs 45901/05 e 40146/06, de 23 de Março de 2010; *Bataliny v. Russia*, n.º 10060/07, de 23 de Julho de 2015. Sobre o consentimento, cfr. também Rodrigues, J. V. (2001), 158 e ss.

²⁹ Cfr. Estorninho, M. J. & T. Macieirinha (2014), 23-24.

Humanos³⁰.

No âmbito do direito da UE, o princípio resulta, quanto às pessoas, do elevado nível de protecção da saúde a que devem obedecer as políticas de saúde da União (artigos 9.º e 168.º do TFUE e do artigo 35.º da CDFUE³¹), bem como relaciona-se com o direito à vida e com o princípio da dignidade da pessoa humana³². O mesmo princípio exige o *consentimento informado*, nos termos n.º 2 do artigo 3.º da CDFUE, e reflecte-se no regime da autorização, disciplina e controlo dos ensaios clínicos, quando conduzidos em seres humanos [artigos 28.º e seguintes do Regulamento (UE) n.º 536/2014, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 26 de Abril de 2014, relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Directiva n.º 2001/20/CE] e em outros diplomas de direito derivado da UE, como é o caso da mencionada Directiva n.º 2001/83/CE³³. Quanto aos animais, o princípio resulta desde logo do artigo 13.º do TFUE³⁴ e da Directiva n.º 2010/63/UE, do Parlamento Europeu e do Conselho de 22 de Setembro de 2010.

Ao nível do direito nacional, esta actividade deve, quanto

³⁰ Adoptada pela 18.ª Assembleia Geral (AG) da Associação Médica Mundial (AMM), em Helsínquia, Finlândia, em Junho de 1964, e corrigida pela 29.ª AG da AMM, em Tóquio, Japão, em Outubro de 1975, pela 35.ª AG da AMM, em Veneza, Itália, em Outubro de 1983, pela 41.ª AG da AMM, em Hong Kong, em Setembro 1989, pela 48.ª AG da AMM, em Somerset West, República da África do Sul, em Outubro 1996, pela 52.ª AG da AMM, em Edimburgo, Escócia, em Outubro 2000, pela 53.ª AG da AMM, em Washington, Estados Unidos da América, em Outubro de 2002 (acrescentado esclarecimento ao parágrafo 29), pela 55.ª AG da AMM, em Tóquio, Japão, em Outubro de 2004 (acrescentado esclarecimento ao parágrafo 30), pela 59.ª AG da AMM, em Seul, Coreia, em Outubro 2008, e 64.ª AG da AMM, em Fortaleza, Brasil, em Outubro de 2013. Cfr. Antunes, A. P. (2014), 57-60.

³¹ Cfr. Candeias, M. M. A. (2015), 1460-1467; Candeias, M. M. A. (2015b), 1119 e ss.

³² Cfr. Botelho, C. S. (2017), 2-4 e 8 e ss, e Botelho, C. S. (2017b), 256 e ss.

³³ Cfr. Culyer, A. J. (2005), 257 e 265. Sobre a temática dos “direitos” dos animais e das questões éticas associadas, cfr. Araújo, F. (2003), 341 e ss; Moreira, A. R. (2016), 60 e ss; Gomes, C. A. (2016), 101 e ss; Fernandes, M. L. (2016), 285 e ss. Parecer n.º 62/CNECV/2011, do Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida.

³⁴ Antunes, A. P. (2013), 16089-16890, cuja exposição acompanhamos.

aos humanos, observar a Lei n.º 21/2014, de 16 de Abril³⁵, bem como deve observar o Decreto-Lei n.º 113/2013, de 7 de Agosto, no caso de ensaios pré-clínicos conduzidos em animais.

2.2.3. MECANISMOS DE REDUÇÃO DO NÚMERO DE ENSAIOS

O regime jurídico do medicamento inclui dois conjuntos de mecanismos que têm por objectivo ou efeito reduzir o número de ensaios exigidos, facto que representa algum ganho de eficiência e contribui para reduzir as preocupações éticas associadas à realização de ensaios.

Com efeito, o requerente de uma AIM pode ficar dispensado de apresentar os resultados dos ensaios pré-clínicos e clínicos. Além disso, o próprio desenho dos procedimentos da União Europeia tendentes à obtenção de uma AIM já tem por efeito a redução do número de ensaios necessários.

É o que veremos de seguida.

2.2.1.1. OS PROCESSOS ABREVIADOS

Na tramitação dos procedimentos de AIM, avultam os processos abreviados³⁶ – genéricos³⁷, consentimento do titular

³⁵ Cfr. Shorthose, S. (2017), 65-152. Sobre o consentimento, cfr. também Rodrigues, J. V. (2001), 158 e ss.

³⁶ Mesquita, A. (2011), 321-323.

³⁷ Sobre os medicamentos essencialmente similares e genéricos cfr. os Acórdãos do TJUE proferidos no Caso C-368/96, *The Queen v. The Licensing Authority established by the Medicines Act 1968 (representada por The Medicines Control Agency), ex parte Generics (UK) Ltd, The Wellcome Foundation Ltd e Glaxo Operations UK Ltd e outros*, de 3 de Dezembro de 1998; no Caso C-106/01, *The Queen, a pedido da Novartis Pharmaceuticals UK Ltd v. The Licensing Authority established by the Medicines Act 1968 (representada por The Medicines Control Agency)*, de 29 de Abril de 2004; no Caso C-36/03, *The Queen, a pedido da Approved Prescription Services Ltd v. Licensing Authority*, de 9 de Dezembro de 2004; no Caso C-74/03, *SmithKline Beecham plc v. Lægemiddelstyrelsen*, de 20 de Janeiro de 2005.. Cfr. Pinheiro, P. & M. G. Henriques (2009), 62-68. Cfr., para uma comparação dos conceitos de

dos dados³⁸ e uso clínico bem estabelecido ou *bibliográficos*³⁹ – que, além de visarem a redução da necessidade de ensaios pré-clínicos e clínicos, contribuem, sob o ponto de vista económico, para a redução da inelasticidade da procura⁴⁰. Vejamos cada um deles.

No que respeita aos medicamentos genéricos, trata-se da utilização pela autoridade competente – no âmbito da apreciação do pedido de AIM para o genérico – dos resultados dos ensaios pré-clínicos e clínicos que instruem o processo do medicamento de referência⁴¹. Este é o medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, isto é, a documentação em que se incluem os resultados dos referidos ensaios [cfr. alínea ii) do n.º 1 do artigo 3.º do EstMed]⁴².

Essa utilização pela autoridade competente só é permitida após o decurso de um período de protecção de dados e de protecção de comercialização ou “exclusivo de mercado”⁴³.

No segundo o requerente da AIM entrega à autoridade competente um instrumento jurídico, outorgado pelo titular da

medicamento similar/essencialmente similar em várias áreas geográficas, Cfr. Fernandes, R. S. M. (2012), 16. Antunes, A. P. (2013), 16095-16096.

³⁸ Pinheiro, P. & M. G. Henriques (2009), 69-70.

³⁹ Sobre os medicamentos bibliográficos cfr. o Acórdão do TJUE proferido no Caso C-440/93, *The Queen contra Licensing Authority of the Department of Health e Nor-gine Ltd, ex parte Scotia Pharmaceuticals Ltd.*, de 5 de Outubro de 1995. Cfr. Pinheiro, P. & M. G. Henriques (2009), 68-69.

⁴⁰ Sobre a inelasticidade, cfr. Araújo, F. (2005), 191-195; McPake, B. & C. Normand (2008), 20-25; Lee, R. H. (2009), 61, 72-73.

⁴¹ Sobre os medicamentos essencialmente similares e genéricos cfr. os Acórdãos do TJUE proferidos no Caso C-368/96, *The Queen v. The Licensing Authority established by the Medicines Act 1968 (representada por The Medicines Control Agency), ex parte Generics (UK) Ltd, The Wellcome Foundation Ltd e Glaxo Operations UK Ltd e outros*, de 3 de Dezembro de 1998; no Caso C-106/01, *The Queen, a pedido da Novartis Pharmaceuticals UK Ltd v. The Licensing Authority established by the Medicines Act 1968 (representada por The Medicines Control Agency)*, de 29 de Abril de 2004; no Caso C-36/03, *The Queen, a pedido da Approved Prescription Services Ltd v. Licensing Authority*, de 9 de Dezembro de 2004; no Caso C-74/03, *SmithKline Beecham plc v. Lægemiddelstyrelsen*, de 20 de Janeiro de 2005.

⁴² Antunes, A. P. (2013), 16096.

⁴³ Antunes, A. P. (2013), 16096-16097.

AIM do medicamento de referência, no qual o mesmo declara consentir na utilização dos resultados dos ensaios pré-clínicos e clínicos para a autorização de determinado medicamento (artigo 22.º do EstMed). Nesta hipótese, encontra-se geralmente associada uma licença conferida pelo titular da patente, ou CCP e a uma qualquer contrapartida económica, a qual pode consistir na remuneração do contrato de licença⁴⁴.

O terceiro caso é o dos medicamentos de uso clínico bem estabelecido. Estes são medicamentos compostos por substâncias activas que tenham um uso clínico bem estabelecido como medicamento na UE há pelo menos 10 anos, com eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável (n.º 1 do artigo 20.º do EstMed). Os mesmos medicamentos são geralmente designados de *bibliográficos*, porque a sua segurança e eficácia são demonstradas através de informação recolhida na literatura científica publicada e não mediante recurso aos resultados de ensaios pertencentes a outra entidade e contra a vontade desta^{45/46}.

Dos três aludidos casos e em suma, apenas o dos medicamentos genéricos implica a utilização dos resultados dos ensaios pertencentes a outrem, independentemente da – geralmente, contra a – vontade do seu proprietário. Com efeito, os medicamentos *bibliográficos* não requerem utilização de dados pertencentes a outrem, mas apenas de dados públicos, e os medicamentos referidos em terceiro lugar, apesar de utilizarem dados de uma entidade terceira, fazem-no com o consentimento expresso do respectivo titular⁴⁷.

2.2.1.2. OS PROCEDIMENTOS CENTRALIZADO, DES-CENTRALIZADO E DE RECONHECIMENTO MÚTUO

⁴⁴ Antunes, A. P. (2013), 16098.

⁴⁵ Sobre os medicamentos bibliográficos cfr. o Acórdão do TJUE proferido no Caso C-440/93, *The Queen contra Licensing Authority of the Department of Health e Nor-gine Ltd, ex parte Scotia Pharmaceuticals Ltd.*, de 5 de Outubro de 1995.

⁴⁶ Antunes, A. P. (2013), 16098.

⁴⁷ Nota anterior.

Mas não só. O próprio desenho dos procedimentos da União Europeia, além de reduzir o número de procedimentos avaliativos, tem também por efeito reduzir o número de ensaios necessários à obtenção de uma AIM no EEE.

Um destes procedimentos é o centralizado⁴⁸. Este procedimento observa o disposto no Regulamento (CE) n.º 726/2004. Compete à EMA avaliar o pedido e compete à Comissão Europeia decidi-lo⁴⁹.

Existem alguns medicamentos que só podem ser autorizados pelo procedimento centralizado. É o caso dos medicamentos que constam do Anexo ao mesmo Regulamento.

O elenco de medicamentos para uso humano que consta do citado Anexo assenta em três critérios: (i) o da tecnologia, o qual inclui os medicamentos biotecnológicos e os de terapia avançada (n.º 1 do artigo 3.º do Regulamento e n.ºs 1 e 1 *bis* do Anexo); (ii) o da novidade da substância activa, conjugado com determinada indicação terapêutica, o qual inclui os medicamentos destinados, por exemplo, a neoplasias ou diabetes (n.º 1 do artigo 3.º do Regulamento e n.º 3 do Anexo) e (iii) o do reduzido interesse económico, o qual inclui os medicamentos órfãos (n.º 1 do artigo 3.º do Regulamento e n.º 4 do Anexo)⁵⁰.

Porém, o conjunto de medicamentos autorizados pelo procedimento centralizado não se esgota no referido elenco. Existem mais dois grupos de medicamentos para uso humano não previstos no Anexo ao Regulamento passíveis de autorização pelo mesmo procedimento. Trata-se dos medicamentos compostos por uma nova substância activa e relativamente aos quais o requerente demonstre, por um lado, que se trata de uma inovação significativa no plano terapêutico, científico ou técnico, ou, por outro lado, que a concessão de uma AIM pelo

⁴⁸ Pinheiro, P. & M. G. Henriques (2009), 106-107.

⁴⁹ Antunes, A. P. (2013), 16105 e ss, que nesta parte acompanhamos.

⁵⁰ Antunes, A. P. (2013), 16105-16106.

procedimento centralizado apresenta interesse para os doentes a nível da UE (n.º 2 do artigo 3.º do Regulamento). Trata-se, também, dos medicamentos genéricos cujos medicamentos de referência tenham sido autorizados pelo procedimento centralizado, desde que preenchidas algumas condições (n.º 3 do artigo 3.º do Regulamento)⁵¹.

A AIM obtida através do procedimento centralizado é válida em toda a UE. Não obstante, a comercialização em Portugal de medicamentos autorizados pelo procedimento centralizado depende da obtenção junto do INFARMED, I.P., de um número de registo de AIM (n.º 2 do artigo 54.º do EstMed)⁵². No entanto, a obtenção do número de registo não implica nova avaliação, designadamente dos resultados dos ensaios.

A este propósito importa referir, por revestir algum interesse para o que preconizaremos mais adiante, o Regulamento (CE) n.º 507/2006 da Comissão, de 29 de Março de 2006, relativo à autorização condicional de introdução no mercado de medicamentos para uso humano abrangidos pelo âmbito de aplicação do Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho⁵³.

O mencionado Regulamento permite que, no caso de medicamentos abrangidos pelos n.ºs 1 e 2 do artigo 3.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, (i) destinados ao tratamento, à prevenção ou ao diagnóstico de doenças gravemente debilitantes ou potencialmente mortais; (ii) destinados a situações de emergência em resposta a ameaças à saúde pública reconhecidas pela OMS ou pela UE no âmbito da Decisão n.º 2119/98/CE; ou (iii) designados como órfãos, nos termos do artigo 3.º do Regulamento (CE) n.º 141/2000, seja atribuída uma AIM sujeita a condições específicas (artigos 1.º e 2.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006).

⁵¹ Antunes, A. P. (2013), 16106.

⁵² Nota anterior.

⁵³ Para maiores desenvolvimentos sobre este tipo de AIM, cfr. Shorthose, S. & S. Faircliffe (2017), 174-175; Shorthose, S. (2017c), 189-203; Raposo, V. L. (2018), 42-43.

Esta AIM tanto pode resultar de iniciativa fundamentada do requerente como de proposta do CHMP, ouvido aquele (artigo 3.º do mesmo diploma).

O que caracteriza a AIM em causa é o facto de ser concedida, a título precário, sem o medicamento “ser previamente submetido a estudos aprofundados que garantam a sua segurança, elevada qualidade e eficácia de utilização para a população-alvo” [cfr. Considerando (1) do mesmo Regulamento]. Para o efeito, têm, em regra, de ser fornecidos os resultados dos ensaios completos pré-clínicos e farmacêuticos, conforme resulta do último parágrafo do n.º 1 do artigo 4.º do Regulamento, *a contrario*, e de estar preenchidos quatro requisitos previstos nas alíneas do mesmo n.º 1: (i) a relação risco-benefício ser positiva; (ii) existir a probabilidade de o requerente vir a fornecer os dados clínicos completos; (iii) o medicamento preencher a lacuna terapêutica identificada, seja por inexistir medicamento autorizado seja por o medicamento a autorizar apresentar substancial vantagem terapêutica para os doentes, e (iv) as vantagens para a saúde pública decorrentes da imediata disponibilização do medicamento superarem o risco resultante da insuficiência dos dados clínicos.

O titular desta AIM condicionada fica especificamente obrigado, em calendário fixado na autorização, a completar os estudos em curso ou a realizar novos estudos, que confirmem a relação risco-benefício positiva e forneçam dados complementares, podendo ainda ficar obrigado a determinada recolha de dados de segurança (n.ºs 1 e 2 do artigo 5.º do Regulamento).

Esta AIM vale apenas pelo prazo de um ano, podendo ser renovada, desde que: (i) a renovação seja requerida com seis meses de antecedência e seja fornecido relatório do cumprimento das obrigações; (ii) a relação risco-benefício se mantenha positiva e (iii) exista parecer favorável do CHMP, o qual igualmente se pronunciará sobre a manutenção ou modificação das obrigações (artigo 6.º).

Caso as obrigações se mostrem cumpridas, o CHMP emite parecer no sentido de ser concedida AIM não sujeita a condições (artigo 7.º do Regulamento).

Existe uma especial preocupação de publicitação quanto às obrigações e calendário (artigo 5.º do Regulamento), ao parecer do CHMP sobre o pedido de renovação (n.º 3 do artigo 6.º) e à inclusão no RCM e FI da menção à natureza condicional e da validade desta autorização (artigo 8.º do mesmo diploma).

O procedimento centralizado tem subjacente uma preocupação de eficiência e de respeito pelo princípio da integridade física dos animais e dos participantes em ensaios clínicos, pois permite que a mesma AIM seja válida em toda a UE, evitando a repetição de procedimentos desnecessários, incluindo ensaios.

Os dois restantes tipos de procedimento de direito da UE, que reduzem as necessidades de avaliação e o número de ensaios exigidos, são os procedimentos descentralizado e de reconhecimento mútuo⁵⁴.

A tramitação procedimental estabelecida para ambos é essencialmente idêntica. As diferenças de tramitação consistem no facto que faz desencadear cada um deles e nos prazos para a prática de certos actos⁵⁵.

O procedimento descentralizado deve ser desencadeado quando, à data da apresentação do pedido em Portugal, não exista qualquer AIM concedida por outro Estado membro para o mesmo medicamento e para o mesmo requerente. Deste modo, o pedido é, neste procedimento, apresentado em simultâneo com, ou na pendência da avaliação de, pedidos apresentados noutro ou em vários Estados membros (cfr. artigo 47.º).

Por seu turno, o procedimento de reconhecimento mútuo é, nos termos do artigo 40.º do EstMed, o procedimento a observar quando já exista uma AIM em Portugal, que o requerente pretende ver reconhecida noutro Estado membro, ou que já

⁵⁴ Pinheiro, P. & M. G. Henriques (2009), 91-106.

⁵⁵ Antunes, A. P. (2013), 16106 e ss, que aqui seguimos.

exista uma AIM concedida noutro Estado membro que o requerente pretende ver reconhecida em Portugal⁵⁶.

Estes procedimentos, descentralizado e de reconhecimento mútuo, assentam no princípio do reconhecimento mútuo, de direito da UE. O mesmo princípio visa garantir o funcionamento do mercado interno e permitir a livre circulação de produtos. Este princípio foi desenvolvido pelo TJUE a partir do conhecido acórdão “*Cassis de Dijon*”⁵⁷.

O princípio do reconhecimento mútuo tem subjacente uma preocupação de eficiência, pois prescinde da duplicação da avaliação, quando esta já tenha sido efectuada por outra autoridade competente de outro Estado membro. Deste modo, a avaliação num Estado membro pode ser reconhecida nos demais Estados membros sem necessidade de novo procedimento de AIM.

No caso específico dos medicamentos, estes mecanismos assumem particular relevância. Com efeito, pode descortinar-se nestes dois tipos de procedimentos autorizativos uma aplicação do princípio da protecção da integridade física dos animais e dos participantes em ensaios, na medida em que os ensaios necessários à autorização do medicamento são em número mais reduzido, por ser evitada a multiplicação de autorizações, Estado membro a Estado membro⁵⁸.

3. INEFICIÊNCIAS DO MODELO ACTUAL

O modelo actualmente em vigor apresenta diversas ineficiências. Com efeito, o mesmo, apesar dos mecanismos referidos, implica uma proliferação de autorizações administrativas pré-comercialização e, concomitantemente, de ensaios necessários à obtenção dessas autorizações.

A exigência de obtenção dessas autorizações, que

⁵⁶ Antunes, A. P. (2013), 16106-16107.

⁵⁷ Acórdão proferido no Caso C-120/78, *Rewe-Zentral AG contra Bundesmonopolverwaltung für Branntwein* («*Cassis de Dijon*»), de 20 de Fevereiro de 1979.

⁵⁸ Antunes, A. P. (2013), 16107.

implica a realização dos ensaios, configura “legislação de produtor” que, além de empolar os custos de desenvolvimento, constitui barreira à entrada de novos concorrentes, factos que implicam preços de venda mais elevados, aumentando os encargos do Estado e dos doentes.

De resto, um dos grandes problemas que se suscita para garantir o desenvolvimento de novos medicamentos é exactamente o problema do retorno do investimento em I&D de medicamentos.

É por esta razão que existem mecanismos destinados a garantir o exclusivo da exploração comercial do medicamento durante determinado período de tempo, como sucede com as patentes e CCP e com os prazos de protecção de dados. Esta é, também, a razão pela qual são geralmente praticados preços demasiado elevados para os medicamentos inovadores.

Além disso, a tramitação dos procedimentos visando a obtenção de uma AIM representa uma demora que pode ser muito elevada e que prejudica o acesso dos doentes aos medicamentos de que necessitam.

A este propósito e embora não se encontrem suficientemente estudados os riscos e benefícios da obtenção prévia de AIM, por comparação com o riscos e benefícios da entrada imediata do medicamento no mercado sem autorização prévia, o certo é que existem alguns dados que nos poderão fazer pensar.

O sistema de autorização dos medicamentos prévia à comercialização, tal como o conhecemos teve a sua génese nos EUA, onde desde 1872 se fazia um controlo da publicidade destes produtos e que desde 1906 constitui competência da *Food and Drug Administration* (FDA).

A necessidade de se passar de um mero controlo da publicidade para uma regulação do ciclo de vida do medicamento, foi sendo identificada deste a década de 30 do Século XX⁵⁹.

⁵⁹ Carpenter, D. (2010), 73-117; Klein, D. & A. Tabarrok (2016), 2 e ss; Shorthose, S. (2017), 1-4.

Desde logo, o caso, ocorrido em 1937, nos EUA, das 107 mortes por insuficiência renal causadas pelo uso de *dietilenoglicol* como solvente no elixir de *sulfanilamida*, colocado no mercado sem qualquer ensaio prévio⁶⁰. Este caso, ocorrido em pleno processo legislativo no Outono de 1937, facilitou a aprovação pelo Senado norte-americano da exigência pela via legislativa da notificação prévia à comercialização e da realização dos ensaios clínicos de fase I^{61/62}.

Por outro lado, no final da década de 50, início da década de 60, do século XX, o caso da *talidomida* ficou, pelos piores motivos, na gênese dos modernos sistemas de avaliação e autorização de medicamentos⁶³. Assim, assistiu-se ao estabelecimento nos EUA, em 1962⁶⁴, da exigência de notificação prévia à introdução no mercado de novos medicamentos e à criação de uma Comissão de Segurança dos Medicamentos, no Reino Unido, em 1963, que veio implementar no ano seguinte a notificação voluntária de reações adversas. Seguiu-se-lhes a criação do sistema europeu de avaliação de medicamentos vigente na UE e que remonta à Directiva n.º 65/65/CEE⁶⁵.

As justificações para esta regulação assentam

⁶⁰ Carpenter, D. (2010), 73-117.

⁶¹ Teixeira, F. (2003), 24-25; Rago, L. & B. Santoso (2008), 65-66; Shorthose, S. (2017), 1-4; Antunes, A. P. (2014), 54 e ss. Cfr., também, sobre a história dos medicamentos nos EUA, Braverman, J. (2010), 99-100; Carpenter, D. (2010), 73-117.

⁶² Carpenter, D. (2010), 73-117.

⁶³ De salientar que, ao contrário do que sucedeu na Europa e na Austrália, o medicamento *Kevadon* não entrou no mercado dos EUA porque a avaliadora do pedido, Frances Oldham Kelsey encontrou algumas falhas no processo apresentado pela empresa; dois anos depois, os casos ocorridos na Europa e na Austrália deram-lhe razão; cfr. Carpenter, D. (2010), 118-227.

⁶⁴ Carpenter, D. (2010), 119.

⁶⁵ Teixeira, F. (2003), 24-25; Rago, L. & B. Santoso (2008), 65-66; Antunes, A. P. (2014), 54 e ss; Shorthose, S. (2017), 1-4. De salientar, apesar de tudo que o “discurso” da segurança e, nomeadamente, a exigência de receita médica também serviu às companhias farmacêuticas para, por um lado, promoverem os seus produtos em detrimento da *concorrência* (os que tinham provas de segurança – os originais – e os que não as tinham – genéricos e cópias) e para impedirem a substituição de medicamentos pelo farmacêutico. Cfr. Braverman, J. (2010), 105.

essencialmente no facto de os medicamentos não serem produtos de consumo comuns e que o seu fabrico, distribuição e dispensa requerem conhecimentos especiais e experiência⁶⁶. Por estes motivos, é defendido que o uso de medicamentos ineficazes, de fraca qualidade ou inseguros pode redundar em falência terapêutica, agravamento da doença, resistência à terapêutica e, por vezes, morte⁶⁷. Assim, surge a afirmação paternalista de que os Estados têm o dever de proteger os cidadãos em áreas em que estes não são capazes de se defender a si próprios^{68/69/70}.

Desta linha argumentativa resulta a afirmação do dever dos Estados de criar autoridades competentes fortes, aptas a garantir a efectiva regulação do fabrico, comercialização e utilização de medicamentos⁷¹. A OMS entende que o dever de regulação resulta: da assimetria informativa entre quem fabrica e comercializa o medicamento e os doentes⁷²; da possibilidade de doentes em desespero poderem comprar medicamentos ineficazes ou tóxicos; da possibilidade de a utilização inadequada de antibióticos ter consequências graves para a saúde pública e para a do indivíduo; da necessidade de garantir que os intervenientes no circuito do medicamento a jusante da prescrição não afectam

⁶⁶ Rago, L. & B. Santoso (2008), 67.

⁶⁷ Cfr. nota anterior.

⁶⁸ Cfr. nota anterior.

⁶⁹ Sobre o paternalismo, cfr. Mill, J. S. (1859), 14 e ss; Dworkin, G. (1971), 181 e ss; Hayry, H. (1991), 3 e ss; cfr. Araújo, F. (2005), 461-462; Buchanan, D. O. (2008), 15 e ss; Hands, B. (2009), 1 e ss; Gostin, L. O. & K. G. Gostin (2009), 220.

⁷⁰ Carpenter, D. (2010), 38, atribui o interesse público na regulação do medicamento à necessidade de gestão do risco e à capacidade que o Estado possui para realocar o risco.

⁷¹ Cfr. nota anterior.

⁷² Cfr. Earl-Slater, A. (1999), 8; Culyer, A. J. (2005), 8, 19, 164, 175, 207 e 273. Sobre a assimetria informativa e sobre o modo de minimizar os seus efeitos, cfr. Stigler, G. J. (1962), 96 e ss; Akerlof, G. A. (1970), 488 e ss; Shmanske, S. (1996), 191 e ss; Robinson, J. C. (2001), 1052; Cardon, J. H. & I. Hendel (2001), 421 e ss; Araújo, F. (2005), 412 e ss; Araújo, F. (2007), 281 e ss; D’Cruz, M. J. & R. B. Kini (2007), 354 e ss; Freire, M. P. R. V. (2008), 78 e ss; Olivella, P. & M. Vera-Hernández (2013), 39-40; Leonard, D. K., G. Bloom, K. Hanson, J. O’Farrell & N. Spicer (2013), 3 e ss; Tabarrok, A. & T. Cowen (2015), 2 e ss.

negativamente os resultados terapêuticos⁷³.

No entanto, nunca foi feito qualquer estudo comparativo entre o número de mortes evitadas por virtude da vigência da avaliação *ex ante* do medicamento e o número das que poderiam ter-se evitado se essa avaliação não existisse – ou fosse feita *ex post* – e os doentes tivessem acedido ao medicamento oito ou 10 anos antes⁷⁴. Apesar disso, ainda na década de 1970, na sequência da alteração legislativa ocorrida em 1962 nos EUA, foi feita uma estimativa por SAM PELTZMAN assente na demora imposta pelo cumprimento das exigências regulamentares em matéria de segurança, a qual permitia concluir, por exemplo, que, se os medicamentos para a tuberculose tivessem entrado no mercado seis meses mais cedo, ter-se-ia poupado o triplo do número de vidas perdidas na crise da *sulfanilamida*⁷⁵. Também WILLIAM WARDEL estimou na mesma década que nos EUA por ano poderiam ter sido evitadas 10.000 mortes causadas por doenças coronárias, caso um medicamento beta-bloqueador – já aprovado três anos antes na Suécia, com base em regras mais restritivas – tivesse entrado mais cedo no mercado americano⁷⁶.

Por seu turno, existe um estudo de autores portugueses que estima com base em dados da OMS de 2008, a ocorrência no nosso país de 984 mortes anuais de pessoas portadoras do vírus da Hepatite C até à entrada no mercado nacional dos medicamentos contendo *sofosbuvir*⁷⁷. Tal poderá significar que, por exemplo, admitindo 10 anos de demora na aprovação do *sofosbuvir*, poderiam ter-se evitado no nosso país cerca de 9840 mortes de portadores da referida doença, caso o medicamento tivesse entrado no mercado em 2005 em vez de ter entrado em 2015.

⁷³ OMS, *Effective medicines regulation: ensuring safety, efficacy and quality*, Novembro de 2003, 2, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68391/1/WHO_EDM_2003.2.pdf.

⁷⁴ Stigler, G. J. (1971), 3 e ss; Feldstein, P. J. (2006), 1-193, 195 e ss, 233 e ss.

⁷⁵ Peltzman, S. (1975), 51-73; Friedman, M. & R. Friedman (2012), 259.

⁷⁶ Wardell, W. (1979), 33; Higgs, R. (1994), 4.

⁷⁷ Anjo, J., A. Café, A. Carvalho, M. Doroana, J. Fraga, J. Gíria, R. Marinho, S. Santos & J. Velosa (2014), 47.

Mesmo que se evitassem apenas 10% destas mortes, ainda assim estaríamos a falar de um número *nove vezes* superior ao da tragédia da *sulfanilamida*, apenas relativamente a uma área terapêutica, sendo legítimo considerar que em todo o sistema o benefício social seria muito superior.

Estes números dão-nos uma noção de grandeza do que poderá estar em causa e de quão negativa poderá ser a demora da tramitação destes procedimentos⁷⁸.

4. ALTERNATIVAS AO MODELO ACTUAL

É evidente que o regime vigente pode ser melhorado, embora se reconheça que essa melhoria poderá ser muito dificultada pelo facto de o actual estado de coisas convir à indústria farmacêutica, na medida em que constitui barreira à entrada de novos concorrentes e justifica a prática de preços mais elevados.

Com efeito, é possível propor soluções alternativas ao modelo actual. Iremos aqui considerar algumas possíveis alternativas que seriam aptas a reduzir as ineficiências a que aludimos.

As referidas propostas partem de um cenário mais conservador, que mantém a exigência de autorização administrativa prévia à comercialização até um cenário mais radical, em que essa autorização não é exigida, passando por soluções intermédias, designadamente uma em que a avaliação prévia poderá ser realizada por uma entidade não pública, mas acreditada.

O que vamos dizer a propósito das AIM é igualmente válido para as alterações dos respectivos termos, embora, em certa medida, a tramitação destas já conheça alguma simplificação, segundo a respectiva tipologia⁷⁹.

⁷⁸ Veja-se, ainda, sobre o tema, Lachmann, P. J. (2012), 1183; Raposo, V. L. (2018), 43-45

⁷⁹ Cfr. artigo 3.º do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão de 24 de Novembro de 2008, na redacção resultante do Regulamento (UE) n.º 712/2012 da Comissão de 3 de Agosto de 2012.

4.1. AVALIAÇÃO *EX ANTE* E ALARGAMENTO DO ÂMBITO DO RECONHECIMENTO

Assim, comecemos por considerar o cenário mais conservador. Já aludimos ao princípio do reconhecimento mútuo que vigora no regime jurídico do medicamento no âmbito da UE e do EEE.

De um modo geral, faz sentido que o referido princípio seja apenas aplicável, em termos territoriais, às autorizações administrativas concedidas pelas autoridades dos Estados membros da UE e do EEE. Todavia, parece-nos que esse âmbito é demasiado redutor no caso concreto dos medicamentos.

Com efeito, é nosso entendimento que o aludido princípio deveria – no interesse da protecção da saúde e no interesse dos doentes – ver o seu âmbito ampliado, de modo a abranger as autorizações administrativas concedidas pelos países terceiros cujos regimes jurídicos de AIM consagrem um nível de exigência equivalente ao que resulta do direito da UE⁸⁰.

Ao contrário do que possa parecer à primeira vista, uma tal possibilidade nem sequer é estranha ao regime jurídico dos medicamentos. Na realidade, o direito da UE e, obviamente, o EstMed já prevêem, em certos casos e sob certas condições, uma espécie de reconhecimento de actos praticados em países terceiros.

Dois exemplos desse *reconhecimento* são as referências a normas, métodos e outras exigências “no mínimo, equivalentes” às estabelecidas no direito da UE, que constam da alínea a) e das subalíneas i) e ii) da alínea b) do n.º 5 do artigo 59.º e alínea b) do n.º 2 do artigo 61.º do EstMed⁸¹.

Mas não só. É sabido que a UE faz parte do ICH, na qual

⁸⁰ Cfr., também neste sentido, Rago, L. & B. Santos (2008), 75.

⁸¹ O artigo 4.5 do Acordo CETA prevê um acordo de reconhecimento mútuo do programa de observância e execução das boas práticas de fabrico de medicamentos.

participam, desde a sua fundação, outros dois importantes blocos, que são os EUA e o Japão; participam igualmente as associações regionais representativas da indústria farmacêutica⁸². O ICH congrega ainda outras entidades de outros países e tem por missão a harmonização de alguns requisitos para obtenção de AIM em cada país participante⁸³.

Por isso, é de supor que, em grande medida, pelo menos os três indicados blocos já partilham vários dos requisitos que a indústria farmacêutica tem de cumprir para a obtenção daquelas autorizações.

Se é certo que, apesar disso, os regimes vigentes nos EUA e no Japão, e em alguns outros países terceiros, podem diferir do regime vigente na UE, também é provável que, no âmbito geral, as autorizações neles concedidas não tenham um nível de exigência inferior ao que vigora na UE.

A ser verdade o que acabamos de referir, poderá não existir grande justificação, à luz de princípios relevantes – como sejam os da eficiência, da protecção da saúde, do acesso a medicamentos a custos comportáveis, da protecção da integridade física das pessoas e animais sujeitos a ensaios – para fazer depender a obtenção de AIM em solo europeu do cumprimento de toda a tramitação de AIM para um medicamento que, por exemplo, já passou por tramitação equivalente e obteve AIM nos EUA concedida pela FDA.

Com efeito, nos casos em que o medicamento já foi autorizado pela FDA ou até por um país terceiro, o INFAMED, I.P., geralmente não tem tido grandes dúvidas em permitir a sua utilização em Portugal, numa instituição de saúde, ao abrigo de uma AUE.

Nesses casos, não têm sido conhecidos incidentes em Portugal com medicamentos utilizados ao abrigo de AUE,

⁸² Cfr. <http://www.ich.org/about/membership.html>; Gamboa, A., F. Canedo & S. Gomes (2003), 52 e ss.

⁸³ Cfr. Fernandes, R. S. M. (2012), 72 e ss, referindo-se, no entanto, à nomenclatura anterior desta organização.

designadamente com os previamente autorizados pela FDA e ainda não autorizados em qualquer Estado membro da UE. Este facto demonstra, de algum modo, que a autorização concedida pela FDA apresenta fiabilidade.

Por este motivo, afigura-se-nos que poderá resultar excessiva a exigência de obtenção de AIM para Portugal ou para a UE, ao abrigo de um dos procedimentos em vigor, como condição da comercialização de um medicamento previamente autorizado num país terceiro ao abrigo de um ordenamento jurídico tão ou mais exigente que o nosso. Com efeito, essa exigência poderá implicar uma demora acrescida e não absolutamente necessária para o acesso ao medicamento por parte de *todos* os doentes que dele carecem – como é sabido, a AUE é normalmente concedida apenas *intuitu hospitalis* ou *intuitu personae* e não para uma utilização em todo o mercado nacional.

Além disso, a sujeição de um medicamento, previamente autorizado num país terceiro ao abrigo de um ordenamento jurídico tão ou mais exigente que o nosso, a toda a tramitação de um novo procedimento autorizativo, com condição *sine qua non* para comercialização em solo da UE, é ineficiente. Com efeito, tal exigência implica que sejam apresentados neste procedimento os mesmos ou novos resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos, o que pode significar a sujeição de mais pessoas e mais animais a ensaios, ao arrepio do que preconiza o aludido princípio da protecção da integridade física de pessoas e animais. A referida exigência significa, ainda, que haverá uma demora – correspondente à duração da tramitação do procedimento – para a colocação do medicamento no mercado, com prejuízo para os doentes que dele necessitam, a qual por vezes poderá implicar perda de vidas.

Essa sujeição a novo procedimento representa custos de cumprimento mais elevados para os requerentes. Tais custos acabam por reflectir-se negativamente no preço a que é vendido o medicamento.

É importante salientar ainda que, mau grado os esforços de limitação de custos e de *workhsaring* que vêm sendo desenvolvidos, a exigência de AIM concedida por, pelo menos, uma autoridade da UE para comercialização no respectivo território de *todos* os medicamentos, implica a criação e manutenção de toda uma estrutura técnico-científica e de apoio à preparação e decisão de concessão das AIM, bem como de todas as autorizações com elas conexas, com uma dimensão superior à que seria necessária no caso de um âmbito mais amplo dos mecanismos de reconhecimento, como aquele que acabámos de sugerir. Ou seja, esta estrutura, suportada em grande medida (ou até exclusivamente) através do pagamento das taxas pelos requerentes, igualmente tem reflexos negativos nos preços a praticar.

No fundo, acabam por ser o Estado, os doentes e os contribuintes a suportar os custos dessas exigências.

Naturalmente que quem poderia opinar, com maior conhecimento de causa, no sentido que propomos – designadamente os peritos e técnicos nacionais que participam nos procedimentos – é também quem, de algum modo, beneficia pessoalmente do sistema tal como o mesmo vigora, através dos honorários que recebe e das deslocações e respectivas ajudas de custo que afigura. Existe, por isso, um conflito de interesse que, de algum modo, impede uma análise mais distanciada desta problemática e a apresentação de soluções mais eficientes e mais vantajosas para o Estado, para os doentes e para os contribuintes, que simultaneamente não coloquem em causa a protecção da saúde.

Há ainda outro factor, relacionado com esta questão, que não é despiciendo. A demora na comercialização *canónica* de um medicamento ao abrigo de uma AIM concedida em solo da UE implica que os direitos de propriedade industrial sobre esse medicamento, resultantes de patente e CCP, acabam por vigorar até mais tarde, no tempo.

Basta recordar que a patente e o CCP visa garantir a

exploração comercial exclusiva do medicamento durante, *grosso modo*, 15 ou 15,5 anos após a concessão da primeira AIM em solo do EEE; o mesmo se diga quanto aos prazos de protecção de dados. Ora, se a AIM concedida pelo país terceiro for reconhecida na UE, o medicamento é logo comercializado e a duração de patente e do CCP conta-se desse reconhecimento. Se, pelo contrário, ainda for necessária toda a tramitação do procedimento de AIM (mínimo 10 dias de validação e 210 dias de tramitação, a que acrescem os períodos de tempo concedidos para apresentação de elementos, informações e documentos pelos requerentes) (cfr. artigo 16.º do Est.Med), isso significa que, na melhor das hipóteses, a demora poderá ser superior a um ano e, por este motivo, a duração da patente e do CCP terminará mais tarde, porque o seu prazo de duração – os referidos 15 ou 15,5 anos – também se iniciará mais tarde.

Esta situação é vantajosa para os titulares de direitos de propriedade industrial, porquanto, por via do mecanismo das AUE, logram iniciar a comercialização do medicamento mesmo antes de obterem a AIM – sem qualquer concorrência – e, além disso, beneficiam da protecção conferida, quer pelos prazos das patentes e CCP quer pelos prazos de protecção de dados, os quais apenas se contam a partir da concessão da AIM.

Porém, esta situação é desvantajosa para a concorrência⁸⁴, porque os produtores de genéricos têm de respeitar aqueles prazos – para os quais não releva a comercialização anterior à primeira AIM – e para o Estado e para os utentes, porque o retardamento da entrada dos genéricos tem efeitos em matéria de preços e participações, bem como de eventual perda de vidas.

Ou seja, à semelhança do que sucede com o princípio do reconhecimento mútuo no EEE das autorizações administrativas concedidas, poderia evoluir-se para um reconhecimento mútuo de âmbito mais amplo, de modo a, por exemplo, abranger o

⁸⁴ Cfr. AA. VV. (2008b), 84-86.

espaço do ICH⁸⁵.

Na realidade, o ICH já implica harmonização na área do medicamento, nomeadamente em alguns aspectos procedimentais. Importa ainda notar que a harmonização e o consenso em matérias tão importantes como a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos permite agilizar a introdução no mercado de novos medicamentos, bem como aumentar a disponibilidade de medicamentos genéricos, com o que aumenta a concorrência e baixam os preços⁸⁶.

Além disso, no que respeita aos medicamentos órfãos, a UE e os EUA já deram um pequeno passo no sentido do que poderia ser este reconhecimento mútuo⁸⁷. No fundo e embora tal reconhecimento não exista ainda, o certo é que a EMA e a FDA adoptaram um formato comum de requerimento de designação como medicamento órfão, que tem uma parte que é comum a ambas as entidades e duas partes com os aspectos específicos de cada um dos regimes (da UE e dos EUA)⁸⁸. O referido modelo comum é pautado pela necessidade de redução dos custos de I&D por parte da indústria farmacêutica, para mais facilmente aderirem ao desenvolvimento desses fármacos.

No entanto, se um sistema de reconhecimento mútuo das autorizações concedidas nos três blocos do ICH fosse instituído, parece-nos que poderia aumentar-se a eficiência e o bem-estar social, porque várias vantagens daí decorreriam. Primeiro, ao nível ético, porque reduziria a necessidade de repetição de ensaios e de sujeição de pessoas e animais a ensaios desnecessários. Segundo, ao nível dos custos em I&D e cumprimento, na medida em que as empresas apenas teriam de apresentar os seus pedidos junto de uma entidade competente de um dos blocos. Terceiro, esta solução teria a virtualidade de se reflectir positivamente nos preços. Quarto, isso representaria economias de custos por parte

⁸⁵ Cfr., também neste sentido, Rago, L. & B. Santoso (2008), 75.

⁸⁶ Rago, L. & B. Santoso (2008), 66.

⁸⁷ Hall, A. & M. R. Carlson (2014), 1-7.

⁸⁸ Faircliffé, S. (2017), 469-470.

das entidades competentes, na medida em que não teriam de possuir corpos avaliativos de grande dimensão, dada a redução do fluxo de trabalho. Por último, os doentes acederiam mais cedo aos medicamentos de que necessitam.

Naturalmente que uma tal mudança implica modificações ao nível do direito internacional e do direito da UE que só serão possíveis com grande empenho das partes envolvidas e – como tem acontecido noutras casos – com o envolvimento activo da indústria farmacêutica. Tendo em conta que esta possível solução contribui para reduzir os preços, é natural que se verifique alguma resistência por parte de quem deles beneficia.

O mesmo se diga de um reconhecimento mútuo de âmbito alargado aos países terceiros cujos regimes jurídicos consagram normas equivalentes às previstas no direito da UE, cujo âmbito se julga ser mais alargado do que os dos membros do ICH.

4.2. ABOLIÇÃO DA AUTORIZAÇÃO PRÉVIA E CONTROLO *EX POST*

No extremo oposto, podemos equacionar o cenário radical de eliminar a exigência de prévia concessão de AIM, para acesso do medicamento ao mercado⁸⁹. Julgamos que, em muitos casos, este cenário poderá representar menor risco, quando comparado com o risco para os doentes resultante da demora necessária à tramitação do procedimento para obtenção dessa autorização, a que aludimos anteriormente⁹⁰.

A forma mais ousada de aumentar o acesso a medicamentos e de reduzir drasticamente os seus preços seria a cessação da exigência de autorização administrativa prévia à introdução do medicamento no mercado.

⁸⁹ É também conhecida a alteração regulamentar promovida na Índia no sentido de dispensar os ensaios clínicos da fase III a medicamentos aprovados em mercados “bem regulados”, como os dos EUA, UE, Canadá ou Austrália..

⁹⁰ Cfr. também Lachmann, P. J. (2012), 1183; Raposo, V. L. (2018), 43-45.

No fundo, o que daqui resultaria era a transferência para o produtor do medicamento de todo o risco relativo à sua qualidade, segurança e eficácia no momento da entrada do mercado. Este risco encontra-se actualmente repartido entre o mesmo produtor e a(s) autoridade(s) competente(s) para a avaliação e concessão da AIM. Num tal cenário, a segurança do medicamento, bem como a sua qualidade e eficácia, seria fiscalizada após a sua colocação no mercado.

Julgamos que essa mudança não significaria que o medicamento deixaria de ser ensaiado e de ser produzido com a maioria das preocupações que actualmente norteiam a sua produção, nomeadamente porque nenhuma companhia farmacêutica quereria a má publicidade resultante de uma ou mais fatalidades causadas por um medicamento.

Mas isto significa que a empresa produtora do medicamento não teria de repetir ensaios ou realizar ensaios adicionais, consoante o país onde apresentasse o pedido, mas apenas os necessários segundo o seu próprio padrão de exigência.

Esta alteração permitiria ainda que as autoridades competentes deslocassem recursos da avaliação para a farmacovigilância.

Tal mudança implicaria que não só os doentes poderiam aceder mais depressa ao medicamento, como também que este poderia entrar no mercado logo que o seu produtor assim entendesse, sem necessidade de sujeição à demora da tramitação dos procedimentos administrativos, ainda que ficasse obrigado a *notificar* o início da comercialização à autoridade competente.

Recorde-se que já existem em utilização centenas de medicamentos sem AIM no nosso país e, em certos casos, em todo o mundo⁹¹, sem que se conheçam problemas maiores de segurança, como sucede com os medicamentos adquiridos através de

⁹¹ Caso das AUE concedidas para medicamentos com provas preliminares de benefício clínico [cfr. alínea b) do artigo 3.º do Regulamento aprovado pela Deliberação n.º 1546/2015, de 18 de Junho, publicada no *Diário da República*, 2.ª Série, n.º 152, de 6 de Agosto de 2015].

AUE e com os medicamentos incluídos em programas de acesso precoce. Noutros casos, embora exista AIM, trata-se de medicamentos com AIM sujeita a condições, pelo que a sua qualidade, segurança e eficácia também ainda não se encontram suficientemente demonstradas, podendo existir casos em que os medicamentos apenas têm resultados de ensaios farmacêuticos e pré-clínicos incompletos [último parágrafo do n.º 1 do artigo 4.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006].

Por isso, aquilo que estamos a propor não é absolutamente desconhecido do sistema e não tem causado problemas de monta.

Naturalmente que, ao menor sinal de risco para a saúde com o medicamento, o mesmo poderia ser, provisória ou definitivamente, retirado do mercado, por iniciativa do produtor ou por iniciativa da autoridade competente, em termos similares aos que são desencadeados com a suspensão ou revogação da actual AIM.

4.3. ALTERNATIVAS INTERMÉDIAS

Podemos também equacionar algumas hipóteses intermédias. Limitamo-nos a dar aqui dois exemplos de soluções que poderiam contribuir para a redução do número de ensaios necessários à entrada do medicamento no mercado.

a) A primeira dessas soluções passaria pela possibilidade de o produtor optar por um mais baixo *standard* de segurança, devendo essa opção ser revelada pelos preços, introduzindo, ao mesmo tempo, capacidade de escolha tanto pelo produtor como pelo consumidor.

Esta seria uma solução apta a permitir a indução de uma significativa redução do conjunto de ensaios exigido, bem como dos preços dos medicamentos, por via da redução dos respectivos custos. Tal solução foi inicialmente sugerida há mais de 30

anos por MILTON e ROSE FRIEDMAN⁹².

Vejam, então, em que é que poderia consistir essa alteração.

Como é sabido, as teses liberais defendidas pelo casal FRIEDMAN assentam essencialmente no princípio do aumento da liberdade de escolha por parte das pessoas⁹³. Sucede que, ao nível do medicamento, a liberdade de escolha por parte do doente encontra-se fortemente coarctada, desde logo, pela demora na obtenção de AIM e, depois, nos casos em que o titular da AIM beneficia de um exclusivo de exploração comercial, pelo facto de o medicamento não ter concorrência⁹⁴. Além disso, estamos perante produtos em que a procura é inelástica e em que existe grande assimetria informativa do doente quando comparado com quem prescreve ou dispensa o medicamento.

Mesmo na maioria dos casos em que existem medicamentos genéricos, ainda assim a liberdade de escolha do utente está fortemente condicionada pela obrigatoriedade legal de receita médica, em grande número dos casos, bem como pela faculdade que é concedida ao prescriptor de, em certos casos e mediante justificação, se opor à opção pela dispensa de um medicamento genérico (n.º 3 do artigo 120.º do EstMed). Além disso, o farmacêutico ainda tem o dever de dispensar um medicamento com preço igual ou inferior aos cinco preços mais baixos do grupo homogéneo (n.º 3 do artigo 120.º-A do EstMed).

Mas, mais importante do que isto, no caso dos medicamentos, o doente não pode escolher o nível de segurança do medicamento que vai tomar, porque a legislação em vigor define que os medicamentos devem, todos sem excepção, obedecer a um elevado padrão de protecção da saúde.

Com efeito, enquanto, por exemplo, no caso dos automóveis, a pessoa que compra um veículo pode escolher de entre

⁹² Friedman, M. & R. Friedman (2012), 253 e ss.

⁹³ Sobre a escolha na saúde, cfr. também Rice, T. (2001), 9 e ss.

⁹⁴ Sobre a distinção entre direitos de exclusivo e monopólio, cfr. Bostyn, S. & N. Petit (2013), 18-19.

todos os automóveis disponíveis no mercado, sabendo-se que, em regra, os mais caros são mais seguros do que os de preços mais baixos, tal não sucede no caso dos medicamentos. Ou seja, enquanto no mercado automóvel o sistema de preços cumpre, em princípio, a sua função de informação, tal não sucede no caso dos medicamentos – ou, pelo menos, essa informação é distorcida.

Também nos produtos alimentares, é razoável admitir que, em princípio, os produtos mais caros são tendencialmente mais seguros do que os de mais baixo preço. O mesmo se diga, até, das viagens aéreas, cujo nível de segurança varia, como se sabe, consoante se trate de uma companhia de bandeira ou de uma *low cost*, porque é razoável pensar que esta terá menores disponibilidades financeiras para assegurar uma mais exigente e frequente manutenção das aeronaves.

Ora, nos exemplos que acabamos de enunciar, o nível de segurança é definido pelo mínimo indispensável e não por um elevado nível de segurança, como acontece no caso dos medicamentos.

Por isso, nos indicados exemplos, o sujeito que pretende adquirir um automóvel, ou o que pretende adquirir determinado alimento ou fazer uma viagem aérea, tem maior amplitude de escolha, nomeadamente quanto ao nível de segurança que está disposto a pagar, do que o consumidor de medicamentos. Aquele nível de segurança é, como referimos, revelado pelo preço, o que não sucede no caso dos medicamentos.

Pela mesma razão, enquanto nos três exemplos apontados é possível uma opção do consumidor por um preço mais reduzido com um nível de segurança menor, já no caso dos medicamentos tal não acontece. Ou seja, o doente é obrigado a comprar o medicamento com o nível de segurança *tabelarmente* definido e com o preço correspondente a esse nível de segurança, em grande medida influenciado pelos custos suportados com o seu desenvolvimento e autorização.

Parece-nos, por isso, que um modo possível de redução do número de ensaios exigidos, bem como dos custos com medicamentos e, conseqüentemente, da redução do respectivo preço de venda ao público, poderá passar pela alteração do *standard* de segurança definido para estes produtos.

Com efeito, se em vez de *um elevado nível* de protecção da saúde – ou seja, segurança tendencialmente máxima possível – for definido *um nível mínimo indispensável* de segurança, abre-se todo um vasto campo de possibilidades, assente essencialmente no aumento da faculdade de escolha por parte do doente e no aumento da concorrência através do binómio segurança/preço. De resto, o referido nível mínimo, ao implicar um menor número de ensaios, poderá significar menor morosidade no desenvolvimento e autorização do medicamento, permitindo que o doente a ele possa aceder mais celeremente.

Não parece que daí possam advir conseqüências mais gravosas para os doentes do que aquelas que resultam para os consumidores em geral da aquisição e utilização do automóvel por si escolhido ou da aquisição e consumo de certo alimento ou da aquisição e realização de determinada viagem aérea.

Com efeito, não consta que os medicamentos sejam menos seguros ou impliquem maiores riscos do que a circulação automóvel ou do que os alimentos ou do que uma viagem de avião. Todas estas são actividades que comportam riscos, mas nem por isso o direito derivado da UE ou os Estados têm, quanto a elas, adoptado *standards* de segurança mais exigentes.

Porquê, então, fazê-lo nos medicamentos? Não encontramos outra justificação racional e objectiva para tal que não seja a da criação de condições monopolísticas fundamentadas nos “elevados custos” incorridos com I&D, bem como no cumprimento de obrigações legais, e que justificam a prática pela indústria farmacêutica de preços mais elevados. Outra possível justificação para o regime actual é a “aversão às más notícias relativas a um produto cuja qualidade, segurança e eficácia foi

alvo de chancela pública por parte da autoridade competente”⁹⁵.

Ou seja, quanto muito, tal exigência poderá constituir uma forma de empolamento dos preços de monopólio e, simultaneamente, de desresponsabilização das empresas e das autoridades, que assim – quando ocorra um acidente – poderão procurar exonerar-se, alegando ter cumprido todos os requisitos de segurança do medicamento, mesmo que a aplicação destes requisitos seja supérflua na esmagadora maioria dos casos e insuficiente, noutros casos, para evitar tais ocorrências.

De resto, a própria UE já começa a perceber a irracionalidade, até do ponto de vista da protecção da saúde, e o desperdício de recursos que este *standard* implica. Por este motivo, já condescende, em certos casos, com a concessão das já referidas autorizações sujeitas a condições, conforme resulta do citado Regulamento (CE) n.º 507/2006⁹⁶ ou da AIM sujeita a condições por outras razões de segurança, nos termos do artigo 24.º do Est-Med.

Além disso, a UE já vai defendendo, em certas áreas, algumas abordagens baseadas no risco. Isto é, procura concentrar recursos avaliativos nos aspectos susceptíveis de representar risco mais elevado. Só que esta abordagem continua a manter o mesmo nível de exigência junto dos requerentes e titulares de AIM, pelo que a mesma não influi no sentido da redução dos custos de cumprimento por parte das empresas nem da redução dos preços.

Recorde-se, ainda, que, no nosso país, algumas AUE são concedidas apenas mediante a apresentação de meras provas preliminares de benefício clínico, sem que o medicamento tenha AIM em qualquer país.

Por isso, a redução do *standard* é uma medida que, por um lado, incrementa a racionalidade; por outro lado, introduz um aumento da capacidade de escolha por parte do doente –

⁹⁵ Carpenter, D. (2010), 585 e ss.

⁹⁶ Shorthose, S. (2017b), 189-203.

este, acima do nível mínimo de segurança, poderá sempre optar por um medicamento que apresente maior nível de segurança, suportando o respectivo diferencial de preço; e, por último, permite um acesso mais célere ao medicamento e potencia a concorrência, seja pelo acesso mais precoce ao mercado por parte dos concorrentes, com reflexos no sentido da redução dos preços, seja pela possibilidade de concorrência pelo nível de segurança oferecido por cada medicamento similar.

Sob o ponto de vista da eficiência, esta é uma solução que parece cumprir, pelo menos, o critério de *Kaldor-Hicks*, na medida em que a redução do *standard* de segurança tem associada uma redução dos custos sociais, tanto indirectos – incentivos à I&D – como directos – custos de aquisição e financiamento dos medicamentos pelos doentes e pelo Estado. Além disso, a mesma solução permite gerar ganhos que podem ser aplicados pelo Estado na aquisição de novas terapias, potenciando assim novos aumentos de bem-estar.

Cabe, de outro ângulo, referir que não se afigura que a redução do *standard* possa conduzir a perdas de bem-estar, porque a redução dos custos sociais a que aludimos é apta a compensar o eventual acréscimo pontual de custos para um ou outro doente que não prescindia do nível máximo de segurança do medicamento. Além disso, igualmente nos parece que a redução do *standard* não colide com o princípio da precaução, na medida em que, no direito da UE e de acordo com a Comunicação da Comissão Europeia, COM (2000) 1 final, de 2 de Fevereiro de 2000, o mesmo está confinado aos casos de incerteza científica, enquanto no caso do medicamento a AIM só é concedida quando comprovadamente os benefícios superam os riscos. Tal não invalida que – como referimos – o princípio da precaução possa operar na fase pós-comercialização, através da suspensão ou da revogação da AIM, se se verificar incerteza quando ao facto de o medicamento provocar, ou não, determinado efeito adverso⁹⁷.

⁹⁷ Sobre o princípio da precaução, cfr. Gomes, C. A. (2017), 323 e ss e 332 e ss, bem

Uma proposta que apresenta algumas similitudes com esta é a de P. J. LACHMANN, segundo a qual poderiam ser dispensados os ensaios clínicos de fase III para medicamentos com relação risco-benefício favorável, desde que o doente renunciasse ao direito a indemnização no caso de danos causados pelo medicamento⁹⁸.

b) Uma segunda possível solução intermédia seria adoptar-se o figurino das directivas “Nova Abordagem”. Neste modelo, continuaria a existir avaliação do medicamento previamente à colocação no mercado, mas a mesma seria efectuada por uma entidade não pública. A avaliação seria feita por um *organismo notificado*. Este organismo seria acreditado junto do maior número possível de autoridades do medicamento.

O mesmo organismo avaliaria o medicamento e – à semelhança do que sucede com a atribuição da marcação CE – dá-lo-ia como apto para ser comercializado. Naturalmente que se espera que, sendo a avaliação privada, a mesma seja mais célere do que a realizada por organismo público. Além disso, o resultado da avaliação feita pelo *organismo notificado* seria válido para todos os Estados que tivessem reconhecido/acreditado o mesmo organismo e não estaria dependente de condicionalismos de natureza política, a que por vezes se encontram sujeitos os organismos públicos.

Este modelo reduziria o actual vasto número de autorizações Estado a Estado e o número de ensaios exigidos, podendo, na melhor das hipóteses, ser reduzido a uma só avaliação para a entrada do medicamento em todos os mercados do Globo.

Após a comercialização, as autoridades públicas de cada Estado sempre poderão fiscalizar a conformidade do medicamento colocado no mercado e o *dossier* do medicamento avaliado, nomeadamente no que respeita à conformidade da

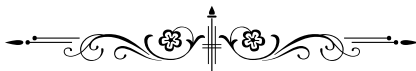
como a jurisprudência do TJUE citada em 338 e ss; Wedy, G. J. T. (2017), 26 e ss e 60 e ss. Raposo, V. L. (2018), 34-35; Cfr., ainda, a Comunicação da Comissão Europeia, COM (2000) 1 final, de 2 de Fevereiro de 2000.

⁹⁸ Cfr. Lachmann, P. J. (2012), 1183; Raposo, V. L. (2018), 43-45.

informação sobre o medicamento – rotulagem, folheto informativo e resumo das características do medicamento – e poderão suspender ou da revogar a AIM, se se verificar incerteza quando ao facto de o medicamento provocar, ou não, determinado efeito adverso⁹⁹.

5. CONCLUSÕES

Parece-nos legítimo concluir que o actual regime de avaliação de medicamentos poderia ser substancialmente melhorado, em termos que permitiriam o aumento da eficiência, da redução do número de ensaios exigidos e da redução dos preços, com benefício para as pessoas e animais participantes em ensaios, para os doentes e para o Estado. Assim existisse vontade política ...



BIBLIOGRAFIA

- AA. VV. (2001), *The Social Economics of Health Care*, John B. Davis (ed.), London, New York, Routledge.
- AA. VV. (2003), *Farmacovigilância em Portugal*, Vasco A. Maria (coord.), Lisboa, INFARMED.
- AA. VV. (2008), *Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology*, revised 2nd edition, C. J. Van Boxtel, Budiono Santoso & I. R. Edwards (eds.), Uppsala, IOS Press and Uppsala Monitoring Centre.
- AA. VV. (2008b), *The Encyclopedia of Libertarianism*, Ronald Hamowi (ed.-in-chief), Thousand Oaks, California, SAGE.
- AA. VV. (2014), *Direito(s) dos Riscos Tecnológicos* (2014),

⁹⁹ Cfr. nota anterior.

- Carla Amado Gomes (coord.), Lisboa, AAFDL.
- AA. VV. (2016), *Direito (do) Animal*, Duarte, Maria Luísa & Carla Amado Gomes (coords.), Coimbra, Almedina.
- AA. VV. (2017), *Justiça entre Gerações: Perspectivas Interdisciplinares*, Jorge Pereira da Silva & Gonçalo de Alemida Ribeiro (coords.), Lisboa, Universidade Católica Editora.
- AA. VV. (2017b), *Guide to EU Pharmaceutical Regulatory Law*, Sally Shorthose (ed.), Bird & Bird LLP, Amsterdam, Wolters Kluwer.
- Akerlof, George A. (1970), “The Market for ‘Lemons’: Quality Uncertainty and The Market Mechanism”, in *The Quarterly Journal of Economics*, Vol. 84, No. 3, 488-500.
- Alves, Jeovanna Viana (2003), *Ensaio Clínicos*, Centro de Direito Biomédico, 8, Coimbra, Coimbra Editora.
- Anjo, J., A. Café, A. Carvalho, M. Doroana, J. Fraga, J. Gíria, R. Marinho, S. Santos & J. Velosa (2014), “O impacto da hepatite C em Portugal”, in *Jornal Português de Gastroenterologia*, 2014; 21(2):44-54.
- Antunes, Aquilino Paulo (2013), “Alguns aspectos da autorização e do acesso ao mercado de medicamentos em Portugal”, in *Revista do Instituto de Direito Brasileiro*, Ano 2, n.º 14 de 2013, 16077-16163.
- Antunes, Aquilino Paulo (2014), “Riscos associados a medicamentos: a garantia da segurança”, in AA. VV. (2014), 39-101.
- Antunes, Aquilino Paulo (2015), “Arbitragem necessária sobre medicamentos vs. direitos de propriedade industrial e acesso à informação – Anotação ao Acórdão do Tribunal Central Administrativo do Sul de 30 de Abril de 2015, processo n.º 12046/15”, in *Cadernos de Justiça Administrativa*, n.º 114, Novembro/Dezembro 2015, e in *Revista de Direito Civil*, n.º 1 (2016), Coimbra, Almedina, 251-259.

- Araújo, Fernando (2003), *A Hora dos Direitos dos Animais*, Coimbra, Almedina.
- Araújo, Fernando (2005), *Introdução à Economia*, 3.ª Edição, Coimbra, Almedina.
- Araújo, Fernando (2007), *Teoria Económica do Contrato*, Coimbra, Almedina.
- Atik, Jeffery & Hans Henrik Lidgard (2006), “Embracing Price Discrimination: TRIPS and the Suppression of Parallel Trade in Pharmaceuticals”, in *Journal of International Law*, Volume 27, Issue 4 Published as University of Pennsylvania Journal of International Economic Law, Article 3, 1043-1076.
- Bale Jr, Harvey E. (1998), “The Conflicts Between Parallel Trade and Product Access and Innovation: The Case of Pharmaceuticals”, in *Journal of Economic International Law*, 637-653.
- Barros, Pedro Pita & Luís Catela Nunes (2011), *10 Anos de Política do Medicamento em Portugal*.
- Bart, Thomas N. (2008), “Parallel Trade of Pharmaceuticals: A Review of Legal, Economic, and Political Aspects”, in *Value in Health*, Vol. 11, n.º 5, 996-1005.
- Bonadio, Enrico (2011), “Parallel Imports in a Global Market: Should a Generalized International Exhaustion be the Next Step?”, in *European Intellectual Property Review*, 33 (3), 153-161.
- Bostyn, Sven & Nicolas Petit (2013), *Patent=Monopoly: A Legal Fiction*, paper, 1-19, [ssrn-id2373471](https://ssrn.com/abstract=2373471).
- Botelho, Catarina Santos (2017), *A dignidade da pessoa humana e o direito à saúde – Políticas públicas e activismo judicial*, [ssrn-id2913567](https://ssrn.com/abstract=2913567).
- Botelho, Catarina Santos (2017b), “A dignidade da pessoa humana – Direito subjetivo ou princípio axial?”, in *Revista Jurídica Portucalense*, n.º 21, 256-282.
- Braverman, Jordan (2010), *Health Economics*, London,

- Chicago, Pharmaceutical Press.
- Buchanan, David R. (2008), “Autonomy, Paternalism, and Justice: Ethical Priorities in Public Health”, in *American Journal of Public Health*, January 2008, Vol 98, No. 1, 15-21.
- Buckley, Marianne (2011), “Looking Inward: Regional Parallel Trade as a Means of Bringing Affordable Drugs to Africa”, in *Seton Hall Law Review*, Vol. 41, 625-669.
- Candeias, Maria Margarida Acates (2015), “O Acordo Trips e o Direito à Saúde”, in *Revista Jurídica Luso-Brasileira*, Ano 1, n.º 1, 1431-1634.
- Candeias, Maria Margarida Acates (2015b), “O Direito à Saúde no Direito Internacional dos Direitos Humanos e a Escassez de Recursos do Estado Social de Direito no Séc. XXI: - Uma Ponderação Necessária?”, in *Revista Jurídica Luso-Brasileira*, Ano 1, n.º 3, 1119-1244.
- Cardon, James H. & Igal Hendel (2001), “Asymmetric information in health insurance: evidence from the National Medical Expenditure Survey”, in *RAND Journal of Economics*, Vol. 32, No. 3, Autumn 2001, 408-427.
- Carpenter, Daniel (2010), *Reputation and power: organizational image and pharmaceutical regulation at the FDA*, Princeton, Oxford, Princeton University Press.
- Culyer, Anthony J. (2005), *The Dictionary of Health Economics*, Cheltenham, UK, Northampton, MA, USA, Edward Elgar.
- D’Cruz, Martin J. & Ranjan B. Kini, (2007), “The Effect of Information Asymmetry on Consumer Driven Health Plans”, in *IFIP International Federation for Information Processing*, Volume 251, Integration and Innovation Orient to E-Society Volume 1, W. Wang (eds), Boston, Springer, 353-362.
- Dworkin, Gerald (1971), “Paternalism”, in *Morality and the Law*, Richard A. Wasserstrom, (ed.), Wadsworth

- Publishing Company.
- Earl-Slater, Alan (1999), *Dictionary of Health Economics*, Abingdon, Oxon, Radcliffe Medical Press.
- Estorninho, Maria João & Tiago Macieirinha (2014), *Direito da Saúde: Lições*, Lisboa, Universidade Católica Editora.
- Faircliffe, Sarah (2017), “Orphan Drugs”, in AA. VV. (2017b), Chapter 13, 467-503.
- Feldstein, Paul J. (2006), *The Politics of Health Legislation: An Economic Perspective*, Third Edition, Chicago, Health Administration Press.
- Fernandes, Miguel Lemos (2016), “Animais Experimentais? Só o rato do computador!”, in AA. VV. (2016), 285-314.
- Fernandes, Roberta Silva Melo (2012), *A Patente Farmacêutica e o Medicamento Genérico: O problema da tensão jurídica entre o direito exclusivo e a livre utilização*, Tese de Doutoramento em Ciências Jurídicas, Universidade do Minho.
- Freire, Maria Paula dos Reis Vaz Freire (2008), *Eficiência Económica e Restrições Verticais: Os Argumentos e Eficiência e as Normas de Defesa da Concorrência*, Lisboa, Associação Académica da Faculdade de Direito de Lisboa.
- Friedman, Milton & Rose Friedman (2012), *Liberdade para escolher*, Alfragide, Lua de Papel (grupo Leya).
- Hands, Barbara (2009), “Paternalism and the Law”, in *Philosophy Now*, Issue 71.
- Hayry, Heta (1991), *The Limits of Medical Paternalism*, London and New York, Routledge.
- Higgs, Robert (1994), *Should The Government Kill People To Protect Their Health?*, Foundation For Economic Education, Saturday, January 01.
- Kerry, Vanessa Bradford & Kelley Lee (2007), “TRIPS, the Doha declaration and paragraph 6 decision: what are the remaining steps for protecting access to medicines?”, in *Globalization and Health 2007*, 3:3.

- Klein, Daniel & Alexander Tabarrok (2016), “History of Federal Regulation: 1902-Present”, in *FDAReview.org*, Independent Institute.
- Kyle, Margaret K. (2009), “Parallel Trade in Pharmaceuticals: Firm Responses and Competition Policy”, in *International Antitrust Law & Policy*, Fordham Competition Law Institute, Barry Hawk (ed.), New York, Jurispublishing.
- Leonard, David K., Gerald Bloom, Kara Hanson, Juan O’Farrell & Neil Spicer (2013), “Institutional Solutions to the Asymmetric Information Problem in Health and Development Services for the Poor”, versão expandida do artigo publicado in *World Development*, Vol. 48 (2013), 71-87.
- Maria, Vasco. A. & Regina Carmona (2003), “Organização do Sistema Nacional de Farmacovigilância”, in AA. VV. (2003), 64.
- McPake, Barbara & Charles Normand (2008), *Health Economics: An International Perspective*, Second Edition, London, New York, Routledge.
- Mesquita, Abel (2011), *Direito Farmacêutico Anotado*, 4.^a Edição, 2 Volumes, Cadaval, Publicações Farmácia Portuguesa.
- Moore, Julia A. (2006), “Parallel Trade, Unparallel Laws of the United States, the European Union and the World Trade Organization”, in *Richmond Journal of Global Law & Business*, Volume 6, Issue 1, article 4, 77-93.
- Moreira, Alexandra Reis (2016), “Direito da União Europeia e protecção do bem-estar animal”, in AA. VV. (2016), 41-70.
- Pinheiro, Paulo & Miguel Gorjão-Henriques (2009), *Direito do Medicamento*, Centro de Direito Biomédico, Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra, Coimbra, Coimbra Editora.

- Raposo, Vera Lúcia (2018), *Danos Causados por Medicamentos: Enquadramento Jurídico à Luz do Ordenamento Europeu*, Coimbra, Almedina.
- Rice, Thomas (2001), “Should consumer choice be encouraged in health care?”, in AA. VV. (2001), 9-39.
- Rodrigues, João Vaz (2001), *O Consentimento Informado para o Acto Médico no Ordenamento Jurídico Português (Elementos para Estudo da Manifestação de Vontade do Paciente)*, Centro de Direito Biomédico, 3, Coimbra, Coimbra Editora.
- Sáenz, Francisco Miguel Bombillar (2010), *The ‘Compassionate Exemption’ in Spain: Not Asking for Compassion*, paper, 1-25, [ssrn-id1647593](https://ssrn.com/abstract=1647593).
- Shorthose, Sally (2017), “Clinical Trials”, in AA. VV. (2017), Chapter 3, 65-152.
- Shorthose, Sally (2017b), “Conditional Marketing Authorisations”, in AA. VV. (2017), Chapter 5, 189-203.
- Shorthose, Sally & Sarah Faircliffe (2017), “Obtaining a Marketing Authorisation”, in AA. VV. (2017b), Chapter 4, 153-188.
- Silveira, Diana Montenegro (2010), *Responsabilidade Civil por Danos Causados por Medicamentos Defeituosos*, Centro de Direito Biomédico, 18, Coimbra, Coimbra Editora.
- Stigler, George J. (1971), “The theory of economic regulation”, in *The Bell journal of economics and management science*, 3-21.
- Wedy, Gabriel de Jesus Tedesco (2017), *O Princípio Constitucional da Precaução Como Instrumento de Tutela do Meio Ambiente e da Saúde Pública*, 2.^a Edição, Belo Horizonte, Fórum Conhecimento Jurídico.