



VolREthics

Protecting and empowering
healthy volunteers



www.inserm.fr/en/ethics/volrethics/

Carta Global de Ética para a Proteção dos Voluntários Saudáveis em Ensaios Clínicos

Os 15 DIREITOS DOS VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS EM ENSAIOS CLÍNICOS

Para serem protegidos dos riscos de danos e exploração, os voluntários saudáveis têm direito a:

1. Leis e regulamentos que especificamente os protegem enquanto participantes de investigação,
2. Garantia de que a sua participação na investigação é ética e necessária do ponto de vista científico,
3. Representação adequada durante todo o processo de investigação,
4. Transparência sobre os ensaios clínicos em que estão envolvidos,
5. Adequada supervisão ética da investigação,
6. Local de ensaio clínico adequado e supervisão do investigador,
7. Proteção contra danos físicos,
8. Atenção adequada ao seu bem-estar,
9. Proteção adequada contra potenciais danos a longo prazo,
10. Proteção contra os riscos do voluntariado excessivo,
11. Recrutamento através de práticas justas e respeitosas,
12. Informações relevantes sobre o estudo para permitir um consentimento informado genuíno,
13. Compensação financeira justa pela sua participação,
14. Compensação pós-ensaio clínico por lesões relacionadas com a investigação,
15. Processos adequados para o relato confidencial de dúvidas ou preocupações.

Abordar os riscos de danos e exploração de voluntários saudáveis.

PREÂMBULO

Os voluntários saudáveis contribuem para o avanço da ciência e da medicina através da sua participação em investigação e o seu papel está bem estabelecido nas fases iniciais do desenvolvimento de medicamentos e dos estudos farmacocinéticos.

Para além deste papel vulgarmente reconhecido dos voluntários saudáveis, é importante destacar o envolvimento de pessoas saudáveis em muitos campos diferentes da investigação, em todas as fases do desenvolvimento de medicamentos, ensaios de eficácia de vacinas e desenvolvimento de dispositivos médicos, mas também como sujeitos de controlo em muitos tipos de estudos; em intervenções dietéticas; estudos epidemiológicos; estudos de ciências sociais, comportamentais e económicas; biobancos; estudos de exposição ambiental; etc. As motivações para participar, os riscos e benefícios a que os participantes saudáveis estão expostos e as questões éticas relacionadas com tantos tipos de investigação são demasiado diversos para serem abordados numa única Carta.

ÂMBITO

Embora reconheçamos a variedade de situações em que pessoas saudáveis participam na investigação, **esta Carta dedica-se a voluntários saudáveis envolvidos em ensaios clínicos de intervenções com medicamentos onde não existe qualquer benefício potencial direto para a saúde dos indivíduos envolvidos**. Adotamos este foco porque estes estudos de investigação expõem frequentemente voluntários saudáveis a **maiores riscos de danos, exploração e comprometimento do bem-estar**.

Estão excluídos os estudos de intervenção em que os participantes possam razoavelmente esperar benefícios para a saúde, tais como ensaios clínicos de vacinas preventivas. Os estudos sem intervenções também estão excluídos do âmbito desta Carta porque os riscos relacionados com a participação de voluntários saudáveis são menos pronunciados.

RAZÃO JUSTIFICATIVA DESTA CARTA

Os 15 direitos que os voluntários saudáveis têm, devem ser aplicados globalmente para os proteger. Como orientação para alcançar este resultado, a Carta desenvolve os direitos sob a forma de artigos e descreve os princípios fundamentais subjacentes a cada direito. Embora estes princípios devam ser respeitados como um todo, a forma como são implementados na prática pode variar de país para país ou entre configurações de investigação. Assim, cada um dos 15 artigos propõe formas de ultrapassar lacunas éticas e riscos para voluntários saudáveis como base para um maior desenvolvimento na conceção e tomada de decisões políticas.

Esta Carta foi desenvolvida com base na observação de que muito poucos países têm disposições legais especiais para proteger voluntários saudáveis, como um tipo específico de participante na investigação. Por exemplo, apenas em França, no Reino Unido e na Malásia se implementaram registos nacionais de participantes para evitar o excesso de voluntariado. Além disso, textos de referência internacionalmente aceites,

como a Declaração de Helsínquia, as Boas Práticas Clínicas do ICH e as orientações do CIOMS, foram desenvolvidos para proteger igualmente todos os participantes humanos em investigação, desde doentes a voluntários saudáveis, mas muitos destes documentos são praticamente omissos sobre as preocupações éticas mais pertinentes para ensaios com voluntários saudáveis. Apesar da importância destes textos fundamentais na definição de princípios éticos para proteger os participantes humanos em investigação, eles deixam lacunas na protecção de voluntários saudáveis. Ao contrário dos doentes, os voluntários saudáveis especificamente:

- Não podem esperar benefícios diretos para a saúde, da participação em ensaios clínicos de intervenção e, por serem saudáveis, qualquer risco de dano resulta numa relação benefício-risco muito diferente da dos doentes;
- Participar em estudos normalmente realizados em instalações residenciais de investigação com regras e protocolos rigorosos que limitam radicalmente as suas rotinas normais e podem afetar o seu bem-estar; e
- São motivados a participar neste tipo de investigação principalmente pela perspectiva de compensação financeira, o que pode expô-los ao risco de serem explorados quando se encontram em situações de vulnerabilidade económica.

CONTRIBUIÇÃO DA CARTA PARA AS NORMAS ÉTICAS EXISTENTES

A presente Carta toma, como ponto de partida, as disposições globais existentes sobre a protecção dos participantes humanos na investigação, pelo que as recomendações aqui descritas **se destinam a complementar e não a substituir, estas directrizes éticas**. O apoio a ensaios clínicos seguros e éticos é essencial para a validade e integridade da investigação e para garantir o valor social da investigação, ao passo que as ações que comprometem esta abordagem podem levar a práticas anti-éticas e a resultados não fiáveis. Com base nestas considerações, esta Carta está organizada em três secções:

1. **Estabelecer as bases para proteger os voluntários saudáveis** através de leis e regulamentos específicos, adoção de um novo quadro ético para o seu envolvimento na investigação, representação dos seus interesses ao longo do processo de investigação e transparência sobre os ensaios clínicos que os envolvem;
2. **Proteger os voluntários saudáveis de danos físicos e não físicos** durante todo o processo de ensaio clínico, apoiando mecanismos adicionais de supervisão da investigação e cuidando da sua segurança e bem-estar;
3. **Proteger os voluntários saudáveis da exploração** quando estes se encontrem em situações de vulnerabilidade, melhorando os processos de recrutamento e consentimento, oferecendo uma compensação justa pela participação, proporcionando uma compensação pós-ensaio por lesões relacionadas com a investigação e abordando as preocupações dos voluntários saudáveis, sempre que aplicável.

Não incluímos aqui disposições que se aplicam a todos os participantes em estudos clínicos e que foram abordadas pelas diretrizes e regulamentos existentes, tais como requisitos para garantir a confidencialidade dos dados, comunicar os resultados da investigação aos participantes ou a gestão de achados incidentais, porque esta Carta centra-se em identificar proteções adicionais necessárias para voluntários saudáveis. Não é incomum que diferentes diretrizes ou cartas abranjam princípios éticos semelhantes, especialmente quando se relacionam com princípios fundamentais. Algumas repetições de princípios nesta Carta não invalidam outras

diretrizes, mas antes sublinham a importância destes princípios na salvaguarda da segurança, do bem-estar e dos direitos dos voluntários saudáveis. Tal repetição pode servir para enfatizar a importância destes princípios e proporcionar clareza e reforço adicionais no contexto de ensaios clínicos com voluntários saudáveis.

OBJETIVOS

Dado que são muito poucos os países que possuem disposições legais especiais que abordam os riscos que os voluntários saudáveis podem enfrentar quando participam em ensaios clínicos com intervenção, esta Carta visa principalmente aumentar a consciencialização global sobre estes riscos e as implicações que podem ter para os processos de investigação médica. Visa também informar e apoiar voluntários saudáveis para que melhor defendam os seus direitos, a sua própria protecção e o seu bem-estar. Finalmente, visa encorajar os países a adoptarem disposições específicas para proteger os voluntários saudáveis.

PÚBLICO-ALVO

As recomendações fornecidas nesta Carta destinam-se principalmente aos fazedores de políticas e decisores encarregados de proteger a saúde das pessoas na regulamentação dos ensaios clínicos com produtos medicinais. No entanto, dado o papel crucial desempenhado por outras partes interessadas, tais como patrocinadores comerciais e académicos, organizações de investigação contratadas, comités de revisão ética, organizações de investigação, agências reguladoras, profissionais de saúde e defensores de voluntários saudáveis, na definição e implementação de normas éticas e rigorosas, a presente Carta é dirigida a todas as partes interessadas potencialmente envolvidas na investigação médica. Esta Carta pode também ser aplicada a outros campos de investigação que envolvam voluntários saudáveis, nos quais potenciais situações de vulnerabilidade possam expor estes voluntários saudáveis a riscos de danos e exploração.

PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO DA CARTA

Esta Carta foi desenvolvida pela iniciativa VolREthics (Voluntários em Investigação e Ética), lançada no início de 2022 pela Inserm, a agência nacional francesa de investigação biomédica, com a contribuição e o apoio de numerosos parceiros internacionais. É o resultado de três reuniões plenárias internacionais e de cinco reuniões regionais (África, Ásia, Europa, América Latina e América do Norte). Uma versão preliminar da Carta foi disponibilizada em Fevereiro-Março de 2024 para consulta pública. Os comentários recebidos foram então tornados públicos no site da VolREthics e foram utilizados para publicar uma versão revista e pré-final da Carta a 12 de Abril de 2024. Este documento foi discutido durante a terceira reunião plenária em Paris (França) com participantes de todo o mundo, de 18 a 19 de Abril de 2024. A presente versão responde aos comentários recebidos durante a reunião de Paris e foi finalizada após consulta de um painel internacional de voluntários saudáveis.

A Carta foi elaborada focando as experiências e perspectivas de voluntários saudáveis. Abordar as questões éticas e as fontes de danos identificadas pelos voluntários saudáveis foi crucial para garantir a representatividade e relevância do documento final. Através de um diálogo colaborativo e inclusivo, os 15 direitos e o conteúdo dos 15 artigos reflectem as necessidades e expectativas dos voluntários saudáveis.

ARTIGOS

I. Estabelecer as bases para proteger voluntários saudáveis

Artigo 1: Leis e regulamentos que protegem especificamente voluntários saudáveis como participantes de investigação. Em conformidade com os padrões éticos internacionais e com os princípios delineados nesta Carta, os países devem garantir que as suas leis, regulamentos e directrizes que protegem os participantes na investigação incluem disposições específicas para voluntários saudáveis. Estas disposições devem mitigar eficazmente os riscos de danos e exploração, promovendo ao mesmo tempo a autonomia dos voluntários saudáveis para participarem na investigação clínica. Além disso, as leis devem incluir medidas para prevenir e sancionar a má conduta na investigação.

Artigo 2: Garantia de que a participação de voluntários saudáveis na investigação é ética e necessária do ponto de vista científico. Os países devem implementar medidas para garantir que o envolvimento de voluntários saudáveis na investigação clínica é sempre ética e necessário do ponto de vista científico. Para este efeito, as partes interessadas devem unir esforços para desenvolver e utilizar métodos inovadores para reduzir o número de voluntários saudáveis envolvidos, aperfeiçoar as metodologias para evitar encargos desnecessários e substituir os estudos com voluntários saudáveis por métodos alternativos, sempre que possível.

Artigo 3: Representação adequada de voluntários saudáveis durante todo o processo de investigação. Os países devem encorajar a formação de grupos que representem os interesses dos voluntários saudáveis no desenvolvimento de leis, regulamentos e orientações destinadas a salvaguardar os interesses dos voluntários saudáveis ao longo do processo de ensaio clínico. Idealmente, estes grupos deveriam incluir voluntários saudáveis do passado e do presente, mas outras opções poderiam ser consideradas para garantir que a sua representação seja sustentável ao longo do tempo. As interações entre associações que representam voluntários saudáveis devem ser facilitadas para combater as disparidades nos padrões dentro e entre países, especialmente aquelas que poderiam levar ao uso indevido das populações em ambientes de baixos rendimentos e recursos. Os centros de ensaios clínicos e outras partes interessadas (por exemplo, patrocinadores, comités de revisão ética) devem colaborar com estes representantes para melhorar a conceção e a condução de ensaios com voluntários saudáveis.

Artigo 4: Transparência sobre ensaios clínicos em que estejam envolvidos voluntários saudáveis. Tal como é exigido para os ensaios de fase tardia, todos os dados, incluindo os dos primeiros ensaios de Fase I que envolvem voluntários saudáveis, devem ser disponibilizados ao público através de bases de dados existentes, tais como clinicaltrials.gov, a Plataforma Internacional de Registo de Ensaios Clínicos da OMS, EudraCT. (Base de Dados de Ensaios Clínicos das Autoridades Reguladoras de Medicamentos da União Europeia) e CTRI (Registo de Ensaios Clínicos – Índia). É também necessário um maior acesso público aos dados sobre o número e os tipos de

ensaios envolvendo voluntários saudáveis a nível mundial, para permitir mais investigação neste campo.

II. Proteger os voluntários saudáveis contra danos

Artigo 5: Supervisão adequada da ética na investigação. Além de seguirem as orientações e normas éticas existentes, os comités de revisão científica e ética envolvidos na avaliação de ensaios com voluntários saudáveis devem possuir a experiência, a formação e os recursos necessários para avaliar minuciosamente a qualidade e a integridade de tais ensaios. Os membros do comité devem compreender os riscos específicos dos ensaios com voluntários saudáveis e como minimizá-los. Os membros devem incluir pelo menos um representante dos interesses dos voluntários saudáveis que tenha o conhecimento e a experiência necessários para os proteger de danos, de preferência a partir da experiência em primeira mão como voluntário saudável.

Artigo 6: Local de ensaio adequado e supervisão do investigador. Os países devem estabelecer mecanismos de supervisão para garantir que os locais em que se realizam ensaios clínicos estão adequadamente equipados e dotados de pessoal devidamente formado e qualificado, que irá manter a qualidade e integridade da investigação e salvaguardar o bem-estar dos voluntários saudáveis. A supervisão deve incluir inspeções obrigatórias às instalações de investigação e a revisão das credenciais do pessoal.

Artigo 7: Proteção contra danos físicos. Os riscos para os voluntários saudáveis devem ser minimizados através da conceção dos ensaios clínicos, que devem aderir às mais recentes orientações sobre a administração segura de medicamentos experimentais e incluir apenas procedimentos médicos que sejam cientificamente necessários para responder às questões de investigação. A segurança dos voluntários deve ser garantida pela monitorização contínua do surgimento de eventos adversos, com acesso a cuidados médicos agudos prestados durante todo o ensaio.

Artigo 8: Atenção adequada ao bem-estar dos voluntários saudáveis. É imperativo priorizar o bem-estar dos voluntários saudáveis durante os ensaios clínicos. As instalações de ensaios clínicos devem ter espaço suficiente e ser concebidas de forma a dar prioridade à segurança e ao bem-estar dos participantes. Sempre que condições de ensaio mais rigorosas sejam necessárias para o estudo, a justificação deverá ser dada, revista e aprovada por um comité de revisão ética. Para mitigar a sensação de isolamento dos participantes, os locais de ensaio devem proporcionar o acesso a tecnologias de comunicação, bem como a outras comodidades ou atividades para melhorar o bem-estar durante o confinamento. Além disso, os locais devem formar os seus funcionários para tratarem os voluntários saudáveis com respeito e para minimizarem os riscos de danos psicológicos e outros danos não físicos e para abordarem tais danos prontamente sempre que ocorrerem.

Artigo 9: Proteção adequada contra potenciais danos a longo prazo. Caso ocorra algum evento adverso, os voluntários saudáveis devem ser monitorizados até que regressem ao seu nível inicial de saúde ou que as alterações permanentes ou a longo prazo na sua saúde sejam reconhecidas com um plano de cuidados apropriado em vigor. Os reguladores e os patrocinadores devem implementar um sistema de monitorização pós-ensaio e a longo prazo de eventos adversos e cuidados de saúde para voluntários

saudáveis. Este sistema deve garantir que todos os eventos adversos que ocorreram durante o ensaio foram registados e resolvidos dentro do período estipulado e que foram prestados cuidados médicos adequados.

Artigo 10: Proteção contra os riscos do voluntariado excessivo. Prevenir o voluntariado excessivo, ou seja, respeitar os períodos de exclusão (ou “washout”) entre ensaios, é crucial para proteger os participantes e a integridade dos ensaios clínicos. Os países devem desenvolver e manter sistemas obrigatórios em todos os contextos de investigação clínica para evitar o excesso de voluntariado. Em conformidade com os requisitos nacionais e internacionais de privacidade de dados, estes sistemas devem permitir a identificação individual dos participantes para garantir que os voluntários saudáveis cumprem os períodos de exclusão entre ensaios. Sempre que possível, estes sistemas deverão funcionar para além das fronteiras nacionais.

III. Proteger Voluntários Saudáveis da Exploração

Artigo 11º: Recrutamento através de práticas justas e respeitosas. Os países devem desenvolver estruturas para garantir que as práticas de recrutamento para ensaios com voluntários saudáveis cumpram os mais elevados padrões éticos que evitem a ênfase excessiva na compensação financeira, linguagem enganosa e outras formas de influência indevida. É também essencial evitar atingir ou excluir injustamente populações desfavorecidas, incluindo – mas não limitado a – indivíduos financeiramente vulneráveis, comunidades marginalizadas, pessoas sem-abrigo e migrantes.

Artigo 12: Informação relevante do estudo para fornecer um consentimento informado genuíno. Além de seguir todas as diretrizes e normas éticas atuais, os materiais e processos de consentimento informado devem ser adaptados para atender às especificidades dos ensaios com voluntários saudáveis. As informações sobre a compensação financeira devem incluir detalhes sobre quando e como o pagamento será feito, como a compensação será determinada se o estudo for interrompido antecipadamente ou se o participante exercer o seu direito de se retirar da investigação, e quaisquer riscos económicos potenciais para os participantes (por exemplo: rendimentos, consequências fiscais ou elegibilidade para os serviços sociais). Além disso, devem ser fornecidas informações detalhadas sobre os riscos de incumprimento das restrições do protocolo, tais como os requisitos alimentares e as regras sobre a frequência de inscrição no estudo.

Artigo 13: Compensação financeira justa pela participação. Toda a compensação de voluntários saudáveis pela participação em ensaios tem o potencial de comprometer os resultados dos ensaios, incentivando a ocultação de condições de saúde e eventos adversos, bem como o voluntariado excessivo para obter mais rendimentos. Os países devem desenvolver orientações sobre a compensação para proporcionar uma compensação justa e equitativa em todos os locais de ensaios clínicos. A compensação financeira deve refletir os requisitos associados a cada ensaio e ser aprovada pelos comités de revisão ética. Uma compensação insuficiente para voluntários saudáveis tem o potencial de tirar vantagens injustas de voluntários com rendimentos mais baixos. Os desembolsos devem ser feitos de forma justa durante o ensaio e, quando oferecidos, os bónus de conclusão para encorajar as visitas finais do estudo em ambulatório devem ser modestos para evitar comprometer o direito dos voluntários de se retirarem do ensaio a qualquer momento, sem prejuízo.

Artigo 14: Compensação pós-ensaio por lesões relacionadas com a investigação: Os voluntários saudáveis devem ser protegidos do risco de maiores danos financeiros caso sofram uma lesão relacionada com o ensaio. Dado que os voluntários saudáveis são saudáveis, é imperativo fornecer, no mínimo, uma compensação sob a forma de cuidados médicos por quaisquer lesões que possam ocorrer relacionadas com a investigação. Tal como acontece com todos os ensaios clínicos, os patrocinadores e as clínicas de investigação devem ter seguros adequados para cobrir todos os danos causados pela participação no ensaio clínico, desde o rastreio até ao período pós-ensaio, para lesões relacionadas com o ensaio clínico. Deve existir um processo transparente e facilmente acessível para que voluntários saudáveis, que sejam prejudicados num ensaio clínico, possam reivindicar cuidados pós-ensaio e/ou compensação financeira. As entidades responsáveis por decidir se uma lesão está relacionada com o ensaio devem ser independentes e sem quaisquer conflitos de interesses.

Artigo 15: Processos adequados para a comunicação confidencial de preocupações. Devem ser estabelecidos procedimentos para permitir que os voluntários saudáveis comuniquem quaisquer preocupações ao pessoal do centro clínico, aos comités de revisão ética ou às agências reguladoras durante e após o ensaio clínico, sem receio de represálias ou da perda da compensação financeira a que têm direito. Os detalhes sobre como e onde os voluntários podem comunicar preocupações devem ser claramente descritos nos documentos de consentimento informado. A identidade dos voluntários deve ser confidencial, a menos que a sua identidade seja essencial para a resolução da reclamação e só deve ser partilhada com a sua permissão. Os participantes devem ser informados sobre o resultado de quaisquer reclamações. Devem ser mantidos registos escritos para documentar os problemas relatados e as ações correspondentes tomadas.

CONCLUSÃO

Esta Carta visa apoiar o reconhecimento global de voluntários saudáveis como um grupo de participantes humanos em investigação que merecem protecção ética e regulamentação específica. Embora se concentre em voluntários saudáveis envolvidos em ensaios clínicos com intervenção com medicamentos onde não há nenhum benefício potencial direto para a saúde dos indivíduos envolvidos, esperamos que os princípios-chave aqui descritos também possam ser relevantes para outros tipos de investigação que envolvam participantes humanos saudáveis.

O Comité de Ética do Inserm agradece o apoio de muitas pessoas e instituições que contribuíram para a criação desta Carta. Para mais informações:

<https://www.inserm.fr/en/ethics/volrethics/>