



澳門特別行政區政府
Governo da Região Administrativa Especial de Macau
藥物監督管理局
Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica

Despacho n.º 5/ISAF/2024

Nos termos da alínea 3) do n.º 2 do artigo 4.º da Lei n.º 11/2021 (Lei da actividade farmacêutica no âmbito da medicina tradicional chinesa e do registo de medicamentos tradicionais chineses), do n.º 3 do artigo 77.º do Decreto-Lei n.º 58/90/M, de 19 de Setembro (Regula o exercício das profissões e das actividades farmacêuticas), da alínea 8) do artigo 3.º e do artigo 38.º do Regulamento Administrativo n.º 35/2021 (Organização e funcionamento do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica) e do artigo 2.º e do n.º 4 do artigo 58.º do Regulamento Administrativo n.º 46/2021 (Regulamentação da Lei da actividade farmacêutica no âmbito da medicina tradicional chinesa e do registo de medicamentos tradicionais chineses), o presidente do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica determina:

1. São aprovadas as «Boas práticas clínicas de medicamentos», como instruções técnicas, constantes do anexo ao presente despacho, que dele faz parte integrante.

2. As dúvidas resultantes da aplicação do presente despacho são resolvidas por decisão do presidente do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica.

3. O presente despacho entra em vigor a partir do dia 30 de Março de 2025.

Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica, aos 12 de Dezembro de 2024.

O Presidente do Instituto, Choi Peng Cheong.

ANEXO

(a que se refere no 1.º)

Boas Práticas Clínicas de Medicamentos (GCP)

As Boas Práticas Clínicas (GCP) é um padrão internacional de ética e qualidade científica para conceber, realizar, registar e relatar ensaios clínicos que envolvam a participação de seres humanos. O cumprimento desse padrão oferece uma garantia de que os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos do ensaio estão protegidos, de forma consistente com os princípios que têm a sua origem na Declaração de Helsinque, e que os dados do ensaio clínico têm credibilidade.

A presente norma foi elaborada com referência à Adenda Integrada das Boas Práticas Clínicas, publicada pelo Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH). Esta norma deve ser aplicada em conjunto com outros princípios de orientação do ICH relacionados com a realização de ensaios clínicos, tais como E2A (Gestão de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para Relatórios Expedidos), E3 (Relatório de Estudos Clínicos), E7 (Ensaio Clínicos na População Geriátrica), E8 (Considerações Gerais para Ensaio Clínicos), E9 (Princípios Estatísticos para Ensaio Clínicos) e E11 (Ensaio Clínicos na população pediátrica).

1. Glossário e definições

- 1.1. «Reacção adversa ao medicamento» (*Adverse Drug Reaction, ADR*): refere-se a todas as respostas prejudiciais e inesperadas a um medicamento associadas a qualquer dose de um novo medicamento ou seus novos usos em ensaios clínicos antes da sua comercialização, particularmente antes de a dose terapêutica não ter sido estabelecida. Isso significa que uma relação causal entre um medicamento e um evento adverso é pelo menos uma possibilidade razoável, ou seja, a relação não pode ser descartada. Em relação a medicamento comercializado, a reacção adversa ao medicamento refere-se a uma resposta prejudicial e indesejada a um medicamento, ocorrendo em doses normalmente usadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico, ou terapia de doenças ou para modificação da função fisiológica (*vide* o Princípio de Orientação do ICH para Gestão de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para Relatórios Expedidos).
- 1.2. «Evento adverso» (*Adverse Event, AE*): refere-se a qualquer ocorrência médica desfavorável num paciente ou sujeito de investigação clínica a quem um medicamento foi administrado e que não tenha necessariamente uma relação causal com tal tratamento. Portanto, um evento adverso pode ser qualquer sinal desfavorável e indesejado (incluindo anomalias nos exames laboratoriais), sintoma ou doença temporariamente associada ao uso de um medicamento (medicamento experimental), independentemente da sua relação com o medicamento (medicamento experimental) (*vide* o Princípio de Orientação do ICH para Gestão de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para Relatórios Expedidos).

- 1.3. «Alteração» (ao protocolo): *vide* a alteração ao protocolo.
- 1.4. «Requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis»: referem-se a quaisquer leis e regulamentos relativos à realização de ensaios clínicos de medicamentos.
- 1.5. «Aprovação» (em relação ao Conselho de Revisão Institucional): refere-se à decisão afirmativa do Conselho de Revisão Institucional de que o ensaio clínico foi revisto e pode ser realizado, conforme as restrições estabelecidas pelo Conselho de Revisão Institucional, pelas instituições médicas, pelas Boas Práticas Clínicas (GCP) e pelos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.
- 1.6. «Auditoria» (*Audit*): refere-se à verificação sistemática e independente das actividades e documentos relativos ao ensaio clínico para avaliar e confirmar se a realização das actividades relacionadas com o ensaio clínico, e o registo, análise e relatório dos dados do ensaio estão em conformidade com o protocolo do ensaio, os procedimentos operacionais padrão (SOPs), as Boas Práticas Clínicas (GCP) e os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.
- 1.7. «Certificado de auditoria» (*Audit Certificate*): refere-se à declaração de confirmação, emitida pelo auditor, de que uma auditoria foi realizada.
- 1.8. «Relatório de auditoria» (*Audit Report*): refere-se à avaliação por escrito feita pelo auditor designado pelo requerente sobre os resultados da auditoria;
- 1.9. «Trajectória de auditoria» (*Audit Trail*): refere-se à documentação que permite a reconstrução do todo o percurso do acontecimento da auditoria.
- 1.10. «Ocultação»: refere-se ao procedimento em que uma ou mais partes do ensaio clínico não são informados da designação do tratamento para os sujeitos do ensaio. A ocultação simples refere-se geralmente aos sujeitos do ensaio não são informados da distribuição do tratamento; a dupla ocultação refere-se geralmente aos sujeitos do ensaio, investigadores, monitores e, em alguns casos, analistas de dados não são informados da distribuição do tratamento.
- 1.11. «Formulário de relatório de casos» (*Case Report Form, CRF*): refere-se ao documento em papel, óptico ou electrónico destinado a registar as informações exigidas no protocolo, relatando ao requerente a situação de cada sujeito do ensaio.
- 1.12. «Ensaio/Estudo clínico»: refere-se ao ensaio sistemático realizado em seres humanos, destinado a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de um determinado medicamento experimental; e/ou identificar qualquer reacção adversa a um medicamento experimental; e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um medicamento experimental, com o objectivo de determinar a sua eficácia e segurança. Os termos «ensaio clínico» e «estudo clínico» são sinónimos.
- 1.13. «Relatório do ensaio/estudo clínico»: refere-se à descrição por escrito sobre

o ensaio/estudo de um agente terapêutico, profilático ou de diagnóstico, realizado em seres humanos, no qual a descrição, as apresentações e as análises clínicas e estatísticas são completamente integradas num único relatório (*vide* o Princípio de Orientação do ICH para Estrutura e Conteúdo dos Relatórios de Estudos Clínicos).

- 1.14. «Medicamento de comparação»: refere-se ao medicamento em estudo, medicamento já comercializado (ou seja, comparação activa) ou placebo, utilizado como referência para comparação com o medicamento experimental em um ensaio clínico.
- 1.15. «Adesão relacionada com ensaio clínico»: refere-se ao cumprimento de todos os requisitos relacionados com ensaio clínico, das Boas Práticas Clínicas (GCP) e dos requisitos regulamentares aplicáveis.
- 1.16. «Confidencialidade»: refere-se à prevenção da divulgação de informações proprietárias do requerente ou da identidade do sujeito do ensaio a pessoas não autorizadas.
- 1.17. «Contrato»: refere-se a um acordo escrito, devidamente datado e assinado por duas ou mais partes, no qual se estipulam a delegação de funções e distribuição de obrigações, bem como, quando aplicável, sobre as disposições financeiras. O protocolo do ensaio pode servir de base para um contrato.
- 1.18. «Comissão de coordenação»: refere-se à comissão organizada pelo requerente com a finalidade de coordenar a realização de um ensaio clínico multicêntrico.
- 1.19. «Investigador coordenador»: refere-se ao investigador designado como responsável pela coordenação dos investigadores de cada uma das instituições envolvidas num ensaio clínico multicêntrico.
- 1.20. «Organização de investigação por contrato» (*Contract Research Organization, CRO*): refere-se à pessoa ou organização (comercial, académica ou de outra natureza) com a qual o requerente celebrou um contrato para desempenhar uma ou mais das obrigações e funções delegadas relacionadas com o ensaio do requerente.
- 1.21. «Acesso directo»: refere-se à permissão para examinar, analisar, verificar e reproduzir registos e relatórios relevantes à avaliação do ensaio clínico. Qualquer parte com acesso directo (*e.g.* entidade de supervisão local, do país e do exterior, monitores e auditores do requerente) deve adoptar medidas de precauções razoáveis, de acordo com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis, para garantir a confidencialidade da identidade dos sujeitos do ensaio e das informações proprietárias do requerente.
- 1.22. «Documentação»: refere-se a qualquer forma de registo (incluindo, mas não se limitando a dados escritos, electrónicos, magnéticos, ópticos, digitalizados, raios-X e electrocardiogramas), utilizados para descrever ou registar os métodos, realizações e/ou resultados de um ensaio, os factores que o afectam e as acções tomadas.

- 1.23. «Documentos necessários»: referem-se aos documentos que podem ser utilizados, individualmente ou em conjunto, para avaliar o processo de realização de ensaio clínico e a qualidade dos dados resultantes do ensaio (*vide* n.º 8. Documentos necessários para a realização do ensaio clínico).
- 1.24. «Boas Práticas Clínicas» (GCP): referem-se às normas para a concepção, realização, implementação, monitorização, auditoria, registo, análise e relato de ensaios clínicos, com o objectivo de garantir a credibilidade e exatidão dos dados e resultados relatados, bem como a protecção dos direitos, da integridade e da privacidade dos sujeitos do ensaio.
- 1.25. «Comissão Independente de Monitorização de Dados» (*Independent Data-Monitoring Committee, IDMC*): também designada como Conselho de Monitorização de Dados e de Segurança, Comissão de Monitorização, ou Comissão de Monitorização de Dados, refere-se à comissão independente de monitorização de dados, estabelecida pelo requerente, com a finalidade de avaliar regularmente o progresso do ensaio clínico, os dados de segurança e os indicadores críticos de eficácia, bem como de recomendar ao requerente se o ensaio deve ser continuado, modificado, ou interrompido.
- 1.26. «Testemunha imparcial»: refere-se a uma pessoa independente do ensaio clínico, que não pode ser indevidamente influenciada pelas pessoas envolvidas no ensaio. Nos casos em que o sujeito do ensaio ou o seu representante legal não saiba ou não possa ler, essa pessoa actua como uma testemunha imparcial, lendo o termo de consentimento informado e quaisquer outras informações escritas, bem como testemunhando todo o processo de obtenção do consentimento informado.
- 1.27. «Comissão de Ética Independente» (*Independent Ethics Committee, IEC*): refere-se à comissão independente (grupo ou conselho de revisão, institucional, regional, nacional ou supranacional), composta por profissionais na área médica e em outras áreas não médicas, incumbida de assegurar a protecção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos sujeitos envolvidos nos ensaios, bem como de garantir a mesma junto do público, mediante a revisão e aprovação ou a emissão de parecer favorável sobre a adequação do protocolo do ensaio, dos investigadores, das instalações da instituição de ensaio, bem como dos métodos e documentos utilizados para a obtenção e o registo de consentimento informado dos sujeitos do ensaio.

O estatuto jurídico, a composição, a função, as operações e os requisitos regulamentares da Comissão de Ética Independente podem variar entre os países/regiões, mas deve ser permitido que a Comissão de Ética Independente actue em conformidade com as normas estabelecidas nas Boas Práticas Clínicas (GCP).

- 1.28. «Consentimento informado»: refere-se ao processo pelo qual um sujeito do ensaio confirma, de forma voluntária, a sua intenção de participar no ensaio, após ser devidamente informado sobre todos os aspectos do ensaio clínico relevantes para a decisão de participar. Este processo deve ser provado por escrito, através de um termo de consentimento informado, devidamente assinado e datado.

- 1.29. «Inspeção» (*Inspection*): refere-se à actividade que consiste na revisão de documentos, instalações, registos e outros aspectos relacionados com o ensaio clínico, realizada pela entidade de supervisão. A inspeção pode ser efectuada em locais do ensaio clínico, em locais onde se encontrem os requerentes ou as organizações de investigação contratadas, bem como em outros locais considerados necessários pela entidade de supervisão.
- 1.30. «Instituição médica»: refere-se a qualquer entidade ou instituição, pública ou privada, que realize ensaios clínicos, incluindo estabelecimentos médicos e odontológicos.
- 1.31. «Conselho de Revisão Institucional» (*Institutional Review Board, IRB*): refere-se a uma comissão independente composta por membros das áreas médicas, científicas e não científicas, incumbida de assegurar a protecção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos sujeitos do ensaio envolvidos, mediante a revisão, aprovação e revisão contínua do protocolo do ensaio e as suas alterações, bem como dos métodos e documentos utilizados para a obtenção e o registo do consentimento informado dos sujeitos do ensaio.
- 1.32. «Relatório intercalar de ensaio/estudo clínico»: refere-se aos resultados intercalares e relatórios de avaliação elaborados com base na análise efectuada durante a realização do ensaio clínico.
- 1.33. «Medicamento experimental»: refere-se à preparação farmacêutica de um ingrediente activo ou placebo destinada a ser testada ou utilizada como referência num ensaio clínico, incluindo medicamentos já comercializados quando utilizados ou preparados (formulados ou embalados) de forma diferente daquela já aprovada, utilizados para uma nova indicação não aprovada, ou utilizados para obter informações complementares sobre uma indicação já aprovada.
- 1.34. «Investigador»: refere-se à pessoa responsável pela realização do ensaio clínico no local do ensaio. Se o ensaio for realizado por uma equipa nesse local, o responsável pela equipa é investigador, podendo ser designado investigador principal (*vide* o Investigador coordenador).
- 1.35. «Investigador/Instituição do ensaio clínico»: refere-se ao investigador e/ou à instituição do ensaio clínico, conforme exigido pelos requisitos regulamentares aplicáveis.
- 1.36. «Manual do Investigador»: refere-se a uma compilação de dados clínicos e não clínicos relativos aos medicamentos experimentais, relacionados com a realização de ensaio clínico (*vide* n.º 7. do Manual do Investigador).
- 1.37. «Representante legal»: refere-se a uma pessoa singular, pessoa colectiva ou outra entidade, autorizada pelos diplomas legais aplicáveis, a representar o sujeito do ensaio para consentir a sua participação no ensaio clínico.
- 1.38. «Monitorização» (*Monitoring*): refere-se à acção de supervisionar o progresso do ensaio clínico e garantir que seja realizado, registado e relatado em conformidade com os requisitos do protocolo, dos procedimentos operacionais padrão (SOPs), das Boas Práticas Clínicas (GCP) e outros requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

- 1.39. «Relatório de monitorização» (*Monitoring Report*): refere-se ao relatório escrito que o monitor submete ao requerente após cada visita no local e/ou outras comunicações relacionadas com o ensaio clínico, conforme o estipulado nos procedimentos operacionais padrão (SOPs) do requerente.
- 1.40. «Ensaio clínico multicêntrico»: refere-se a um ensaio clínico realizado por mais de uma instituição de ensaio e vários investigadores conjuntamente, seguindo um único protocolo do ensaio.
- 1.41. «Estudo não clínico»: refere-se a estudos biomédicos que não envolvem seres humanos.
- 1.42. «Parecer» (em relação à Comissão de Ética Independente): refere-se às deliberações e/ou recomendações propostas pela Comissão de Ética Independente (IEC).
- 1.43. «Registo médico original»: *vide* os Documentos-fonte.
- 1.44. «Protocolo do ensaio»: refere-se ao documento que descreve os objectivos, a concepção, a metodologia, os aspectos estatísticos e a organização da realização de um ensaio clínico. O protocolo normalmente também deve ainda incluir o contexto e a fundamentação teórica do ensaio, embora essas informações possam ser fornecidas em outros documentos de referência. O termo «protocolo do ensaio» inclui tanto o protocolo quanto as suas alterações.
- 1.45. «Alteração do protocolo do ensaio»: refere-se à descrição por escrito de uma alteração ou clarificação formal do protocolo.
- 1.46. «Garantia da qualidade» (*Quality Assurance, QA*): refere-se às medidas sistemáticas e planeadas estabelecidas para garantir que a realização de ensaio clínico, a geração, o registo e o relato dos dados estejam em conformidade com as Boas Práticas Clínicas (GCP) e os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.
- 1.47. «Controlo da qualidade» (*Quality Control, QC*): refere-se às técnicas e actividades realizadas no sistema de garantia da qualidade dos ensaios clínicos, para verificar que todas as actividades relacionadas com o ensaio estejam em conformidade com os requisitos de qualidade.
- 1.48. «Randomização»: refere-se ao processo de distribuição aleatória, de forma probabilística, dos sujeitos do ensaio aos grupos de tratamento ou de comparação para reduzir o enviesamento.
- 1.49. «Entidade de supervisão»: refere-se à entidade com poder de gestão. A entidade de supervisão inclui a entidade responsável pela revisão dos dados clínicos e pela realização de inspecções (*vide* n.º 2.29). A entidade de supervisão também pode ser referida como autoridade competente.
- 1.50. «Evento adverso grave» (*Serious Adverse Event, SAE*): refere-se a ocorrência em que o sujeito do ensaio morra, esteja em risco de vida, necessite de hospitalização ou prolongamento da hospitalização, fique permanentemente ou gravemente incapacitado, ou perca certas funções corporais após receber o medicamento experimental, incluindo também

eventos adversos que resultem em anomalias congénitas ou defeitos congénitos (*vide* o Princípio de Orientação do ICH para Gestão de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para Relatórios Expeditos).

- 1.51. «Dados-fonte»: referem-se a todas as informações contidas nos registos originais e nas cópias autenticadas do ensaio clínico, incluindo os registos das descobertas clínicas, dos resultados de observação e de outras actividades necessários para a reconstrução e avaliação do ensaio clínico.
- 1.52. «Documentos-fonte»: referem-se aos documentos, dados e registos originais (tais como histórico hospitalar, registos clínicos e de escritório, notas laboratoriais, memorandos, diários ou listas de avaliação dos sujeitos do ensaio, registos de aviamento de receitas em farmácia, dados registados por instrumentos automatizados, cópias ou transcrições autenticadas, após verificação, como sendo fiéis e completas; microfichas, negativos fotográficos, microfilmes, meios magnéticos, raios-X, documentos dos sujeitos do ensaio; bem como registos relacionados com o ensaio e conservados em farmácias, laboratórios e departamentos médicos-técnicos envolvidos no ensaio clínico).
- 1.53. «Requerente»: refere-se a pessoa singular, sociedade, instituição, ou organização que assume a responsabilidade pela iniciação, gestão ou financiamento do ensaio clínico.
- 1.54. «Requerente-investigador»: refere-se a uma pessoa singular que, sozinho ou em colaboração com outras pessoas, inicia e realiza um ensaio clínico. Sob a sua indicação directa, os medicamentos experimentais podem ser fornecidos, ajustados ou administrados aos sujeitos do ensaio. O termo «requerente-investigador» não inclui qualquer entidade colectiva (como sociedade ou instituição). O requerente-investigador deve assumir simultaneamente as responsabilidades de requerente e de investigador.
- 1.55. «Procedimentos Operacionais Padrão» (*Standard Operating Procedures, SOPs*): referem-se às instruções detalhadas por escrito, destinadas a assegurar a uniformidade na execução de uma operação específica.
- 1.56. «Investigador colaborador» (*Subinvestigator*): refere-se às pessoas que, sob a designação e supervisão do investigador no local do ensaio, realizam procedimentos importantes e/ou tomam decisões significativas relacionadas com o ensaio (tais como associados, médicos residentes, bolseiros de investigação). *Vide* o Investigador.
- 1.57. «Sujeito do ensaio»: refere-se a uma pessoa singular que participa num ensaio clínico e recebe um medicamento experimental ou um medicamento de comparação.
- 1.58. «Código de identificação do sujeito do ensaio»: refere-se a um código único atribuído ao sujeito do ensaio para identificar a sua identidade. O código é utilizado em substituição do nome do sujeito do ensaio para proteger a sua privacidade, quando o investigador relata os eventos adversos ocorridos no sujeito do ensaio e outros dados relativos ao ensaio.
- 1.59. «Local do ensaio»: refere-se aos locais onde as actividades relacionadas

com o ensaio clínico são realizadas.

- 1.60. «Reacção adversa inesperada ao medicamento»: refere-se a uma reacção adversa cuja natureza ou gravidade diverge das informações disponíveis sobre o medicamento, como aquelas constantes no Manual do Investigador para medicamento experimental ainda não aprovado para comercialização, ou no folheto informativo de um medicamento já comercializado/resumo das características do medicamento para medicamento comercializado. (*Vide* o Princípio de Orientação para Gestão de Dados de Segurança Clínica da ICH: Definições e Padrões para Relatórios Expeditos).
- 1.61. «Sujeito vulnerável»: refere-se a uma pessoa singular cuja vontade de participar num ensaio clínico pode ser indevidamente influenciada, seja pelos benefícios esperados da participação no ensaio, seja pela possibilidade retaliação em caso de recusa, por parte de membros séniores na hierarquia. Exemplos incluem membros de grupos médicos estruturados em classes, como estudantes de medicina, de farmácia, de odontologia e de enfermagem, bem como pessoal de hospitais e laboratórios afiliados, funcionários de indústrias farmacêuticas, militares e detidos. Outros sujeitos vulneráveis incluem doentes em fase terminal, pessoas que vivem em instituições de assistência social, desempregados ou indigentes, doentes em situações de emergência, minorias étnicas, pessoas sem-abrigo, nómadas, refugiados, menores e pessoas incapazes de dar um consentimento informado autónomo.
- 1.62. «Bem-estar dos sujeitos do ensaio»: refere-se à integridade física e psicológica dos sujeitos do ensaio que participam num ensaio clínico.
- 1.63. «Cópia autenticada»: refere-se a uma cópia do registo original (independentemente do tipo de suporte utilizado) que foi autenticada, ou seja, contendo uma assinatura datada ou gerada por um processo de certificação, e que mantém as mesmas informações do original, incluindo o contexto, o conteúdo e a estrutura.
- 1.64. «Plano de monitorização» (*Monitoring Plan*): refere-se aos documentos que descrevem as estratégias, os métodos, as responsabilidades e os requisitos de monitorização.
- 1.65. «Validação do sistema electrónico»: refere-se ao processo de estabelecer e registar que um sistema electrónico cumpre requisitos específicos ao longo de todo o seu ciclo de vida, desde a concepção até à desactivação ou conversão para outro sistema. A elaboração do plano de validação deve levar em consideração a avaliação dos riscos de uso previsto do sistema, a protecção dos sujeitos do ensaio realizada pelo sistema, e o potencial impacto na fiabilidade dos resultados do ensaio clínico.

2. Princípios gerais

- 2.1. Os ensaios clínicos devem ser realizados em conformidade com os princípios éticos estabelecidos na “Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial”, de forma consistente com as GCP e os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

- 2.2. Antes do início de um ensaio, devem ser antecipados e avaliados os riscos, as inconveniências e os benefícios previsíveis para os sujeitos do ensaio e para a sociedade. Um ensaio clínico só pode ser realizado ou continuado se os benefícios previsíveis forem superiores aos riscos.
- 2.3. Os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos do ensaio são as considerações mais importantes e prevalecem sobre os benefícios para a ciência e a sociedade.
- 2.4. As informações clínicas e não clínicas disponíveis relacionadas com o medicamento experimental devem ser adequadas e suportar o ensaio clínico proposto.
- 2.5. O ensaio clínico deve ser cientificamente fundamentado e descrito num protocolo do ensaio claro e detalhado.
- 2.6. O ensaio clínico deve ser realizado de acordo com o protocolo que tenha recebido a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC.
- 2.7. Os cuidados médicos prestados ao sujeito do ensaio e as decisões médicas tomadas em seu nome, devem estar sempre sob a responsabilidade de um médico qualificado ou, conforme o caso, de um dentista qualificado.
- 2.8. Cada indivíduo envolvido na realização de ensaio clínico deve possuir a formação académica, a formação profissional e a experiência necessárias para realizar as suas respectivas tarefas.
- 2.9. O consentimento informado voluntário deve ser obtido de cada sujeito do ensaio antes da sua participação no ensaio clínico.
- 2.10. Todas as informações relacionadas com o ensaio clínico devem ser registadas, tratadas e conservadas de uma forma que permita o relato, a interpretação e a verificação exactas. Este princípio aplica-se a todos os registos referidos nesta norma, independentemente do tipo de suporte utilizado.
- 2.11. A confidencialidade dos registos que possam identificar os sujeitos do ensaio deve ser protegida, em conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis relativos à privacidade e à confidencialidade.
- 2.12. Os medicamentos experimentais devem ser fabricados, manuseados e armazenados em conformidade com as GMP aplicáveis. Os medicamentos experimentais devem ser utilizados em conformidade com o protocolo aprovado.
- 2.13. Devem ser implementados sistemas de gestão de qualidade que garantam a qualidade de todos os aspectos do ensaio clínico. O sistema de gestão de qualidade deve focar-se na protecção dos sujeitos do ensaio e nos aspectos críticos para a fiabilidade dos resultados do ensaio clínico.

3. Conselho de Revisão Institucional/Comissão de Ética Independente (IRB/IEC)

3.1. Responsabilidades

3.1.1. O IRB/IEC deve proteger os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os sujeitos do ensaio e deve prestar, designadamente, atenção especial aos ensaios que possam incluir sujeitos vulneráveis.

3.1.2. O IRB/IEC deve obter os seguintes documentos:

O protocolo do ensaio e as suas alterações, o termo de consentimento informado e as suas versões actualizadas que o investigador propõe para o uso no ensaio, os procedimentos para recrutamento de sujeitos do ensaio (*e.g.* anúncios publicitários), as outras informações escritas a serem fornecidas aos sujeitos do ensaio, o Manual do Investigador, as informações de segurança disponíveis sobre a segurança, os documentos contendo as informações sobre pagamentos e indemnizações disponíveis para os sujeitos do ensaio, o *curriculum vitae* actualizado do investigador e/ou outros documentos que comprovam as suas qualificações e qualquer outros documentos necessários para o cumprimento das responsabilidades pelo IRB/IEC.

O IRB/IEC deve apreciar os materiais relativos ao ensaio clínico proposto dentro de um prazo razoável e formular seus pareceres por escrito de forma clara, identificando claramente o nome do ensaio, os documentos apreciados e as datas das seguintes deliberações:

- (1) Aprovação/parecer favorável;
- (2) Modificações necessárias antes da sua aprovação/parecer favorável;
- (3) Indeferimento/parecer desfavorável;
- (4) Cessação ou suspensão de qualquer aprovação/parecer favorável anterior.

3.1.3. O IRB/IEC deve, ao considerar as qualificações do investigador, analisar, o *curriculum vitae* actualizado e/ou qualquer outra documentação relevante solicitada pelo IRB/IEC.

3.1.4. O IRB/IEC deve realizar uma revisão de acompanhamento periódica dos ensaios clínicos em curso, determinando a frequência da revisão com base no nível de risco dos sujeitos do ensaio, todavia, tem de ser realizada pelo menos uma vez por ano;

3.1.5. O IRB/IEC pode solicitar que mais informações do que as estabelecidas no n.º 4.8.10. desta norma sejam fornecidas aos sujeitos do ensaio quando, na opinião do IRB/IEC, essas informações adicionais puderem contribuir significativamente para a protecção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos sujeitos do ensaio.

3.1.6. Quando um ensaio clínico não terapêutico for realizado com o consentimento do representante legal do sujeito do ensaio (*vide* n.ºs 4.8.12. e 4.8.14.), o IRB/IEC deve verificar que o protocolo do ensaio proposto e/ou outros documentos tratem de forma adequada as considerações éticas relevantes e cumpram os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

- 3.1.7. Quando o protocolo indicar que não é possível obter o consentimento informado prévio do sujeito do ensaio ou do seu representante legal (*vide* n.º 4.8.15.), o IRB/IEC deve verificar que o protocolo do ensaio proposto e/ou outros documentos abordem adequadamente as considerações éticas relevantes e cumpram os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis (*e.g.* em situações de emergência).
- 3.1.8. O IRB/IEC deve apreciar a quantia de indemnização e a forma de pagamento destinados aos sujeitos do ensaio, a fim de garantir que nenhum dos sujeitos seja coagido ou sofra influência indevida. A indemnização aos sujeitos do ensaio deve ser feita proporcionalmente e não condicionada à conclusão do ensaio.
- 3.1.9. O IRB/IEC deve garantir que as informações relativas à indemnização dos sujeitos do ensaio, incluindo a forma de indemnização, o montante e o plano de pagamento, sejam especificadas detalhadamente no termo de consentimento informado e nos outros documentos escritos fornecidos aos sujeitos do ensaio. Deve também ser especificado o modo de pagamento proporcional.

3.2. Composição, funções e funcionamento

- 3.2.1. O IRB/IEC deve ser composto por um número razoável de membros, que possuam, colectivamente, as qualificações e experiências para apreciar e avaliar os aspectos científicos, médicos e éticos do ensaio clínico proposto. Recomenda-se que a composição do IRB/IEC inclua:

- (1) Pelo menos cinco membros;
- (2) Pelo menos um membro com interesse principal em uma área não científica;
- (3) Pelo menos um membro deve ser estranho à instituição médica/local do ensaio.

Apenas aqueles membros do IRB/IEC que sejam independentes do investigador e do requerente do ensaio podem votar ou emitir opiniões sobre questões relacionadas com o ensaio.

O IRB/IEC deve conservar uma lista dos seus membros e as respectivas qualificações deles.

- 3.2.2. O IRB/IEC deve desempenhar as suas funções de acordo com os procedimentos operacionais padrão escritos, conservar os registos escritos das suas actividades e actas das reuniões e cumprir as GCP e os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.
- 3.2.3. O IRB/IEC só pode tomar deliberações quando estiver presente o quórum constitutivo estabelecido nos seus procedimentos operacionais escritos.
- 3.2.4. Apenas os membros que participem nas revisões e discussões do IRB/IEC podem votar ou emitir opiniões/ sugestões.

3.2.5. O investigador pode fornecer informações sobre qualquer aspecto do ensaio, mas não deve participar nas deliberações ou votações do IRB/IEC, nem emitir opiniões ou pareceres.

3.2.6. O IRB/IEC pode convidar não membros com conhecimentos especializados em áreas específicas para prestar assistência.

3.3. Procedimentos

O IRB/IEC deve estabelecer, reduzir a escrito e observar os seus procedimentos, os quais devem incluir:

3.3.1. Determinar a composição (os nomes e as qualificações dos membros) e as suas competências.

3.3.2. Organizar, notificar e realizar reuniões.

3.3.3. Realizar a revisão inicial e a revisão de acompanhamento do ensaio.

3.3.4. Determinar a frequência adequada para as revisões subsequentes.

3.3.5. Providenciar, em conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis, uma revisão acelerada e aprovação/parecer favorável para pequenas alterações nos protocolos dos ensaios em curso, os quais já tinham sido aprovados ou recebido parecer favorável emitido pelo IRB/IEC.

3.3.6. Especificar que nenhum sujeito do ensaio deve ser admitido num ensaio antes que o IRB/IEC tenha emitido a sua aprovação/parecer favorável por escrito para o ensaio.

3.3.7. Especificar que nenhum desvio ou alteração no protocolo deve ser iniciado sem a aprovação/parecer favorável por escrito do IRB/IEC, excepto quando for necessário para eliminar um risco imediato aos sujeitos do ensaio, ou quando as alterações envolverem apenas os aspectos logísticos ou administrativos do ensaio (e.g. substituição de monitor e alteração de número de telefone) (*vide* n.º 4.5.2.).

3.3.8. Especificar que o investigador deve notificar imediatamente o IRB/IEC de:

(1) Desvios ou alterações no protocolo para eliminar riscos imediatos para os sujeitos do ensaio (*vide* n.ºs 3.3.7., 4.5.2. e 4.5.4.);

(2) Alterações que aumentem os riscos para os sujeitos do ensaio e/ou que afectem significativamente a realização de ensaio (*vide* n.º 4.10.2.);

(3) Todas as reacções adversas ao medicamento (ADRs) que sejam graves e inesperadas;

(4) Novas informações que possam afectar adversamente a segurança dos sujeitos do ensaio ou a realização de ensaio.

3.3.9. Assegurar que o IRB/IEC notifique prontamente por escrito o

investigador/a instituição do ensaio clínico sobre:

- (1) As suas decisões/pareceres relativos ao ensaio;
- (2) Os motivos para as suas decisões/pareceres;
- (3) Os procedimentos para recorrer das suas decisões/pareceres.

3.4. Registos

O IRB/IEC deve conservar todos os registos relevantes (*e.g.* procedimentos escritos, listas de membros, listas de profissões/afiliações de membros, documentos submetidos, actas das reuniões e correspondências) por um período mínimo de 3 anos após a conclusão do ensaio clínico, e disponibilizá-los a pedido das entidades de supervisão.

O IRB/IEC pode ser solicitado por investigadores, requerentes ou entidades de supervisão a fornecer os seus procedimentos escritos e listas de membros.

4. Investigador

4.1. Qualificações e reconhecimentos dos investigadores

- 4.1.1. Os investigadores devem possuir as qualificações académicas, a formação e a experiência necessárias para assumir a responsabilidade pela realização de ensaio. Devem cumprir todas as qualificações especificadas pelos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis, e fornecer comprovativos dessas qualificações por meio de *curriculum vitae* actualizado e/ou outros documentos relevantes, conforme solicitados pelo requerente, pelo IRB/IEC, e/ou pelas entidades de supervisão.
- 4.1.2. O investigador deve ter pleno conhecimento do protocolo do ensaio, do Manual do Investigador, das informações sobre o produto e de outras informações fornecidas pelo requerente, que dizem respeito ao uso adequado dos medicamentos experimentais.
- 4.1.3. O investigador deve estar ciente e deve cumprir as GCP e os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.
- 4.1.4. O investigador e a instituição do ensaio clínico devem receber a monitorização e a auditoria organizadas pelo requerente, assim como inspecções realizadas pelas entidades de supervisão.
- 4.1.5. O investigador deve conservar uma lista de pessoas qualificadas às quais o investigador tenha delegado as obrigações significativas relacionadas com o ensaio.

4.2. Recursos adequados

- 4.2.1. O investigador deve ser capaz de demonstrar (*e.g.* com base em dados retrospectivos) a capacidade de recrutar um número suficiente de sujeitos elegíveis dentro do prazo acordado.
- 4.2.2. O investigador deve dispor de tempo suficiente para a realização e

conclusão do ensaio clínico, dentro do prazo acordado.

- 4.2.3. O investigador deve dispor de um número suficiente de funcionários qualificados e instalações adequadas para a duração prevista do ensaio, de modo a realizar o ensaio de forma adequada e segura.
- 4.2.4. O investigador deve garantir que todas as pessoas que prestarem assistência para o ensaio estejam plenamente informadas sobre o protocolo do ensaio, os medicamentos experimentais, as suas obrigações e as funções no ensaio.
- 4.2.5. O investigador é responsável por supervisionar qualquer indivíduo ou entidade a quem tenha delegado obrigações e funções relacionadas com o ensaio, realizadas no local do ensaio.
- 4.2.6. Se o investigador/a instituição do ensaio clínico delegar qualquer pessoa ou entidade para desempenhar funções e assumir obrigações relacionadas com o ensaio, deve garantir que a pessoa ou a entidade em questão possua as qualificações respectivas. Além disso, deve implementar os procedimentos adequados para assegurar o cumprimento das obrigações e funções relativas ao ensaio, assim como a integridade dos dados gerados durante o processo.

4.3. Cuidados médicos para sujeitos do ensaio

- 4.3.1. Um médico qualificado (ou dentista, na situação aplicável), se for investigador ou investigador colaborador do ensaio, deve ser responsável por todas as decisões médicas relacionadas com o ensaio.
- 4.3.2. Durante o ensaio clínico e o acompanhamento subsequente, no caso de serem observados eventos adversos relacionados com o ensaio, incluindo resultados laboratoriais significativamente anormais, o investigador/a instituição do ensaio clínico deve garantir que os cuidados médicos adequados sejam fornecidos ao sujeito do ensaio. O investigador/a instituição do ensaio clínico deve informar o sujeito do ensaio quando o investigador detectar doenças intercorrentes que exijam cuidados médicos.
- 4.3.3. Se o sujeito do ensaio tiver um médico assistente, com o consentimento informado do sujeito, recomenda-se que o investigador informe o médico assistente acerca da participação do sujeito no ensaio.
- 4.3.4. Os sujeitos do ensaio têm o direito de se retirar do ensaio clínico, sem necessidade de justificar os seus motivos. O investigador deve esforçar-se por apurar esses motivos, respeitando integralmente os direitos do sujeito.

4.4. Comunicação com o IRB/IEC

- 4.4.1. Antes de iniciar um ensaio, o investigador/a instituição do ensaio clínico deve contar com a aprovação/parecer favorável por escrito, com datas indicadas, do IRB/IEC sobre o protocolo do ensaio, o termo de consentimento informado e as versões actualizadas, os procedimentos de recrutamento de sujeitos do ensaio (*e.g.* anúncios publicitários), e

quaisquer outras informações escritas a serem fornecidas aos sujeitos do ensaio.

4.4.2. O investigador/a instituição do ensaio clínico deve fornecer ao IRB/IEC uma cópia actualizada do Manual do Investigador como parte do pedido por escrito submetido ao IRB/IEC. Se o Manual do Investigador for actualizado durante o ensaio, o investigador/a instituição do ensaio deve, por sua própria iniciativa, fornecer uma cópia do Manual do Investigador actualizado para o IRB/IEC.

4.4.3. Durante o ensaio clínico, o investigador/a instituição do ensaio deve fornecer ao IRB/IEC todos os documentos sujeitos à revisão.

4.5. Cumprimento do protocolo do ensaio

4.5.1. O investigador/a instituição do ensaio clínico deve realizar o ensaio em conformidade com o protocolo acordado com o requerente e as entidades de supervisão, e que tenha recebido a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC. O investigador/a instituição do ensaio clínico e o requerente devem assinar o protocolo, ou um contrato alternativo, para confirmar o acordo mútuo.

4.5.2. O investigador/a instituição do ensaio clínico não deve implementar nenhum desvio ou alteração no protocolo sem o consentimento do requerente e aprovação/parecer favorável do IRB/IEC, excepto quando for necessário para eliminar um risco imediato para os sujeitos do ensaio, ou quando as alterações envolverem exclusivamente aspectos logísticos ou administrativos do ensaio (*e.g.* substituição de monitor, alteração de número de telefone).

4.5.3. O investigador, ou pessoa designada pelo investigador, deve registar e justificar qualquer desvio em relação ao protocolo aprovado.

4.5.4. O investigador pode implementar um desvio ou uma alteração no protocolo para eliminar um risco imediato para os sujeitos do ensaio sem a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC. Assim que possível, o desvio ou a alteração implementada, os respectivos motivos e, se aplicável, a proposta de alteração ao protocolo devem ser apresentados para:

- (1) O IRB/IEC para revisão e obtenção da aprovação/parecer favorável;
- (2) O requerente para obter o seu consentimento, se necessário;
- (3) A entidade de supervisão.

4.6. Medicamentos experimentais

4.6.1. O investigador/a instituição do ensaio clínico é responsável pela recepção e gestão dos medicamentos experimentais no local do ensaio.

4.6.2. O investigador/ a instituição do ensaio clínico pode/deve atribuir parte ou a totalidade das obrigações pela recepção e gestão dos medicamentos experimentais no local do ensaio a um farmacêutico

qualificado ou a outra pessoa adequada, sob a supervisão do investigador/da instituição do ensaio clínico.

- 4.6.3. O investigador/a instituição do ensaio clínico e/ou um farmacêutico por si designado ou outra pessoa adequada, deve conservar os registos de recepção, armazenamento e utilização dos medicamentos experimentais, bem como os registos relativos à devolução dos medicamentos experimentais não utilizados ao requerente ou a outros destinos para a sua disposição. Os registos dos medicamentos experimentais devem incluir as informações sobre a data, a quantidade, o número de lote/de série, a data de validade (se aplicável), bem como os códigos exclusivos atribuídos aos medicamentos experimentais e aos sujeitos do ensaio. O investigador deve conservar os registos da quantidade e da dosagem dos medicamentos experimentais utilizados por cada sujeito do ensaio, conforme estabelecido no protocolo do ensaio, dos quais a quantidade deve ser igual à recebida do requerente.
- 4.6.4. Os medicamentos experimentais devem ser armazenados conforme as exigências do requerente (*vide* n.ºs 5.13.2. e 5.14.3.), bem como em conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.
- 4.6.5. O investigador deve garantir que os medicamentos experimentais sejam usados exclusivamente em conformidade com o protocolo aprovado.
- 4.6.6. O investigador, ou a pessoa designada pelo investigador/pela instituição do ensaio clínico, deve explicar o uso correcto dos medicamentos experimentais aos sujeitos do ensaio e verificar, em períodos adequados, se os sujeitos do ensaio estão a seguir adequadamente as instruções.

4.7. Procedimentos de randomização e quebra da ocultação do ensaio clínico

O investigador deve seguir os procedimentos do ensaio clínico de randomização, se houver, e garantir que a descodificação seja realizada em conformidade com o protocolo. Se o ensaio for de ocultação, o investigador deve registar prontamente por escrito e justificar ao requerente qualquer quebra antecipada da ocultação (*e.g.* quebra acidental ou quebra devido a um evento adverso grave) dos medicamentos experimentais.

4.8. Consentimento informado dos sujeitos do ensaio

- 4.8.1. Na obtenção e registo do consentimento informado, o investigador deve cumprir os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis, as GCP e os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsínquia. Antes do início do ensaio clínico, o investigador deve obter a aprovação/parecer favorável por escrito do IRB/IEC em relação ao termo de consentimento informado e outras informações escritas a serem fornecidas aos sujeitos do ensaio.
- 4.8.2. Quando forem obtidas informações novas e relevantes relacionadas com o consentimento informado dos sujeitos do ensaio, o investigador deve revisar o termo de consentimento informado e outras informações

escritas fornecidas aos sujeitos do ensaio. Qualquer termo de consentimento informado e informação escrita, quando revistos, deve obter a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC antes da sua utilização. Caso as novas informações possam influenciar a vontade dos sujeitos em continuar no ensaio clínico, os sujeitos do ensaio ou os seus representantes legais devem ser informados atempadamente, e deve ser arquivado registo escrito da comunicação dessas informações.

- 4.8.3. O investigador e o pessoal envolvido no ensaio não devem coagir ou influenciar indevidamente o sujeito do ensaio a participar ou continuar a participar no ensaio clínico.
- 4.8.4. As informações verbais ou escritas relativas ao ensaio clínico, incluindo o termo de consentimento informado dos sujeitos do ensaio, não devem conter conteúdo que leve os sujeitos do ensaio ou os seus representantes legais a renunciar aos seus direitos e interesses legítimos, nem conteúdo que isente o investigador, a instituição do ensaio clínico, o requerente e os seus agentes da responsabilidade por negligência.
- 4.8.5. O investigador ou pessoa por si designada deve informar plenamente os sujeitos do ensaio sobre todos os aspectos relacionados com o ensaio clínico, incluindo as informações escritas e a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC. Caso o sujeito do ensaio não possua capacidade de exercício para prestar o seu consentimento informado, deve ser informado o seu representante legal.
- 4.8.6. As informações relativas ao ensaio, seja verbalmente ou por escrito, incluindo o termo de consentimento informado, devem adoptar uma linguagem não técnica e uma forma de expressão acessível, no sentido de facilitar a compreensão dos sujeitos do ensaio, dos seus representantes legais e, se aplicável, das testemunhas imparciais.
- 4.8.7. Antes da obtenção do consentimento informado, o investigador ou o pessoal por si designado devem conceder tempo e oportunidades suficientes aos sujeitos do ensaio ou aos seus representantes legais para que compreendam os detalhes do ensaio clínico e decidam se participam no ensaio, bem como lhes responder detalhadamente às questões levantadas pelos sujeitos do ensaio ou pelos seus representantes legais relacionadas com o ensaio.
- 4.8.8. Antes da participação no ensaio, os sujeitos do ensaio ou os seus representantes legais, bem como os investigadores que executam o termo de consentimento informado, devem assinar, respectivamente, no termo de consentimento informado com a data.
- 4.8.9. Caso os sujeitos do ensaio ou os seus representantes legais não saibam ou possam ler, uma testemunha imparcial deve estar presente durante todo o procedimento de consentimento informado. Após o termo de consentimento informado e quaisquer outras informações escritas terem sido lidos e explicados aos sujeitos do ensaio ou aos seus representantes legais, bem como o consentimento verbal prestado para participação no ensaio pelos sujeitos do ensaio ou pelos seus

representantes legais, se forem capazes, devem, sempre que possível, assinar pessoalmente o termo de consentimento informado e indicar a data. Além disso, a testemunha imparcial também deve assinar o termo de consentimento informado e indicar a data. Ao fazer isso, a testemunha imparcial certifica que o termo de consentimento informado e quaisquer outras informações escritas são explicados de forma precisa, que os sujeitos do ensaio ou os representantes legais compreendem plenamente o conteúdo e que o consentimento é prestado de forma livre e voluntária.

4.8.10.A discussão sobre o consentimento informado, o termo de consentimento informado e as outras informações fornecidas aos sujeitos do ensaio devem incluir:

- (1) O envolvimento do ensaio na investigação;
- (2) Os objectivos dos ensaios;
- (3) O tratamento do ensaio e a probabilidade de randomização aos grupos;
- (4) As etapas do ensaio clínico que os sujeitos do ensaio devem seguir, incluindo todos os procedimentos invasivos;
- (5) As responsabilidades dos sujeitos do ensaio;
- (6) O conteúdo do carácter experimental envolvido nos ensaios clínicos;
- (7) Os riscos ou inconveniências previsíveis para os sujeitos do ensaio e, quando aplicável, para um embrião, feto ou bebé em fase de amamentação;
- (8) Os benefícios razoavelmente esperados. Caso não haja nenhum benefício clínico esperado para os sujeitos do ensaio, estes devem ser informados dessa situação;
- (9) Outros medicamentos ou métodos de tratamento que os sujeito do ensaio podem escolher, bem como os benefícios e riscos potenciais relevantes;
- (10) A indemnização e/ou o tratamento disponíveis para os sujeitos do ensaio, em caso de ocorrência de danos relacionados com o ensaio clínico;
- (11) A indemnização proporcional prevista, se aplicável, para os sujeitos do ensaio pela participação no ensaio;
- (12) Os custos previstos, se aplicáveis, referentes à participação no ensaio clínico;
- (13) A participação nos ensaios clínicos deve ser de natureza voluntária. Os sujeitos do ensaio podem recusar-se a participação ou têm o direito de retirar-se do ensaio, a qualquer momento, sem punição ou perda de benefícios aos quais teriam direito se continuassem no

ensaio;

- (14) Sob a condição de não violar a confidencialidade dos sujeitos do ensaio e na medida permitida pela legislação aplicável, mediante a assinatura do termo de consentimento informado pelos sujeitos do ensaio ou pelos seus representantes legais, os monitores, auditores, o IRB/IEC e as entidades de supervisão podem ter acesso directo aos registos médicos originais dos sujeitos do ensaio, para verificar os procedimentos e/ou dados do ensaio clínico;
- (15) As informações de identificação dos sujeitos do ensaio são mantidas confidenciais e não são divulgadas, salvo na medida permitida pelas leis e/ou regulamentos aplicáveis. Caso os resultados do ensaio sejam publicados, as informações de identificação dos sujeitos do ensaio ainda continuam a ser mantidas em sigilo;
- (16) Os sujeitos do ensaio ou os seus representantes legais são atempadamente informados caso surjam novas informações que possam influenciar a sua vontade de continuar a participar no ensaio;
- (17) A pessoa de contacto para obter mais informações sobre o ensaio, os direitos dos sujeitos do ensaio e para casos da ocorrência de danos relacionados com o ensaio;
- (18) As eventuais situações e/ou razões que possam levar à cessação da participação dos sujeitos no ensaio clínico;
- (19) A duração prevista da participação dos sujeitos no ensaio;
- (20) O número previsto de sujeitos no ensaio.

4.8.11. Antes de participar no ensaio, os sujeitos do ensaio ou os seus representantes legais devem receber uma cópia do termo de consentimento informado com assinatura e data, bem como uma cópia de quaisquer outras informações por escrito fornecidas aos sujeitos do ensaio. Durante a participação no ensaio, os sujeitos do ensaio ou os seus representantes legais devem receber uma cópia das actualizações do termo de consentimento informado, com a assinatura e data, bem como uma cópia das actualizações de quaisquer outras informações por escrito fornecidas aos sujeitos do ensaio.

4.8.12. Quando um ensaio clínico (terapêutico ou não terapêutico) deve obter o consentimento do representante legal dos sujeitos do ensaio para a sua inclusão no ensaio (*e.g.* menores de idade ou pessoas com demência grave), os sujeitos do ensaio devem ser informados sobre a sua participação do ensaio de forma compatível com o seu nível de compreensão. Sempre que possível, os sujeitos do ensaio devem assinar pessoalmente o termo de consentimento informado, com indicação da data.

4.8.13. Excepto nos casos referidos no n.º 4.8.14., os próprios sujeitos do

ensaio devem assinar pessoalmente o consentimento informado com datas indicadas para a participação do ensaio não terapêutico (ou seja, os ensaios em que não se prevê nenhum benefício clínico directo para os sujeitos do ensaio).

4.8.14.No caso de ensaios clínicos não terapêuticos, o consentimento de participação pode ser prestado pelos representantes legais dos sujeitos do ensaio, desde que preencham as seguintes condições:

- (1) O ensaio clínico não pode atingir os seus objectivos se for realizado apenas com sujeitos do ensaio que tenham capacidade para prestar o consentimento informado;
- (2) Os riscos previsíveis para os sujeitos do ensaio são consideravelmente baixos;
- (3) O impacto negativo sobre a saúde dos sujeitos do ensaio encontra-se reduzido ao nível mínimo possível;
- (4) A realização de ensaio clínico não é proibida pela lei;
- (5) A inclusão de tais sujeitos do ensaio encontra-se explicitamente aprovada por escrito/parecer favorável emitido pelo IRB/IEC;

Os ensaios clínicos, salvo em casos devidamente justificados, em princípio, só podem ser realizados em sujeitos do ensaio que apresentem a doença ou condição para a qual o medicamento experimental se destina. Os sujeitos desses ensaios devem ser rigorosamente monitorados, e devem ser retirados do ensaio caso apresentem sinais de desconforto excessivo.

4.8.15.Em situações de emergência, quando não for possível obter previamente o consentimento informado dos sujeitos do ensaio, deve ser solicitado o consentimento informado dos seus representantes legais, caso estejam presentes. Se não for possível obter previamente o consentimento informado dos sujeitos do ensaio e os representantes legais do sujeito do ensaio não estiverem disponíveis, o método de inclusão do sujeito no ensaio deve ser claramente descrito no protocolo e/ou em outros documentos, com a aprovação por escrito/parecer favorável do IRB/IEC, de modo a proteger os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos do ensaio, bem como garantir a conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis. Além disso, o consentimento informado e o consentimento sobre outros assuntos relacionados devem ser obtidos o mais rápido possível dos sujeitos do ensaio ou dos seus representantes legais para que continuem a participar no ensaio clínico (*vide* n.º 4.8.10).

4.9. Registos e relatórios

4.9.0. O investigador/a instituição do ensaio clínico deve conservar documentos-fonte e registos do ensaio suficientes e precisos, incluindo as observações pertinentes sobre todos os sujeitos do ensaio em cada uma das instituições do ensaio clínico. Os dados-fonte devem ser

raastreáveis, legíveis, contemporâneos, originais, exactos e completos. Quaisquer alterações nos dados-fonte devem ser rastreáveis, não devem encobrir os dados originais e devem ser explicadas se necessário (*e.g.* através de trajectória de auditoria).

- 4.9.1. Os investigadores devem garantir que os dados relatados ao requerente nos CRFs e em todos os relatórios exigidos sejam precisos, completos, legíveis e contemporâneos.
- 4.9.2. Os dados extraídos dos documentos-fonte para os CRFs devem ser consistentes com os documentos-fonte, e quaisquer discrepâncias devem ser explicadas.
- 4.9.3. Qualquer alteração ou correcção nos CRFs deve ser datada, rubricada pela pessoa que efectuou a mesma e explicada (se necessário), e não deve ocultar os dados originais (ou seja, a trajectória de auditoria deve ser mantida); isso aplica-se tanto às alterações ou correcções, por escrito, como electrónicas (*vide* n.º 5.18.4 (n)). Os requerentes devem fornecer orientações aos investigadores e/ou aos representantes designados pelos investigadores quanto à forma de proceder com as correcções. Os requerentes devem estabelecer procedimento, por escrito, para garantir que as alterações ou correcções nos CRFs feitas pelos representantes designados pelo requerente, são registadas, necessárias e consentidas pelos investigadores. Os investigadores devem conservar os registos das alterações e correcções.
- 4.9.4. Os investigadores/as instituições do ensaio clínico devem conservar os documentos do ensaio de acordo com os Documentos Necessários para a Realização de um Ensaio Clínico (*vide* n.º 8.) e os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis. Os investigadores/as instituições do ensaio clínico devem adoptar medidas para prevenir a destruição accidental ou prematura desses documentos.
- 4.9.5. Os documentos necessários do ensaio clínico devem ser conservados pelo período mínimo de 2 anos, após a última aprovação de uma aplicação de comercialização em uma região ICH e até que não haja aplicações de comercialização pendentes ou em consideração em qualquer dos membros da ICH; ou até 2 anos após a cessação formal do desenvolvimento clínico dos medicamentos experimentais. Contudo, esses documentos devem ser conservados por um período mais longo, caso seja exigido pelos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis ou por acordo com o requerente. Cabe ao requerente a responsabilidade de informar os investigadores/as instituições do ensaio clínico sobre o prazo de conservar os documentos necessários (*vide* n.º 5.5.12.).
- 4.9.6. Os assuntos financeiros do ensaio devem ser definidos em acordo entre os requerentes e os investigadores/as instituições do ensaio clínico.
- 4.9.7. De acordo com os requisitos dos monitores, auditores, do IRB/IEC ou das entidades de supervisão, os investigadores/as instituições do ensaio clínico devem disponibilizar o acesso a todos os registos necessários e

relacionados ao ensaio.

4.10. Relatório de progresso

4.10.1. O investigador deve submeter anualmente o relatório de progresso do ensaio, por escrito, ao IRB/IEC ou com maior frequência, se exigido pelo IRB/IEC.

4.10.2. Quando ocorrerem situações que possam afectar significativamente a realização de ensaio ou aumentar o risco para os sujeitos do ensaio, o investigador deve, prontamente, apresentar relatórios por escrito ao requerente, ao IRB/IEC e, se aplicável, à Instituição do ensaio clínico (*vide* n.º 3.3.8.).

4.11. Relatório de segurança

4.11.1. Todos os eventos adversos graves (SAEs) devem ser imediatamente notificados ao requerente, excepto aqueles que o protocolo ou outros documentos (*e.g.* o Manual do Investigador) estabelecem como não necessitando de notificação imediata. As notificações imediatas devem ser seguidas prontamente por relatórios de acompanhamento detalhados, elaborados por escrito. Tanto os relatórios de SAEs como os de acompanhamento devem identificar os códigos de identificação atribuídos aos sujeitos no ensaio clínico, em vez de identificar o nome real, número de documento de identificação e/ou endereço dos sujeitos do ensaio. O investigador deve cumprir os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis, notificando às entidades de supervisão, e ao IRB/IEC das reacções adversas graves e inesperadas ao medicamento.

4.11.2. Os eventos adversos e/ou valores anormais laboratoriais, relevantes para a avaliação da segurança e estabelecidos no protocolo do ensaio, devem ser notificados ao requerente em conformidade com os requisitos e prazos definidos no protocolo.

4.11.3. Em relação aos relatórios de óbito, os investigadores devem fornecer ao requerente e ao IRB/IEC outras informações adicionais solicitadas (*e.g.* relatórios de autópsia e relatórios médicos finais).

4.12. Cessação antecipada ou suspensão do ensaio

Caso o ensaio seja cessado antecipadamente ou suspenso por qualquer motivo, o investigador/a instituição do ensaio clínico deve informar prontamente os sujeitos do ensaio e assegurar que forneça tratamento e acompanhamento adequados aos sujeitos do ensaio. E se for exigível pelos requisitos nos diplomas legais aplicáveis, o investigador deve informar as entidades de supervisão. Além disso:

4.12.1. Se o investigador cessar ou suspender um ensaio sem obtenção do consentimento prévio do requerente, o investigador deve informar a instituição do ensaio clínico, quando aplicável, o requerente/a instituição do ensaio clínico deve informar prontamente o IRB/IEC, justificando detalhadamente, por escrito, a razão da cessação ou suspensão do ensaio;

4.12.2. Se o requerente cessar ou suspender um ensaio clínico (*vide* n.º 5.21), o investigador deve informar atempadamente a instituição do ensaio clínico, quando aplicável, e o investigador/a instituição do ensaio clínico deve informar atempadamente o IRB/IEC, justificando detalhadamente, por escrito, o motivo da cessação ou suspensão;

4.12.3. Se o IRB/IEC cessar ou suspender um ensaio clínico que tenha sido aprovado, o investigador deve informar atempadamente a instituição do ensaio clínico, quando aplicável, e o requerente, justificando detalhadamente, por escrito, o motivo do encerramento ou suspensão.

4.13. Relatório final do investigador

Após a conclusão do ensaio clínico, os investigadores devem informar a instituição do ensaio clínico (quando aplicável); os investigadores/a instituição do ensaio clínico devem fornecer ao IRB/IEC um resumo dos resultados do ensaio e submeter às entidades de supervisão os relatórios exigidos.

5. Requerente

5.0. Gestão de qualidade

O requerente deve implementar um sistema de gestão da qualidade em todas as fases do ensaio clínico.

O requerente deve concentrar-se nas actividades essenciais do ensaio para garantir a protecção dos sujeitos do ensaio e a confiabilidade dos resultados do ensaio. A gestão de qualidade inclui a concepção do protocolo eficaz do ensaio clínico, os métodos e os procedimentos para a recolha e o tratamento de dados, bem como a recolha de informações essenciais para a tomada de decisões no âmbito do ensaio.

Os métodos para a garantia e o controlo da qualidade do ensaio clínico devem corresponder ao risco inerente ao ensaio e à relevância das informações recolhidas. O requerente deve assegurar a viabilidade de cada etapa do ensaio clínico, evitando procedimentos e métodos de recolha de dados excessivamente complexos. O protocolo, os formulários de relatórios de casos (CRFs) e outros documentos operacionais devem ser elaborados de forma clara, concisa e coerente.

O sistema de gestão de qualidade deve adoptar uma abordagem baseada em riscos, conforme descrita abaixo.

5.0.1. Identificação de processos e dados críticos

Durante a elaboração do protocolo, o requerente deve identificar os processos e os dados críticos para garantir a protecção dos sujeitos do ensaio e a fiabilidade dos resultados do ensaio.

5.0.2. Identificação de risco

O requerente deve identificar os riscos que possam impactar os processos e dados críticos do ensaio. Esses riscos devem ser

considerados em dois níveis: no nível sistemático, como os SOPs, os sistemas informáticos e o pessoal; e no nível do ensaio clínico, como a concepção do ensaio, a recolha de dados, os procedimentos de consentimento informado.

5.0.3. Avaliação de risco

O requerente deve avaliar os riscos identificados em relação aos controlos de riscos existentes, considerando:

- (1) A probabilidade da ocorrência de erros;
- (2) A extensão dos erros passíveis de detecção;
- (3) O impacto de tais erros na protecção dos sujeitos do ensaio e na fiabilidade dos resultados do ensaio.

5.0.4. Controlo de risco

O requerente deve identificar os riscos que podem ser reduzidos e/ou considerados admissíveis. As medidas de controlo destinadas à redução dos riscos para níveis aceitáveis devem ser proporcionais à relevância dos riscos. Tais medidas devem ser refletidas na concepção e implementação do protocolo do ensaio, no plano de monitorização, nos acordos que especificam expressamente as funções e responsabilidades de todas as partes, nas medidas de segurança dos sistemas para assegurar a conformidade com os procedimentos operacionais padrão, bem como nas formações relativas aos processos e procedimentos.

O requerente deve estabelecer previamente os limites de tolerância ao risco de qualidade, considerando as características médicas e estatísticas das variáveis, assim como a concepção estatística do ensaio, com o objectivo de identificar problemas sistemáticas que possam comprometer a segurança dos sujeitos do ensaio ou a fiabilidade dos resultados do ensaio. Em caso de detecção de desvios em relação aos limites de tolerância de qualidade previamente estabelecidos, deve ser avaliada a necessidade de adopção de medidas.

5.0.5. Comunicação de risco

O requerente deve registar as actividades de gestão de qualidade, e comunicar as respectivas actividades aos participantes ou às pessoas afectadas, com vista a promover a avaliação de riscos e a melhoria contínua durante a realização de ensaio clínico.

5.0.6. Revisão de risco

O requerente deve proceder à avaliação regular das medidas de controlo de risco, considerando os novos conhecimentos e experiências, com o objectivo de assegurar a validade e a aplicabilidade da gestão da qualidade em vigor.

5.0.7. Relatório de risco

O requerente deve descrever, no relatório do ensaio clínico, os métodos

de gestão da qualidade implementados no ensaio e resumir os desvios relevantes em relação aos limites de tolerância de qualidade previamente definidos, bem como as medidas correctivas adoptadas (*vide* a Secção 9.6 da ICH E3 – Garantia da qualidade quantitativa).

5.1. Garantia e controlo de qualidade

- 5.1.1. O requerente é responsável por implementação e manutenção dos sistemas de garantia e controlo de qualidade, de acordo com os procedimentos operacionais padrão por escrito, para assegurar que os ensaios sejam realizados e os dados sejam gerados, registados e relatados em conformidade com o protocolo do ensaio, as GCP, os requisitos nos diplomas legais aplicáveis.
- 5.1.2. O requerente é responsável por obter o consentimento de todas as entidades envolvidas no ensaio clínico, assegurando o acesso directo (*vide* n.º 1.21) a todos os locais relacionados com o ensaio, aos dados-fonte/documentos-fonte e os relatórios, relacionados com o ensaio para fins de monitorização e auditoria pelo próprio requerente, bem como a inspecção pelas entidades de supervisão local, do país e do exterior.
- 5.1.3. O controlo de qualidade deve ser aplicado em cada fase do tratamento de dados para garantir que todos os dados sejam fiáveis e que tenham sido tratados correctamente.
- 5.1.4. Os acordos celebrados entre o requerente e o investigador/a instituição do ensaio clínico, bem como outras entidades envolvidas no ensaio clínico, devem ser em forma escrita, seja como parte integrante do protocolo do ensaio, seja como acordos separados.

5.2. Organização de investigação por contrato (CRO)

- 5.2.1. O requerente pode delegar uma parte ou a totalidade das obrigações e funções do seu ensaio clínico a uma CRO, porém, o requerente mantém-se como o responsável final pela qualidade e integridade dos dados do ensaio clínico, cabendo à CRO a implementação da garantia de qualidade e do controlo de qualidade.
- 5.2.2. Quaisquer obrigações e funções relativas ao ensaio clínico, delegadas a CRO e por esta assumidas, devem ser especificadas por escrito.

O requerente deve supervisionar todas as obrigações e funções assumidas pela CRO, incluindo aquelas relacionadas com o ensaio que tenham sido subdelegadas pela CRO a terceiros para a sua execução.
- 5.2.3. As obrigações e funções que não tenham sido expressamente delegadas à CRO, permanecem a cargo do requerente.
- 5.2.4. Os requisitos destinados ao requerente na presente especificação são igualmente aplicáveis à CRO que assume as obrigações e funções delegadas pelo requerente.

5.3. Especialista médica

O requerente deve designar profissionais de saúde qualificados para prestar atempadamente consultoria sobre questões médicas relacionadas com o ensaio. Caso necessário, consultores externos podem ser nomeados para desempenhar as funções acima referidas.

5.4. Concepção do ensaio

5.4.1. O requerente deve seleccionar profissionais qualificados (tais como, bioestatísticos, farmacologistas clínicos e médicos clínicos) para a concepção do protocolo do ensaio e dos CRFs, a formulação dos planos de análise estatística, a análise de dados e a elaboração dos relatórios intercalares e finais do ensaio.

5.4.2. Outros princípios de orientação: Protocolo do Ensaio Clínico e as suas Alterações (*vide* n.º 6.), Princípio de Orientação do ICH para Estrutura e Conteúdo dos Relatórios de Ensaio Clínico, e outros princípios de orientação da ICH relativos à concepção, protocolo e realização de ensaios.

5.5. Gestão de ensaio, tratamento de dados e conservação de registos

5.5.1. O requerente deve seleccionar pessoal qualificado para supervisionar a realização de ensaio clínico, o tratamento de dados, a verificação de dados, as análises estatísticas e a elaboração de relatórios do ensaio.

5.5.2. O requerente pode estabelecer uma Comissão Independente de Monitorização de Dados (IDMC) para avaliar regularmente o progresso de um ensaio clínico, incluindo os dados de segurança e os indicadores críticos de eficácia, bem como propor ao requerente se pode continuar, modificar ou cessar o ensaio clínico em realização. A IDMC deve dispor de um procedimento operacional por escrito e conservar as actas de todas as reuniões.

5.5.3. Ao utilizar os sistemas electrónicos de gestão de dados do ensaio e/ou sistemas electrónicos remotos de gestão de dados do ensaio, o requerente deve:

- (1) Assegurar e registar que os sistemas electrónicos de gestão de dados estão em conformidade com os requisitos previamente definidos pelo requerente quanto à integridade, precisão, fiabilidade e consistência dos dados (*e.g.* validação de dados);

O requerente deve basear a sua abordagem à validação de tais sistemas na avaliação de risco, levando em consideração as finalidades de utilização previstas para os sistemas e os seus potenciais impactos na protecção dos sujeitos do ensaio e na fiabilidade dos resultados do ensaio.

- (2) Ter os SOPs para a utilização desses sistemas;

Os SOPs devem abranger a configuração, instalação e utilização do sistema. Os SOPs devem especificar a validação e os testes de funcionalidade do sistema, a recolha e o tratamento de dados, a manutenção do sistema, as medidas de segurança do sistema, o

controlo de mudanças, a cópia de segurança (*backup*) e a recuperação de dados, o planeamento de contingências e a desactivação. As responsabilidades do requerente, investigador e outros utilizadores dos sistemas electrónicos de gestão de dados devem ser claramente definidas, e a respectiva formação deve ser fornecida aos utilizadores.

- (3) Garantir que o sistema electrónico de gestão de dados seja capaz de registar todas as alterações de dados e de não eliminar os dados originais (*e.g.* manter a trajectória de auditoria, de dados e de edições);
- (4) Garantir a segurança do sistema electrónico de gestão de dados e prevenir o acesso não autorizado aos dados;
- (5) Conservar a lista dos indivíduos autorizados a realizar alterações nos dados (*vide* n.ºs 4.1.5. e 4.9.3.);
- (6) Arquivar uma cópia de segurança (*backup*) adequada dos dados;
- (7) Garantir a ocultação, se houver (*e.g.* manter a ocultação durante a entrada e o tratamento de dados);
- (8) Garantir a integridade dos dados, incluindo quaisquer dados que descrevam o contexto, o conteúdo e a estrutura. Quando ocorrerem alterações no sistema electrónico, como actualizações de *software* ou transferência dos dados, é especialmente importante assegurar a integridade dos dados electrónicos.

5.5.4. Se os dados forem convertidos durante o tratamento de dados, deve garantir que os dados originais de observação possam ser comparados com os dados convertidos.

5.5.5. O requerente deve utilizar o código de identificação inequívoco dos sujeitos do ensaio para identificar todos os dados do ensaio clínico de cada sujeito do ensaio (*vide* n.º 1.58.).

5.5.6. O requerente, ou outros proprietários dos dados, deve conservar todos os documentos necessários específicos do requerente relacionados com o ensaio (*vide* n.º 8. Documentos necessários para a realização do ensaio clínico).

5.5.7. O requerente deve conservar todos os documentos necessários específicos do requerente em conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis nos países onde o medicamento foi aprovado, e/ou nos países onde o requerente pretenda solicitar aprovação.

5.5.8. Se o requerente cessar o ensaio clínico do medicamento experimental (*e.g.* para algumas ou todas as indicações terapêuticas, vias de administração ou formas farmacêuticas), o requerente deve conservar todos os documentos necessários específicos do requerente por, pelo menos, 2 anos após a cessação formal ou em conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

- 5.5.9. Se o requerente cessar o ensaio clínico do medicamento experimental, o requerente deve notificar todos os investigadores/as instituições do ensaio clínico e todas as entidades de supervisão.
- 5.5.10. Qualquer transferência dos direitos de propriedade dos dados deve ser notificada às entidades de supervisão, em conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.
- 5.5.11. Os documentos necessários do requerente devem ser conservados pelo menos 2 anos, contados a partir da última aprovação de um pedido de comercialização numa região do ICH, até que não haja pedido de comercialização pendentes ou em consideração em nenhuma região do ICH, ou até 2 anos após a cessação formal do desenvolvimento clínico dos medicamentos experimentais. No entanto, esses documentos devem ser conservados por um prazo mais longo, se necessário, de acordo com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis ou conforme o requerente considere necessário.
- 5.5.12. O requerente deve notificar, por escrito, os investigadores/as instituições do ensaio clínico sobre os requisitos de manutenção dos registos e deve notificar, por escrito, os investigadores/as instituições do ensaio clínico quando os registos relacionados com o ensaio já não forem necessários.

5.6. Selecção de investigadores

- 5.6.1. O requerente é responsável por seleccionar os investigadores/as instituições do ensaio clínico. Os investigadores devem ter formação e experiência adequadas, e deve possuir recursos suficientes (*vide* n.ºs 4.1. e 4.2.) para realizar correctamente os ensaios pelos quais são responsáveis. Se a composição da comissão de coordenação e/ou a selecção de investigadores coordenadores for utilizada em ensaios clínicos multicêntricos, a sua composição e/ou selecção será a responsabilidade do requerente.
- 5.6.2. Antes da assinatura do acordo com os investigadores/as instituições de ensaio clínico para realizar um ensaio, o requerente deve fornecer aos investigadores/as instituições o protocolo do ensaio e o Manual do Investigador mais actualizado, e disponibilizar tempo suficiente para deliberar o protocolo do ensaio e os materiais relevantes.
- 5.6.3. O requerente deve obter o consentimento dos investigadores/das instituições do ensaio clínico sobre os seguintes assuntos:
- (1) Realizar o ensaio em conformidade com as GCP, os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis (*vide* n.º 4.1.3.) e o protocolo acordado pelo requerente e com a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC (*vide* n.º 4.5.1.);
 - (2) Respeitar os procedimentos para o registo e o relatório de dados;
 - (3) Aceitar a monitorização, auditoria e inspecção (*vide* n.º 4.1.4.); e
 - (4) Conservar os documentos necessários relacionados com o ensaio

até que o requerente notifique o investigador/instituição do ensaio clínico que esses registros não são mais necessários (*vide* n.^{os} 4.9.4. e 5.5.12.).

O requerente e o investigador/instituição do ensaio clínico devem assinar o protocolo, ou um documento alternativo, para confirmar tal acordo.

5.7. Distribuição de responsabilidades

Antes de iniciar o ensaio, o requerente deve definir, estabelecer e distribuir as responsabilidades e as funções relacionadas com o ensaio.

5.8. Indemnização aos sujeitos do ensaio e aos investigadores

- 5.8.1. Se for exigido pelos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis, o requerente deve fornecer seguro ou indemnizações legais e financeiras ao investigador/à instituição do ensaio clínico pelas reclamações decorrentes do ensaio, excepto as decorrentes por causa do erro médico ou da negligência do investigador/da instituição do ensaio clínico.
- 5.8.2. As políticas e os procedimentos do requerente devem assumir os custos do tratamento dos sujeitos do ensaio no caso de danos relacionados com o ensaio clínico em conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.
- 5.8.3. Quando os sujeitos do ensaio receberem indemnização, os meios e métodos da indemnização devem cumprir os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

5.9. Finanças

Os assuntos financeiros do ensaio devem ser definidos no acordo entre os requerentes e os investigadores/as instituições do ensaio clínico.

5.10. Notificação ou pedido para as entidades de supervisão

Antes de iniciar os ensaios clínicos, o requerente (ou o requerente e o investigador, se requerido pelos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis) deve apresentar os pedidos necessários para os ensaios às devidas entidades de supervisão para revisão, aceitação e/ou permissão de acordo com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis para iniciar os ensaios clínicos. Qualquer notificação/pedido deve ser datado e conter informações suficientes para identificar o protocolo.

5.11. Confirmação da revisão pelo IRB/IEC

- 5.11.1. O requerente deve obter as seguintes informações junto do investigador/da instituição do ensaio clínico:
 - (1) O nome e endereço do IRB/IEC do investigador/da instituição do ensaio clínico;
 - (2) Uma declaração de que a composição e o funcionamento do

IRB/IEC estão em conformidade com as GCP e com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis;

- (3) Documentação da aprovação/parecer favorável do IRB/IEC. Se solicitado pelo requerente, uma cópia actualizada do protocolo, termo de consentimento informado e quaisquer outras informações por escrito a serem fornecidas aos sujeitos do ensaio, procedimentos de recrutamento dos sujeitos, e documentos relacionados com pagamentos e indemnização feitas aos sujeitos, e quaisquer outros documentos que o IRB/IEC possa ter requisitado.

5.11.2. Se o IRB/IEC condicionar a sua aprovação/parecer favorável às modificações em qualquer aspecto do ensaio, como modificações no protocolo, no termo de consentimento informado e em quaisquer outras informações por escrito a serem fornecidas aos sujeitos do ensaio, e outros procedimentos, o requerente deve obter junto do investigador/da instituição do ensaio clínico uma cópia das modificações feitas e a data da aprovação/parecer favorável do IRB/IEC.

5.11.3. O requerente deve obter junto do investigador/da instituição do ensaio clínico a documentação de nova aprovação/reavaliação do IRB/IEC com o parecer favorável e a data, bem como a documentação com a retirada ou suspensão da aprovação/parecer favorável e a data.

5.12. Informações sobre os medicamentos experimentais

5.12.1. No planeamento do ensaio, o requerente deve dispor de suficientes dados sobre a segurança e a eficácia de ensaios não clínicos e/ou clínicos para suportar a via de administração, as dosagens e a duração de administração contínua adoptadas na população do ensaio.

5.12.2. Quando forem obtidas novas informações significativas, o requerente deve actualizar atempadamente o Manual do Investigador (*vide* n.º 7. do Manual do investigador).

5.13. Fabrico, embalagem, rotulagem e codificação de medicamentos experimentais

5.13.1. O requerente deve garantir que os medicamentos experimentais (incluindo os comparadores activos e placebo) têm características adequadas à fase de desenvolvimento dos produtos, são fabricados de acordo com as disposições adequadas às GMP e são codificados e rotulados de uma forma que mantenha o estado oculto no ensaio de ocultação. Além disso, a rotulagem deve cumprir os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

5.13.2. O requerente deve especificar claramente, para os medicamentos experimentais, os requisitos sobre a temperatura de armazenamento, as condições de armazenamento (*e.g.* a protecção contra a luz), os tempos de armazenamento, o fluido e o procedimento de reconstituição dos medicamentos, e os dispositivos para infusão dos medicamentos, se houver. O requerente deve informar todo o pessoal envolvido no ensaio, (*e.g.* monitores, investigadores, farmacêuticos, pessoal de

armazenamento de medicamentos) sobre os tais requisitos.

5.13.3. Os medicamentos experimentais devem ser embalados para evitar contaminação e deterioração durante o transporte e o armazenamento.

5.13.4. Nos ensaios de ocultação, o sistema de codificação dos medicamentos experimentais deve incluir um mecanismo que permita identificar rapidamente os medicamentos envolvidos no caso de emergência médica, mas que não permita quebras não detectáveis da ocultação.

5.13.5. Se houver alterações significativas na formulação dos medicamentos experimentais ou dos medicamentos de comparação durante o desenvolvimento clínico, devem ser realizados estudos adicionais (*e.g.* estabilidade, taxa de dissolução e biodisponibilidade) antes de aplicar a nova formulação nos ensaios clínicos, para avaliar se as mudanças poderão alterar significativamente o perfil farmacocinético do medicamento.

5.14. Fornecimento e gestão de medicamentos experimentais

5.14.1. O requerente é responsável por fornecer os medicamentos experimentais para os investigadores/as instituições do ensaio clínico.

5.14.2. O requerente não deve fornecer os medicamentos experimentais para o investigador/a instituição do ensaio clínico antes de obter todos os documentos necessários (*e.g.* a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC e das entidades de supervisão).

5.14.3. O requerente deve garantir que os procedimentos operacionais por escrito incluam as instruções que o investigador/a instituição do ensaio clínico deve seguir para o tratamento e armazenamento dos medicamentos experimentais e os documentos relevantes. Os procedimentos devem instruir sobre a recepção, o tratamento, o armazenamento, a dispensação e a recolha adequados e seguros de medicamentos não utilizados pelos sujeitos do ensaio, e a sua devolução ao requerente (ou a forma de disposição se autorizado pelo requerente e em conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis).

5.14.4. O requerente deve:

- (1) Assegurar a entrega atempada de medicamentos experimentais aos investigadores.
- (2) Conservar os registos de transporte, recepção, distribuição, recolha e destruição dos medicamentos experimentais (*vide* n.º 8. Documentos necessários para a realização do ensaio clínico);
- (3) Manter um sistema de gestão para a recolha dos medicamentos experimentais e para os respectivos registos (*e.g.* a recolha dos produtos defeituosos, a recolha após a conclusão do ensaio e a recolha dos medicamentos expirados);
- (4) Manter um sistema para a disposição dos medicamentos

experimentais não utilizados e para os respectivos registos.

5.14.5. O requerente deve:

- (1) Adoptar medidas para garantir a estabilidade dos medicamentos experimentais durante o ensaio;
- (2) Manter quantidades suficientes dos medicamentos experimentais para reconfirmar as especificações, caso necessário, e conservar os registos das análises e características das amostras dos lotes. Na medida em que a estabilidade o permita, as amostras devem ser guardadas até o final da análise dos dados do ensaio ou até ao prazo dos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis, consoante o que representar o prazo mais longo.

5.15. Acesso aos registos

5.15.1. O requerente deve garantir que seja especificado no protocolo do ensaio ou em outro acordo por escrito que os investigadores/as instituições do ensaio clínico permitirão a monitorização, auditoria, revisão do IRB/IEC e inspecção pelas entidades de supervisão relacionados com o ensaio, concedendo acesso directo aos dados-fonte/documentos-fonte.

5.15.2. O requerente deve verificar que cada sujeito do ensaio consentiu, por escrito, com o acesso directo aos seus registos médicos originais durante a realização de monitorização, auditoria, revisão do IRB/IEC e inspecção pelas entidades de supervisão relacionados com o ensaio clínico.

5.16. Informações de segurança

5.16.1. O requerente é responsável pela avaliação contínua da segurança dos medicamentos experimentais.

5.16.2. O requerente deve notificar atempadamente os investigadores/as instituições do ensaio clínico e as entidades de supervisão sobre quaisquer problemas detectados no ensaio clínico que possam afectar a segurança dos sujeitos do ensaio, a realização do ensaio, ou alterar a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC para a continuação do ensaio.

5.17. Relatório de reacção adversa ao medicamento

5.17.1. O requerente deve notificar rapidamente todos os investigadores/as instituições do ensaio clínico envolvidos, o IRB/IEC (se exigido) e as entidades de supervisão de todas as reacções adversas graves e inesperadas aos medicamentos.

5.17.2. As notificações expeditas devem cumprir os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis e com o Princípio de Orientação do ICH para Gestão de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para Relatórios Expeditos.

5.17.3. O requerente deve apresentar às entidades de supervisão todas as

actualizações de segurança e relatórios periódicos, de acordo com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

5.18. Monitorização

5.18.1. Finalidade

A finalidade da monitorização do ensaio é verificar que:

- (1) Os direitos e o bem-estar dos sujeitos do ensaio estão protegidos;
- (2) Os dados relatados do ensaio são precisos e completos, podendo ser verificados a partir dos documentos-fonte;
- (3) A realização do ensaio está em conformidade com o protocolo do ensaio e as suas alterações aprovadas e vigentes, com as GCP e com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

5.18.2. Selecção e qualificação de monitores

- (1) Os monitores devem ser nomeados pelo requerente;
- (2) Os monitores devem ter formação correspondente e possuir conhecimentos científicos e/ou clínicos necessários para monitorizar adequadamente o ensaio. As qualificações dos monitores devem ser registadas;
- (3) Os monitores devem estar familiarizados com os medicamentos experimentais, o protocolo do ensaio, o termo de consentimento informado e quaisquer outras informações escritas a serem fornecidas aos sujeitos do ensaio, os SOPs do requerente, as GCP e os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

5.18.3. Âmbito e natureza da monitorização

O requerente deve garantir que os ensaios sejam adequadamente monitorados. O requerente deve determinar o âmbito e natureza adequados da monitorização. A determinação do âmbito e natureza da monitorização deve basear-se em considerações tais como objectivo, finalidade, concepção, complexidade, ocultação, tamanho da amostra e parâmetros de avaliação final do ensaio. Geralmente, é necessário realizar monitorização *in loco*, antes do início do ensaio, durante a sua realização e após a sua conclusão. Nas circunstâncias excepcionais, o requerente pode determinar que a monitorização centralizada, juntamente com os procedimentos tais como a formação e as reuniões com os investigadores, e orientações amplas por escrito, a fim de garantir a realização apropriada do ensaio em conformidade com as GCP. A amostragem estatística pode ser um método adaptável para seleccionar os dados a serem verificados.

O requerente deve estabelecer uma abordagem sistemática, priorizada e baseada na avaliação de risco, para realizar a monitorização do ensaio clínico. O âmbito e natureza da monitorização descrita neste ponto tem certa flexibilidade, com o objectivo de permitir a adopção de diferentes

abordagens para aumentar a eficácia e a eficiência da monitorização. O requerente pode optar por monitorização *in loco*, uma combinação de monitorização *in loco* e centralizada, ou, se justificável, monitorização centralizada. O requerente deve registar a fundamentação da estratégia de monitorização escolhida (e.g. no plano de monitorização).

A monitorização *in loco* é realizada nos locais nos quais o ensaio clínico está a ser realizado. A monitorização centralizada é uma avaliação remota dos dados acumulados, realizada atempadamente e apoiada por pessoas devidamente qualificadas e formadas (e.g. os gestores de dados e os bioestatísticos).

Os processos de monitorização centralizada oferecem capacidades de monitorização adicionais que complementa a monitorização *in loco*, podem reduzir o âmbito e/ou a frequência da monitorização *in loco* e ajudar a distinguir entre dados confiáveis e dados potencialmente não confiáveis.

A revisão, que pode incluir análises estatísticas, de dados acumulados da monitorização centralizada, pode ser usada para:

- (1) Identificar os dados em falta, os dados inconsistentes, os dados anormais, a ausência inesperada de variabilidade e os desvios do protocolo do ensaio;
- (2) Examinar as tendências dos dados, tais como o intervalo, consistência e variabilidade dos dados nas instituições do ensaio e entre diferentes instituições do ensaio;
- (3) Avaliar os erros sistemáticos e significativos na recolha e relato de dados numa instituição do ensaio ou entre diferentes instituições do ensaio, ou o potencial problema com a manipulação de dados e a integridade de dados;
- (4) Analisar as características e as métricas de desempenho de cada instituição do ensaio;
- (5) Seleccionar os lugares e/ou processos da monitorização *in loco*.

5.18.4. Responsabilidades do monitor

Os monitores devem, seguindo os requisitos do requerente, garantir que o ensaio seja adequadamente realizado e registado conforme as seguintes medidas relevantes e necessárias para o ensaio e o local do ensaio:

- (1) Os monitores são principais pessoas de contacto entre o requerente e os investigadores;
- (2) Verificar se os investigadores possuem as qualificações e recursos adequados (*vide* n.ºs 4.1., 4.2. e 5.6.) e mantêm a sua adequação durante todo o período do ensaio; que as instalações, incluindo os laboratórios, equipamentos e pessoal são adequados para a realização do ensaio de forma segura e adequada e mantêm a sua

adequação durante todo o período do ensaio;

- (3) Verificar os medicamentos experimentais, incluindo:
 - (i) O tempo e as condições de armazenamento são aceitáveis e o fornecimento é suficiente durante todo o ensaio;
 - (ii) Os medicamentos experimentais são fornecidos apenas aos sujeitos do ensaio elegíveis e nas doses especificadas no protocolo do ensaio;
 - (iii) Os sujeitos do ensaio recebem instruções necessárias para o uso, tratamento, armazenamento e devolução adequados dos medicamentos experimentais;
 - (iv) A recepção, uso e devolução dos medicamentos experimentais nos locais do ensaio são controlados e registados adequadamente;
 - (v) A disposição dos medicamentos experimentais não utilizados nos locais do ensaio está em conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis e com os do requerente.
- (4) Verificar se os investigadores cumprem o protocolo do ensaio apreciado e aprovado e as suas alterações no protocolo, se houver;
- (5) Assegurar que todos os sujeitos do ensaio assinaram o termo de consentimento informado antes da participação no ensaio;
- (6) Assegurar que os investigadores recebem o Manual do Investigador actualizado, todos os documentos relacionados com o ensaio e os materiais do ensaio necessários para realizar adequadamente o ensaio e cumprir os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis;
- (7) Assegurar que os investigadores e o pessoal relevante do ensaio estão adequadamente informados sobre os assuntos relacionados com o ensaio clínico;
- (8) Verificar se os investigadores e o pessoal do ensaio desempenham as funções especificadas em conformidade com o protocolo do ensaio e outros acordos por escrito assinados entre o requerente e os investigadores/as instituições do ensaio clínico, e essas funções não foram delegadas para indivíduos não autorizados;
- (9) Verificar se os investigadores apenas recrutam sujeitos de ensaio elegíveis;
- (10) Relatar a taxa de recrutamento de sujeitos do ensaio;
- (11) Assegurar que os documentos-fonte e outros registos do ensaio são precisos, completos, actualizados em tempo real e devidamente mantidos;
- (12) Verificar se os investigadores fornecem todos os relatórios,

notificações, pedidos e submissões necessárias, e se esses documentos fornecidos são precisos, completos, oportunos e legíveis, com datas e informações para identificar o ensaio;

- (13) Verificar a precisão e integralidade de entrada no CRF e compará-la com os documentos-fonte e outros registos relacionados com o ensaio. O monitor deve verificar especificamente se:
 - (i) Os dados requeridos pelo protocolo do ensaio são relatados com precisão nos CRFs e são consistentes com os documentos-fonte;
 - (ii) As modificações nas doses e/ou terapias estão bem documentadas para cada sujeito do ensaio;
 - (iii) Os eventos adversos, as medicações concomitantes e as complicações estão relatadas em conformidade com o protocolo do ensaio nos CRFs;
 - (iv) As faltas de visitas dos sujeitos do ensaio, os testes e os exames que não são realizados estão claramente relatados nos CRFs;
 - (v) As retiradas de sujeitos do ensaio seleccionados são registadas e explicadas nos CRFs.
- (14) Informar os investigadores de qualquer erro, omissão ou ilegibilidade nos dados preenchidos no CRF. Os monitores devem garantir que as devidas correcções, adições ou exclusões são feitas pelos investigadores ou pelo pessoal relevante do ensaio autorizado e que são registadas com a assinatura do modificador, a data de modificação junto com a justificação de modificação, se necessário. Essa autorização deve ser registada;
- (15) Confirmar que os eventos adversos são devidamente notificados dentro dos prazos previstos, de acordo com os requisitos das GCP, do protocolo do ensaio, do IRB/IEC, do requerente e dos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis;
- (16) Confirmar que os investigadores conservam os documentos necessários (*vide* n.º 8. Documentos necessários para a realização do ensaio clínico);
- (17) Comunicar com os investigadores sobre os desvios do protocolo, dos SOPs, das GCP e dos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis, e tomar medidas adequadas para prevenir a recorrência dos desvios detectados.

5.18.5. Procedimentos de monitorização

Os monitores devem seguir os SOPs por escrito estabelecidos pelo requerente, assim como os procedimentos específicos estabelecidos para a monitorização de um ensaio específico.

5.18.6. Relatório de monitorização

- (1) Os monitores devem apresentar um relatório por escrito para o

requerente após cada visita *in loco* ou comunicação relacionada ao ensaio;

- (2) O relatório deve incluir a data e o local da monitorização, o nome do monitor e do investigador e outros indivíduos contactados pelo monitor;
- (3) O relatório deve incluir um resumo do que o monitor revisou e as declarações do monitor relativas às descobertas/factos significativos, bem como os desvios e deficiências, as conclusões da monitorização e as medidas tomadas ou a serem tomadas e/ou acções recomendadas para garantir que o ensaio está em conformidade com o protocolo do ensaio;
- (4) A revisão e o acompanhamento do relatório de monitorização por parte do requerente devem ser registados pelo representante designado do requerente.

Os relatórios de monitorização *in loco* e/ou de centralizada devem ser fornecidos atempadamente ao requerente (incluindo a gerência adequada e o pessoal responsável pela supervisão do ensaio e do local) para a revisão e o acompanhamento. Os resultados das actividades de monitorização devem incluir detalhes suficientes para verificar o cumprimento do plano de monitorização. As actividades de monitorização centralizada devem ser relatadas regularmente e os respectivos relatórios podem ser independentes dos relatórios de monitorização *in loco*.

5.18.7. Plano de monitorização

O requerente deve elaborar um plano de monitorização baseado em considerações da protecção dos sujeitos do ensaio específicos e dos riscos para a integridade dos dados. O plano de monitorização deve descrever as estratégias de monitorização, as responsabilidades de monitorização para todas as partes envolvidas, os vários métodos de monitorização a serem usados e a fundamentação do seu uso. O plano também deve salientar a monitorização dos dados e processos críticos, e atenção especial deve ser dada às práticas clínicas não rotineiras e à sua necessidade de formação adicional. O plano de monitorização deve fazer referência às políticas e aos procedimentos aplicáveis.

5.19. Auditoria

Como parte da implementação da garantia da qualidade, os requerentes devem ter em consideração os seguintes assuntos aquando da realização de auditorias:

5.19.1. Finalidade

A auditoria do requerente é independente e separada das funções de monitorização de rotina e do controlo de qualidade, e a sua finalidade é avaliar a realização do ensaio e o cumprimento do protocolo do ensaio, dos SOPs, das GCP e dos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

5.19.2. Selecção e qualificação dos auditores

- (1) O requerente deve nomear indivíduos independentes dos ensaios clínicos/sistemas para realizar as auditorias;
- (2) O requerente deve garantir que os auditores são qualificados por meio de formação adequada e experiência em matéria de auditoria, podendo desempenhar eficazmente as funções de auditoria. As qualificações dos auditores devem ser registadas.

5.19.3. Procedimentos de auditoria

- (1) O requerente deve garantir que a auditoria de ensaios clínicos/sistemas é realizada em conformidade com os procedimentos por escrito do requerente, incluindo os itens de auditoria, os métodos de auditoria, a frequência de auditoria e a forma e conteúdo dos relatórios de auditoria;
- (2) O requerente deve elaborar o plano e os procedimentos de auditoria com base na importância das informações apresentadas às entidades de supervisão, no número de sujeitos no ensaio, no tipo e complexidade do ensaio, no nível de riscos que afecta os sujeitos do ensaio e em quaisquer outros problemas identificados;
- (3) As observações e problemas encontrados no processo de auditoria pelos auditores devem ser registados por escrito;
- (4) A fim de manter a independência e o valor da função de auditoria, as entidades de supervisão não devem solicitar regularmente a apresentação dos relatórios de auditoria. No entanto, se houver provas de incumprimento grave das GCP ou durante os processos judiciais, as entidades de supervisão podem solicitar acesso ao relatório de auditoria, consoante as circunstâncias concretas;
- (5) Quando solicitado pelos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis, os requerentes devem fornecer um certificado de auditoria.

5.20. Incumprimento

- 5.20.1. Em caso de incumprimento do protocolo do ensaio, dos SOPs, das GCP e dos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis pelos investigadores/instituições do ensaio clínico ou pelo pessoal do requerente, o requerente deve tomar imediatamente medidas para garantir o cumprimento do ensaio clínico.

Se for encontrado um incumprimento que afecte significativamente ou tenha o potencial de afectar significativamente a protecção dos sujeitos do ensaio ou a fiabilidade dos dados do ensaio, o requerente deve efectuar uma análise de causa raiz e tomar medidas correctivas e preventivas adequadas.

- 5.20.2. Se a monitorização e/ou auditoria identificar um incumprimento grave ou persistente por parte de investigadores/instituições do ensaio clínico,

o requerente deve cessar a participação no ensaio dos respectivos investigadores/instituições do ensaio clínico. Quando a participação dos investigadores/instituições do ensaio clínico for cessada devido a um incumprimento, o requerente deve notificar prontamente as entidades de supervisão.

5.21.Cessação antecipada ou suspensão do ensaio

Se o ensaio for antecipadamente cessado ou suspenso, o requerente deve informar prontamente os investigadores/as instituições do ensaio clínico e as entidades de supervisão, justificando os motivos. Quando exigido pelos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis, o requerente ou os investigadores/as instituições do ensaio clínico devem informar prontamente o IRB/IEC e justificar a cessação antecipada ou a suspensão.

5.22.Relatórios do ensaio/estudo clínico

Quando o ensaio for concluído ou antecipadamente cessado, o requerente deve assegurar que os relatórios do ensaio clínico são apresentados às entidades de supervisão em conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis. O requerente também deve assegurar que os relatórios do ensaio clínico utilizados para os pedidos de comercialização estão em conformidade com o Princípio de Orientação do ICH para Estrutura e Conteúdo dos Relatórios de Ensaio Clínico. (Nota: O Princípio de Orientação do ICH para Estrutura e Conteúdo dos Relatórios de Ensaio Clínico indica que, em determinadas circunstâncias, os relatórios abreviados do estudo podem ser aceitáveis.

5.23.Ensaio multicêntrico

Para os ensaios multicêntricos, o requerente deve garantir que:

- 5.23.1. Todos os investigadores que realizam o ensaio devem cumprir rigorosamente o protocolo do ensaio acordado pelo requerente e, se necessário, pelas entidades de supervisão, e com a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC.
- 5.23.2. Os CRFs são concebidos para recolher os dados requeridos em todos os locais do ensaio multicêntrico. Para aqueles investigadores que estão a recolher os dados adicionais, devem ser fornecidos os CRFs complementares para recolher os dados adicionais.
- 5.23.3. Antes do início do ensaio, as responsabilidades dos investigadores coordenadores e dos outros investigadores participantes devem ser registadas por escrito.
- 5.23.4. Todos os investigadores que realizam o ensaio são informados de que devem cumprir o protocolo do ensaio, seguir os padrões uniformizados para a avaliação de dados clínicos e laboratoriais e preencher os CRFs.
- 5.23.5. A comunicação entre os investigadores é facilitada.

6. Protocolo do ensaio clínico e suas alterações

O conteúdo do protocolo do ensaio inclui geralmente os seguintes temas. Se as informações forem relevantes para instituições do ensaio individuais, podem ser fornecidas numa página separada do protocolo do ensaio ou descritas num acordo separado. Algumas das informações listadas abaixo podem ser incluídas noutros documentos de referência do protocolo do ensaio, como o Manual do Investigador.

6.1. Informações gerais

- 6.1.1. O título, número, e data do protocolo do ensaio. Quaisquer alterações devem ser acompanhadas de um número de versão e uma data de alteração.
- 6.1.2. O nome e endereço do requerente e do monitor (se diferente do requerente).
- 6.1.3. O nome e cargo da pessoa autorizada pelo requerente para assinar o protocolo do ensaio e as suas alterações.
- 6.1.4. O nome, cargo, endereço e número de telefone da especialista médica (ou dentista, se aplicável) do requerente;
- 6.1.5. O nome e cargo do investigador que é responsável pela realização do ensaio, assim como o endereço e número de telefone do local do ensaio.
- 6.1.6. O nome, cargo, endereço e número de telefone do médico qualificado (ou dentista, se aplicável) que é responsável por todas as decisões médicas (ou odontológicas) relacionadas com o local do ensaio (se diferente do investigador).
- 6.1.7. O nome e endereço do laboratório clínico, outros departamentos médicos e/ou técnicos, e/ou outras instituições envolvidas no ensaio.

6.2. Informações básicas

- 6.2.1. O nome e a descrição dos medicamentos experimentais.
- 6.2.2. O resumo dos resultados de estudos não clínicos com potencial significado clínico e de ensaios clínicos relevantes.
- 6.2.3. O resumo dos riscos e benefícios conhecidos e potenciais, se houver, para os sujeitos do ensaio.
- 6.2.4. A descrição e a justificação da via de administração, da dosagem, do regime de dosagem e do período de tratamento dos medicamentos experimentais;
- 6.2.5. A declaração de que o ensaio será realizado de acordo com o protocolo do ensaio, as GCP e os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.
- 6.2.6. A descrição do grupo-alvo do ensaio.
- 6.2.7. A documentação de referência e os dados que são relevantes para o ensaio e que fornecem as informações básicas para o mesmo.

6.3. Objectivos e finalidade do ensaio

A descrição detalhada dos objectivos e da finalidade do ensaio.

6.4. Concepção do ensaio

A natureza científica do ensaio e a credibilidade dos dados do ensaio dependem substancialmente da concepção do ensaio, a descrição da concepção do ensaio deve incluir:

- 6.4.1. A descrição concreta dos parâmetros de avaliação final primários e secundários (se houver) do ensaio clínico.
- 6.4.2. A descrição do tipo/concepção do ensaio a ser realizado (*e.g.* dupla ocultação, controlado por placebo, concepção de grupo paralelo) e um diagrama esquemático da concepção, procedimentos e fases do ensaio.
- 6.4.3. A descrição das medidas tomadas para reduzir ou evitar o desvio, incluindo:
 - (1) Randomização;
 - (2) Ocultação.
- 6.4.4. A descrição dos métodos de tratamento do ensaio e da dosagem e regime de dosagem dos medicamentos experimentais; a descrição da forma farmacêutica, da embalagem e da rotulagem dos medicamentos experimentais;
- 6.4.5. A duração prevista da participação do ensaio por parte dos sujeitos do ensaio e a descrição da sequência e duração de todas as fases do ensaio, incluindo o acompanhamento, se houver.
- 6.4.6. A descrição dos “critérios para a suspensão” e dos “critérios para a cessação” para sujeitos do ensaio individuais, partes do ensaio ou todo o ensaio.
- 6.4.7. Os procedimentos de contabilidade para os medicamentos experimentais, incluindo o placebo e os medicamentos de comparação, se houver.
- 6.4.8. A manutenção dos códigos de randomização do tratamento do ensaio e procedimentos de quebra de ocultação.
- 6.4.9. A especificação de quais dados do ensaio que devem ser registados directamente nos CRFs (ou seja, sem registos prévios escritos ou electrónicos) e ser considerados como dados-fonte.

6.5. Selecção e retirada de sujeitos do ensaio

- 6.5.1. Os critérios de inclusão de sujeitos do ensaio.
- 6.5.2. Os critérios de exclusão de sujeitos do ensaio.
- 6.5.3. Os critérios (ou seja, cessação do tratamento com o medicamento experimental/tratamento do ensaio) e procedimentos para a retirada de sujeitos do ensaio que devem especificar:

- (1) Quando e como retirar sujeitos do ensaio do tratamento do ensaio/tratamento com o medicamento experimental;
- (2) O tipo e momento do tempo dos dados a serem recolhidos para os sujeitos retirados do ensaio;
- (3) Se e como, os sujeitos do ensaio devem ser substituídos;
- (4) O acompanhamento subsequente dos sujeitos do ensaio retirados do tratamento do ensaio/tratamento com o medicamento experimental.

6.6. Tratamento de sujeitos do ensaio

- 6.6.1. Os tratamentos a serem administrados, incluindo o nome de todos os medicamentos experimentais, dosagem, regime de dosagem, via/método de administração e duração de tratamento, bem como período de acompanhamento subsequente dos sujeitos do ensaio para cada tratamento com o medicamento experimental/grupo de tratamento do ensaio;
- 6.6.2. Os medicamentos ou tratamentos permitidos (incluindo os medicamentos de resgate) e proibidos antes de e/ou durante o ensaio;
- 6.6.3. Os procedimentos para monitorizar o cumprimento dos sujeitos do ensaio.

6.7. Avaliação da eficácia

- 6.7.1. A descrição dos indicadores de eficácia.
- 6.7.2. Os métodos e o momento do tempo para avaliação, registo e análise dos indicadores de eficácia.

6.8. Avaliação de segurança

- 6.8.1. A descrição dos indicadores de segurança.
- 6.8.2. Os métodos e o momento do tempo para avaliação, registo e análise dos indicadores de segurança.
- 6.8.3. Os procedimentos de registo e notificação dos eventos adversos e complicações.
- 6.8.4. O modo e a duração do acompanhamento de sujeitos do ensaio após a ocorrência dos eventos adversos.

6.9. Estatísticas

- 6.9.1. A descrição dos métodos estatísticos, incluindo o momento do tempo de quaisquer análises intercalares planeadas.
- 6.9.2. O tamanho da amostra de sujeitos do ensaio planeados para inclusão. No caso de ensaios multicêntricos, deve ser especificado o tamanho da amostra de sujeitos do ensaio planeados a incluir em cada local do ensaio. O motivo para a escolha do tamanho da amostra, incluindo

reflexões sobre (ou cálculos de) o poder do ensaio e justificação clínica.

6.9.3. O nível de significância dos testes estatísticos a ser utilizados.

6.9.4. Os critérios para a cessação do ensaio.

6.9.5. Os procedimentos para contabilizar os dados em falta, dados não utilizados e dados espúrios.

6.9.6. Os procedimentos para a comunicação de desvios do plano de análise estatística original (qualquer desvio do plano de análise estatística original deve ser devidamente descrito e justificado no protocolo do ensaio e/ou no relatório final).

6.9.7. A selecção dos sujeitos do ensaio a serem incluídos nas análises estatísticas (*e.g.* todos os sujeitos do ensaio randomizados, todos os sujeitos do ensaio que tomaram os medicamentos experimentais, todos os sujeitos do ensaio elegíveis para inclusão e todos os sujeitos do ensaio avaliáveis para os resultados do ensaio clínico).

6.10. Acesso directo aos dados-fonte/documentos-fonte

O requerente deve garantir que seja especificado no protocolo do ensaio ou em outro acordo por escrito que os investigadores/as instituições do ensaio clínico permitirão a monitorização, auditoria, revisão do IRB/IEC e inspecção pelas entidades de supervisão relacionados com o ensaio, concedendo acesso directo aos dados-fonte/documentos-fonte.

6.11. Controlo da qualidade e garantia de qualidade

6.12. Ética

A descrição das considerações éticas relacionadas com ensaio.

6.13. Tratamento de dados e conservação de registos

6.14. Finanças e seguros

Finanças e seguro, caso não sejam indicados num acordo separado.

6.15. Princípios de publicação

Princípios de publicação de ensaios clínicos, caso não sejam indicados num acordo separado.

6.16. Informações suplementares

(Nota: Uma vez que o protocolo do ensaio e o relatório do ensaio/estudo clínico estão estreitamente relacionados, podem ser encontradas mais informações relevantes no Princípio de Orientação do ICH para Estrutura e Conteúdo dos Relatórios de Ensaio Clínico.)

7. Manual do Investigador

7.1. Introdução

O Manual do Investigador é uma compilação de informações clínicas e não

clínicas sobre os medicamentos experimentais que são relevantes para o ensaio em seres humanos. A sua finalidade é fornecer informações suficientes aos investigadores e outros indivíduos envolvidos no ensaio para facilitar a sua compreensão e o seu cumprimento dos vários elementos essenciais contidos no protocolo do ensaio, tais como a dosagem de administração, a frequência/intervalo de administração, o modo de administração e os procedimentos de monitorização da segurança. O Manual do Investigador também fornece informações para apoiar a gestão clínica dos sujeitos do ensaio durante o ensaio clínico. A compilação do Manual do Investigador deve ser simples, concisa, objectiva, equilibrada e não promocional, para que os médicos clínicos e os potenciais investigadores possam compreender o conteúdo e fazer uma avaliação imparcial dos riscos e benefícios sobre a adequação da proposta de ensaio. Por este motivo, o pessoal médico qualificado deve geralmente participar na compilação de um Manual do Investigador, mas o seu conteúdo deve ser confirmado por peritos no domínio relevante que geraram os dados.

A presente norma indica as informações mínimas que devem ser incluídas num Manual do Investigador e fornece sugestões para a sua apresentação. O tipo e o âmbito das informações disponíveis variam consoante as diferentes fases de desenvolvimento do medicamento experimental. O conteúdo do Manual do Investigador pode ser simplificado se o medicamento experimental for comercializado e a sua farmacologia for amplamente compreendida pelos profissionais de saúde. Se o livrete, o folheto informativo ou a rotulagem do produto já contiverem informações actualizadas, abrangentes e detalhadas sobre o medicamento experimental, as informações relevantes podem ser utilizadas como alternativas para uma parte adequada do Manual do Investigador, com a autorização das entidades de supervisão. Se estiver a ser estudada uma nova indicação para um medicamento comercializado, deve ser elaborado um Manual do Investigador para a nova indicação. O Manual do Investigador deve ser revisto pelo menos uma vez anualmente e revisado, se necessário, de acordo com os procedimentos por escrito do requerente. A frequência das revisões depende da fase de desenvolvimento do medicamento e da disponibilidade de novas informações relevantes. No entanto, conforme exigido pelas GCP, se forem obtidas novas informações sobre um medicamento que sejam de importância significativa, estas devem ser comunicadas aos investigadores antes da actualização do Manual do Investigador e, se necessário, comunicadas ao IRB/IEC e/ou às entidades de supervisão.

Em geral, o requerente deve ser responsável por fornecer a versão mais actualizada do Manual do Investigador aos investigadores, e os investigadores são responsáveis por fornecer a versão mais actualizada do Manual do Investigador ao IRB/IEC responsável. No caso de um ensaio ser requerido por um investigador, o requerente-investigador deve verificar se é possível obter um manual junto do fabricante. Se o medicamento experimental for fornecido pelo requerente-investigador, este deve fornecer as informações necessárias ao pessoal relevante que realiza o ensaio. Como alternativa, se não for possível elaborar um Manual do Investigador formal, o requerente-investigador deve alargar as informações básicas do protocolo do ensaio de modo a incluir, no mínimo, as informações actualizadas descritas nesta norma.

7.2. Regra geral

O Manual do Investigador deve incluir:

7.2.1. Página de rosto

A página de rosto deve conter o nome do requerente, as informações de identificação do medicamento experimental (incluindo o código do estudo, o nome químico, o nome genérico aprovado e o nome comercial), o número de edição, a data de publicação, o número de edição de substituição e a data de substituição, *vide* o exemplo no Apêndice 1.

7.2.2. Declaração de confidencialidade

O requerente pode fornecer uma declaração que instrua o investigador/destinatário a tratar o Manual do Investigador como um documento confidencial para uso exclusivo da equipa do investigador do IRB/IEC.

7.3. Conteúdo do Manual do Investigador

O Manual do Investigador deve conter as seguintes secções, cada uma com referências à literatura onde for adequado:

7.3.1. Índice

Vide o exemplo no Apêndice 2.

7.3.2. Resumo

O resumo deve destacar as informações significativas sobre a física, química, farmacêutica, farmacologia, toxicologia, farmacocinética, metabolismo e clínica no processo de desenvolvimento dos medicamentos experimentais, geralmente não ultrapassando duas páginas.

7.3.3. Prefácio

Deve-se apresentar brevemente o nome químico dos medicamentos experimentais (assim como o nome genérico aprovado e o nome comercial aprovado), todas as substâncias dos ingredientes activos, classificação farmacológica, e a posição prevista (*e.g.* vantagens) do mesmo tipo dos medicamentos; a fundamentação da realização dos ensaios clínicos dos medicamentos experimentais, bem como as indicações profiláticas, diagnósticas e terapêuticas previstas. No prefácio, devem ser descritos os métodos gerais para avaliar os medicamentos experimentais.

7.3.4. Propriedades físicas, químicas, farmacêuticas e formulações

Devem ser descritas claramente as fórmulas químicas e/ou estruturais dos medicamentos experimentais, descrevendo brevemente as suas propriedades físicas, químicas e farmacêuticas; devem ser indicadas as fórmulas e as substâncias dos excipientes utilizados, bem como a sua

justificação de acordo com as necessidades clínicas, a fim de garantir que sejam tomadas as medidas de segurança necessárias durante o ensaio clínico; deve-se indicar os métodos de armazenamento e do uso dos medicamentos experimentais; qualquer similaridade estrutural do medicamento experimental com outros compostos conhecidos deve ser mencionada.

7.3.5. Estudos não clínicos

Introdução:

Descrever brevemente os resultados encontrados nos estudos não clínicos sobre farmacologia, toxicologia, farmacocinética e metabolismo dos medicamentos experimentais. Explicar a metodologia e os resultados dos estudos não clínicos, e abordar a relevância dos achados para o significado terapêutico clínico no corpo humano, e os possíveis efeitos adversos e inesperados no corpo humano.

As informações sobre os estudos não clínicos normalmente incluem:

- Géneros e espécies dos animais usados nos ensaios;
- Número e sexo de cada grupo de animais;
- Unidade de dosagem de administração (*e.g.* mg/kg);
- Intervalo de administração;
- Via de administração;
- Duração de administração;
- Informações de distribuição sistemática;
- Prazo do acompanhamento após exposição dos resultados;
- Os resultados das investigações devem abranger:
 - A natureza e a frequência dos efeitos farmacológicos e tóxicos;
 - A gravidade ou a intensidade dos efeitos farmacológicos e tóxicos;
 - O tempo de início dos efeitos;
 - A reversibilidade dos efeitos dos medicamentos;
 - A duração dos efeitos dos medicamentos;
 - A dose-resposta dos medicamentos.

Sempre que possível, as informações acima referidas devem ser apresentadas em tabelas/gráficos para aumentar a clareza.

As secções devem ser discutidas os achados mais importantes dos estudos não clínicos, tais como as questões relativas à dose-resposta, à possível relevância com o corpo humano e aos possíveis estudos realizados em seres humanos. Se os resultados da dose efectiva e da dose não tóxica aplicadas na mesma espécie de animais, estes podem ser comparados, cujos resultados poderão ser utilizados para a discussão do índice terapêutico, e explicar a relevância entre os resultados e a dosagem que pretende aplicar em seres humanos. Sempre que possível, comparações devem ser feitas em termos de nível de sanguíneos/teciduais e não em mg/kg.

(1) Farmacologia não clínica

Devem incluir um resumo dos aspectos farmacológicos dos medicamentos experimentais, devendo incluir ainda, se possível, estudos metabólicos significativos dos medicamentos experimentais em animais. O resumo deve incluir estudos de avaliação da potencial actividade terapêutica dos medicamentos experimentais (*e.g.* modelo de eficácia, ligação com o receptor e especificidade), bem como estudos de avaliação da segurança dos medicamentos experimentais (*e.g.* estudos específicos de avaliação dos efeitos farmacológicos além dos efeitos terapêuticos);

(2) Farmacologia e metabolismo do medicamento em animais

Devem incluir um resumo sobre a farmacocinética, metabolismo, biotransformação e distribuição dos medicamentos experimentais nas espécies de animais estudadas. A discussão sobre os achados deve descrever a absorção, biodisponibilidade local e sistémica e metabolismo dos medicamentos experimentais, bem como a sua relação com os achados farmacológicos e toxicológicos nas espécies de animais;

(3) Toxicologia

Resumo dos efeitos toxicológicos detectados nos respectivos estudos em diferentes espécies de animais, deve ser descrito nos seguintes títulos:

- Ensaio de toxicidade da administração por dose única;
- Ensaio de toxicidade da administração por dose repetida;
- Ensaio da carcinogenicidade;
- Estudo sobre a toxicologia especial (como irritação e alergia);
- Ensaio da toxicidade sobre a função reprodutora;
- Ensaio da genotoxicidade (como mutagenicidade).

7.3.6. Efeito no corpo humano

Introdução:

Os efeitos conhecidos dos medicamentos experimentais no corpo humano devem ser plenamente avaliados, incluindo as informações sobre farmacocinética, metabolismo, farmacodinâmica, dose-resposta, segurança, eficácia e outros campos farmacológicos. Na medida possível, devem ser fornecidos resumos de todos os ensaios concluídos, bem como situações do uso dos medicamentos experimentais fora dos ensaios clínicos, tal como experiências durante a sua comercialização.

(1) Farmacocinética e metabolismo no corpo humano

Deve ser fornecido o resumo das informações farmacocinéticas dos medicamentos experimentais no corpo humano, incluindo geralmente o seguinte:

- Farmacocinética (incluindo absorção e metabolismo, ligação a proteínas plasmáticas, distribuição e eliminação);
- Biodisponibilidade dos medicamentos experimentais (biodisponibilidade absoluta e/ou relativa) usando uma forma farmacêutica de referência;
- Subgrupos da população (*e.g.* sexo, idade e função do órgão prejudicado);
- Interações (interações medicamento-medicamento e efeitos medicamento-alimento);
- Outros dados farmacocinéticos (*e.g.* resultados dos estudos populacionais realizados durante os ensaios clínicos).

(2) Segurança e eficácia

Deve ser apresentado o resumo das informações relativas à segurança, aos estudos farmacodinâmicos, à eficácia e à dose-resposta dos medicamentos experimentais (incluindo os metabólitos) obtidas em ensaios anteriores em seres humanos (sujeitos de ensaio saudáveis/ou doentes), dessas informações devem ser discutidas. Se tiverem sido concluídos vários ensaios clínicos, devem ser resumidos por indicações os dados de segurança e de eficácia dos vários estudos e dos subgrupos para facilitar uma apresentação clara dos dados. Pode ser apresentado um resumo claro, sob a forma de tabela, de todas as reacções adversas (incluindo todas as indicações estudadas) dos medicamentos no ensaio clínico. Devem ser discutidas diferenças importantes no tipo e a incidência de reacções adversas ao medicamento entre indicações ou subgrupos.

O Manual do Investigador deve fornecer uma descrição dos riscos e efeitos adversos esperados do medicamento experimental com base na experiência anterior com o medicamento experimental e

ensaios relacionados com o medicamento. Devem também ser fornecidas precauções ou medidas especiais de controlo a tomar.

(3) Experiência de comercialização

Devem ser indicados os principais países e regiões que comercializaram ou autorizaram os medicamentos experimentais, indicadas as informações cruciais (*e.g.* formulações, dosagens, vias de administração e reacções adversas ao medicamento) obtidas com a utilização dos mesmos após a introdução no mercado, bem como especificar os principais países e regiões onde a sua comercialização não é autorizada ou retirada.

7.3.7. Resumo dos dados e guia para o investigador

Nesta sessão, devem ser discutidos plenamente os dados não clínicos e clínicos, especificando os diferentes aspectos dos medicamentos experimentais. Isto permite aos investigadores obter a interpretação mais completa dos dados disponíveis e avaliar o seu impacto para futuros ensaios clínicos.

Quando oportuno, devem ser discutidos os relatórios e a literatura publicados sobre os medicamentos experimentais, os que podem ajudar os investigadores a antecipar reacções adversas ao medicamento ou outros problemas no ensaio clínico que possam surgir.

Nesta sessão, o principal objectivo é permitir que os investigadores tenham uma compreensão clara dos riscos e reacções adversas que possam eventualmente ocorrer nos ensaios clínicos, bem como dos possíveis testes especiais, plano de observação e medidas de precaução que possam ser necessários; essa compreensão baseia-se nas informações físicas, químicas, farmacêuticas, farmacológicas, toxicológicas e clínicas dos medicamentos experimentais. Devem também ser fornecidas aos investigadores orientações sobre a identificação e as medidas de tratamento para uma possível sobredosagem do medicamento, reacções adversas ao medicamento, conforme as experiências anteriores de utilização em seres humanos e farmacologia de medicamento experimental.

7.3.8. A elaboração do conteúdo do Manual do Investigador para os medicamentos tradicionais chineses e medicamentos naturais deve tomar como referência os requisitos acima. O primeiro deve constar da base teórica dos componentes da fórmula, informações apuradas, compatibilidade medicamentosa, funções terapêuticas, indicações terapêuticas, experiências existentes no uso humano, origem básica e origem do fabrico dos ingredientes medicinais, entre outros. Quando aos preparados compostos da medicina tradicional chinesa derivados de prescrição clássica famosa, é necessário indicar a sua proveniência, as informações sobre ingredientes medicinais e prescrições relacionadas, entre outras.

7.4. Apêndice 1

Página de rosto (exemplo)

Nome do requerente

Medicamento:

Código do estudo:

Nome: Nome químico, nome genérico (se aprovado) e nome comercial (se permitido por lei e desejada pelo requerente)

Manual do Investigador

Versão n.º:

Data de publicação:

Número da versão alternativa:

Data:

7.5. Apêndice 2

Catálogo do Manual do Investigador (exemplo)

- Declaração de confidencialidade (se necessário).....
- Página de assinatura (se necessário).....
- 1. Índice
- 2. Resumo
- 3. Prefácio
- 4. Propriedades físicas, químicas, farmacêuticas e formulações
- 5. Estudos não clínicos
 - 5.1. Farmacologia não clínica
 - 5.2. Farmacocinética e metabolismo do medicamento em animais
 - 5.3. Toxicologia
- 6. Efeito no corpo humano
 - 6.1. Farmacocinética e metabolismo no corpo humano
 - 6.2. Segurança e eficácia
 - 6.3. Experiência de comercialização
- 7. Resumo dos dados e guia para o investigador

Referências:

1. Literatura
2. Relatórios

As referências devem ser enumeradas no final de cada capítulo

Apêndice (se houver)

8. Documentos necessários para a realização do ensaio clínico

8.1. Prefácio

Os documentos necessários referem-se aos que avaliam a realização do ensaio e a qualidade dos dados, para comprovar que os investigadores, os requerentes e os monitores observam as GCP e os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

Os documentos necessários servem também outros propósitos importantes e o arquivamento oportuno dos documentos necessários nos locais do investigador/da instituição do ensaio clínico e do requerente pode ajudar muito os investigadores, requerentes e monitores na gestão bem-sucedida de um ensaio. Os documentos necessários são também normalmente sujeitos a auditorias independentes por parte do requerente e a inspecções pela entidade de supervisão como uma parte do processo de confirmação da eficácia da realização do ensaio e da integridade da recolha de dados do ensaio.

Seguem-se os requisitos básicos dos documentos necessários, que podem ser divididos em três partes, de acordo com as diferentes fases do ensaio clínico: (1) antes do início do ensaio clínico; (2) durante a realização do ensaio clínico; (3) após a conclusão ou a cessação do ensaio clínico. Deve ser indicado o objectivo de cada documento e especificado que o documento deve ser conservado pelo investigador/pela instituição do ensaio clínico ou pelo requerente, ou por ambos. Alguns dos documentos podem ser combinados se puderem ser facilmente identificados.

Antes do início do ensaio, deve ser criado um processo principal do ensaio no local do investigador/da instituição do ensaio clínico e no gabinete do requerente. O ensaio só será encerrado quando o monitor tiver revisado os processos do investigador/da instituição do ensaio clínico e do requerente e tiver confirmado que todos os documentos necessários são conservados nos processos adequados.

Qualquer ou todos os documentos referidos nesta norma poderão ser sujeito de auditoria pelos auditores do requerente e de inspecção pelas entidades de supervisão, devendo estar disponíveis.

Os requerentes e os investigadores/as instituições de ensaio clínico devem conservar registos do local dos seus documentos necessários, incluindo os documentos-fonte, e o sistema de armazenamento utilizado durante o ensaio e para o arquivo (independentemente do tipo de suporte utilizado) deve

permitir a identificação dos documentos, o histórico de versões, a pesquisa e a recuperação.

Em função da importância e relevância de um determinado documento para o ensaio, os documentos necessários para o ensaio devem ser acrescentados ou retirados quando justificado (ajustados antes do início do ensaio).

O requerente deve garantir que os investigadores tenham controlo e acesso contínuo aos dados nos CRFs relatados ao requerente. O controlo desses dados não deve ser monopolizado pelo requerente.

Se forem utilizadas cópias em vez de originais (*e.g.* documentos-fonte, CRFs), as cópias devem cumprir os requisitos de uma cópia autenticada.

O investigador/a instituição do ensaio clínico deve estar em condições de controlar todos os documentos necessários e registos por ele compilados antes do início do ensaio, durante a sua realização e após a sua conclusão.

8.2. Antes do início do ensaio clínico

Durante a fase do planeamento de estudo, devem ser criados e arquivados os seguintes documentos antes do início do ensaio (*vide* a tabela do n.º 8.2 em anexo).

8.3. Durante a realização do ensaio clínico

Para além do arquivo dos documentos referidos no n.º 8.2., devem também ser acrescentados ao processo os seguintes documentos durante a realização do ensaio, a fim de provar que todas as novas informações relevantes adquiridas de forma contínua foram registadas (*vide* a tabela do n.º 8.3 em anexo).

8.4. Após a conclusão ou a cessação do ensaio clínico

Após a conclusão ou a cessação do ensaio, os documentos enumerados nos n.ºs 8.2. e 8.3. devem ser arquivados juntamente com os documentos referidos no n.º 8.4. (*vide* a tabela do n.º 8.4 em anexo).

Tabela do n.º 8.2. Antes do início do ensaio clínico

	Título do documento	Finalidade	Local do arquivo do documento	
			Investigador/ Instituição do Ensaio Clínico	Requerente
8.2.1.	Manual do Investigador	Registrar que os investigadores foram informados sobre as informações científicas mais recentes relativas aos medicamentos experimentais.	X	X
8.2.2.	Protocolo do ensaio assinado e actualizações (se houver), e modelo do formulário de relatório de casos (CRF)	Registrar que os investigadores e requerentes confirmam o acordo sobre o protocolo do ensaio, as suas actualizações e o formulário de relatório de casos.	X	X
8.2.3.	Informações fornecidas aos sujeitos do ensaio			
	– Termo de consentimento informado (Inclui todas as traduções aplicáveis)	Registrar o consentimento informado dos sujeitos do ensaio	X	X
	– Outras informações escritas	Registrar que os sujeitos do ensaio receberão informações escritas adequadas (conteúdo e redacção) para apoiar a sua capacidade de dar consentimento plenamente informado.	X	X
	– Anúncio de recrutamento de sujeitos do ensaio (se houver)	Registrar a forma de recrutamento adequada e não coerciva.	X	

8.2.4.	Situação financeira do ensaio	Registrar o acordo financeiro em relação ao ensaio entre os investigadores/as instituições do ensaio clínico e os requerentes.	X	X
8.2.5.	Declaração de seguros (se necessário)	Registrar que será concedida uma indemnização aos sujeitos do ensaio por lesões relacionadas com o ensaio.	X	X
8.2.6.	Acordo assinado entre as partes envolvidas no ensaio, por exemplo: – Investigador/instituição do ensaio clínico e requerente – Investigador/instituição do ensaio clínico e organização de investigação por contrato – Requerente e organização de investigação por contrato – Investigador/instituição do ensaio clínico e entidade de supervisão (se necessário)	Registrar o conteúdo do acordo.	X X X	X X (se necessário) X X
8.2.7.	Os seguintes documentos contêm a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC com data: – Protocolo do ensaio e quaisquer actualizações	Registrar que o protocolo do ensaio foi revisto pelo IRB/IEC para revisão e aprovação/parecer favorável, e especificar o número da versão e a data dos documentos.	X	X

	– Formulário de relatório de casos (CRF) (se aplicável) – Termo de consentimento informado – Outras informações escritas fornecidas aos sujeitos do ensaio – Anúncio de recrutamento de sujeitos do ensaio (se houver) – Indemnização aos sujeitos do ensaio (se houver) – Outro documento com aprovação/parecer favorável			
8.2.8.	Composição do Conselho de Revisão Institucional/Comissão de Ética Independente (IRB/IEC)	Registrar que a composição do Conselho de Revisão Institucional/Comissão de Ética Independente (IRB/IEC) está de acordo com os requisitos das “Boas Práticas Clínicas (GCP)”.	X	X (se necessário)
8.2.9.	Aprovação/autorização/notificação do protocolo do ensaio pelas entidades de supervisão (se necessário)	Registrar que antes do início do ensaio, foram obtidas as devidas aprovações/autorizações/notificações das entidades de supervisão, em conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.	X (se necessário)	X (se necessário)
8.2.10.	<i>Curriculum vitae</i> de investigadores e investigadores colaboradores e/ou outros documentos que comprovam as suas	Registrar a sua qualificação e adequação para realizar o ensaio e/ou prestar cuidados médicos	X	X

	qualificações	aos sujeitos do ensaio.		
8.2.11.	Valores e/ou intervalos de referência normais para os procedimentos médicos/laboratoriais/técnicos e/ou testes envolvidos no protocolo do ensaio.	Registrar valores e/ou intervalos de referência normais para cada teste.	X	X
8.2.12.	Procedimentos médicos/laboratoriais/técnicos/testes: – Certificado – Certificação – Controlo de qualidade estabelecido e/ou avaliação externa de qualidade, ou – Outra validação (se necessário)	Registrar a capacidade dos equipamentos para realizar os testes necessários e garantir a fiabilidade dos resultados.	X (se necessário)	X
8.2.13.	Amostra de rótulos para os recipientes dos medicamentos experimentais	Registrar o cumprimento dos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis em matéria de rotulagem e instruções adequadas fornecidas aos sujeitos do ensaio.		X
8.2.14.	Instruções para o manuseamento dos medicamentos experimentais e materiais relacionados com o ensaio (se não forem mencionadas no protocolo do ensaio ou no manual do investigador)	Registrar as instruções necessárias para garantir o armazenamento, a embalagem, a distribuição e a disposição adequados dos medicamentos experimentais e dos materiais relacionados com o ensaio.	X	X
8.2.15.	Gestão do transporte dos medicamentos experimentais e dos materiais relacionados	Registrar a data de transporte, o número de lote e o meio de transporte dos medicamentos	X	X

	com o ensaio.	experimentais e dos materiais relacionados com o ensaio, para que o número de lote seja rastreável e as condições de transporte e a quantidade sejam verificadas.		
8.2.16.	Certificado de análise dos medicamentos experimentais transportados	Registrar a composição, a pureza e a concentração dos medicamentos experimentais a utilizar no ensaio clínico.		X
8.2.17.	Procedimento de decodificação para ensaios de ocultação	Registrar a forma como a rotulagem dos medicamentos experimentais de ocultação é revelada em caso de emergência sem quebrar o tratamento dos restantes sujeitos do ensaio.	X	X (Envolver terceiros, quando aplicável)
8.2.18.	Tabela Geral de Randomização	Registrar os métodos para a randomização dos sujeitos do ensaio.		X (Envolver terceiros, quando aplicável)
8.2.19.	Relatório de monitorização antes do ensaio	Registrar que o local do ensaio é adequado para a realização do ensaio (pode ser combinado com n.º 8.2.20.).		X
8.2.20.	Relatório de monitorização do início do ensaio	Registrar que os investigadores e o pessoal do ensaio revisaram os procedimentos do ensaio (pode ser combinado com n.º 8.2.19.)	X	X

Tabela do n.º 8.3: Durante a execução do ensaio clínico

	Título do documento	Finalidade	Local do arquivo do documento	
			Investigador/ Instituição do Ensaio Clínico	Requerente
8.3.1.	Manual do investigador actualizado	Registar que as informações relevantes são fornecidas aos investigadores atempadamente, quando disponíveis.	X	X
8.3.2.	Quaisquer revisões dos documentos seguintes: – Protocolo/a sua revisão do ensaio e formulário de relatório de casos (CRF) – Termo de consentimento informado – Outras informações escritas fornecidas aos sujeitos do ensaio – Anúncio de recrutamento de sujeitos do ensaio (se houver)	Registar as revisões destes documentos relacionados com o ensaio que entram em vigor durante o ensaio.	X	X
8.3.3.	Os seguintes documentos contêm a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC e são datados: – Alterações do protocolo do ensaio	Registar que estas alterações e/ou os conteúdos revisados foram revistos pelo IRB/IEC com a sua aprovação/parecer favorável, e especificar o número da versão e a data dos documentos.	X	X

	- Revisão dos documentos seguintes: • Termo de consentimento informado • Outras informações escritas fornecidas aos sujeitos do ensaio • Anúncio de recrutamento de sujeitos do ensaio (se houver) - Outro documento com aprovação/parecer favorável - Revisão contínua do ensaio (se necessário)			
8.3.4.	Aprovação/autorização/notificação dos seguintes documentos pelas entidades de supervisão, quando necessário: - Actualização do protocolo do ensaio e outros documentos	Registar o cumprimento dos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.	X (se necessário)	X
8.3.5.	<i>Curriculum vitae</i> de novos investigadores e/ou investigadores colaboradores	(<i>Vide</i> n.º 8.2.10.)	X	X
8.3.6.	Actualização dos valores e/ou intervalos de referência normais para os procedimentos médicos/laboratoriais/técnicos e/ou testes envolvidos no protocolo do ensaio.	Registar a revisão dos valores e/ou intervalos de referência normais durante o ensaio. (<i>Vide</i> n.º 8.2.11.)	X	X

8.3.7.	Actualização dos procedimentos médicos/laboratoriais/técnicos/inspecções: – Certificado – Certificação – Controlo de qualidade estabelecido e/ou avaliação externa de qualidade, ou – Outra validação (se necessário)	Registar que os testes realizados são apropriados durante todo o período de ensaio (<i>vide</i> n.º 8.2.12.)	X (se necessário)	X
8.3.8.	Documentos do transporte dos medicamentos experimentais e dos materiais relacionados com o ensaio.	(<i>Vide</i> n.º 8.2.15.)	X	X
8.3.9.	Certificado de análise de novos lotes dos medicamentos experimentais	(<i>Vide</i> n.º 8.2.16.)		X
8.3.10.	Relatório de monitorização do acompanhamento	Registar as visitas do monitor ao local e os achados identificados.		X
8.3.11.	Registo de contactos de comunicação relevantes fora da visita ao local – Ofício – Minutas das reuniões – Registo de conversas telefónicas	Registar quaisquer acordos ou discussões significativas relacionadas com a administração do ensaio, a violação do protocolo do ensaio, a implementação do ensaio e o relatório de eventos adversos.	X	X
8.3.12.	Termo de consentimento informado	Registar o consentimento informado obtido de cada sujeito do ensaio antes da sua participação no	X	

	assinado	ensaio conforme a GCP e o protocolo do ensaio, e indicar a data. Registrar também a autorização do sujeito do ensaio para o acesso directo (<i>vide</i> n.º 8.2.3.).		
8.3.13.	Documentos-fonte	Registrar a presença do sujeito do ensaio e demonstrar a integridade dos dados colectados, incluindo documentos originais relacionados com o ensaio, o tratamento médico e o histórico médico do sujeito.	X	
8.3.14.	Formulário de relatório de casos (CRF) assinado e completo com data	Registrar que os investigadores ou pessoal autorizado do ensaio confirmam o registo dos resultados da observação.	X (Cópia)	X (Original)
8.3.15.	Documentos corrigidos no formulário de relatório de casos (CRF)	Registrar todas as alterações/novos conteúdos ou correcções para o CRF após ser obtidos os dados iniciais.	X (Cópia)	X (Original)
8.3.16.	Eventos adversos graves (SAEs) e relatórios relevantes relatados ao requerente pelo investigador inicial	O investigador inicial relata ao requerente os eventos adversos graves (SAEs) e relatórios relevantes conforme o n.º 4.11.	X	X
8.3.17.	Os requerentes/investigadores relatam às entidades de supervisão e ao IRB/IEC as reacções adversas graves e inesperadas ao medicamento, bem como as outras informações de segurança	Os requerentes/investigadores relatam, de acordo com os n.ºs 5.17 e 4.11.1 às entidades de supervisão e ao IRB/IEC as reacções adversas graves e inesperadas ao medicamento, bem como as outras informações de segurança conforme os n.ºs 5.16.2. e 4.11.2.	X (se necessário)	X
8.3.18.	Informações de segurança relatadas ao	As informações de segurança relatadas ao	X	X

	investigador pelo requerente	investigador pelo requerente conforme o n.º 5.16.2.		
8.3.19.	Relatório intercalar ou relatório anual apresentado ao conselho de Revisão Institucional/Comissão de Ética Independente (IRB/IEC) e às entidades de supervisão	Apresentar o relatório intercalar ou relatório anual ao conselho de Revisão Institucional/Comissão de Ética Independente (IRB/IEC) e às entidades de supervisão conforme, respetivamente, os n.ºs 4.10 e 5.17.3.	X	X (se necessário)
8.3.20.	Registo de selecção dos sujeitos do ensaio	Registar as identidades dos sujeitos do ensaio que participam no procedimento de selecção antes do ensaio.	X	X (se necessário)
8.3.21.	Lista do código de identificação do sujeito do ensaio:	Registar que o investigador/ instituição do ensaio clínico mantém uma lista de confidencial, na qual é indicado o nome de todos os sujeitos do ensaio com código de identificação, para a identificação de todos os sujeitos do ensaio.	X	
8.3.22.	Registo de selecção dos sujeitos do ensaio	Registar os sujeitos do ensaio seleccionados por ordem cronológica pelo código de identificação.	X	
8.3.23.	Gestão de quantidade dos medicamentos experimentais em instituições do ensaio	Registar o uso de medicamentos experimentais conforme o protocolo do ensaio.	X	X
8.3.24.	Formulário de assinatura	Registar as assinaturas e rubricas de todas as pessoas autorizadas a fazer entradas e/ou correcções no CRF.	X	X
8.3.25.	Registo de conservação de amostras de fluidos/tecidos (se houver)	Se for necessário repetir a análise, registe o local onde a amostra foi conservada e a identificação da amostra.	X	X

Tabela do n.º 8.4: Após a conclusão ou o termo do ensaio clínico

	Título do documento	Finalidade	Local do arquivo do documento	
			Investigador/ Instituição do Ensaio Clínico	Requerente
8.4.1.	Gestão de quantidade dos medicamentos experimentais em instituições do ensaio	Registar o uso de medicamentos experimentais conforme o protocolo do ensaio. Registar a quantidade final dos medicamentos experimentais recebidos pelas instituições do ensaio, distribuídos aos sujeitos do ensaio, retornados pelos sujeitos do ensaio e devolvidos ao requerente.	X	X
8.4.2.	Documentos de destruição sobre os medicamentos experimentais	Registar os medicamentos experimentais não utilizados que foram destruídos pelo requerente ou pela instituição do ensaio.	X (se destruído pela instituição do ensaio)	X
8.4.3.	Lista completa de código de identificação do sujeito do ensaio	Identificar todos os sujeitos do ensaio que participam no ensaio quando o acompanhamento for necessário. A lista de códigos de identificação deve ser mantida de forma confidencial e acordado.	X	
8.4.4.	Certificado de auditoria (se houver)	Registar que a auditoria foi realizada.		X
8.4.5.	Relatório de monitorização para a conclusão do ensaio	Registar que todas as actividades necessárias para a conclusão do ensaio foram concluídas e as cópias dos documentos		X

		necessários foram devidamente arquivadas.		
8.4.6.	Distribuição do tratamento e documentos de decodificação	Devolver ao requerente o registo de todas as decodificações.		X
8.4.7.	O investigador apresenta o relatório final solicitado ao IRB/IEC ou o aplicável à entidade de supervisão	Registar a conclusão do ensaio.	X	
8.4.8.	Relatório do estudo clínico	Registar o resultado e a interpretação do ensaio.	X (Se aplicável)	X