

Instruções e observações sobre a notificação rápida de reacções adversas ao medicamento em ensaios clínicos e para o relatório de actualização de segurança

I. Princípios gerais

- 1.1. De acordo com o Despacho do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica n.º 5/ISAF/2024, «Boas Práticas Clínicas de Medicamentos (*Good Clinical Practice, GCP*)», o requerente deve notificar rapidamente o Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica todas as reacções adversas inesperadas e graves ao medicamento (adiante designado por “reacções adversas graves inesperadas”), bem como apresentar periodicamente o relatório de actualização de segurança durante a investigação e desenvolvimento (*Development Safety Update Report, DSUR*);
- 1.2. Salvo disposição em contrário, a notificação rápida e o DSUR devem estar em conformidade com os requisitos do ICH E2A «Princípio de Orientação para Gestão de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para Relatórios Expeditos» e do ICH E2F «Relatório de actualização de segurança durante a investigação e desenvolvimento», respectivamente.

II. Notificação rápida de reacções adversas ao medicamento em ensaios clínicos

2.1. Glossário e definições

- 2.1.1. Reacção adversa grave ao medicamento: refere-se a qualquer uma das seguintes situações:
 - Resultado em morte;
 - Em risco de vida;
 - Resultado em internamento hospitalar ou prolongamento do período de internamento;
 - Resultado em deficiência persistente ou significativa, ou perda de função;
 - Anomalia congénita ou defeito de nascença;
 - Outros eventos médicos importantes que não ponham imediatamente em risco a vida, a morte ou o internamento hospitalar, mas que exijam a adopção de medidas médicas para prevenir a ocorrência de qualquer uma das situações acima referidas.
- 2.1.2. 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.

2.2. Critérios de notificação

- 2.2.1. O requerente deve efectuar uma notificação rápida ao Instituto para a

Supervisão e Administração Farmacêutica em qualquer uma das seguintes situações:

- Todas as reacções adversas graves inesperadas, que sejam suspeitas ou sejam relacionadas com o medicamento experimental, e que ocorram localmente ou no exterior durante os ensaios clínicos (Relatório de segurança de caso individual / *Individual Case Safety Report, ICSR*);
- Outras informações de risco de segurança potencialmente graves que afectem significativamente a avaliação de risco-benefício do medicamento, que levem a considerar uma mudança na utilização do medicamento ou que afectem a implementação global de investigação e desenvolvimento do medicamento, tais como: (1) um aumento da taxa de incidência de uma reacção adversa grave e conhecida que seja considerada de grande significado clínico; (2) um perigo evidente para a população exposta, como por exemplo, a falta de eficácia do medicamento no tratamento de doença que ponha em risco a vida; (3) uma descoberta significativa de segurança (por exemplo, carcinogenicidade) em experiências com animais recentemente concluídas;
- Reacções adversas graves inesperadas e outras informações de risco de segurança potencialmente graves que sejam relacionadas com o medicamento experimental e obtidas de outras fontes. Outras fontes incluem relatórios de estudos clínicos ou epidemiológicos locais ou do exterior, relatórios espontâneos^{Nota}, experiências com animais ou experiências *in vitro*, e outros (por exemplo, entidades de supervisão, literatura, publicações, etc.). As fontes de relatórios devem ser descritas em pormenor.

Nota: Não se trata de reacções adversas suspeitas observadas em ensaios clínicos, não é necessário efectuar o relatório de caso individual de acordo com os requisitos de notificação rápida. No entanto, o requerente deve examinar os relatórios de todas as fontes e avaliar periodicamente os dados acumulados, de modo a actualizar as informações de segurança e identificar novos sinais de segurança e, se necessário, notificar ao Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica.

2.2.2. A notificação rápida não se aplica geralmente às seguintes situações:

- Reacções adversas graves, mas esperadas;
- Reacções adversas não graves, esperadas ou não;
- Eventos adversos graves não relacionados com o medicamento experimental, esperados ou não.

2.3. Prazo de notificação

2.3.1. Para as reacções adversas graves inesperadas, que resultem em morte ou ponha em risco a vida, o requerente deve notificar o mais rapidamente possível, no prazo de 7 dias a contar do dia seguinte ao do primeiro conhecimento, e apresentar o relatório de acompanhamento com as informações mais completas possíveis no prazo de 8 dias seguintes. Para a entrega subsequente das novas

informações na forma de relatório de acompanhamento ou a alteração das informações do relatório anterior, o prazo de notificação é de 15 dias a contar da data de obtenção das novas informações;

- 2.3.2. Para outras reacções adversas graves inesperadas, o requerente deve notificar o mais rapidamente possível, no prazo de 15 dias a contar do dia seguinte ao do primeiro conhecimento, para a entrega subsequente das novas informações na forma de relatório de acompanhamento ou a alteração das informações do relatório anterior, o prazo de notificação é de 15 dias a contar da data de obtenção das novas informações;
- 2.3.3. Para outras informações de risco de segurança potencialmente graves, o requerente deve notificar o mais rapidamente possível, no prazo de 15 dias a contar da data de confirmação das respectivas informações, e deve fornecer descrição detalhada sobre as respectivas informações de segurança e as medidas de controlo de riscos adoptadas, bem como prestar as informações relacionadas.

2.4. Formas de notificação

- 2.4.1. A notificação de reacções adversas graves inesperadas deve ser efectuada através do formulário CIOMS-I; não existem requisitos obrigatórios para o formato de conteúdo da notificação de outras informações de risco de segurança potencialmente graves;
- 2.4.2. As notificações de reacções adversas graves inesperadas e de outras informações de risco de segurança potencialmente graves devem ser apresentadas por correio electrónico (fv@isaf.gov.mo).

2.5. Duração de notificação rápida

- 2.5.1. A duração de notificação rápida inicia-se com a data de aprovação do ensaio clínico e termina com a data de conclusão de acompanhamento do último sujeito do ensaio local;
- 2.5.2. As reacções adversas graves inesperadas que ocorram após a conclusão do ensaio clínico ou de acompanhamento e antes da obtenção dos resultados de apreciação, devem também ser notificadas rapidamente;
- 2.5.3. Em relação ao ensaio clínico multicêntrico internacional, a duração de notificação rápida inicia-se com a data de aprovação do ensaio clínico local, até à obtenção da autorização de comercialização local do medicamento em causa ou até a não continuação local da investigação e desenvolvimento;
- 2.5.4. Em relação ao ensaio clínico que necessite de ser concluído conforme exigido para o medicamento aprovado condicionalmente, ou ensaio clínico de fase IV com requisitos especiais nos documentos da autorização de comercialização, a duração de notificação rápida inicia-se com a assinatura do termo de consentimento informado pelo primeiro sujeito do ensaio local, até à conclusão de acompanhamento do último sujeito do ensaio local.

III. Relatório de actualização de segurança durante a investigação e desenvolvimento (DSUR)

3.1. Formato e conteúdo de relatório

O DSUR deve ser preparado e redigido com referência aos requisitos do ICH E2F «Relatório de actualização de segurança durante a investigação e desenvolvimento».

3.2. Período de relatório e ponto de bloqueio de dados

- 3.2.1. A data do início do período de relatório é o mês e o dia da “data de nascimento internacional da investigação e desenvolvimento” (*Development International Birth Date, DIBD*). A DIBD é a data de obtenção da primeira autorização para a realização de ensaio clínico em qualquer país do mundo;
- 3.2.2. O ponto de bloqueio de dados é o último dia do período de relatório de um ano. Se o requerente necessitar, o ponto de bloqueio de dados pode ser especificado como o último dia do mês anterior ao mês do DIBD.

3.3. Prazo e forma de apresentação

A apresentação deve ser efectuada por correio electrónico (fv@isaf.gov.mo) no prazo de 60 dias após o ponto de bloqueio de dados.

3.4. Duração de apresentação

- 3.4.1. O DSUR deve ser apresentado continuamente até a apresentação do último requerimento para a autorização de comercialização local do medicamento em causa, ou até a não continuação local da investigação e desenvolvimento;
- 3.4.2. Na última apresentação, deve ser mencionado que o relatório é o último DSUR local, mencionando se o requerente ainda continua a realizar ou não os ensaios clínicos do medicamento em causa noutros países ou regiões.