

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

MERCADO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS: DE 2006 A 2015

POPULAÇÃO, PIB, %PIB GASTO EM SAÚDE E DIABETES
COMO FATORES DIFERENCIADORES

João Pedro Machado Couceiro

Orientador: Mestre Gilda Cunha – Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Co-Orientador: Mestre Ricardo Ramos – INFARMED, I.P.

Júri

Presidente: Doutora Margarida Eiras – Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Arguente: Doutor José Rodrigues – AstraZeneca

Mestrado em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde

(Esta versão inclui as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Lisboa, 2017

Resumo:

Objetivo: Os Ensaio Clínicos podem ser considerados uma tecnologia de saúde que permite desenvolver o conhecimento científico e o acesso a novas tecnologias.(2,3) Sendo que a publicação nesta área é limitada; esta investigação pretende verificar a distribuição dos Ensaio Clínicos pelos países da União Europeia, e também a possível influência de variáveis ecológicas nessa distribuição.(6) Pretende-se ainda focalizar a análise nos Ensaio Clínicos realizados na área da Diabetes, considerando a sua prevalência estimada de 13,1% em Portugal, o que, de acordo com alguns autores, poderá ser relevante na escolha do país para a realização de Ensaio Clínicos.(10)

Metodologia: Esta investigação é classificada como um estudo ecológico, utilizando bases de dados de acesso aberto, que permitam replicar a metodologia em futuros estudos. A análise das variáveis foi auxiliada com recurso a interpretação crítica de gráficos e tabelas, auxiliada pela aplicação de coeficientes de correlação.

Resultados: Ao longo dos últimos 10 anos foram realizados 36.968 Ensaio Clínicos na União Europeia. Verifica-se que os países de maior dimensão, com maior PIB e com maior número de doentes diabéticos estimados apresentam maior valor médio de Ensaio Clínicos. Foi possível observar diferenças de *performance* nos países de média dimensão. Este facto levou à realização de sub-análises, nomeadamente para os países nórdicos e para países de Leste.

Conclusão: Apesar de não ser possível identificar as verdadeiras razões que limitam a participação de alguns países da União Europeia em Ensaio Clínicos, com a presente investigação pode-se afirmar que ainda existe um longo percurso a percorrer no desenvolvimento de estratégias que tornem a participação de todos os países equilibrada e alinhada com o seu real potencial.

Palavras-Chave: Tecnologias de Saúde; Ensaio Clínicos; União Europeia.

Abstract:

Objective: Clinical Trials can be considered a health technology, which allows the development of scientific knowledge and the access to new technologies.(2,3) Research in this area is limited; this paper aims to verify the distribution of Clinical Trials within the European Union, and also the potential influence of ecologic variables in this distribution.(6) It is also an objective to focus on the Diabetes' Clinical Trials, considering its estimated prevalence of 13,1% in Portugal, which according to some authors, could be relevant in the choice of countries participating in Clinical Trials.(10)

Methodology: This research is categorized as an ecological study, using open-access databases, which allow methodology-replication in future studies. The analysis of the variables was conducted through the interpretation of charts and tables, supported by the use of correlation coefficients.

Results: Through the last 10 years, 36.968 Clinical Trials were performed in the European Union. It was verified that the countries of larger dimension, with higher GDP, and with higher estimated diabetic patients present a higher average of Clinical Trials. It was possible to note differences in the performance of countries with average dimension. This finding led to the sub-analysis focused on Nordic and Eastern countries.

Conclusion: Although it was not possible to identify the real reasons that restrict the participation of some European Union countries in Clinical Trials, with the present research it is possible to state that there is still a long journey ahead in the development of strategies which will allow a balanced participation of each country, in line with their true-potential.

Keywords: Health Technology; Clinical Trials; European Union.

Lista de Abreviaturas:

Big 5 - Alemanha, Reino Unido, França, Espanha e Itália

CRO - *Clinical Research Organizations*

PIB - Produto Interno Bruto

PWC - *Price Waterhouse Coopers*

UE - União Europeia

Índice

Resumo	iii
Abstract	iv
Lista de Abreviaturas	v
1.0 Introdução	1
1.1 Fundamentação Teórica	1
1.2 Justificação do Tema	3
2.0 Hipóteses e Objetivos de Investigação	5
2.1 Hipóteses de Investigação	5
2.2 Objetivos Gerais e Secundários	5
3.0 Metodologia	7
4.0 Apresentação de Resultados e Discussão	11
4.1 Ensaio Clínicos na União Europeia e Peso de Ensaio Clínicos em Diabetes	11
4.2 Análise da Correlação da População no Número de Ensaio Clínicos	12
4.3 Análise da Correlação do PIB no Número de Ensaio Clínicos	24
5.0 Conclusão	30
6.0 Referências Bibliográficas	32

Índice de Tabelas

Tabela 3.1 - Variáveis utilizadas na Investigação.....	9
Tabela 4.1.1 - Número de Ensaio Clínicos Total e Número de Ensaio Clínicos em Diabetes na UE.....	12
Tabela 4.2.1 – População Média e número de Ensaio Clínicos Médio por Estado Membro, ordenado pelo número Médio de Ensaio Clínicos realizados nos últimos 10 anos.....	13
Tabela 4.2.2 – População Diabética Média e número Médio de Ensaio Clínicos em Diabetes por Estado Membro, ordenado pelo número Médio de Ensaio Clínicos em Diabetes realizados nos últimos 10 anos.....	15
Tabela 4.3.1 – PIB Médio , % do PIB gasto em Saúde, Ensaio Clínicos por PIB e PIB per capita, para os 28 Estados Membros ordenados por nº Ensaio realizados (2006-2015).....	24

Índice de Figuras

Figura 4.1.1 – Número de Ensaio Clínicos Total e Número de Ensaio Clínicos em Diabetes.....	11
Figura 4.2.1 – Média de Ensaio Clínicos (2006-2015) ordenado por Média da População (2006-2015).....	16
Figura 4.2.2 – Média de Ensaio Clínicos em Diabetes (2006-2015) ordenado por Média da População Diabética (2006-2015).....	17
Figura 4.2.3 – Média de Ensaio Clínicos por Milhão de habitantes (2006-2015) ordenados por Média da População (2006-2015).....	17
Figura 4.2.4 – Média de Ensaio Clínicos em Diabetes por Milhão de habitantes diabéticos (2006-2015) ordenados por Média da População Diabética (2006-2015).....	18
Figura 4.2.5 – Média de Ensaio Clínicos (2006-2015) e População Média (2006-2015) ordenados por Média de Ensaio Clínicos (2006-2015).....	19
Figura 4.2.6 – Média de Ensaio Clínicos em Diabetes (2006-2015) e População Diabética Média (2006-2015) ordenados por Média de Ensaio Clínicos em Diabetes.....	20
Figura 4.2.7 – Média de Ensaio Clínicos por Milhão de habitantes e Média de Ensaio Clínicos por Milhão de diabéticos (2006-2015) ordenados por Média de Ensaio Clínicos por Milhão de habitantes.....	21
Figura 4.2.8 – Média de Ensaio Clínicos (2006-2015) e População Média (2006-2015) incluindo os países Nórdicos como um só país, ordenado por Média de Ensaio Clínicos.....	22
Figura 4.2.9 – Média de Ensaio Clínicos em Diabetes (2006-2015) e População Diabética Média (2006-2015) incluindo os países Nórdicos como um só país, ordenado por Média de Ensaio Clínicos em Diabetes.....	22
Figura 4.3.1 – Média de Ensaio Clínicos (2006-2015) e PIB Médio (2006-2015) para os 28 Estados Membros, ordenado por Média de Ensaio Clínicos.....	25

Figura 4.3.2 – Média de Ensaio Clínicos (2006-2015) e PIB per capita Médio (2006-2015) para os 28 Estados Membros, ordenado por Média de Ensaio Clínicos.....26

Figura 4.3.3 – Média de Ensaio Clínicos (2006-2015) e percentagem média do PIB gasto em saúde (2006-2015) para os 28 Estados Membros, ordenado por Média de Ensaio Clínicos.....27

Figura 4.3.4 – Média de Ensaio Clínicos por milhar de dólares (2006-2015) ordenados por PIB médio (2006-2015).....28

Figura 4.3.5 – Média de Ensaio Clínicos por milhar de dólares (2006-2015) ordenados por PIB médio (2006-2015) para os países da Europa de Leste.....28

1.0 Introdução

1.1 Fundamentação Teórica

Os Ensaio Clínicos (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(1) são fundamentais para o desenvolvimento de conhecimento e para melhorar os cuidados de saúde.(2) Para além de permitirem o acesso a novas tecnologias de saúde, com especial relevância em populações de doentes que não têm alternativas de tratamento, os Ensaio Clínicos tornam-se ainda uma mais-valia quando implementados em múltiplos países, permitindo o acesso a resultados de investigação essenciais para o desenvolvimento científico, e reduzindo gastos desnecessários na investigação clínica.(3)

A distribuição internacional dos Ensaio Clínicos assentava, tradicionalmente, na América do Norte, Europa Ocidental e Oceânia. No entanto, no início dos anos 90(4), ocorreu uma mudança de paradigma, e neste momento países da Europa Oriental, América Latina e Ásia estão presentes na grande maioria dos Ensaio Clínicos multicêntricos.(5)

Numa análise efetuada em 2008, foi apresentado o mapeamento dos países com maior representatividade no mercado de Ensaio Clínicos mundial. Este *ranking* era então liderado pelos Estados Unidos da América, Alemanha e França. Esta listagem compreendia ainda inúmeros países da UE (num total de 12 países que fazem parte da UE). Contudo, Portugal não foi mencionado nesta lista de 20 países. (5) Este facto permite questionar o motivo inerente a esta exclusão, uma vez que países como a República Checa e Bélgica (presentes na referida lista) não aparentam estar muito longe da nossa realidade em termos populacionais e requisitos legais para a implementação de Ensaio Clínicos.

Quando falamos de população, é importante referir a elevada relevância dada ao potencial de recrutamento dos países aquando da sua seleção para a participação

em Ensaio Clínicos multicêntricos. Um estudo de 2013 identificou quatro áreas fundamentais para a seleção dos países, divididas em fatores ambientais, ligadas aos investigadores de cada centro, ligadas às instituições que acolhem os Ensaio Clínicos e ligadas a custos de implementação dos Ensaio Clínicos. Esse estudo teve em consideração a opinião de diversos intervenientes na seleção de países, onde grande parte dos inquiridos foram representantes da Indústria Farmacêutica ou de *Clinical Research Organizations* (CRO).(6)

Os inquiridos nesse estudo, consideraram que os fatores ambientais correspondem a cerca de 23,5% do racional para a seleção de um país. Sendo que dentro dos fatores ambientais, intimamente ligados a cada país e não específicos de uma instituição ou investigador, o tamanho do mercado e disponibilidade de doentes (potencial de recrutamento) aparecem em primeiro lugar como principal fator de seleção a considerar.(6)

Outro fator importante, e que tem sido alvo de investigação, é o tempo que cada país leva a avaliar, aprovar e implementar um Ensaio Clínico. Diversos esforços têm sido efetuados no sentido de harmonizar a forma como os Ensaio são avaliados nos países europeus. Já em 2001, a UE, na tentativa de facilitar e melhorar a condução e implementação de Ensaio Clínicos no espaço europeu, lançou a Diretiva Europeia (2001/20/EC), que pretendia aproximar os prazos europeus daqueles conseguidos no espaço americano.(6,7)

Ao longo do tempo, este tópico tem sido debatido por cada um dos países. Em Portugal, por exemplo, os Ensaio Clínicos são altamente legislados e os prazos estão definidos na Lei nº21/2014, de 16 abril.(1)

A Indústria Farmacêutica está representada na grande maioria das publicações da comunidade científica. Em 2006, um estudo permitiu perceber que 36% das publicações analisadas tinham sido financiadas pela Indústria Farmacêutica.(8)

Os estudos de intervenção, vulgo Ensaio Clínicos, têm um elevado investimento associado, sendo suportados integralmente pelos promotores (a pessoa, singular ou coletiva, o Instituto ou o Organismo responsável pela conceção, realização, gestão ou financiamento de um estudo clínico). Em Portugal, e de acordo com a legislação que deriva da Diretiva Europeia, todos os custos diretos ou indiretos emergentes da participação da Instituição no Ensaio Clínico são suportados na íntegra pelo promotor. O mesmo se aplica aos participantes que, de acordo com a legislação em vigor, devem ser ressarcidos de qualquer valor em que tenham sido lesados, valor este associado à participação no Ensaio Clínico.(1)

Em 2015, foi feita uma análise que pretendia perceber a diferente distribuição dos Ensaio Clínicos suportados pela Indústria Farmacêutica e por instituições governamentais. Esse estudo permitiu verificar que diversos países sustentam a sua investigação em fundos oriundos da Indústria Farmacêutica, no que a Ensaio Clínicos diz respeito. Essa investigação tentou compreender as diferenças a nível mundial na distribuição dos Ensaio Clínicos financiados pela Indústria Farmacêutica e, apesar das diversas limitações, conclui que os Ensaio Clínicos não estão equitativamente distribuídos a nível mundial.(3)

1.2 Justificação do Tema

Em 2013, num estudo da *Price Waterhouse Coopers (PWC)*, foi realizada uma análise do panorama dos Ensaio Clínicos em Portugal. Considerando o número de Ensaio Clínicos submetidos para revisão das Autoridades competentes e o número de Ensaio Clínicos aprovados, verificou-se que a atividade decresceu 33% entre 2006 e 2012. Foi ainda possível identificar que a grande fatia dos estudos presentes em Portugal corresponde a Ensaio de fase 3 - estudos intervencionais que são suportados a 100% pelas entidades promotoras. O estudo conseguiu ainda apurar que este sector compreendia um valor de mercado de 36 milhões de euros, tendo por base os 370 Ensaio Clínicos que estavam a decorrer em 2012.(9)

Essa avaliação representou um marco importante, uma vez que o número de publicações que visam classificar esta atividade enquanto mercado, ou enquanto uma tecnologia que pode ser utilizada pelos países na procura de inovação, é escassa no nosso país.

O estudo faz ainda comparações com diversos países e propõe ações de melhoria, como por exemplo a revisão da regulamentação que rege os Ensaio Clínicos no nosso país.(9) Passados 4 anos da divulgação destes dados, e considerando que foi lançada uma nova legislação que procura responder a diversos desafios encontrados nos últimos anos, pretende-se com esta investigação realizar uma análise global dos Ensaio Clínicos nos países da UE nos últimos 10 anos e de seguida focar a análise nos Ensaio Clínicos relativos a medicamentos (ou

tecnologias) para o tratamento da Diabetes, de modo a compreender como Portugal está atualmente posicionado nesta importante área.

A escolha particular da Diabetes prende-se com o facto de Portugal, em 2014, apresentar uma prevalência estimada de 13,1% na população adulta, de acordo com os dados do Observatório da Diabetes.(10) Associando este dado à Resolução do Parlamento Europeu de 2009-2014, que identificava a Diabetes como responsável por cerca de 10% das despesas de Saúde de cada país, podendo alcançar valores ainda superiores na ordem dos 18% em alguns Estados Membros, seria espectável encontrar Portugal nos lugares cimeiros no mercado de Ensaio Clínicos para esta patologia.(11,10) Isto porque, como apresentado anteriormente, os fatores que mais contribuem para a seleção de países na participação em Ensaio Clínicos estão relacionados com a dimensão do mercado associado à patologia e ao potencial de recrutamento. (6)

Tanto os Estados Unidos da América como a UE tornaram o registo dos Ensaio Clínicos em plataformas de acesso público um requisito legal.(12) O registo de Ensaio Clínicos tem um carácter importante na transparência da investigação clínica. Contudo, estudos apontam para o facto de, em alguns casos, ainda serem encontradas disparidades entre as bases de dados utilizadas para este registo.(13)

De modo a apresentar uma investigação que permita a verificação da análise realizada, foram utilizadas apenas bases de dados de acesso público, facilitando a reprodução da mesma ou aplicação da mesma metodologia a outros países ou áreas terapêuticas.

Dado que a publicação científica nesta área é reduzida no nosso país, aliada à possível importância dos Ensaio Clínicos, enquanto tecnologia e enquanto mercado, nos cuidados de saúde, julga-se estar perante uma temática que poderá ser útil, permitindo compreender o potencial de crescimento deste mercado numa altura em que uma análise pessoal e de forma empírica parece salientar que a vertente financeira tem um papel cada vez mais importante na área da saúde.

2.0 Hipóteses e Objetivos de Investigação

2.1 Hipóteses de Investigação

A presente investigação teve como objetivo avaliar as seguintes hipóteses:

- H1: A População média (2006-2015) tem uma correlação positiva com o número médio de Ensaio Clínicos (2006-2015) realizados em países da UE;
- H2: O PIB (Produto Interno Bruto) médio (2006-2015) tem uma correlação positiva com o número médio de Ensaio Clínicos (2006-2015) realizados em países da UE;
- H3: A percentagem do PIB gasto em saúde (2006-2015) tem uma correlação positiva com o número médio de Ensaio Clínicos (2006-2015) realizados em países da UE;
- H4: O número de Diabéticos estimado (2006-2015) tem uma correlação positiva com o número médio de Ensaio Clínicos em doentes Diabéticos (2006-2015) realizados em países da UE.

2.2 Objetivos Gerais e Secundários

Como objetivo geral desta investigação, pretende-se apresentar de forma sucinta uma visão global do Mercado Europeu de Ensaio Clínicos relativo ao período de 2006 a 2015. Foi dada maior relevância ao comportamento de Portugal neste mercado e aos países com melhor *performance*.

Como objetivo secundário, recorrendo a análise de figuras e tabelas, foram efetuadas diversas sub-análises da variável que apresentou maior correlação.

Esta investigação poderá ser um ponto de partida para compreender se existem de facto diferenças entre os diversos países da UE, e também para despertar a curiosidade para futuras investigações dos principais fatores que condicionam as disparidades neste mercado.

Objetivamente pretendeu-se iniciar a investigação, num campo pouco explorado, de modo a munir os decisores com a evidência necessária para rever ou criar novas políticas de modo a tornar Portugal num país mais competitivo para acolher a realização de Ensaio Clínicos, sempre que um promotor pretenda implementar um estudo em solo europeu.

3.0 Metodologia

Esta investigação consistiu num estudo ecológico. Os estudos ecológicos são assim classificados pela Epidemiologia por apresentarem como unidade de análise populações ou grupos de indivíduos. Os estudos ecológicos apresentam um papel importante quando utilizados para implementar e/ou avaliar políticas que afetam grupos de indivíduos ou regiões.(14) Foi utilizada como técnica de amostra, uma amostragem não-probabilística por conveniência. Esta técnica foi selecionada, pois permite a repetição por qualquer investigador que pretenda comprovar os resultados ou prosseguir com a investigação. Para tal foram utilizadas as seguintes base de dados e publicações:

- www.clinicaltrials.gov
- www.worldbank.org
- www.diabetesatlas.org/

De acordo com os objetivos propostos foram utilizados os seguintes critérios de modo a possibilitar o desenvolvimento da amostra a analisar:

Critérios de Inclusão

- **Ensaio Clínicos com intervenção, registados na base de dados** – apenas serão considerados estudos intervencionais uma vez que, à luz da legislação local, todos os gastos decorrentes do estudo são a cargo do promotor, o que representa um maior potencial de mercado.(1)
- **Ensaio Clínicos iniciados depois de 2006** – desde setembro de 2005, data em que a *International Committee of Medical Journal Editors* obrigou ao registo do Ensaio Clínicos para ser considerado para publicação, que se verifica um crescimento considerável no total de registos.(3)

Critérios de Exclusão

- **Ensaio Clínicos realizados apenas em países fora da UE** – de modo a assegurar que todos os países incluídos seguem a Diretiva Europeia ou legislações locais que derivam da mesma Diretiva.(15)

Foram extraídos todos os Ensaio Clínicos presentes na base de dados www.clinicaltrials.gov no dia 26 de maio de 2016. A recolha foi efetuada utilizando o motor de pesquisa da base de dados de modo a recolher os registos por país, e apenas de Ensaio Clínicos com intervenção. Posteriormente foram removidos todos os Ensaio Clínicos que não estavam compreendidos entre 2006 e 2015, este critério foi utilizado uma vez que em setembro de 2005, o *International Committee of Medical Journal Editors* deliberou que apenas os Ensaio Clínicos registados em plataforma de acesso público poderiam apresentar os dados para publicação.(3) Para análise dos Ensaio Clínicos realizados em grupos de países, considerando o grupo como um só “país”, foram considerados todos os Ensaio Clínicos realizados em cada país individualmente e posteriormente removidos os duplicados, sendo que o URL específico de cada Ensaio Clínicos foi utilizado como fator de comparação de registos.

Os dados relativas a população, PIB e percentagem do PIB gasto em saúde de cada país foram extraídos da base de dados www.worldbank.org e os dados da prevalência em Diabetes estimada foram recolhidos da base de dados <http://www.diabetesatlas.org> também no dia 26 de maio de 2016.

Todos os dados foram tratados de modo a ser possível calcular os valores médios dos últimos 10 anos, no entanto, no caso da prevalência em Diabetes são considerados os valores de 2007 a 2014 e no caso da percentagem do PIB gasto em saúde são considerados os dados de 2006 a 2014, correspondentes aos disponíveis na base de dados.

Seguidamente, é apresentada uma Tabela com a identificação das variáveis utilizadas na investigação e o modo como estas foram construídas:

Tabela 3.1 - Variáveis utilizadas na Investigação

Variável	Classificação	Construção da Variável
País	Qualitativa Nominal	Selecionados todos os estados membros da UE <i>Recorrendo a: http://eeas.europa.eu/</i>
População Média	Quantitativa Contínua	Recolhido o valor da densidade populacional de 2006 a 2015, recorrendo a www.WorldBank.org . Valor Médio da densidade populacional para cada país incluído na investigação.
Ensaio Clínicos (2006-2015)	Quantitativa Contínua	Recolhido o número de Ensaio Clínicos de 2006 a 2015, recorrendo a www.clinicaltrials.gov . <i>Aplicados os critérios de inclusão e exclusão mencionados no capítulo 3.0 metodologia.</i> Valor Médio de Ensaio Clínicos de cada país incluído no estudo.
PIB Médio (2006-2015)	Quantitativa Contínua	Recolhido o valor do PIB de 2006 a 2015, recorrendo a www.WorldBank.org . Valor Médio do PIB para cada país incluído na investigação.
Percentagem Média do PIB gasto em Saúde	Quantitativa Contínua	Recolhido o valor da %PIB gasto em saúde de 2006 a 2015, recorrendo a www.WorldBank.org . Valor Médio da %PIB gasto em Saúde para cada país incluído na investigação.
Número de Ensaio Clínicos / Milhão de Habitantes	Quantitativa Contínua	Variável construída através da razão entre as variáveis Ensaio Clínicos (2006-2015) e População Média (2006-2015) .
População Diabética Média	Quantitativa Contínua	Recolhido o valor da prevalência estimada de 2007 a 2015, recorrendo a www.idf.org , e posteriormente calculado o valor médio da prevalência para o período estipulado. Aplicada a prevalência média ao da variável População Média .
Ensaio Clínicos em Diabetes (2006-2015)	Quantitativa Contínua	Recolhido o número de Ensaio Clínicos em Diabetes de 2006 a 2015, recorrendo a www.clinicaltrials.gov . <i>Aplicados os critérios de inclusão e exclusão mencionados no capítulo 3.0 metodologia.</i> Valor Médio de Ensaio Clínicos em Diabetes de cada país incluído no estudo
Ensaio Clínicos em Diabetes / Milhão de Habitantes Diabéticos	Quantitativa Contínua	Variável construída através da razão entre as variáveis Ensaio Clínicos em Diabetes (2006-2015) e População Diabética Média (2006-2015) .
Número de Ensaio Clínicos / PIB	Quantitativa Contínua	Variável construída através da razão entre as variáveis Ensaio Clínicos (2006-2015) e PIB (2006-2015) por milhar de dólares.
PIB per capita (2006-2015)	Quantitativa Contínua	Variável construída através da razão entre as variáveis PIB Médio (2006-2015) e População Média

De modo a testar as hipóteses de investigação e verificar a influência da população, PIB, percentagem do PIB gasto em Saúde e da população diabética estimada face ao número de Ensaio Clínicos foi utilizado o coeficiente de correlação de *person*. Nesta investigação foi utilizado o coeficiente de correlação de *person* uma vez que se pretende avaliar a possível correlação entre variáveis quantitativas e com distribuição normal(16). A realização deste coeficiente foi efetuada com recurso ao IBM SPSS V.22. Seguidamente foram utilizadas figuras e tabelas como suporte à discussão dos dados apresentados.

4.0 Apresentação de Resultados e Discussão

Para apresentação e discussão de resultados, optou-se por realizar uma análise simultânea da influência da população no número médio de Ensaio Clínicos e da população diabética no número de Ensaio Clínicos em Diabetes, uma vez que a população diabética consiste num subgrupo da população total e o número de Ensaio Clínicos em Diabetes constitui um subgrupo do número de ensaios global.

Seguidamente são apresentados os resultados da influência do PIB no número de Ensaio Clínicos global e da percentagem do PIB gasto em saúde que também figura como um sub-grupo do PIB.

4.1 Ensaio Clínicos na União Europeia e Peso de Ensaio Clínicos em Diabetes

Ao longo dos últimos 10 anos, foram realizados na UE 36.968 Ensaio Clínicos dos quais 2.088 foram realizados na área da Diabetes. Como é visível na Figura 4.1.1, o número de Ensaio Clínicos realizados apresenta um crescimento considerável entre 2006 e 2009, seguido de uma estabilização e uma ligeira tendência de descida em 2015.

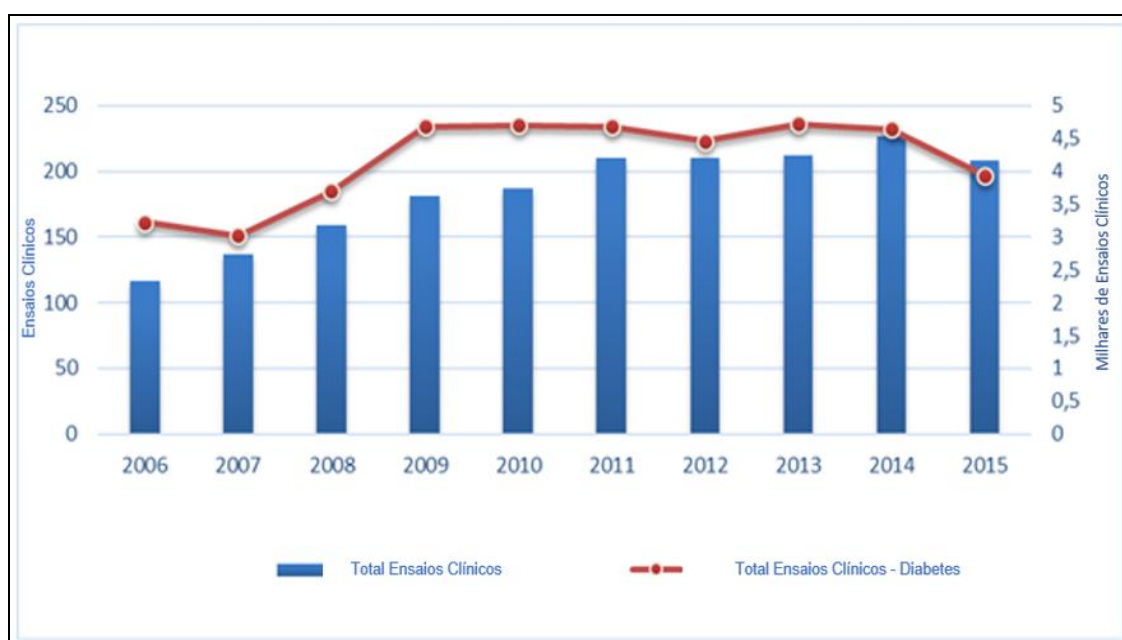


Figura 4.1.1 – Número de Ensaio Clínicos Total e Número de Ensaio Clínicos em Diabetes

É ainda possível afirmar que o número de Ensaio Clínicos realizados na área da Diabetes acompanha o comportamento do mercado global de Ensaio Clínicos, sendo que Ensaio Clínicos nesta área terapêutica representaram cerca de 5,65% do mercado global e sem grandes variações ao longo dos anos, de acordo com a Tabela 4.1.1.

Tabela 4.1.1 - Número de Ensaio Clínicos Total e Número de Ensaio Clínicos em Diabetes na UE

Ano	Ensaio Clínicos	Ensaio Clínicos em Diabetes	% de Ensaio Clínicos em Diabetes
2006	2.335	161	6,90%
2007	2.733	151	5,53%
2008	3.178	185	5,82%
2009	3.633	234	6,44%
2010	3.742	235	6,28%
2011	4.197	234	5,58%
2012	4.212	223	5,29%
2013	4.239	236	5,57%
2014	4.540	232	5,11%
2015	4.159	197	4,74%
Total	36.968	2.088	5,65%

Num estudo (17) realizado aos Ensaio Clínicos a decorrer em 2013 nos Estados Unidos da América foram identificados 6.199 Ensaio Clínicos, dos quais 352 (5,68%) eram na área do metabolismo/Diabetes/nutrição e 2.560 (41,30%) na área da oncologia. Por outro lado, embora este mercado seja notoriamente diminuto quando comparado com o oncológico em termos de potencial de recrutamento, esta mesma publicação dá dados aparentemente contraditórios, uma vez que cada Ensaio Clínicos em oncologia poderia abranger em média 84 doentes e os Ensaio Clínicos realizados na área do metabolismo/Diabetes/nutrição poderiam comportar 222,9 doentes cada um.

4.2 Análise da Correlação da População no Número de Ensaio Clínicos

Na tabela 4.2.1, onde é possível visualizar os 28 Estados Membros alinhados pelo número de Ensaio Clínicos realizados em média nos últimos 10 anos, podemos

constatar que a densidade populacional parece ser um fator preponderante para a seleção de cada país.

Aplicado um coeficiente de correlação de *person*, a população tem uma correlação positiva forte (0,92) para um nível de significância 0,01. Deste modo, podemos afirmar que a densidade populacional tem uma influência forte no número de Ensaio Clínicos em que cada país participa. É importante realçar que na Tabela seguinte estão assinalados a verde os países que figuram nas 5 primeiras posições de cada variável.

Tabela 4.2.1 – População Média e número de Ensaio Clínicos Médio por Estado Membro, ordenado pelo número Médio de Ensaio Clínicos realizados nos últimos 10 anos

País	População 2006-2015 (Habitantes)	Ensaio Clínicos 2006-2015 (Ensaio Clínicos)	Rácio EC/População 2006-2015 (EC/ Milhão de Habitantes)
França	65.109.042	953,70	14,61
Alemanha	81.672.987	942,30	11,54
Reino Unido	62.922.463	814,00	12,89
Espanha	46.160.593	605,10	13,08
Itália	59.451.320	584,00	9,81
Bélgica	10.939.694	455,20	41,47
Holanda	16.630.166	446,90	26,83
Dinamarca	5.551.725	355,60	63,94
Polónia	38.077.207	343,80	9,03
Suécia	9.408.606	303,20	32,20
Média UE	18.007.330	269,52	19,07
Áustria	8.398.518	246,80	29,39
República Checa	10.441.252	236,10	22,59
Hungria	9.969.955	219,30	22,02
Roménia	20.322.695	151,70	7,48
Finlândia	5.373.485	150,30	27,98
Grécia	11.022.943	126,00	11,43
Bulgária	7.394.417	112,90	15,33
Eslováquia	5.396.140	99,30	18,41
Portugal	10.509.660	82,00	7,81
Irlanda	4.525.098	76,30	16,81
Lituânia	3.079.794	54,70	17,79
Estónia	1.328.779	52,60	39,58
Letónia	2.092.947	51,10	24,45
Croácia	4.343.801	49,90	11,49
Eslovénia	2.042.847	25,60	12,52
Luxemburgo	515.131	4,10	7,98
Chipre	1.107.743	3,00	2,69
Malta	416.222	1,10	2,69

Quando olhamos para o caso específico da Diabetes, apresenta na Tabela 4.2.2, parece existir a mesma relação, com um coeficiente de correlação de *person* de 0,86 para um nível de significância 0,01, indicando uma correlação forte, mas inferior à apresentada para o mercado geral de Ensaio Clínicos. Apesar de a correlação ser inferior à apresentada para os Ensaio Clínicos na sua globalidade, esta correlação poderá ter mais sustentabilidade, pois apenas têm em conta valores médios de Ensaio Clínicos e doentes para a mesma patologia. Poderá ainda afirmar-se que a disponibilidade de doentes condiciona a participação de cada um dos países nos Ensaio Clínicos desta área terapêutica.

Tabela 4.2.2 – População Diabética Média e número Médio de Ensaio Clínicos em Diabetes por Estado Membro, ordenado pelo número Médio de Ensaio Clínicos em Diabetes realizados nos últimos 10 anos

País	Prevalência Média 2006-2015 (% Habitantes Diabéticos)	Habitantes Diabéticos 2006-2015	2006-2015 EC-D (Ensaio Clínicos em Diabetes)	Rácio EC-D / MH-D 2006-2015 (Ensaio Clínicos em Diabetes / Milhão de Habitantes Diabéticos)
Alemanha	10,87	8.877.854	65,90	7,42
Reino Unido	5,70	3.587.839	45,50	12,68
França	8,00	5.208.723	35,20	6,76
Dinamarca	8,24	457.351	31,70	69,31
Espanha	9,11	4.207.076	28,80	6,85
Itália	8,23	4.892.844	28,70	5,87
Polónia	8,61	3.279.971	24,50	7,47
Holanda	7,54	1.254.247	24,00	19,13
Suécia	6,57	618.522	23,60	38,16
Hungria	8,61	858.812	19,80	23,06
Roménia	8,55	1.737.590	19,00	10,93
República Checa	8,89	928.227	18,50	19,93
Áustria	10,03	842.371	16,90	20,06
Média UE	8,48	1.527.305	16,71	10,94
Finlândia	8,65	464.914	12,70	27,32
Bélgica	7,14	780.657	12,50	16,01
Eslováquia	8,64	466.334	12,00	25,73
Bulgária	8,88	656.328	8,80	13,41
Grécia	7,79	858.246	7,80	9,09
Lituânia	7,87	242.380	5,60	23,10
Croácia	7,81	339.425	5,40	15,91
Letónia	8,62	180.370	4,70	26,06
Portugal	11,48	1.206.089	4,50	3,73
Estónia	8,51	113.132	4,30	38,01
Irlanda	5,83	263.723	4,30	16,31
Eslovénia	10,20	208.330	2,80	13,44
Luxemburgo	6,20	31.938	0,30	9,39
Chipre	10,29	114.009	0,00	0,00
Malta	10,61	44.178	0,00	0,00

A implementação de Ensaio Clínicos em Diabetes parece ser diferente e de elevada complexidade. Os doentes diabéticos são na sua maioria seguidos em cuidados de saúde primários.(18) Tendo como exemplo Portugal e quando olhamos

para dados recentemente publicados(19), 80% dos doentes diabéticos que participaram num estudo efetuado a 211 farmácias estavam a ser seguidos por um Clínico Geral. Por outro lado, a investigação clínica está muito associada a grandes Centros de investigação com tradição académica e parece ser escassa a participação de clínicos a operar em cuidados primários. Diversos fatores são identificados como limitação para a dificuldade de implementação de Ensaio Clínicos nos cuidados primários, como experiência limitada de investigação, limitações monetárias e de pessoal. No Reino Unido são realizados planos específicos para facilitar a implementação de Ensaio Clínicos nos cuidados primários. Na Alemanha está a ser dada extrema importância a este sector uma vez que a realização de Ensaio Clínicos nos cuidados primários poderá fornecer resultados mais semelhantes aos posteriormente observados após entrada dos diversos produtos no mercado.(20)

A observação da Figura 4.2.1 onde estão representados os números de Ensaio Clínicos (média 2006-2015) de cada país, ordenado pela população (média 2006-2015), parece evidenciar a correlação anteriormente mencionada (correlação de *person* 0,92 para um nível de significância 0,01). É possível visualizar que os países que estão acima da média populacional da UE apresentam um número médio de Ensaio Clínicos elevado. É importante ainda salientar que alguns países, como a Dinamarca e a Bélgica, embora apresentem densidades populacionais inferiores têm um elevado desempenho.

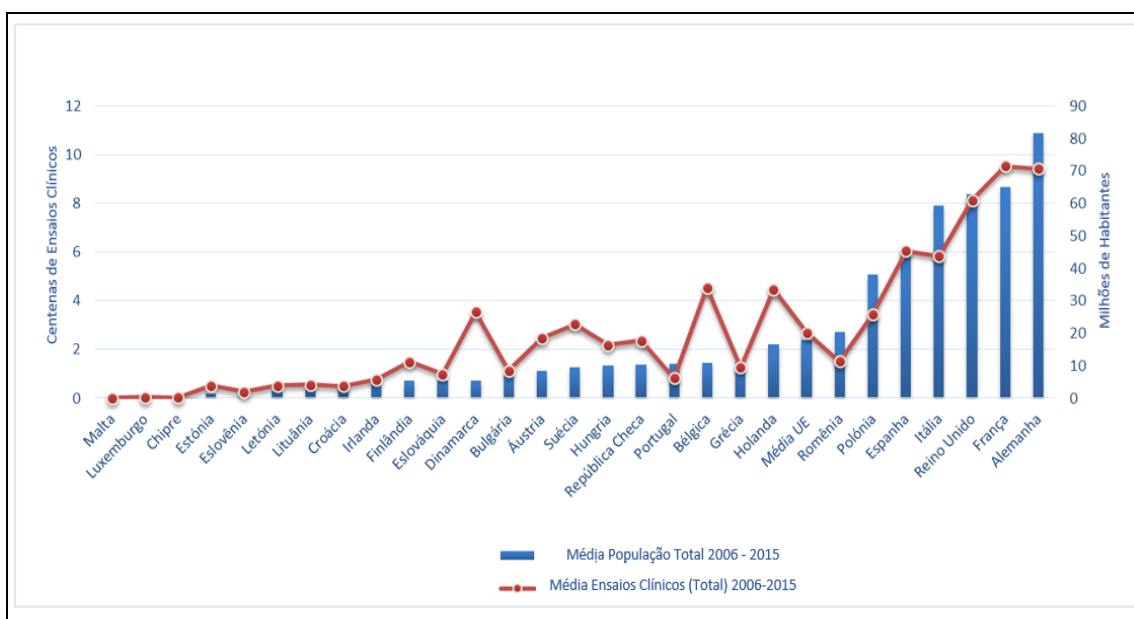


Figura 4.2.1 – Média de Ensaio Clínicos (2006-2015) ordenado por Média da População (2006-2015)

Na Figura 4.2.2, onde estão representados os Ensaio Clínicos realizados na área da Diabetes (2006-2015), ordenados pela população diabética estimada de cada Estado Membro (Média 2006-2015), também aparenta salienta a correlação anteriormente mencionada para as duas variáveis (coeficiente de correlação de *person* de 0,86 para um nível de significância 0,01). É possível salienta um padrão idêntico ao verificado no mercado de Ensaio Clínicos global, onde os *Big 5* (Alemanha, Reino Unido, França, Espanha e Itália) continuam a ocupar os lugares cimeiros, mas por outro lado o facto de a Bélgica não apresentar um desempenho tão positivo como o salientado anteriormente, poderá deixar em aberto a investigação de fatores diretamente ligados a cada país, de modo a melhor identificar fatores diferenciadores.

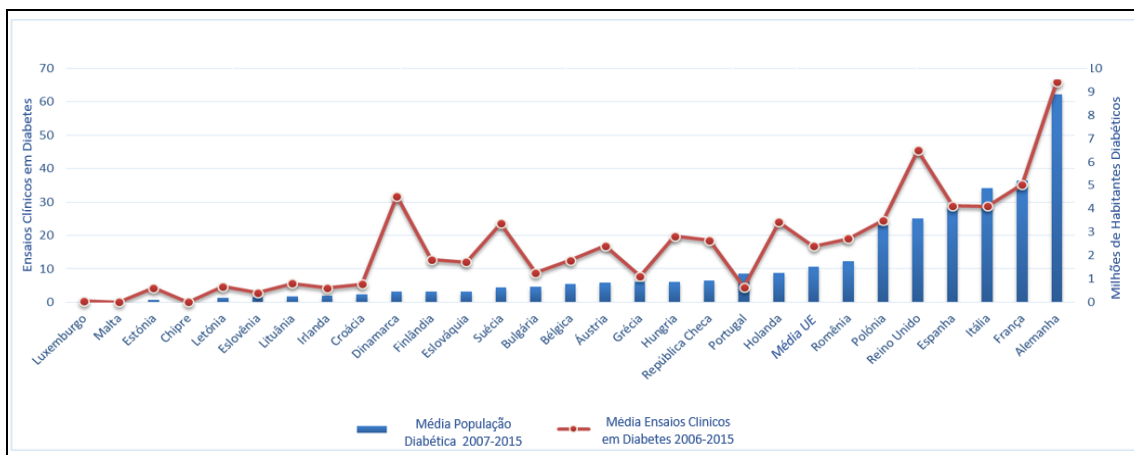


Figura 4.2.2 – Média de Ensaio Clínicos em Diabetes (2006-2015) ordenado por Média da População Diabética (2006-2015)

A análise das duas Figuras (4.2.1 e 4.2.2) parece evidenciar uma elevada variabilidade de comportamento no grupo central de países (alinhados por população), com maior destaque no mercado da Diabetes.

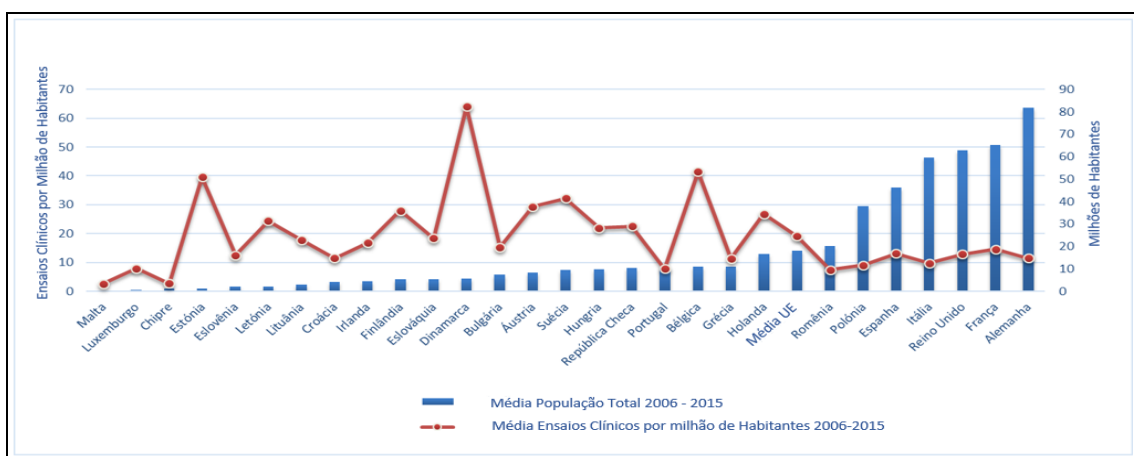


Figura 4.2.3 – Média de Ensaio Clínicos por Milhão de habitantes (2006-2015) ordenados por Média da População (2006-2015)

As Figuras 4.2.3 e 4.2.4, onde é possível visualizar os Ensaio Clínicos por milhão de habitantes (2006-2015 EC/MH) e os Ensaio Clínicos em diabetes por milhão de habitantes diabéticos (2006-2015 EC-D/MH-D), parecem evidenciar que os países de elevada densidade populacional tem um comportamento idêntico nestes mercados. Embora os países de maior densidade populacional participem em mais Ensaio Clínicos, não conseguem apresentar valores de EC/MH tão elevados como os apresentados pelos países de média dimensão com melhores prestações. Terá de ser tido em conta que o número de Ensaio Clínicos a decorrer é limitado, e este facto poderá indicar que apesar da elevada disponibilidade de possíveis doentes, os países de maior dimensão não conseguem manter valores elevados de EC/MH, podendo levar à interpretação de que o mercado de Ensaio Clínicos não consegue responder a elevados valores de densidade populacional.

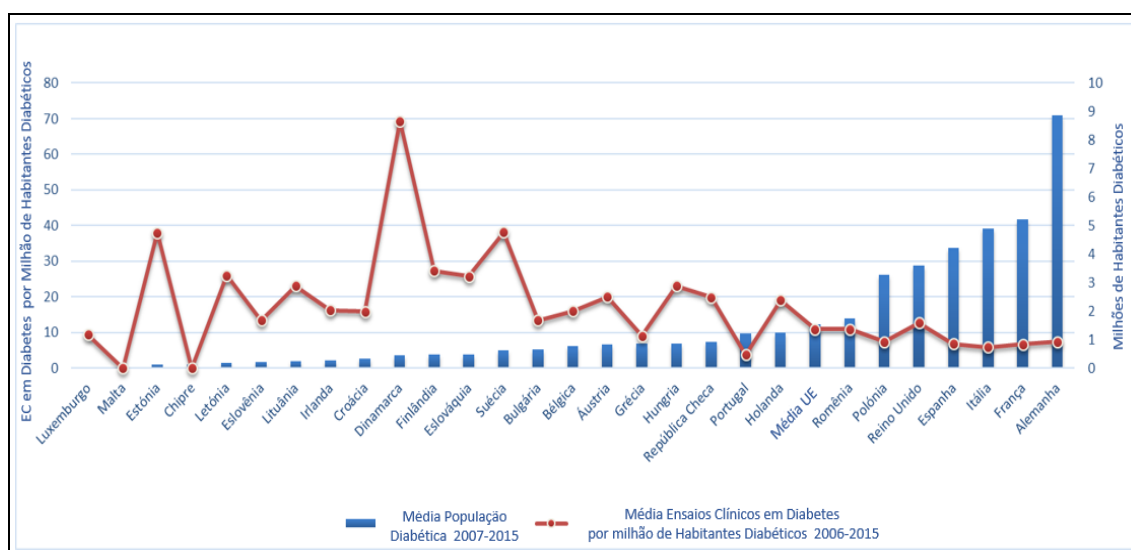


Figura 4.2.4 – Média de Ensaio Clínicos em Diabetes por Milhão de habitantes diabéticos (2006-2015) ordenados por Média da População Diabética (2006-2015)

É na faixa de países de média dimensão, que aparentam estar as maiores diferenças de desempenho, visível graficamente para países como a Dinamarca ou a Estónia. Por outro lado, é ainda interessante salientar que a Bélgica apresenta uma prestação completamente diferente no mercado global de Ensaio Clínicos face ao mercado específico da Diabetes, não sendo possível identificar a razão por detrás deste facto, que poderá estar ligada às dificuldades de acesso a esta população de doentes seguida nos cuidados primários(18), ou a uma maior aposta em Ensaio Clínicos realizados em outras áreas terapêuticas.

De modo a melhor evidenciar os diversos desempenhos, foi aprofundada a análise dos dados excluindo os 7 países de maior densidade populacional e os 7 países de menor densidade populacional.

Quando aplicamos o coeficiente de correlação de *person* ao grupo central de países (após remover os 7 maiores e 7 menores), a influência da densidade populacional parece desaparecer. O valor do coeficiente de *person* para Média de Ensaio Clínicos (2006-2015) e População Média (2006-2015) é de 0,597 para um nível de significância 0,05 e para o mercado da Diabetes (média de Ensaio Clínicos em Diabetes e população diabética média) é não significativa (0,158).

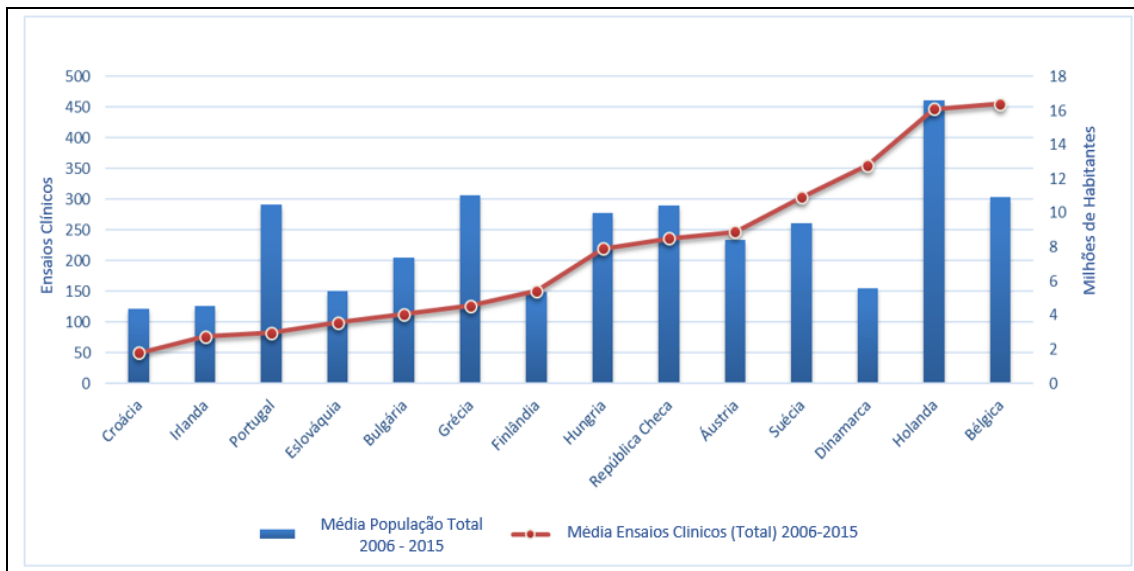


Figura 4.2.5 – Média de Ensaio Clínicos (2006-2015) e População Média (2006-2015) ordenados por Média de Ensaio Clínicos (2006-2015)

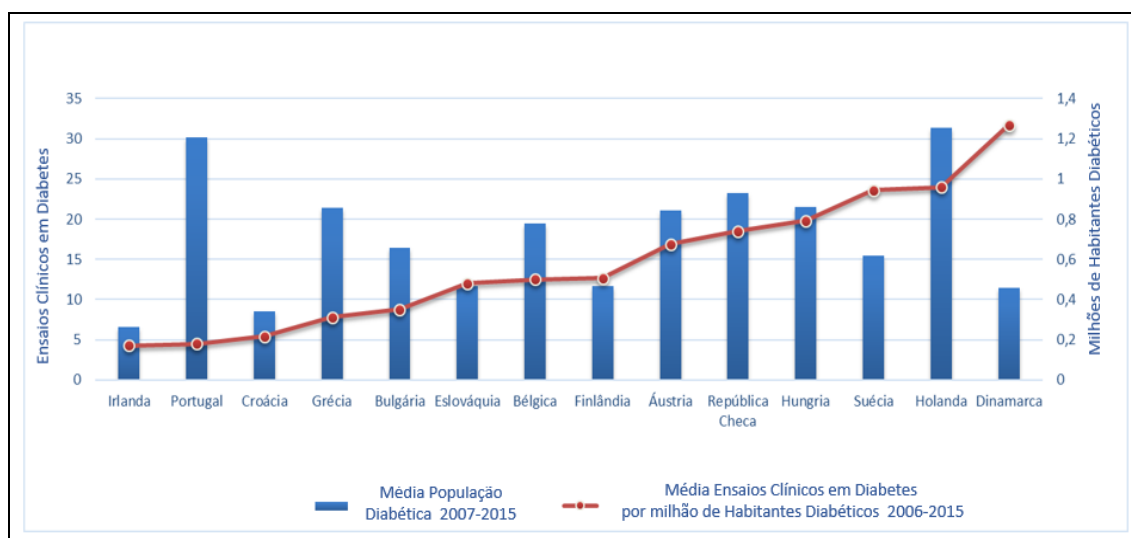


Figura 4.2.6 – Média de Ensaio Clínicos em Diabetes (2006-2015) e População Diabética Média (2006-2015) ordenados por Média de Ensaio Clínicos em Diabetes

A análise das Figuras 4.2.5 e 4.2.6 permitem afirmar que existe de facto uma elevada competitividade nos países de média dimensão. O fator populacional enquanto potenciador de recrutamento aparenta estar diluído, sendo ultrapassado por outros fatores que podem estar ligados a iniciativas de organização intrínsecas a cada país. Será necessário desenvolver novos estudos, com menor número de países, onde se poderá avaliar as diferenças a nível de tempo de aprovação, implementação ou mesmo disponibilidade dos Centros de investigação, uma vez que são fatores identificados na revisão bibliográfica como diferenciadores(6), mas que não fazem parte da presente investigação.

Ao longo da análise é possível evidenciar a boa prestação dos países nórdicos (Dinamarca, Suécia e Finlândia), acompanhado pelo excelente desempenho da Bélgica no mercado global de Ensaio Clínicos.

Por outro lado, Portugal e Grécia aparentam ser os países com piores desempenhos. Portugal no mercado de Ensaio Clínicos é o único país com mais de 10 milhões de habitantes que apresenta um valor médio de Ensaio Clínicos abaixo dos 100. Quando olhamos para o mercado da Diabetes, onde Portugal deveria melhorar a sua prestação face a elevada disponibilidade de doentes, apresenta-se

como o único país com mais de 1 milhão de diabéticos estimado abaixo da média de Ensaio Clínicos em Diabetes da UE.

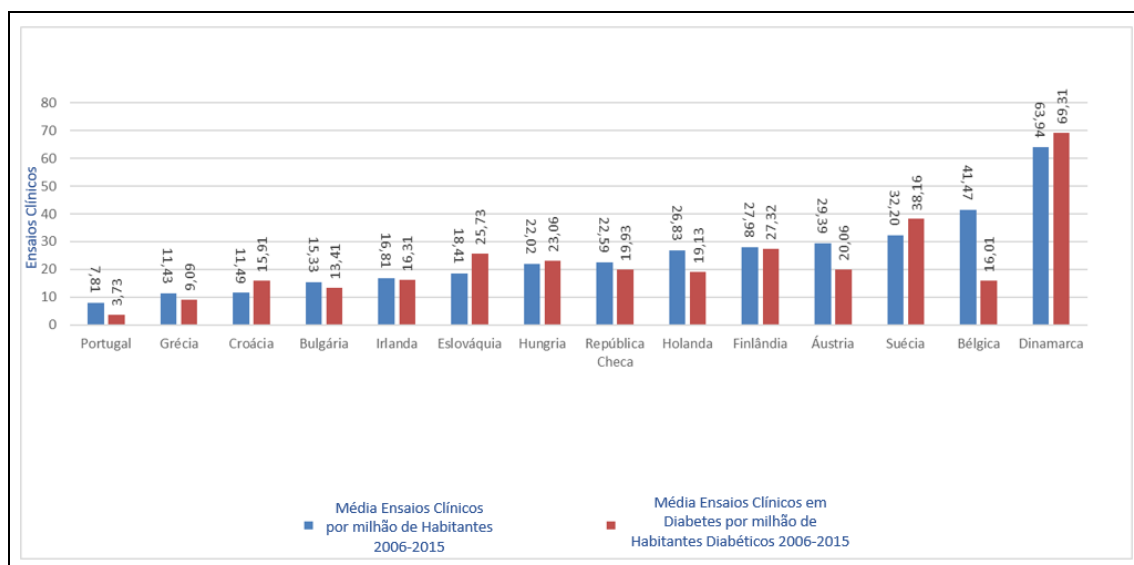


Figura 4.2.7 – Média de Ensaio Clínicos por Milhão de habitantes e Média de Ensaio Clínicos por Milhão de diabéticos (2006-2015) ordenados por Média de Ensaio Clínicos por Milhão de habitantes

Em relação à prestação dos países nos dois mercados presente na Figura 4.2.7, apenas 5 países (Croácia, Eslováquia, Hungria, Suécia e Dinamarca) conseguem melhorar a sua prestação quando analisamos a Diabetes, de salientar que 2 desses países são Nórdicos. Já no que se refere à Bélgica é visível o comportamento díspar já evidenciado anteriormente, sendo o país presente na Figura 4.2.7 que apresenta a maior diferença entre os dois mercados.

Ao longo da análise é possível identificar que os países Nórdicos membros da UE apresentam sempre um desempenho positivo, ocupando lugares cimeiros e deixando para trás países com mais do dobro da sua densidade populacional. Este comportamento parece estar ligado ao facto de terem sido feitas diversas análises com o objetivo de padronizar os procedimentos dos diversos países membros do *Nordic Forum*.⁽²¹⁾ Os membros deste Fórum comportam-se como um único país, de elevada densidade populacional, aliando ainda o facto de terem uma elevada experiência de investigação clínica. Estas iniciativas dão ênfase ao facto da possibilidade de um procedimento comum para os diversos países poder ser uma vantagem competitiva,

permitindo padronizar necessidades regulamentares e acelerar os processos de implementação.(22)

Ao analisar a Figura 4.2.8, é possível visualizar que se considerarmos os 3 países nórdicos membros da UE como um único país e o comparamos com os Big 5, é evidente que o desempenho não poderá ser explicado recorrendo à densidade populacional.

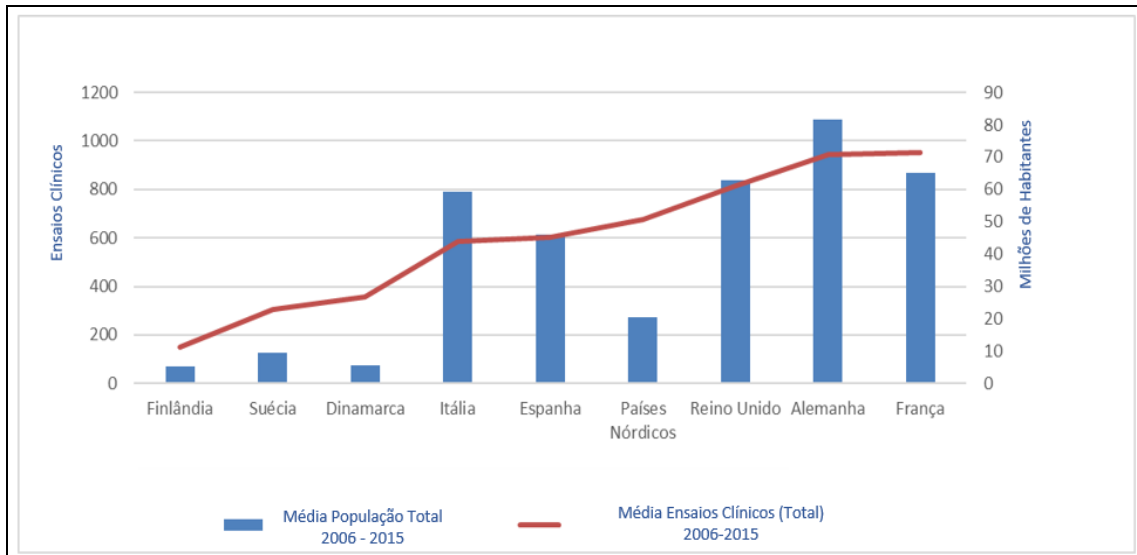


Figura 4.2.8 – Média de Ensaio Clínicos (2006-2015) e População Média (2006-2015) incluindo os países Nórdicos como um só país, ordenado por Média de Ensaio Clínicos

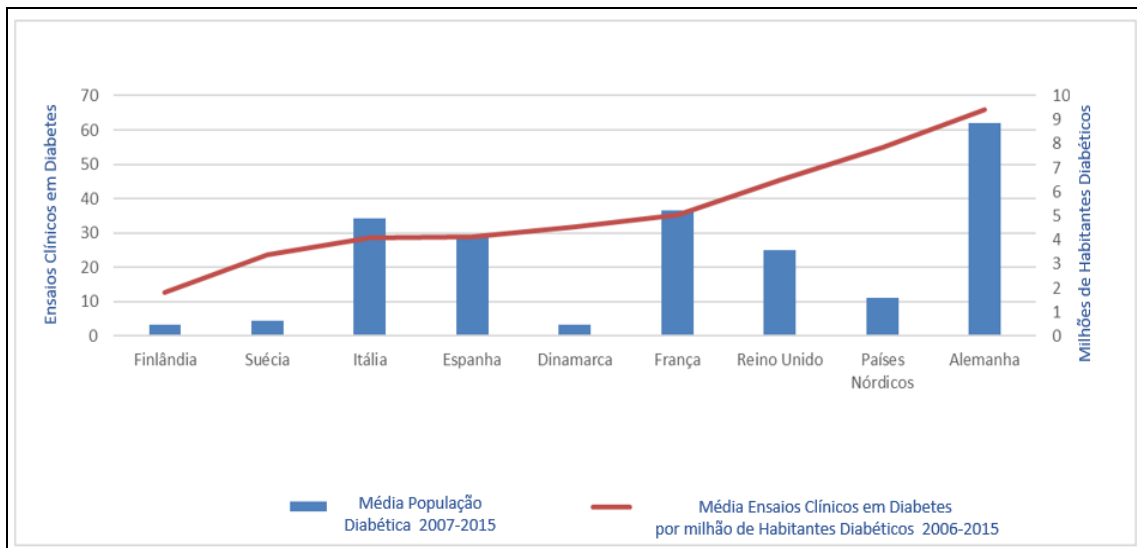


Figura 4.2.9 – Média de Ensaio Clínicos em Diabetes (2006-2015) e População Diabética Média (2006-2015) incluindo os países Nórdicos como um só país, ordenado por Média de Ensaio Clínicos em Diabetes

No caso do mercado da Diabetes, na figura 4.2.9, o grupo dos países Nórdicos apresenta-se em 2º lugar. É no entanto importante referir que a Noruega e a Islândia, que fazem parte do consórcio nórdico(21), não foram considerados para esta análise por não fazerem parte da UE.

Estes modelos de organização parecem tornar mais competitivos países com limitações em termos populacionais, mas com elevado grau de organização e um foco particular na investigação. Será importante identificar que estratégias estão a ser adotadas por estes países de modo a procurar as boas práticas que possam reposicionar Portugal no mercado e aproximar os seus números aos encontrados em países com a mesma disponibilidade populacional.

4.3 Análise da Correlação do PIB no Número de Ensaio Clínicos

Recorrendo à Tabela 4.3.1, onde estão presentes os 28 Estados Membros ordenados pelo número de Ensaio Clínicos realizados em média nos últimos 10 anos, podemos constatar que o PIB médio em dólares (\$) (2006-2015) aparenta ter um elevado peso na distribuição dos Ensaio Clínicos em cada país. Aplicado um coeficiente de correlação de *person*, o PIB médio tem uma correlação positiva forte (0,94) para um nível de significância 0,01.

Tabela 4.3.1 – PIB Médio , % do PIB gasto em Saúde, Ensaio Clínicos por PIB e PIB per capita, para os 28 Estados Membros ordenados por nº Ensaio realizados (2006-2015)

País	Ensaio Clínicos 2006-2015	PIB (2006-2015) (\$)	% PIB gasto em Saúde(2006-2015)	Rácio Ensaio Clínicos / PIB	PIB <i>per capita</i> (2006-2015) (\$/H)
França	953,70	2.686.283,96	11,10	0,36	0,04
Alemanha	942,30	3.532.675,38	10,88	0,27	0,04
Reino Unido	814,00	2.724.482,06	9,13	0,30	0,04
Espanha	605,10	1.408.716,23	9,05	0,43	0,03
Itália	584,00	2.129.753,78	9,12	0,27	0,04
Bélgica	455,20	490.018,91	10,08	0,93	0,04
Holanda	446,90	841.591,70	10,28	0,53	0,05
Dinamarca	355,60	324.127,50	10,73	1,10	0,06
Polónia	343,80	480.262,21	6,60	0,72	0,01
Suécia	303,20	509.502,79	10,43	0,60	0,05
Média UE	269,52	624.428,03	8,55	0,43	0,03
Áustria	246,80	401.624,63	10,91	0,61	0,05
República Checa	236,10	202.968,38	7,25	1,16	0,02
Hungria	219,30	133.461,69	7,65	1,64	0,01
Roménia	151,70	176.469,69	5,46	0,86	0,01
Finlândia	150,30	255.975,00	8,96	0,59	0,05
Grécia	126,00	277.989,98	9,31	0,45	0,03
Bulgária	112,90	51.014,16	7,12	2,21	0,01
Eslováquia	99,30	91.376,93	8,10	1,09	0,02
Portugal	82,00	230.916,90	9,88	0,36	0,02
Irlanda	76,30	247.989,29	8,22	0,31	0,05
Lituânia	54,70	41.467,26	6,70	1,32	0,01
Estónia	52,60	22.250,65	6,05	2,36	0,02
Letónia	51,10	28.295,36	6,38	1,81	0,01
Croácia	49,90	58.578,59	7,75	0,85	0,01
Eslovénia	25,60	47.909,29	8,92	0,53	0,02
Luxemburgo	4,10	54.926,59	7,36	0,07	0,11
Chipre	3,00	24.318,80	7,07	0,12	0,02
Malta	1,10	9.037,17	9,03	0,12	0,02

Na Tabela 4.3.1, quando olhamos para as células identificadas a verde, na variável PIB *per capita*, é possível constatar que os países com maior PIB *per capita* não são necessariamente os que apresentam melhor *performance* no mercado de Ensaios Clínicos. (células verdes representam os 5 países com maior valor absoluto de cada variável).

A observação da Figura 4.3.1 onde estão representados os números de Ensaios Clínicos (média 2006-2015) de cada país, ordenado pelo PIB médio (média 2006-2015), parece evidenciar a correlação anteriormente mencionada (correlação de *person* 0,94 para um nível de significância 0,01), superior até ao encontrado para a densidade populacional. Esta análise tem diversas limitações, uma vez que os países de maior densidade populacional são também os que apresentam um PIB médio superior. No entanto, podemos afirmar que estas variáveis se correlacionam positivamente e que efetivamente os países com PIB mais elevado apresentam um maior número de Ensaios Clínicos.

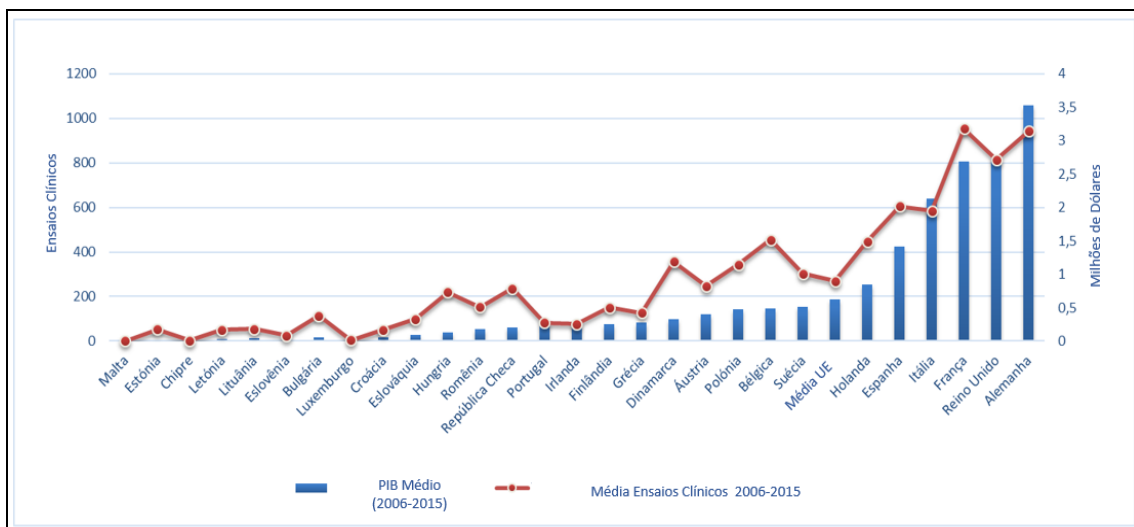


Figura 4.3.1 – Média de Ensaios Clínicos (2006-2015) e PIB Médio (2006-2015) para os 28 Estados Membros, ordenado por Média de Ensaios Clínicos

Recorrendo à Figura 4.3.2, onde está representado o número médio de Ensaios Clínicos de cada país (2006-2015) ordenados pelo PIB *per capita* (2006-2015), parece ser evidente que a correlação aparenta desaparecer. O recurso a este

marcador económico tem como objetivo remover o peso da população presente no PIB total.

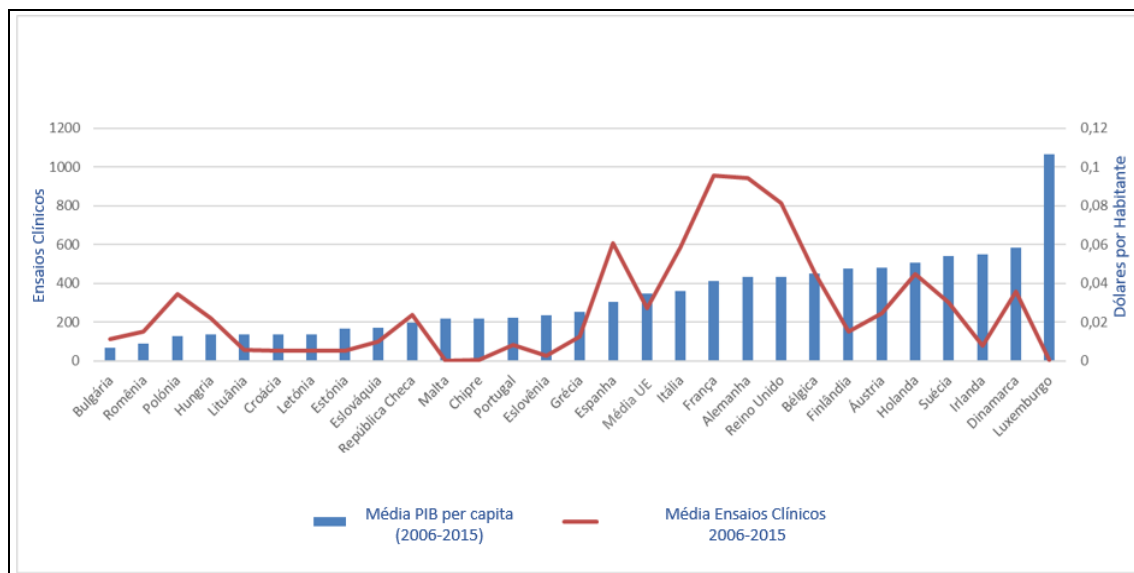


Figura 4.3.2 – Média de Ensaio Clínicos (2006-2015) e PIB per capita Médio (2006-2015) para os 28 Estados Membros, ordenado por Média de Ensaio Clínicos

Aplicando um coeficiente de correlação de *person*, o PIB *per capita* médio, obtemos um coeficiente de 0,21 sem significância estatística.

O PIB apresenta-se como marcador económico que não está diretamente ligado ao investimento em investigação e este facto é na realidade uma limitação desta investigação uma vez que não foi possível limitar a variável ao investimento real em investigação que poderia dar uma ideia real do esforço económico ligado a este setor.

Por sua vez, a percentagem do PIB gasto em saúde, aparenta estar mais ligada ao possível investimento nos serviços que posteriormente são utilizados no decorrer dos Ensaio Clínicos, ou mesmo até no potencial de mercado se tivermos em conta que grande parte deste valor é alocado à compra de medicamentos, nomeadamente no caso da Diabetes onde esta tendência é demonstrada nos resultados do Observatório Nacional da Diabetes.(10)

A Figura 4.3.3, permite visualizar o número médio de Ensaio Clínicos realizados no período estudado, ordenados pela percentagem do PIB gasto em saúde (2006-2015). Uma vez mais a observação permite salientar que não estamos perante uma correlação forte.

Aplicando um coeficiente de correlação de *person*, a percentagem do PIB gasto em saúde, obtemos um coeficiente de 0,572 para um nível de significância de 0,001.

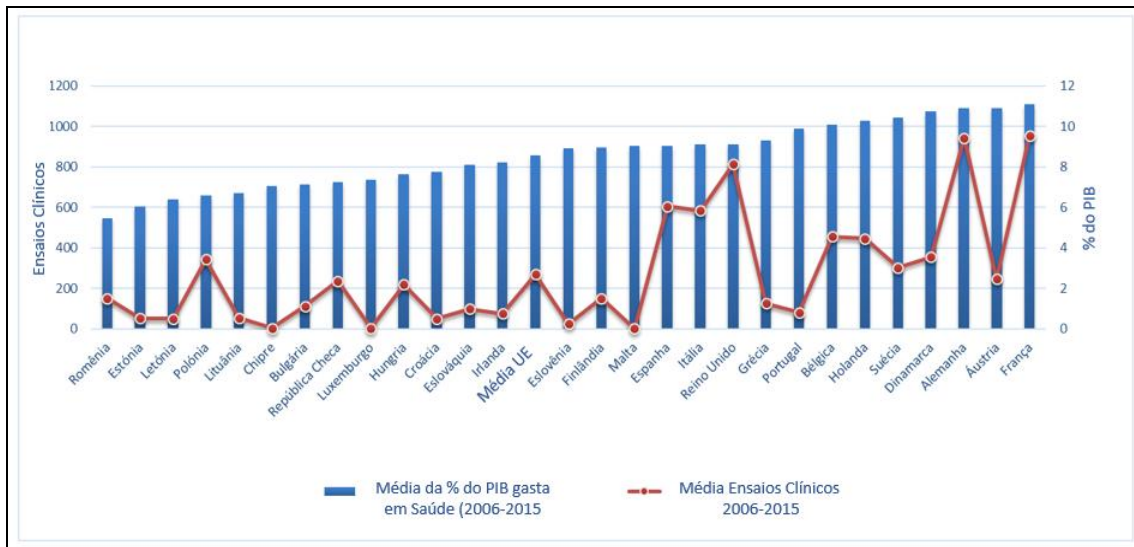


Figura 4.3.3 – Média de Ensaio Clínicos (2006-2015) e percentagem média do PIB gasto em saúde (2006-2015) para os 28 Estados Membros, ordenado por Média de Ensaio Clínicos

No caso da percentagem do PIB gasto em saúde, estamos perante uma variável que não representa verdadeiramente o valor investido no setor. Países como a Dinamarca, Suécia e Áustria, que figuram no grupo de 5 países com maior percentagem do PIB gasto em saúde, no entanto, o valor absoluto desta percentagem é significativamente inferior ao total investido pelo Reino Unido, Espanha e Itália.

De modo a visualizar a *performance* no mercado de Ensaio Clínicos, face ao valor do PIB médio recorreremos à visualização da Figura 4.3.4 que representa a média de Ensaio Clínicos por milhar de dólares do PIB, sendo que os países estão ordenados pelo valor médio do PIB (2006-2015).

De forma muito idêntica ao que foi discutido na análise populacional, é possível verificar que os países com maior PIB médio participam em mais Ensaio Clínicos, no

entanto, não conseguem apresentar valores de Ensaio Clínicos por milhar de dólares tão elevados como os apresentados por países como a Hungria, Bulgária, Lituânia, Estónia ou Letónia.

De modo a salientar o elevado desempenho de Hungria, Bulgária, Lituânia, Estónia e Letónia, foi construída a Figura 4.3.5, que apresenta Média de Ensaio Clínicos por milhar de dólares, ordenado pelo valor médio do PIB, apenas para os países da Europa de Leste.

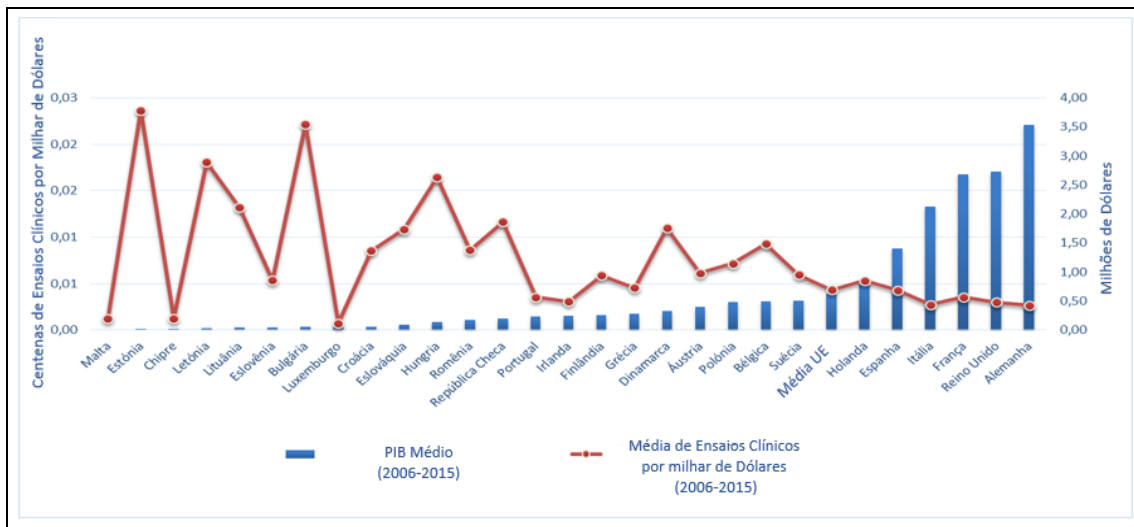


Figura 4.3.4 – Média de Ensaio Clínicos por milhar de dólares (2006-2015) ordenados por PIB médio (2006-2015)

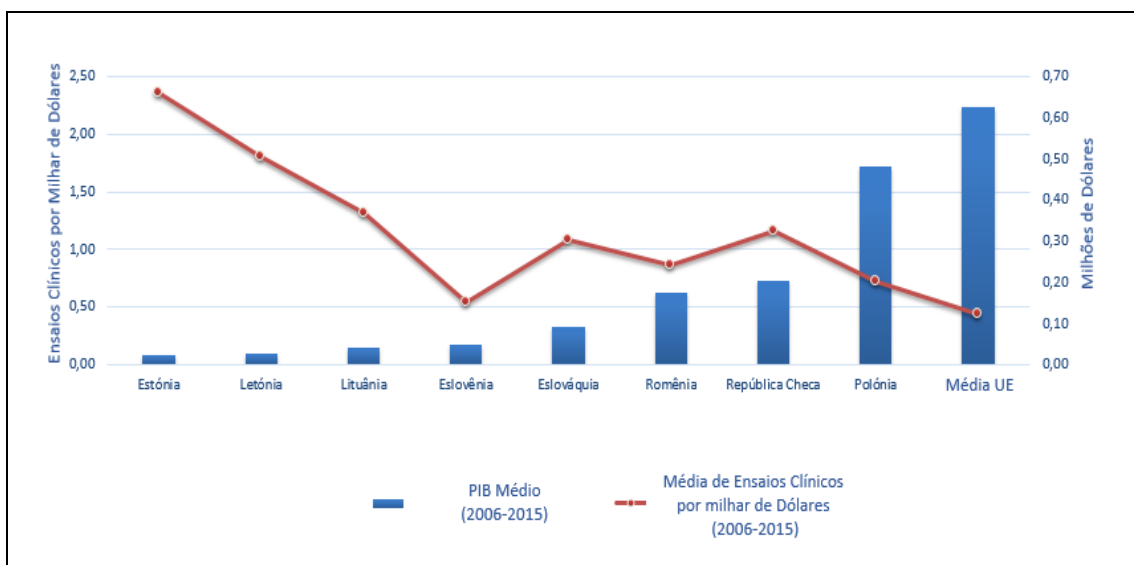


Figura 4.3.5 – Média de Ensaio Clínicos por milhar de dólares (2006-2015) ordenados por PIB médio (2006-2015) para os países da Europa de Leste

É possível verificar que este grupo de países aparenta ter uma elevada *performance* no mercado de Ensaio Clínicos quando analisado de um ponto de vista económico. Todos eles acima da média da UE e muito evidente na Estónia, Letónia e Lituânia.

Este facto leva-nos a considerar que em futuras investigações, será necessário recolher marcadores diretamente ligados com os custos de implementação e manutenção dos Ensaio Clínicos. De acordo com um estudo publicado em 2013, os custos de implementação e manutenção dos Ensaio Clínicos representavam 19% do racional para a seleção de um país.(6)

5.0 Conclusão

A análise dos dados permitiu verificar que a População média (2006-2015) tem uma correlação positiva com o número médio de Ensaio Clínicos (2006-2015) nos países da UE (H1). Foi também possível verificar que o número de Diabéticos estimado (2006-2015) tem uma correlação positiva com o número médio de Ensaio Clínicos em doentes Diabéticos (2006-2015) realizados em países da UE (H4).

Relativamente à análise das variáveis financeiras, foi possível verificar que o PIB médio (2006-2015) tem uma correlação positiva com o número médio de Ensaio Clínicos (2006-2015) realizados em países da UE (H2), por outro lado não foi possível verificar que a percentagem do PIB gasto em saúde (2006-2015) tem uma correlação positiva com o número médio de Ensaio Clínicos (2006-2015) realizados em países da UE (H3).

Pela análise dos resultados apresentados, a densidade populacional, de acordo com o identificado na revisão bibliográfica, é um fator de elevada importância na escolha dos países participantes em Ensaio Clínicos, assim como o PIB. Por outro lado, é possível verificar que é no grupo de países de média população, que é identificada uma maior competitividade neste mercado. Neste grupo de países, o fator população parece ter uma influência diminuída o que leva a concluir que será necessário analisar outros potenciais fatores que estão a diferenciar os resultados dos diversos países. A análise do comportamento dos países nórdicos poderá ser de elevado interesse para Portugal, que de acordo com esta investigação não estará a conseguir rentabilizar a sua população de doentes diabéticos para atrair a realização de Ensaio Clínicos a realizar no nosso país.

Recorrendo ao PIB, foi possível verificar a sua elevada importância, no entanto, ficam diversas questões por responder, uma vez que ao analisarmos o PIB *per capita* é possível identificar um elevado desempenho centralizado nos países de Leste da UE. Através de futuras investigações, que utilizem fatores económicos diretamente ligados aos Ensaio Clínicos (custos de implementação e manutenção) poderá ser possível compreender melhor esta realidade.

A presente investigação apresenta diversas limitações devido à sua metodologia (estudo ecológico). Para identificar as barreiras reais que podem levar a uma desigual distribuição dos Ensaio Clínicos será necessário investigar pequenos grupos de países e incluir variáveis diretamente ligadas aos Centros de investigação

habitualmente selecionados. Identificando os Centros de investigação que mais contribuem para a atratividade dos países, será possível isolar as boas práticas e tentar planejar formas de as generalizar a Centros de investigação menos utilizados.

Por último, importa salientar que, apesar de não ser possível identificar as verdadeiras razões que podem estar a limitar a participação de alguns países como Portugal ou Grécia (que apresentam prestações menores), com a presente investigação podemos afirmar que ainda existe um longo percurso a percorrer neste campo de investigação, para que seja possível, no futuro, desenvolver estratégias que permitam tornar a participação de todos os países equilibrada e alinhada com o real potencial de cada país.

Objetivamente para a realidade portuguesa, tendo por base a análise da *performance* dos países Nórdicos, será importante identificar métodos de trabalho e modelos organizacionais nos Centros de investigação com maior atividade no setor dos Ensaio Clínicos e comparar com outros Centros de investigação menos ativos. Para este tipo de análise será necessário ter em conta os recursos humanos e infraestruturas de cada Centro de investigação, que podem acarretar algum viés à análise.

Por outro lado, ao salientar a *performance* dos países do Leste, abre a porta para investigar os valores envolvidos neste mercado, e tentar identificar ineficiências que podem estar a posicionar Portugal como um país pouco atrativo por razões financeiras. Não sendo possível identificar as razões, podemos afirmar que eventualmente poderão estar ligadas ao tempo de assinatura de acordos financeiros ou mesmo aos custos de implementação.

Ambas as análises, requerem desenvolvimento de trabalho de campo, com a cooperação dos diversos *players* (Hospitais, Industria Farmacêutica e CRO) de modo a ser possível identificar as forças e fraquezas, permitindo fornecer pistas para otimizar o modo como Portugal se apresenta no Mercado dos Ensaio Clínicos.

6.0 Referências Bibliográficas

1. INFARMED I.P. - Gabinete Jurídico e Contencioso. Lei n.º21/2014, de 16 de Abril. Legis Farm Compil. 2014;
2. Pang T, Terry RF, The PLoS Medicine Editors. Who/PLoS Collection “No Health Without Research”: A Call for Papers. PLoS Med. 2011;8(1):1–2.
3. Atal I, Trinquart L, Porcher R, Ravaud P. Differential Globalization of Industry- and Non-Industry–Sponsored Clinical Trials. PLoS One [Internet]. 2015;10(12):e0145122. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0145122>
4. Prüfungsarbeit W. Clinical Studies in Eastern Europe : critical assessment of the regulatory requirements. 2010;
5. Thiers F a., Sinsky AJ, Berndt ER. Trends in the globalization of clinical trials. Nat Rev Drug Discov. 2008;7(November):13–4.
6. Gehring M, Taylor RS, Mellody M, Casteels B, Piazzini A, Gensini G, et al. Factors influencing clinical trial site selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study). BMJ Open [Internet]. 2013;3(11):e002957. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3831096&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Lambers Heerspink HJ, Dobre D, Hillege HL, Grobbee DE, De Zeeuw D. Does the European Clinical Trials Directive really improve clinical trial approval time? Br J Clin Pharmacol. 2008;66(4):546–50.
8. Patsopoulos NA, Ioannidis JPA, Analatos AA. Origin and funding of the most frequently cited papers in medicine: database analysis. BMJ [Internet]. 2006;332(7549):1061–4. Available from: http://www.bmj.com/content/332/7549/1061.abstract?ijkey=39eaf40760068eb4adc391d8dfd34f77c233d5d9&keytype2=tf_ipsecsha
9. PwC. Ensaio clínicos em Portugal. Apifarma [Internet]. 2013;1–96. Available from: http://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica_em_Portugal_jun2013vf.pdf
10. Diabetes O da. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes – Edição

de 2015. 2015.

11. Busuttill S, Morkūnaite-Mikulniene R, Peterle A, Pietikäinen S, Schaldemose C, McAvan L, et al. Resolução do Parlamento Europeu sobre medidas para fazer face à epidemia de Diabetes na União Europeia. 2014;
12. Weber WEJ, Merino JG, Loder E. Trial registration 10 years on. *Bmj* [Internet]. 2015;3572(July):h3572. Available from: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.h3572>
13. Choi E, Kim M, Lim N, Park H. Review of the Registration in the Clinical Research Information Service. 2016;1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2016.31.1.1>
14. Unit IMIMMPPHCMEC, de Barcelona ofessor of Preventive Medicine & Public Health UA, Hill PEUNCC, Last JM. A Dictionary of Epidemiology. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2008;15(2):277. Available from: <https://books.google.cl/books?id=3Dr8dyuzvTkC>
15. Commission of the European Communities Verheugen G. Commission Directive 2005/26/EC. *Off J Eur Union*. 2005;75(2):33–4.
16. Patrício APT. *SPSS Guia Prático de Utilização*. 8th ed. Edições Sílabo, editor. 2013.
17. Battelle. Biopharmaceutical Industry-Sponsored Clinical Trials: Impact on State Economies. 2015;1–22.
18. Davidson JA. The Increasing Role of Primary Care Physicians in Caring for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(December):S3–4.
19. Mendes Z, Guedes S, Guerreiro JP, Inês M, Sousa A, Miranda A. Autovigilância da doença e qualidade de vida dos doentes diabéticos: estudo observacional em farmácias comunitárias. *Rev Port Saúde Pública* [Internet]. Escola Nacional de Saúde Pública; 2016;34(1):11–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0870902515000486>
20. Hummers-Pradier E, Bleidorn J, Schmiemann G, Joos S, Becker A, Altiner A, et al. General practice-based clinical trials in Germany - a problem analysis. *Trials*. 2012;13:205.

21. Gestrelus S. Nordic Cooperation in Clinical Research – Opportunities and Challenges Author : Stina Gestrelus. 2009;22.
22. Kierulf K, Eriksen II. A Study of Clinical Trials in a Nordic Arena. 2010;(September). Available from:
<http://www.nordicinnovation.org/Publications/a-study-of-clinical-trials-in-a-nordic-arena/>