

## II

(Comunicações)

COMUNICAÇÕES ORIUNDAS DAS INSTITUIÇÕES, ÓRGÃOS E ORGANISMOS  
DA UNIÃO EUROPEIA

## COMISSÃO EUROPEIA

**Comunicação da Comissão — Directrizes pormenorizadas para a apresentação às autoridades competentes do pedido de autorização de um ensaio clínico com um medicamento para uso humano, a notificação de alterações substanciais e a declaração de conclusão do ensaio («CT-1»)**

(2010/C 82/01)

## 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Base jurídica

1. As presentes directrizes têm por base o artigo 9.º, n.º 8, da Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril de 2001, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano<sup>(1)</sup>, que estabelece o seguinte:

«A Comissão, em consulta com os Estados-Membros, formulará e publicará indicações pormenorizadas relativas:

- a) À apresentação e ao conteúdo do pedido referido no n.º 2 (que prevê a apresentação de um pedido de autorização em boa e devida forma à autoridade competente do Estado-Membro em que o promotor prevê conduzir o ensaio clínico), bem como à documentação a apresentar em apoio do pedido, relativa à qualidade e ao fabrico do medicamento experimental, aos testes toxicológicos e farmacológicos, ao protocolo e às informações clínicas relativas ao medicamento experimental, nomeadamente a brochura para o investigador;
- b) À apresentação e ao conteúdo da proposta de alteração referida na alínea a) do artigo 8.º (10.º), relativa às alterações substanciais introduzidas no protocolo;
- c) À declaração de conclusão do ensaio clínico.»

2. As presentes directrizes abordam aspectos relacionados com os Comités de Ética apenas quando as disposições

da Directiva 2001/20/CE respeitantes à autoridade nacional competente e ao Comité de Ética são idênticas. Isto significa que as secções a seguir indicadas são igualmente aplicáveis aos Comités de Ética:

- Aspectos processuais da notificação de «alterações substanciais» (secções 3.1 a 3.3 e 3.5 a 3.8), e
- Declaração de conclusão do ensaio (secção 4).

No que diz respeito aos outros aspectos, devem ser consultadas as directrizes da Comissão baseadas no artigo 8.º da Directiva 2001/20/CE.

3. De acordo com o artigo 3.º, n.º 1, da Directiva 2001/20/CE, os requisitos nacionais relativos aos ensaios clínicos devem ser conformes com os procedimentos e prazos previstos nessa Directiva, designadamente os procedimentos e prazos relativos à autorização de um ensaio clínico, à notificação de uma alteração substancial e à declaração de conclusão do ensaio clínico. O presente documento inclui indicações sobre estes aspectos.
4. Os Estados-Membros da UE, os Estados que são partes contratantes no Acordo relativo ao Espaço Económico Europeu (EEE)<sup>(2)</sup> e as pessoas que apresentem um pedido de autorização de um ensaio clínico («requerentes»), que notifiquem alterações substanciais ou que declarem a conclusão de um ensaio clínico na UE devem atender às presentes directrizes ao aplicar a Directiva 2001/20/CE.

<sup>(1)</sup> JO L 121 de 1.5.2001, p. 34.

<sup>(2)</sup> Para efeitos do presente documento, as referências à UE, aos Estados-Membros da UE ou aos Estados-Membros devem ser entendidas como incluindo também o EEE ou os Estados que são partes contratantes no Acordo EEE, salvo indicação em contrário.

## 1.2. Âmbito de aplicação

5. As presentes directrizes referem-se aos pedidos de autorização, às alterações e à declaração de conclusão de um ensaio clínico abrangidos pelo âmbito de aplicação da Directiva 2001/20/CE. A Directiva 2001/20/CE é aplicável a todos os ensaios clínicos tal como definidos no seu artigo 2.º, alínea a). Por «medicamentos» entendem-se os medicamentos para uso humano tal como definidos no artigo 1.º, n.º 2, da Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano <sup>(1)</sup>. Este termo inclui os medicamentos cuja acção farmacológica, imunológica ou metabólica seja ainda pouco conhecida e esteja a ser explorada.

6. São também abrangidos os medicamentos visados especificamente na legislação europeia relativa aos produtos farmacêuticos, como os medicamentos de terapia avançada <sup>(2)</sup> ou os medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos definidos no artigo 1.º, n.º 10, da Directiva 2001/83/CE.

7. A Directiva 2001/20/CE aplica-se igualmente aos ensaios clínicos de intervenção com medicamentos destinados à população pediátrica e aos ensaios clínicos de intervenção com medicamentos fabricados ou reconstituídos numa farmácia (hospitalar) e destinados a ser fornecidos directamente aos participantes no ensaio.

8. As exclusões previstas no artigo 3.º da Directiva 2001/83/CE não são relevantes no que se refere ao âmbito de aplicação da Directiva 2001/20/CE e das presentes directrizes.

9. A Directiva 2001/20/CE não se aplica:

- aos dispositivos médicos, aos dispositivos medicinais implantáveis activos e aos dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro*, como definidos na legislação comunitária <sup>(3)</sup>, <sup>(4)</sup>, <sup>(5)</sup>,

- aos produtos cosméticos, como definidos na legislação comunitária <sup>(6)</sup>,

- aos géneros alimentícios, como definidos na legislação comunitária <sup>(7)</sup>.

10. A fim de traçar a fronteira entre as referidas legislações sectoriais (por exemplo, medicamentos/géneros alimentícios, medicamentos/cosméticos, medicamentos/dispositivos médicos), são aplicáveis os critérios definidos na jurisprudência do Tribunal de Justiça Europeu e devem consultar-se as directrizes relevantes <sup>(8)</sup>.

## 1.3. Definições

11. As definições contidas na Directiva 2001/20/CE, nos respectivos actos de execução e nos documentos de orientação relevantes, na sua versão actual, são igualmente aplicáveis para efeitos das presentes directrizes. No que se refere a directrizes de execução, existem definições adicionais úteis em especial nos seguintes documentos de orientação:

- Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials (para o termo «medicamentos experimentais») <sup>(9)</sup>,

- Anexo 13 de Guidelines on good manufacturing practice — Manufacture of investigational medicinal products <sup>(10)</sup>,

- Commission Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use (para o termo «ensaio sem intervenção») <sup>(11)</sup>, e

- Questions and Answers Document on the Clinical Trials Directive <sup>(12)</sup>.

<sup>(1)</sup> JO L 311 de 28.11.2001, p. 67, na sua última redacção.

<sup>(2)</sup> Como definidos no artigo 2.º, n.º 1, alínea a), do Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 13 de Novembro de 2007, relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004, JO L 324 de 10.12.2007, p. 121.

<sup>(3)</sup> Directiva 93/42/CEE do Conselho, de 14 de Junho de 1993, relativa aos dispositivos médicos (JO L 169 de 12.7.1993, p. 1), na sua última redacção.

<sup>(4)</sup> Directiva 90/385/CEE do Conselho, de 20 de Junho de 1990, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos dispositivos medicinais implantáveis activos (JO L 189 de 20.7.1990, p. 17), na sua última redacção.

<sup>(5)</sup> Directiva 98/79/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de Outubro de 1998, relativa aos dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* (JO L 331 de 7.12.1998, p. 1), na sua última redacção.

<sup>(6)</sup> Directiva 76/768/CEE do Conselho, de 27 de Julho de 1976, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos produtos cosméticos (JO L 262 de 27.9.1976, p. 169), na sua última redacção.

<sup>(7)</sup> Regulamento (CE) n.º 178/2002 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 28 de Janeiro de 2002, que determina os princípios e normas gerais da legislação alimentar, cria a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos e estabelece procedimentos em matéria de segurança dos géneros alimentícios (JO L 31 de 1.2.2002, p. 1), na sua última redacção.

<sup>(8)</sup> Ver, por exemplo, [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/cosmetic-products/borderline-products/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/cosmetic-products/borderline-products/index_en.htm)

<sup>(9)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudrax/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudrax/vol-10/index_en.htm)

<sup>(10)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudrax/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudrax/vol-10/index_en.htm)

<sup>(11)</sup> Volume 9A de *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Sept. 2008), parte 1, ponto 7.1. (p. 90).

<sup>(12)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudrax/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudrax/vol-10/index_en.htm)

12. Para efeitos das presentes directrizes, entende-se por «Estado-Membro interessado» o Estado-Membro onde se pretende realizar o ensaio clínico. Para um dado ensaio clínico, pode haver vários Estados-Membros interessados (ensaios clínicos multinacionais). Por «país ICH» entende-se um país terceiro que seja parte na Conferência Internacional para a Harmonização de Requisitos Técnicos de Registo dos Medicamentos para Uso Humano, ou seja, os EUA e o Japão.

## 2. PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO DE UM ENSAIO CLÍNICO

### 2.1. Aspectos processuais

#### 2.1.1. Base jurídica

13. O artigo 9.º, n.º 1, segundo parágrafo, e n.º 2, da Directiva 2001/20/CE estabelece o seguinte:

«O promotor apenas pode iniciar um ensaio clínico após emissão de um parecer favorável por parte do Comité de Ética e desde que a autoridade competente do Estado-Membro em questão não tenha feito saber ao promotor que tem objecções fundamentadas. [...]

Antes do início de um ensaio clínico, o promotor deve apresentar à autoridade competente do Estado-Membro em que prevê conduzir esse ensaio, um pedido de autorização em boa e devida forma <sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Ver também o considerando 11 da Directiva 2001/20/CE: «Regra geral, a autorização deveria ser implícita, ou seja, na eventualidade de uma posição favorável do Comité de Ética e caso as autoridades competentes não levantassem objecções decorrido um determinado prazo, deveria poder dar-se início aos ensaios clínicos».

#### 2.1.2. Pedido de autorização, prazos aplicáveis, autorização tácita

14. O requerente apresenta o pedido de autorização de um ensaio clínico à autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado.

15. Em conformidade com o artigo 9.º, n.º 4, da Directiva 2001/20/CE, a análise de um pedido de autorização válido pela autoridade competente deve ser concluída o mais rapidamente possível e não pode ultrapassar 60 dias civis.

16. A validação do pedido de autorização está incluída no período de 60 dias. O dia 0 é a data de recepção do pedido. Se o pedido for válido, e se no 60.º dia não tiverem sido expressas objecções, o ensaio clínico é autorizado pela autoridade nacional competentes do Estado-Membro interessado [«autorização tácita» <sup>(1)</sup>].

17. No entanto, o artigo 9.º, n.ºs 4, 5 e 6, da Directiva 2001/20/CE, estabelece derrogações importantes às regras em matéria de prazos e de autorização tácita para determinados medicamentos, tais como medicamentos cujos ingredientes activos sejam produtos biológicos de origem humana ou animal ou que contenham componentes biológicos de origem humana ou animal, ou cuja produção requiera esses componentes. Estão igualmente previstas derrogações para medicamentos de terapia genética, de terapia celular somática, incluindo de terapia celular xenogénica, bem como para todos os medicamentos que contenham organismos geneticamente modificados.

#### 2.1.3. Âmbito da autorização

18. A autorização de um ensaio clínico concedida pela autoridade nacional competente é válida para um ensaio clínico realizado nesse Estado-Membro. Esta autorização não deve ser considerada como um parecer científico sobre o programa de desenvolvimento do medicamento experimental (ME) testado.

#### 2.1.4. Seguimento dado ao pedido de autorização

##### 2.1.4.1. Pedido não válido

19. Se um pedido não for considerado válido, a autoridade nacional competente deve informar o requerente deste facto nos 10 primeiros dias civis do período referido na secção 2.1.2, indicando as razões para tal.

##### 2.1.4.2. Alterações à documentação apresentada introduzidas durante a fase de avaliação

20. Após a apresentação de um pedido de autorização, a documentação apresentada pode sofrer alterações:

— quer no seguimento de uma notificação pela autoridade nacional competente de que o pedido não é válido (ver secção 2.1.4.1). Neste caso, o prazo previsto no artigo 9.º, n.º 4, da Directiva 2001/20/CE começa de novo quando for recebido um pedido válido,

— quer por iniciativa do requerente. Na prática, o requerente pode ter interesse em alterar a documentação apresentada. Tal pode ocorrer na sequência da notificação de objecções fundamentadas pela autoridade nacional competente de outro Estado-Membro ou de um país terceiro interessado, se o requerente quiser garantir que a documentação apresentada em todos os Estados-Membros/países terceiros interessados é idêntica. Neste caso, o prazo previsto no artigo 9.º, n.º 4, da Directiva 2001/20/CE começa de novo,

— quer no seguimento de uma notificação de objecções fundamentadas para a não aceitação pela autoridade competente do Estado-Membro interessado. Neste caso será aplicável o artigo 9.º, n.º 3, da Directiva 2001/20/CE.

<sup>(1)</sup> No presente documento será utilizado o termo «autorização».

### 2.1.4.3. Retirada do pedido

21. A ocorrência de um evento inesperado ou a obtenção de informações adicionais podem levar o requerente a retirar um pedido de autorização antes de a autoridade nacional competente tomar uma decisão quanto à autorização. O requerente deve informar a autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado assim que souber que se propõe retirar o pedido. O contacto inicial deve ser estabelecido por fax ou correio electrónico e deve indicar-se o número EudraCT bem como outras informações de identificação do ensaio. Se o contacto inicial for telefónico, deve, por razões de rastreabilidade, ser seguido de um fax ou uma mensagem de correio electrónico. Após o contacto inicial, deve enviar-se o mais brevemente possível uma carta formal de retirada do pedido, que inclua uma descrição sucinta dos respectivos motivos.
22. Se o requerente pretender voltar a apresentar o pedido, deve identificá-lo como reapresentação na carta de acompanhamento (carta de reapresentação), bem como no campo correspondente do formulário do pedido de autorização de ensaio clínico. É utilizado o número EudraCT inicial, ao qual se acrescenta uma letra a seguir à sequência numérica: A, para a primeira reapresentação, B para a segunda, etc.

### 2.1.5. Cumprimento de outros requisitos de autorização

23. Se for caso disso, o requerente deve apresentar os pedidos necessários para se conformar com outros requisitos aplicáveis relacionados com os ensaios clínicos com ME. Por exemplo, se o ME for um organismo geneticamente modificado (OGM), pode ser necessário obter a autorização da autoridade competente relevante do Estado-Membro interessado para a sua utilização confinada ou libertação deliberada, em conformidade com a Directiva 90/219/CEE do Conselho, de 23 de Abril de 1990, relativa à utilização confinada de microrganismos geneticamente modificados<sup>(1)</sup>, ou a Directiva 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de Março de 2001, relativa à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados e que revoga a Directiva 90/220/CEE do Conselho<sup>(2)</sup>.

### 2.1.6. Outros aspectos

24. O dossiê do pedido deve ser apresentado unicamente em versão electrónica, ou seja, através de sistema telemático (se estiver disponível no país), por correio electrónico, ou enviando um CD-ROM. Caso seja enviada documentação em papel, esta deve restringir-se à carta de acompanhamento assinada.
25. A Comissão incentiva as autoridades nacionais competentes a aceitar a língua inglesa na sua comunicação com os requerentes e na documentação que não se destine ao público nem aos participantes no ensaio clínico, por exemplo a documentação científica.

<sup>(1)</sup> JO L 117 de 8.5.1990, p. 1, na sua última redacção

<sup>(2)</sup> JO L 106 de 17.4.2001, p. 1, na sua última redacção.

## 2.2. Atribuição de um número EudraCT

26. Antes de apresentar um pedido à autoridade nacional competente, o requerente deve obter um número EudraCT único, atribuído pelo sistema comunitário de ensaios clínicos EudraCT<sup>(3)</sup>, seguindo o procedimento descrito na versão em vigor do documento *Detailed guidance on the European clinical trials database*<sup>(4)</sup>. Este número identifica o protocolo de um ensaio, quer este se realize num único ou em múltiplos centros, num ou mais Estados-Membros. Para se obter automaticamente o número EudraCT a partir da base de dados, o requerente terá de fornecer alguns elementos informativos<sup>(5)</sup>.

### 2.3. Carta de acompanhamento

27. O requerente deve apresentar uma carta de acompanhamento, devidamente assinada, juntamente com o pedido. Essa carta deve indicar, na linha «assunto», o número EudraCT e o número invariável do protocolo atribuído pelo promotor (se estiver disponível), bem como o título do ensaio.
28. Na carta de acompanhamento, o requerente deve chamar a atenção para quaisquer particularidades do ensaio.
29. Não é, no entanto, necessário reproduzir informações que já estejam contidas no formulário do pedido de autorização de ensaio clínico, com excepção dos seguintes elementos:
  - características específicas da população do ensaio, por exemplo participantes incapazes de dar o seu consentimento esclarecido ou menores,
  - se o ensaio envolve a primeira administração de uma nova substância activa em humanos,
  - eventual existência de pareceres científicos relacionados com o ensaio ou o ME emitidos pela Agência Europeia de Medicamentos (a «Agência») ou pela autoridade nacional competente de um Estado-Membro ou país terceiro, e
  - se o ensaio faz parte ou se destina a fazer parte de um plano de investigação pediátrica (PIP), como referido no título II, capítulo 3, do Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de Dezembro de 2006, relativo a medicamentos para uso pediátrico<sup>(6)</sup>. Caso a Agência tenha já adoptado uma decisão sobre o PIP, a carta de acompanhamento deve conter a ligação para essa decisão no sítio web da Agência (ver também a secção 2.9).

<sup>(3)</sup> <https://eudract.ema.europa.eu/>

<sup>(4)</sup> EudraLex, Volume 10; [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(5)</sup> Note-se que os ensaios clínicos pediátricos que estejam incluídos num plano de investigação pediátrico (PIP) aprovado e sejam realizados num país terceiro devem também ser incluídos no EudraCT (ver ponto 2.2.1 da Comunicação 2009/C 28/01 da Comissão).

<sup>(6)</sup> JO L 378 de 27.11.2006, p. 1.

30. O requerente deve indicar na carta se o ME ou MNE é um narcótico e psicotrópico.
31. O requerente deve indicar em que parte do dossiê do pedido estão localizadas as informações relevantes.
32. O requerente deve especificar na carta de acompanhamento a localização exacta, no dossiê do pedido, das informações de referência sobre a segurança com base nas quais se avaliará se um efeito adverso constitui um efeito adverso grave imprevisto suspeito (SUSAR, na sigla inglesa).
33. Caso se trate de uma carta de reapresentação (ver secção 2.1.4.3), o requerente deve destacar as alterações que foram feitas em relação ao pedido anterior.

#### 2.4. Formulário de pedido de autorização de ensaio clínico

34. Para os ensaios clínicos abrangidos pelo âmbito de aplicação da Directiva 2001/20/CE existe um formulário único, para toda a UE, publicado no Volume 10 de *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* <sup>(1)</sup>.
35. Algumas das informações do formulário, por exemplo as relativas ao requerente e o nome dos investigadores, só serão relevantes num Estado-Membro.
36. A assinatura do requerente atesta que o promotor se certificou de que:
- as informações fornecidas estão completas,
  - os documentos anexos reflectem de forma rigorosa as informações disponíveis,
  - o ensaio clínico será realizado em conformidade com o protocolo, e
  - o ensaio clínico será realizado em conformidade com a legislação aplicável, e as informações respeitantes aos SUSAR e aos resultados serão comunicadas igualmente de acordo com essa legislação.
37. Se o formulário for apresentado em papel (ver secção 2.1.6), o requerente deve salvaguardar os dados completos do formulário de pedido de autorização do ensaio clínico num ficheiro XML, utilizando as funcionalidades disponíveis, e enviar em CD-ROM uma cópia electrónica deste ficheiro XML.

38. Estão disponíveis mais informações sobre o formulário de pedido e sobre o seu preenchimento na versão actual dos seguintes documentos:

- Detailed guidance on the European clinical trials database <sup>(2)</sup>,
- EudraCT User Manual <sup>(3)</sup>, e
- EudraCT Frequently Asked Questions <sup>(4)</sup>.

39. Além disso, a Agência disponibiliza um serviço de apoio aos requerentes que pretendam esclarecer questões relacionadas com o EudraCT <sup>(5)</sup>.

40. Determinadas informações contidas no formulário de pedido de autorização de ensaio clínico serão tornadas públicas após a sua introdução no EudraCT pela autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado. Para esse efeito, certos campos de dados contidos no EudraCT são tornados públicos, de acordo com as directrizes aplicáveis publicadas pela Comissão <sup>(6)</sup>.

#### 2.5. Protocolo

41. De acordo com o artigo 2.º, alínea h), primeira frase, da Directiva 2001/20/CE, um protocolo é «o documento que descreve o ou os objectivos, a concepção, o método, os aspectos estatísticos e a organização de um ensaio».
42. O protocolo deve ser identificado pelo título, pelo número de código do protocolo atribuído pelo promotor e que é específico para todas as suas versões (se disponível), pela data e o número da versão, que serão actualizados sempre que forem feitas alterações, e por um título sintético ou designação abreviada que lhe forem atribuídos.
43. No que respeita ao conteúdo e ao formato do protocolo, deve consultar-se a secção 6 do documento *Community guideline on Good Clinical Practice* (CPMP/ICH/135/95) <sup>(7)</sup>. O protocolo deve incluir, em especial:

- uma definição clara e inequívoca da conclusão do ensaio em questão. Na maior parte dos casos, tratar-se-á da data da última consulta do último doente submetido ao ensaio. Quaisquer excepções a esta regra devem ser justificadas no protocolo, e

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(3)</sup> <http://eudract.ema.europa.eu/document.html>

<sup>(4)</sup> <http://eudract.ema.europa.eu/document.html>

<sup>(5)</sup> EudraCT Helpdesk, e-mail: [eudract@ema.europa.eu](mailto:eudract@ema.europa.eu); Tel. +44 2075237523; Fax +44 2074188669.

<sup>(6)</sup> EudraLex, Volume 10, Capítulo V ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(7)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

- uma descrição do programa para prestação de quaisquer cuidados adicionais aos participantes no ensaio uma vez terminada a sua participação, sempre que sejam diferentes do que seria habitualmente esperado de acordo com o seu estado de saúde.
44. O protocolo deve mencionar claramente os sub-estudos conduzidos em todos os centros de ensaio ou apenas em centros específicos.
45. O protocolo deve conter igualmente as informações relevantes para a avaliação do ensaio clínico pelo Comité de Ética. Para o efeito, deve incluir as seguintes informações:
- uma análise da pertinência do ensaio clínico e da sua concepção, de modo a permitir uma avaliação nos termos do artigo 6.º, n.º 3, alínea a), da Directiva 2001/20/CE,
  - uma avaliação dos benefícios e riscos previsíveis, como previsto no artigo 3.º, n.º 2, alínea a), da Directiva 2001/20/CE [ver artigo 6.º, n.º 3, alínea b), da Directiva 2001/20/CE],
  - uma justificação para a inclusão de participantes incapazes de darem o consentimento esclarecido ou outras populações especiais, como os menores [ver artigo 6.º, n.º 3, alínea g), da Directiva 2001/20/CE], e
  - uma descrição pormenorizada do procedimento de recrutamento e de obtenção do consentimento esclarecido, sobretudo quando os participantes são incapazes de dar o seu consentimento esclarecido [ver artigo 6.º, n.º 3, alínea k), da Directiva 2001/20/CE].
46. Estão disponíveis mais informações pormenorizadas nas directrizes da Comissão baseadas no artigo 8.º da Directiva 2001/20/CE.
47. Um promotor pode pretender efectuar um ensaio clínico com uma substância activa que esteja disponível na União Europeia, com denominações comerciais diferentes, em vários medicamentos com autorização de introdução no mercado no Estado-Membro interessado. Isto pode acontecer, por exemplo, se se pretender ter em conta a prática clínica local de cada centro de ensaio clínico no Estado-Membro interessado. Neste caso, o protocolo pode definir o tratamento apenas em termos da substância activa ou do código ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*) (nível 3-5), sem especificar a denominação comercial de cada medicamento.
48. No que se refere à notificação de acontecimentos adversos, o protocolo:
- pode identificar os acontecimentos adversos graves que não carecem de notificação imediata pelo investigador (ver artigo 16.º, n.º 1, da Directiva 2001/20/CE), e
  - deve identificar os acontecimento adversos ou resultados de análise anormais determinantes para as avaliações de segurança a notificar obrigatoriamente pelo investigador (ver artigo 16.º, n.º 2, da Directiva 2001/20/CE).
49. Em certos casos, pode ser necessário abordar no protocolo aspectos relacionados com a quebra de ocultação dos ME. Para mais informações, devem consultar-se as directrizes sobre a notificação de efeitos adversos publicadas no Volume 10 de *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* <sup>(1)</sup>.
50. Para os ensaios clínicos de primeira administração humana são fornecidas orientações adicionais no documento *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products* <sup>(2)</sup>.
51. O protocolo deve ser acompanhado de uma sinopse do mesmo.
52. O protocolo deve ser assinado pelo promotor e:
- pelo investigador coordenador, no caso de ensaios multicêntricos (incluindo ensaios multinacionais), ou
  - pelo investigador principal, no caso de ensaios num único centro.
- ### 2.6. Brochura para o investigador
53. Nos termos do artigo 2.º, alínea g), da Directiva 2001/20/CE, a brochura para o investigador (BI) é «a compilação dos dados clínicos e não clínicos relativos ao ou aos medicamentos experimentais, pertinentes para o estudo desse(s) medicamento(s) no ser humano».
54. Um pedido de autorização de um ensaio deve ser acompanhado de uma BI, ou de um documento que a substitua (ver infra). A BI destina-se a fornecer aos investigadores e a outros intervenientes no ensaio informações que lhes permitam compreender a fundamentação das principais características do protocolo, tais como a dose, a frequência/intervalo de administração, os métodos de administração e os procedimentos de monitorização da segurança, e assegurar a observância dessas características.

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> EMEA/CHMP/SWP/28367/07 (ver <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707enfin.pdf>).

55. O conteúdo, o formato e os procedimentos de actualização da BI devem ser conformes com o artigo 8.º, n.º 1, da Directiva 2005/28/CE da Comissão, de 8 de Abril de 2005, que estabelece princípios e directrizes pormenorizadas de boas práticas clínicas no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como os requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico ou de importação desses produtos <sup>(1)</sup>, e com a *Community guideline on Good Clinical Practice* (CPMP/ICH/135/95). A BI deve ser preparada com base em todas as informações e provas que fundamentem o ensaio clínico proposto e a segurança da utilização do ME no ensaio e deve ser apresentada sob a forma de resumos.

56. Caso o ME esteja autorizado em qualquer Estado-Membro ou país ICH e seja utilizado de acordo com os termos da autorização de introdução no mercado, a BI pode ser substituída pelo resumo das características do medicamento (RCM) aprovado. Para os países ICH é utilizado o documento equivalente ao RCM. Se as condições de utilização no ensaio clínico divergirem das condições autorizadas, o RCM deve ser complementado com um resumo dos dados clínicos e não clínicos relevantes que justifiquem a utilização do ME no ensaio clínico. Se o ME estiver identificado no protocolo apenas pela sua substância activa, o promotor deve escolher um RCM como equivalente à BI para todos os medicamentos que contenham essa substância activa e sejam utilizados em qualquer centro de investigação.

57. No caso de um ensaio multinacional em que o medicamento a utilizar em cada Estado-Membro seja o medicamento autorizado a nível nacional e o RCM não seja idêntico nos vários Estados-Membros, o promotor deve seleccionar um RCM que substitua a BI para todo o ensaio clínico. Deve seleccionar-se o RCM mais adequado em termos de garantia da segurança dos doentes.

58. A BI, na sua última versão aprovada pela autoridade nacional competente, ou o documento equivalente (por exemplo o RCM no caso de medicamentos comercializados), constituirão a informação de referência sobre a segurança tendo em vista a avaliação da previsibilidade de quaisquer efeitos adversos que possam ocorrer durante o ensaio clínico.

## 2.7. Dossiê do medicamento experimental

59. O artigo 2.º, alínea d), da Directiva 2001/20/CE define um ME nos seguintes termos:

«Princípio activo sob forma farmacêutica ou de placebo, experimentado ou utilizado como referência num ensaio clínico, incluindo os produtos que beneficiem já de autorização de colocação no mercado, mas sejam utilizados ou formulados (apresentação ou embalagem) de modo diferente do autorizado, ou utilizados para uma indicação não

autorizada ou destinada a obter informações mais amplas sobre a forma autorizada».

60. O dossiê de um ME (DME) fornece informações sobre a qualidade de qualquer ME (incluindo produtos de referência e placebos) e sobre o fabrico e o controlo do ME, bem como dados dos estudos não clínicos e da sua utilização clínica. Porém, quando existir uma autorização de introdução no mercado para o ME, em muitos casos não é necessário apresentar um DME. Na secção 2.7.1 são abordados os aspectos relacionados com a observância das Boas Práticas de Fabrico e na secção 2.7.3 os aspectos relativos aos dados.

### 2.7.1. Observância das Boas Práticas de Fabrico

61. No que se refere à observância das Boas Práticas de Fabrico (BPF), não é necessário apresentar qualquer documentação nos seguintes casos:

- o ME dispõe de uma autorização de introdução no mercado na UE ou num país ICH, não é alterado e é fabricado na UE, ou
- o ME não é fabricado na UE, mas dispõe de uma autorização de introdução no mercado na UE e não é alterado.

62. Se o ME não dispuser de uma autorização de introdução no mercado na UE ou num país ICH e não for fabricado na UE, deve apresentar-se a seguinte documentação:

- cópia da autorização de importação referida no artigo 13.º, n.º 1, da Directiva 2001/20/CE; e
- certificado, emitido pela pessoa qualificada na UE, que confirme que o fabrico obedece a BPF pelo menos equivalentes às BPF aplicadas na UE. Os acordos de reconhecimento mútuo celebrados entre a UE e os países terceiros definem disposições específicas quanto a esta certificação <sup>(2)</sup>.

63. Em todos os outros casos, a fim de documentar a observância das BPF, tal como previsto na Directiva 2003/94/CE e nas directrizes de execução para os ME <sup>(3)</sup>, o requerente deve apresentar uma cópia da autorização de fabrico/importação referida no artigo 13.º, n.º 1, da Directiva 2001/20/CE que especifique o âmbito da autorização.

### 2.7.2. Dados relativos ao ME

#### 2.7.2.1. Observações preliminares

64. No que se refere aos dados, o DME pode ser substituído por outra documentação, a qual pode ser apresentada autonomamente ou em conjunto com um DME simplificado. As informações pormenorizadas relativas a este «DME simplificado» são fornecidas na secção 2.7.3.

<sup>(2)</sup> Para mais informações consultar o sítio: <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

<sup>(3)</sup> Anexo 13 do Volume 4 de *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(1)</sup> JO L 91 de 9.4.2005, p. 13.

65. O DME deve conter, no início, um índice pormenorizado e um glossário dos termos.
66. As informações fornecidas no DME devem ser concisas. O DME não deve ser desnecessariamente volumoso. É preferível que os dados sejam apresentados sob a forma de tabelas, acompanhados de uma breve descrição salientando os pontos mais significativos.
67. Estão igualmente disponíveis orientações da Agência relativas a vários tipos específicos de ME no Volume 3 de *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* <sup>(1)</sup>.

#### 2.7.2.2. Dados relativos à qualidade

68. Os dados relativos à qualidade devem ser apresentados de acordo com uma estrutura lógica, por exemplo a das rubricas da versão em vigor da *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* <sup>(2)</sup>. Este documento contém igualmente orientações relativas à qualidade dos placebos.
69. No que respeita a ME biotecnológicos, deve consultar-se o documento *Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products*, na sua versão alterada <sup>(3)</sup>.
70. Em casos excepcionais, sempre que as impurezas não sejam justificadas pela especificação ou se forem detectadas impurezas inesperadas (não abrangidas pela especificação), deve ser anexado o certificado de análise dos medicamentos de ensaio. Os requerentes devem avaliar a necessidade de apresentar um certificado EET.

#### 2.7.2.3. Dados de toxicologia e farmacologia não clínica

71. O requerente deve fornecer também resumos de dados de toxicologia e farmacologia não clínica para qualquer ME utilizado no ensaio clínico. Deve igualmente fornecer uma lista dos estudos realizados e referências bibliográficas adequadas. Os dados completos dos estudos e cópias da bibliografia referenciada devem ser disponibilizados, se forem solicitados. Quando apropriado, é preferível que os dados sejam apresentados sob a forma de tabelas, acompanhados de uma breve descrição salientando os pontos mais significativos. Os resumos dos estudos realizados devem permitir avaliar a adequação do estudo e determinar se este foi realizado em conformidade com um protocolo aceitável.

72. Os dados de toxicologia e farmacologia não clínica devem ser apresentados de acordo com uma estrutura lógica, por exemplo as rubricas da versão em vigor do Módulo 4 do *Common Technical Document* <sup>(4)</sup>, ou do formato eCTD.
73. Devem consultar-se as directrizes comunitárias específicas contidas no Volume 3 de *EudraLex* <sup>(5)</sup>, em especial a *Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals*, conforme alterada (CPMP/ICH/286/95).
74. Esta secção deve fornecer uma análise crítica dos dados, incluindo uma justificação para qualquer omissão de dados, bem como a avaliação da segurança do medicamento no contexto do ensaio clínico proposto, e não uma simples descrição factual dos estudos realizados.
75. Os protocolos devem cumprir os requisitos das Boas Práticas de Laboratório (BPL), sempre que aplicável. O requerente deve fornecer uma declaração relativa à situação de conformidade com as BPL de todos os estudos.

76. O material de ensaio utilizado nos estudos de toxicidade deve ser representativo do que é proposto para utilização no ensaio clínico em termos de perfis qualitativos e quantitativos das impurezas. A preparação do material de ensaio deve ser sujeita aos controlos necessários para garantir o cumprimento deste requisito, por forma a assegurar a validade do estudo.

#### 2.7.2.4. Dados de ensaios clínicos anteriores e experiência humana prévia

77. Os dados relativos a ensaios clínicos e à experiência em seres humanos devem ser apresentados de acordo com uma estrutura lógica, por exemplo a das rubricas da versão em vigor do Módulo 5 do *Common Technical Document* <sup>(6)</sup>, ou do formato eCTD.
78. Esta secção deve fornecer resumos de todos os dados disponíveis de anteriores ensaios clínicos e de experiência humana prévia com os ME propostos.
79. Todos os estudos devem ter sido realizados em conformidade com os princípios de Boas Práticas Clínicas (BPC). Para o atestar, o requerente deve apresentar o seguinte:
- declaração de conformidade com as BPC para os ensaios clínicos referidos,

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 final ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(3)</sup> Ref. EMEA/CHMP/BWP/398498/2005 (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/bwp/39849805enfin.pdf>).

<sup>(4)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)

<sup>(5)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-3/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-3/index_en.htm)

<sup>(6)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)

— se um ensaio clínico mencionado tiver sido realizado em países terceiros, uma referência ao seu registo público, se disponível. Se um ensaio clínico não tiver sido publicado num registo, este facto deve ser explicado e justificado.

80. Não existem requisitos específicos no que respeita aos dados de estudos clínicos que têm de ser fornecidos para que seja concedida uma autorização de ensaio clínico. Este aspecto deve ser avaliado caso a caso. Estão disponíveis orientações a este respeito no documento *General considerations for clinical trials* (CPMP/ICH/291/95) <sup>(1)</sup>.

#### 2.7.2.5. Avaliação global dos riscos e benefícios

81. Esta secção deve fornecer um breve resumo integrado que analise de forma crítica os dados clínicos e não clínicos no que respeita aos riscos e benefícios potenciais do ensaio proposto, a menos que esta informação já conste do protocolo. Neste último caso, o requerente deve fazer uma remissão para a secção relevante do protocolo. O texto deve identificar quaisquer estudos que tenham sido interrompidos prematuramente e discutir as razões desse facto. Qualquer avaliação de riscos previsíveis e benefícios esperados de estudos em menores ou adultos incapacitados deve ter em conta o disposto nos artigos 3.º a 5.º da Directiva 2001/20/CE.

82. Quando adequado, o promotor deve analisar as margens de segurança em termos da exposição sistémica relativa ao ME, de preferência com base nos valores da área sob a curva (AUC) ou da concentração no pico ( $C_{max}$ ), consoante o que for considerado mais relevante, e não na dose administrada. O promotor deve analisar igualmente a relevância clínica de quaisquer resultados dos estudos clínicos e não clínicos, bem como eventuais recomendações para monitorização posterior dos efeitos e da segurança em ensaios clínicos.

#### 2.7.3. DME simplificado com remissão para outra documentação

83. O requerente tem a possibilidade de remeter para outra documentação, a qual pode ser apresentada autonoma-

mente ou com um DME simplificado, que contenha as informações indicadas no quadro 1.

#### 2.7.3.1. Possibilidade de remissão para a BI

84. O requerente pode fornecer um DME autónomo ou optar por remeter para a BI no que respeita à partes pré-clínicas e clínicas do DME. No segundo caso, os resumos da informação pré-clínica e clínica devem incluir dados, de preferência sob a forma de tabelas, com um nível de pormenor suficiente para permitir aos avaliadores tomar uma decisão sobre a toxicidade potencial do ME e a segurança da sua utilização no ensaio proposto. Se algum aspecto especial dos dados pré-clínicos ou clínicos exigir uma explicação ou discussão circunstanciadas por um perito para além do que seria normalmente incluído na BI, o requerente deve apresentar as informações pré-clínicas e clínicas como parte integrante do DME.

#### 2.7.3.2. Possibilidade de remissão para o RCM ou para a avaliação do DME no âmbito de outro pedido de autorização de ensaio clínico

85. Quando um ME dispuser de autorização de introdução no mercado num Estado-Membro ou num país ICH, o requerente pode apresentar a versão em vigor do RCM (ou, para os países ICH, da documentação equivalente ao RCM), em vez de um DME. Os requisitos concretos são indicados no quadro 1.

86. Além disso, o DME pode ter sido apresentado anteriormente pelo mesmo ou por outro requerente e estar na posse da autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado. Nestes casos, os requerentes podem fazer uma remissão para o dossiê anterior. Se o dossiê tiver sido apresentado por outro requerente, deve apresentar-se uma carta em que o mesmo autorize a remissão para aqueles dados por parte da autoridade nacional competente. Os requisitos concretos são indicados no quadro 1.

87.

Quadro 1

#### Conteúdo de um DME simplificado

Tipo de avaliação anterior	Dados relativos à qualidade	Dados não clínicos	Dados clínicos
O ME dispõe de AIM em qualquer Estado-Membro ou país ICH e é utilizado no ensaio:			
— de acordo com as condições previstas no RCM	RCM		
— em condições diferentes das previstas no RCM	RCM	Se adequado	Se adequado
— após alteração (p. ex. ocultação)	M+A	RCM	RCM

<sup>(1)</sup> <http://www.ema.europa.eu/htms/human/ich/ichefficacy.htm>

Tipo de avaliação anterior	Dados relativos à qualidade	Dados não clínicos	Dados clínicos
Outra forma farmacéutica ou dosagem do ME dispõe de AIM em qualquer Estado-Membro ou país ICH e o ME é fornecido pelo detentor da AIM	RCM+M+A	Sim	Sim
O ME não dispõe de AIM num Estado-Membro da UE ou país ICH mas a substância activa faz parte de um medicamento com AIM num Estado-Membro da UE e			
— é fornecida pelo mesmo fabricante	RCM+M+A	Sim	Sim
— é fornecida por outro fabricante	RCM+S+M+A	Sim	Sim
O ME foi objecto de um pedido de AEC anterior e foi autorizado no Estado-Membro interessado <sup>(1)</sup> , não tendo sido alterado e			
— não estão disponíveis novos dados desde a última alteração à AEC	Remissão para o dossiê anterior		
— estão disponíveis novos dados desde a última alteração à AEC	Novos dados	Novos dados	Novos dados
— é utilizado em condições diferentes	Se adequado	Se adequado	Se adequado

[S: dados relativos à substância activa; M: dados relativos ao ME; A: Apêndices à versão em vigor do documento *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* <sup>(2)</sup>.]

<sup>(1)</sup> O promotor deve fornecer uma carta de autorização que permita a remissão para os dados apresentados por outro requerente.

<sup>(2)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 final ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

88. Se o requerente for o detentor da AIM e tiver apresentado um pedido de alteração do RCM ainda não deferido e que seja relevante para a avaliação do DME em termos de segurança dos doentes, é necessário explicar a natureza da alteração e expor a sua fundamentação.

pertença a esse grupo ATC. Em alternativa, pode apresentar um documento coligido contendo informações equivalentes às dos RCM representativos de cada substância activa que possa ser utilizada como ME no ensaio clínico.

89. Se o ME for definido no protocolo em termos da substância activa ou do código ATC (ver secção 2.5), o requerente pode substituir o DME por um RCM representativo de cada substância activa, ou de cada substância activa que

#### 2.7.4. DME no caso de placebos

90. Se o ME for um placebo, os requisitos de informação podem ser reduzidos em conformidade com o previsto no quadro 2.

91.

#### Quadro 2

##### DME no caso de placebos

DME para um placebo	Dados relativos à qualidade	Dados não clínicos	Dados clínicos
O ME é um placebo	M+A	Não	Não
O ME é um placebo que tem a mesma composição que o ME sujeito a ensaio, é fabricado pelo mesmo fabricante e não é estéril	Não	Não	Não

DME para um placebo	Dados relativos à qualidade	Dados não clínicos	Dados clínicos
O ME é um placebo que foi objecto de um pedido de autorização de ensaio clínico anterior no Estado-Membro interessado.	Não	Não	Não

[S: dados relativos à substância activa; M: dados relativos ao ME; A: Apêndices à versão em vigor do documento *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* <sup>(1)</sup>.]

<sup>(1)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 final ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

## 2.8. Medicamentos não experimentais utilizados no ensaio

92. Os medicamentos utilizados no contexto de um ensaio clínico que não se enquadram na definição de ME são considerados medicamentos não experimentais (MNE). A delimitação entre ME e MNE é descrita no documento *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* <sup>(1)</sup>.
93. Recomenda-se vivamente a utilização de MNE com autorização de introdução no mercado no Estado-Membro interessado. Se tal não for possível, a segunda escolha deve incidir em MNE com autorização de introdução no mercado noutro Estado-Membro. Se isso também não for possível, deve optar-se por um MNE com autorização de introdução no mercado num país ICH ou num país terceiro que tenha celebrado um acordo de reconhecimento mútuo com a UE (país ARM) <sup>(2)</sup>. Se tal não for possível, deve utilizar-se um MNE com autorização de introdução no mercado noutro país terceiro. Em último caso, pode utilizar-se um MNE sem autorização de introdução no mercado.
94. Os requisitos aplicáveis ao dossiê do MNE são definidos nas directrizes correspondentes publicadas no Volume 10 de *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* <sup>(3)</sup>.

## 2.9. Outros documentos a apresentar

95. O dossiê de pedido apresentado à autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado deve conter os seguintes documentos adicionais:
1. Cópia do parecer do Comité de Ética do Estado-Membro interessado, quer o pedido tenha sido apresentado paralelamente quer posteriormente, assim que estiver disponível, excepto se o Comité de Ética informar o requerente de que transmitiu cópia do parecer à autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado. O envio deste documento posteriormente ao envio de um pedido de autorização não deve ser considerado como uma alteração à documentação, tal como referido na secção 2.1.4.2;
  2. Se estiver disponível, cópia do resumo de pareceres científicos de qualquer Estado-Membro ou da Agência

respeitantes ao ensaio clínico. O envio destes documentos posteriormente ao envio de um pedido de autorização não deve ser considerado como uma alteração à documentação, tal como referido na secção 2.1.4.2;

3. Se o ensaio clínico fizer parte de um PIP aprovado, cópia da decisão da Agência relativa à aprovação do PIP e parecer do Comité Pediátrico, excepto se estes documentos estiverem integralmente acessíveis na Internet. Neste último caso, é suficiente inserir a hiperligação a esta documentação na carta de acompanhamento (ver secção 2.3). O envio deste documento posteriormente ao envio de um pedido de autorização não deve ser considerado como uma alteração à documentação, tal como referido na secção 2.1.4.2;
  4. Conteúdo do rótulo do ME;
  5. Caso sejam cobradas taxas, comprovativo do pagamento.
96. O quadro 3 enumera a documentação a apresentar.

### Quadro 3

#### Lista de documentos a fornecer à autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado, em conformidade com as presentes directrizes pormenorizadas

- Carta de acompanhamento, que deve conter os elementos especificados na secção 2.3,
- Formulário de pedido de autorização de ensaio clínico,
- Protocolo, contendo os elementos especificados na secção 2.5,
- Brochura do Investigador, ou documento que a substitua, conforme indicado na secção 2.6,
- DME ou DME simplificado, como especificado nas secções 2.7 e 2.7.3,
- Dossiê do MNE, em conformidade com a secção 2.8,
- Os documentos adicionais referidos na secção 2.9.

## 2.10. Requisitos nacionais adicionais em matéria de documentação

97. Os requisitos nacionais respeitantes ao conteúdo do dossiê de pedido de autorização de ensaio clínico podem ser mais abrangentes do que a lista de documentos prevista na secção 2.9 nos dois casos seguintes:

<sup>(1)</sup> Ver: [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> Estes países terceiros são o Canadá, o Japão, a Suíça, a Austrália e a Nova Zelândia.

<sup>(3)</sup> Ver: [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

2.10.1. *Documentos relativos a informações relevantes para os Comités de Ética mas analisadas excepcionalmente pelas autoridades nacionais competentes de acordo com o artigo 6.º, n.º 4, da Directiva 2001/20/CE*

98. Os documentos relativos a informações que, em conformidade com o artigo 6.º, n.º 2, da Directiva 2001/20/CE, são analisadas apenas pelo Comité de Ética não devem ser apresentados à autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado.

99. Porém, se, nos termos do artigo 6.º, n.º 4, da Directiva 2001/20/CE, um Estado-Membro tiver encarregado a sua autoridade nacional competente de analisar:

— as disposições previstas com vista à reparação e indemnização,

— os seguros ou indemnizações que cubram a responsabilidade do investigador/promotor,

— a retribuição ou indemnização dos investigadores e dos participantes nos ensaios clínicos, ou

— o contrato previsto entre o promotor e os centros do ensaio clínico,

os documentos relevantes devem ser enviados à autoridade nacional competente desse Estado-Membro.

100. Os Estados-Membros que decidirem alargar as competências de avaliação da autoridade nacional competente são obrigados a notificar a Comissão, os outros Estados-Membros e a Agência desse facto. Esses Estados-Membros são enumerados na página Web «Ensaio clínicos» da Comissão Europeia <sup>(1)</sup>.

2.10.2. *Documentos relativos a informações sobre uma protecção mais vasta dos participantes em ensaios clínicos, em conformidade com o artigo 3.º, n.º 1, da Directiva 2001/20/CE*

101. Os Estados-Membros podem aplicar medidas nacionais de protecção dos participantes em ensaios clínicos que sejam de alcance mais vasto do que as disposições da Directiva 2001/20/CE (ver artigo 3.º, n.º 1, da Directiva 2001/20/CE).

102. Para que a autoridade nacional competente possa analisar a conformidade com estas disposições nacionais (a seguir designadas «disposições nacionais de base»), os Estados-Membros podem exigir a apresentação de informações

adicionais no dossiê de pedido de autorização de ensaio clínico.

103. No entanto, os Estados-Membros só podem solicitar estas informações adicionais se as disposições nacionais de base forem conformes com a Directiva 2001/20/CE. As referidas disposições devem, em especial:

— ter claramente como objectivo assegurar uma protecção mais vasta dos participantes em ensaios clínicos do que a prevista na Directiva 2001/20/CE,

— ser adequadas e proporcionadas em relação ao objectivo pretendido,

— ser coerentes com os procedimentos previstos na Directiva 2001/20/CE, e

— ser coerentes com os prazos previstos na Directiva 2001/20/CE.

104. A Comissão verificará a conformidade das disposições nacionais de base com estes requisitos.

### 3. NOTIFICAÇÃO DE ALTERAÇÕES E MEDIDAS CONEXAS

#### 3.1. Base jurídica e âmbito de aplicação

105. O artigo 10.º, alínea a), da Directiva 2001/20/CE estabelece o seguinte:

«Após o início do ensaio clínico, o promotor pode introduzir modificações no protocolo. Se estas forem substanciais e de molde a terem incidências na segurança dos participantes ou a alterar a interpretação das provas científicas em que assenta a realização do ensaio, ou se forem significativas de qualquer outro ponto de vista, o promotor deve notificar os motivos e o teor dessas alterações às autoridades competentes do ou dos Estados-Membros interessados e informar do facto o ou os Comités de Ética envolvidos, nos termos dos artigos 6.º [(Comité de Ética) e 9.º (Início de um ensaio clínico)].»

106. Uma vez que as alterações «substanciais e de molde a terem incidências na segurança dos participantes ou a alterar a interpretação das provas científicas em que assenta a realização do ensaio» e as alterações «significativas de qualquer outro ponto de vista» têm consequências jurídicas idênticas, a expressão «alteração substancial» utilizada nas presentes directrizes refere-se a ambos os tipos de alterações.

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/clinical-trials/index_en.htm)

107. A notificação/informação <sup>(1)</sup> só é obrigatória se as alterações forem substanciais. A Directiva 2001/20/CE não exige a notificação ou a informação imediata no caso de alterações que não sejam substanciais. Nem as autoridades nacionais competentes do Estado-Membro interessado nem o seu Comité de Ética podem obrigar o promotor a apresentar alterações não substanciais. Neste contexto são aplicáveis as regras em matéria de alterações não substanciais (ver secção 3.6).

### 3.2. Noção de «alteração»

108. As modificações seguintes não são consideradas «alterações» na acepção do artigo 10.º, alínea a), da Directiva 2001/20/CE:

- uma modificação da documentação apresentada à autoridade nacional competente durante a avaliação do pedido de autorização pela autoridade nacional competente (para estes aspectos ver a secção 2.1.4.2), e
- uma modificação da documentação apresentada ao Comité de Ética durante a avaliação do pedido de autorização por este Comité.

109. O artigo 10.º, alínea a), da Directiva 2001/20/CE refere apenas as alterações ao *protocolo* aprovado. Esta disposição deve ser entendida como abrangendo todos os documentos apresentados no contexto do protocolo aprovado.

110. O relatório anual de segurança (RAS) previsto no artigo 17.º, n.º 2, da Directiva 2001/20/CE, não constitui, por si só, uma alteração, pelo que não tem de ser notificado como alteração substancial à autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado. No entanto, o promotor deve verificar se os dados apresentados no RAS tornam necessária uma alteração da documentação apresentada com o pedido de autorização de ensaio clínico. Se tal alteração for substancial, são aplicáveis as regras relativas à notificação de alterações substanciais.

111. As alterações relativas à pessoa de contacto ou aos dados de contacto dessa pessoa (a alteração do endereço electrónico ou do endereço postal, por exemplo) não são consideradas alterações se o promotor e o seu representante legal permanecerem inalterados. Porém, o promotor deve assegurar que a autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado seja informada desta alteração com a maior brevidade possível, para poder exercer as suas funções de supervisão.

### 3.3. Noção de «substancial»

112. As alterações ao ensaio são consideradas «substanciais» se forem de molde a ter uma incidência significativa:

<sup>(1)</sup> A Directiva 2001/20/CE distingue a notificação da autoridade nacional competente da informação do Comité de Ética. Para efeitos das presentes directrizes, ambos os casos são referidos pelo termo «notificação».

— na segurança ou integridade física ou mental dos participantes no ensaio clínico, ou

— no valor científico do ensaio.

113. Uma alteração só deve ser considerada «substancial» quando preencher um ou ambos os critérios acima indicados.

114. Cabe ao promotor avaliar se uma alteração deve ser considerada «substancial». Esta avaliação deve ser feita caso a caso, à luz dos critérios acima indicados. Embora a responsabilidade por esta avaliação caiba ao promotor, se este consultar a autoridade nacional competente, o aconselhamento pedido deve ser-lhe dado sem demora e gratuitamente.

115. Contudo, ao aplicar os referidos critérios importa tomar precauções para evitar um excesso de notificações. Em especial, nem todas as alterações ao formulário de pedido de autorização devem obrigatoriamente ser consideradas, por defeito, alterações «substanciais».

116. A actualização anual da BI nos termos do artigo 8.º da Directiva 2005/28/CE não é por si só uma alteração substancial. No entanto, o promotor tem de verificar se a actualização diz respeito a alterações que devam ser consideradas substanciais. Se for esse o caso, as regras de notificação de alterações substanciais são aplicáveis.

117. O promotor deve também determinar se a combinação de alterações substanciais conduz a uma modificação do ensaio clínico de tal modo significativa que este deva ser considerado como um ensaio completamente novo e sujeito a um novo procedimento de autorização.

### 3.4. Exemplos

118. Tendo em conta os critérios indicados, os exemplos seguidamente apresentados poderão servir de orientação para a decisão a tomar, caso a caso, pelo promotor. Os exemplos referem-se apenas aos aspectos avaliados pela autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado. No que diz respeito aos aspectos apreciados pelo Comité de Ética, devem ser consultadas as directrizes da Comissão baseadas no artigo 8.º da Directiva 2001/20/CE.

#### 3.4.1. Alterações ao protocolo de ensaio clínico

119. Apresenta-se em seguida uma lista não exaustiva de alterações «substanciais» ao protocolo:

- a) Alteração do objectivo principal do ensaio clínico;

- b) Alteração dos parâmetros primários ou secundários susceptível de ter uma incidência significativa na segurança ou no valor científico do ensaio;
- c) Alteração da forma como é medido o parâmetro primário;
- d) Novos dados toxicológicos ou farmacológicos ou nova interpretação de dados toxicológicos ou farmacológicos susceptível de ter incidência na avaliação dos riscos e benefícios;
- e) Uma alteração da definição da conclusão do ensaio, mesmo que na prática o ensaio já tenha terminado;
- f) Aditamento de um braço de ensaio ou de um grupo de placebo;
- g) Alteração dos critérios de inclusão ou de exclusão, por exemplo uma alteração da faixa etária, caso estas alterações possam ter uma incidência significativa na segurança ou no valor científico do ensaio clínico;
- h) Redução do número de visitas de monitorização;
- i) Alteração de um procedimento de diagnóstico ou de monitorização médica susceptível de ter uma incidência significativa na segurança ou no valor científico do ensaio;
- j) Retirada de uma comissão de monitorização de dados independente;
- k) Alteração dos ME;
- l) Alteração da dose dos ME;
- m) Alteração do modo de administração dos ME;
- n) Alteração da concepção do estudo susceptível de ter incidência significativa na análise estatística primária, numa análise estatística secundária importante ou na avaliação dos riscos e benefícios.
120. Apresenta-se em seguida uma lista não exaustiva de alterações *não* «substanciais» ao protocolo:
- a) Alterações à identificação do ensaio (p. ex. modificação do título, etc.);
- b) Aditamento/supressão de parâmetros exploratórios/terciários;
- c) Ligeiro aumento da duração do ensaio (< 10 % do período global do ensaio);
- d) Aumento da duração global do ensaio superior a 10 %, desde que:
- a exposição ao tratamento com o ME não seja alargada,
  - a definição da conclusão do ensaio clínico permaneça inalterada, e
  - as disposições relativas à monitorização não sejam alteradas;
- e) Alteração do número de participantes no ensaio por centro de ensaio, se o número total de participantes no Estado-Membro interessado não se alterar ou o aumento/redução for insignificante face ao número absoluto de participantes;
- f) Alteração do número de participantes no ensaio no Estado-Membro interessado se o número total de participantes não se alterar ou o aumento/redução for insignificante face ao número absoluto de participantes;
- g) Alteração da documentação utilizada pela equipa de investigação para registo dos dados do estudo (formulário de notificação de casos ou de recolha de dados, por exemplo);
- h) Monitorização de segurança adicional que seja decidida como medida de precaução e não faça parte de uma medida de segurança urgente;
- i) Clarificações menores do protocolo;
- j) Correção de erros tipográficos.
- 3.4.2. *Alterações ao dossiê do medicamento experimental (DME)*
121. As directrizes relativas às alterações ao DME constam do capítulo 8 do documento *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* <sup>(1)</sup>.
- 3.4.3. *Alterações à brochura do investigador (BI)*
122. Apresenta-se em seguida uma lista não exaustiva de alterações «substanciais» à BI:
- <sup>(1)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 final ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

- a) Novos dados toxicológicos ou farmacológicos, ou nova interpretação de dados toxicológicos ou farmacológicos, que possam ser relevantes para o investigador;
- b) Alterações à informação de referência sobre a segurança destinada ao relatório anual de segurança.
- 3.4.4. *Alterações a outros documentos iniciais de apoio ao pedido de autorização de ensaio clínico*
123. Apresenta-se em seguida uma lista não exaustiva de alterações «substanciais» a outros documentos iniciais:
- a) Alteração do promotor ou do seu representante legal;
- b) Revogação ou suspensão da autorização de introdução no mercado do ME.
124. Apresenta-se em seguida uma lista de alterações não «substanciais» a outros documentos iniciais:
- a) Qualquer alteração relativa a pessoas que não sejam o promotor ou o seu representante legal, por exemplo o requerente, os colaboradores no ensaio clínico (Clinical Research Associates), que monitorizam o ensaio em nome do investigador, e as organizações de investigação clínica (note-se que a responsabilidade pelo ensaio clínico perante a autoridade nacional competente cabe sempre ao promotor ou ao seu representante legal);
- b) Qualquer alteração aos dados de contacto das pessoas referidas na documentação (ver, no entanto, a secção 3.2 relativamente aos dados da pessoa de contacto);
- c) Alterações da organização interna do promotor ou das pessoas a quem tenham sido delegadas determinadas tarefas;
- d) Modificações das modalidades logísticas de armazenamento/transporte de amostras;
- e) Alteração de equipamento técnico;
- f) Aditamento ou supressão, por si sós, de outro Estado-Membro ou país terceiro interessados.
125. As alterações substanciais podem dizer respeito a informações relevantes para a avaliação a efectuar pela autoridade nacional competente ou pelo Comité de Ética, ou por ambos.
126. No que se refere às alterações substanciais a informações que são avaliadas apenas pela autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado, o promotor deve notificar a alteração apenas à autoridade nacional competente.
127. No que se refere às alterações substanciais a informações avaliadas, nos termos da Directiva 2001/20/CE, apenas pelo Comité de Ética do Estado-Membro interessado, o promotor deve notificar a alteração unicamente ao Comité de Ética. Isto é particularmente relevante para informações relativas:
- ao centro de ensaio [artigo 6.º, n.º 3, alínea f), da Directiva 2001/20/CE],
- à informação escrita a fornecer ao participante no ensaio clínico para a obtenção do consentimento esclarecido [artigo 6.º, n.º 3, alínea g), da Directiva 2001/20/CE], e
- ao investigador [artigo 6.º, n.º 3, alínea d), da Directiva 2001/20/CE].
128. Estes aspectos são abordados nas directrizes da Comissão baseadas no artigo 8.º da Directiva 2001/20/CE.
129. No caso de alterações substanciais que afectem informações avaliadas tanto pela autoridade nacional competente como pelo Comité de Ética do Estado-Membro interessado, o promotor deve apresentar as notificações a ambas as entidades em simultâneo.
130. Não é necessário notificar alterações substanciais «apenas a título informativo» a uma entidade (autoridade nacional competente ou Comité de Ética) se essa informação for avaliada pela outra entidade.
131. Na prática, é necessário que a autoridade nacional competente e o Comité de Ética do Estado-Membro interessado comuniquem entre si a fim de garantir o intercâmbio de conhecimentos e de informação. Este intercâmbio pode ser particularmente relevante para:
- avaliar informações científicas que requeiram conhecimentos especializados específicos,
- efectuar inspecções eficazes dos centros de ensaio clínico, e
- actualizar as informações relevantes no EudraCT.
- 3.5. **Quem deve ser notificado?**

### 3.6. Alterações não substanciais

132. O promotor não é obrigado a notificar alterações não substanciais à autoridade nacional competente nem ao Comité de Ética. Todavia, essas alterações não substanciais devem ser registadas e inseridas na documentação quando esta for transmitida posteriormente, por exemplo quando de uma notificação subsequente de uma alteração substancial. Isto é particularmente relevante no que respeita ao formulário de pedido de autorização de ensaio clínico. Este formulário deve ser actualizado na sua totalidade quando for feita uma alteração substancial. A documentação de alterações não substanciais deve também estar disponível, mediante pedido, no centro de ensaio ou nas instalações do promotor, conforme adequado.

### 3.7. Formato e conteúdo da notificação

133. A notificação de uma alteração substancial deve incluir o seguinte:

a) Uma carta de acompanhamento assinada, contendo os seguintes elementos:

- na linha «assunto», o número EudraCT e o número de protocolo atribuído pelo promotor (se estiver disponível), bem como o título do ensaio e o número de código atribuído pelo promotor à alteração, que permite identificar inequivocamente a alteração substancial. Deve assegurar-se uma utilização consistente do número de código,
- a identificação do requerente,
- a identificação da alteração [número de código da alteração substancial atribuído pelo promotor<sup>(1)</sup> e data]. Uma mesma alteração pode referir-se a várias modificações do protocolo ou dos documentos científicos de apoio,
- uma indicação, em destaque, de quaisquer questões especiais relacionadas com a alteração, e a indicação do local onde se encontram as informações ou textos relevantes no dossiê inicial do pedido,
- a identificação de quaisquer informações não contidas no formulário de notificação de alteração susceptíveis de ter incidência em termos do risco para os participantes no ensaio,
- se aplicável, uma lista de todos os ensaios clínicos afectados, com os números EudraCT e os respectivos números de código da alteração (ver *supra*);

<sup>(1)</sup> O número de código identifica a alteração e refere-se a todos os documentos enviados. O promotor decide do código a utilizar. Deve preencher-se a secção E1 do formulário de alteração, indicando a data e a versão da nova alteração a que o formulário diz respeito.

b) O formulário de notificação de alteração, na sua versão revista, publicado no Volume 10 de *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* <sup>(2)</sup>. Deve utilizar-se exclusivamente este formulário de notificação;

c) Uma descrição da alteração:

- excertos dos documentos alterados mostrando a redacção anterior e a nova redacção, indicada através da função «Registar alterações» (track changes), bem como os excertos apenas com a nova redacção,
- sem prejuízo do ponto anterior, deve apresentar-se uma nova versão de todo o documento, se as alterações forem de tal forma extensas ou importantes que o justifiquem. Neste caso, deve incluir-se uma tabela adicional com a lista das alterações aos documentos. Nesta lista, as alterações idênticas podem ser agrupadas.

A nova versão deve ser identificada com a respectiva data e um número de versão actualizado.

d) Documentos de apoio, incluindo, se aplicável:

- resumos de dados,
- uma avaliação global dos riscos e benefícios actualizada,
- consequências possíveis para os participantes já incluídos no ensaio,
- consequências possíveis para a avaliação dos resultados;

e) Se uma alteração substancial envolver modificações aos dados inseridos no formulário de pedido de autorização de ensaio clínico, uma cópia revista do ficheiro XML incorporando os dados modificados. Se o formulário não for enviado através de um sistema telemático, os campos afectados pela alteração substancial devem ser destacados no formulário revista <sup>(3)</sup>.

134. Se uma alteração substancial afectar mais do que um ensaio clínico do mesmo promotor e o mesmo ME, o promotor pode transmitir uma única notificação à autoridade nacional competente e/ou ao Comité de Ética do Estado-Membro interessado. A carta de acompanhamento e a notificação devem conter uma lista de todos os ensaios clínicos afectados, com os respectivos números EudraCT e números de código da alteração. Se a alteração substancial envolver alterações a vários formulários de pedido de autorização de ensaio clínico, devem actualizar-se todos os formulários (ver secção 3.7).

<sup>(2)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(3)</sup> Na secção A4 do formulário de pedido de autorização de ensaio clínico deve indicar-se a versão e a data do protocolo inicialmente autorizado, e estes dados não devem ser alterados quando de uma alteração posterior do protocolo. A secção B4 do formulário de alteração deve indicar a versão e a data do protocolo autorizado em vigor. Note-se que a secção H do formulário AEC não necessita de ser alterada, visto que se refere ao estatuto do pedido de AEC ao Comité de Ética no momento da apresentação do pedido de AEC à autoridade competente.

### 3.8. Prazo de resposta, implementação

135. O artigo 10.º, alínea a), segundo e terceiros parágrafos, da Directiva 2001/20/CE estabelece que:

«Com base nos elementos referidos no n.º 3 do artigo 6.º e nos termos do artigo 7.º, o Comité de Ética emitirá um parecer no prazo máximo de 35 dias, a contar da data de recepção da proposta de modificação em boa e devida forma. Se esse parecer for desfavorável, o promotor não pode proceder à alteração do protocolo.

Se o parecer do Comité de Ética for favorável e se as autoridades competentes dos Estados-Membros não tiverem emitido objecções fundamentadas sobre essas alterações substanciais, o promotor prosseguirá a condução do ensaio clínico, seguindo o protocolo alterado. Caso contrário, o promotor tomará essas objecções em conta e adaptará o protocolo conformidade, ou então retirará a sua proposta de alteração».

136. Por conseguinte, o Comité de Ética tem de emitir um parecer sobre uma proposta de alteração substancial válida no prazo de 35 dias civis. Se o Comité de Ética considerar que a proposta não é válida, deve informar o requerente desse facto nos 10 primeiros dias civis desse período de 35 dias, indicando as razões para tal.

137. A Directiva 2001/20/CE não estabelece um prazo no que respeita à autoridade nacional competente, pelo que, tendo em conta o prazo de aprovação previsto para os pedidos de autorização, as autoridades nacionais competentes são convidadas a responder no prazo de 35 dias civis a contar da recepção de uma notificação de alteração válida. A validação da notificação está incluída neste prazo. Se a notificação não for considerada válida (por exemplo, se o dossiê não incluir a documentação exigida nos termos das presentes directrizes), a autoridade nacional competente é convidada a informar o requerente deste facto nos 10 primeiros dias civis desse prazo de 35 dias, indicando os motivos. Este prazo pode ser prorrogado se tal se justificar em virtude da natureza da alteração substancial, por exemplo se a autoridade nacional competente tiver de consultar uma comissão ou grupo de peritos. Em tais casos, essa autoridade deve comunicar ao promotor o período de prorrogação e a respectiva justificação. Se a autoridade nacional competente declarar que não tem objecções a opor, o promotor pode aplicar as alterações, mesmo que tenham decorrido menos de 35 dias a contar da apresentação da alteração substancial.

138. No caso de alterações apresentadas quer unicamente ao Comité de Ética, quer unicamente à autoridade nacional competente, o promotor pode aplicar as alterações quando o Comité de Ética emitir um parecer favorável

ou se a autoridade competente não tiver emitido objecções fundamentadas.

139. Até esse momento, o ensaio pode prosseguir com base na documentação original, excepto se forem aplicáveis as regras relativas a medidas de segurança urgentes.

140. Os requerentes devem ter presente que estes procedimentos se destinam a assegurar um tratamento rápido e eficiente das alterações substanciais. Neste contexto, a apresentação de documentação inadequada é susceptível de conduzir à rejeição da alteração substancial. A rejeição não prejudica o direito do requerente de apresentar novamente a proposta.

141. Uma vez aprovada a proposta de alteração, compete ao promotor assegurar a comunicação das alterações aos investigadores.

### 3.9. Notificação de medidas de segurança urgentes

142. O artigo 10.º, alínea b), da Directiva 2001/20/CE estabelece o seguinte:

«Sem prejuízo do disposto na alínea a) e de acordo com as circunstâncias, nomeadamente a superveniência de qualquer facto novo relacionado com o desenrolar do ensaio ou com o desenvolvimento do medicamento experimental, quando esse facto novo seja susceptível de atingir a segurança dos participantes no ensaio, o promotor e o investigador tomarão as medidas urgentes de segurança adequadas, a fim de proteger os participantes contra um risco imediato. O promotor informará, sem demora, as autoridades competentes destes novos efeitos e das medidas tomadas e garantirá que o Comité de Ética é simultaneamente informado».

143. As medidas de segurança urgentes podem consistir, por exemplo, na interrupção temporária de um ensaio (ver secção 3.10) ou na instauração de medidas de monitorização adicionais, por razões de segurança dos participantes no ensaio.

144. Podem ser tomadas medidas de segurança urgentes sem notificação prévia da autoridade nacional competente. No entanto, o promotor deve informar *ex post*, com a maior brevidade possível, a autoridade nacional competente e o Comité de Ética do Estado-Membro interessado desses factos novos, das medidas tomadas e do plano de medidas subsequentes previstas. Se o contacto inicial for telefónico, deve ser complementado por um fax ou uma mensagem de correio electrónico, por razões de rastreabilidade. Este contacto inicial deve ser seguido de um relatório escrito.

145. A notificação *ex post* de medidas de segurança urgentes é independente da obrigação de:

- notificar alterações substanciais (ver *supra*),
- notificar a conclusão antecipada do ensaio no prazo de 15 dias, em conformidade com o artigo 10.º, alínea c), da Directiva 2001/20/CE (ver *infra* secção 4.2.2), e
- notificar acontecimentos adversos e efeitos adversos graves, em conformidade com os artigos 16.º e 17.º da Directiva 2001/20/CE.

### 3.10. Interrupção temporária de um ensaio

146. Uma interrupção temporária de um ensaio consiste na paragem do ensaio, não prevista no protocolo aprovado, quando houver a intenção de retomar o mesmo ensaio.
147. Uma interrupção temporária pode ser:
- uma alteração substancial, ou
  - parte de uma medida de segurança urgente, na acepção do artigo 10.º, alínea b), da Directiva 2001/20/CE. Neste caso, a notificação da interrupção temporária do ensaio deve ser feita imediatamente e, em conformidade com o prazo definido no artigo 10.º, alínea c), segundo período, da Directiva 2001/20/CE, no prazo máximo de 15 dias a contar da interrupção temporária do ensaio.
148. Os motivos e o âmbito (por exemplo, interrupção do recrutamento ou interrupção do tratamento de participantes já incluídos no ensaio) devem ser explicados com clareza na notificação (no caso de alteração substancial, ver secção 3.7) ou na informação *ex post* (no caso de medidas de segurança urgentes, ver secção 3.9).
149. O reinício do ensaio deve ser tratado como uma alteração substancial, apresentando provas de que é seguro retomar o ensaio.
150. Se o promotor decidir não recomeçar um ensaio interrompido temporariamente, deve notificar a autoridade nacional competente dos Estados-Membros interessados no prazo de 15 dias a contar da sua decisão, em conformidade com o artigo 10.º, alínea c), segundo período, da Directiva 2001/20/CE (ver secção 4.2).

### 3.11. Suspensão/proibição de um ensaio clínico pela autoridade nacional competente caso existam dúvidas quanto à segurança ou ao fundamento científico

151. O artigo 12.º, n.º 1, da Directiva 2001/20/CE estabelece o seguinte:

«Se um Estado-Membro tiver razões objectivas para considerar que as condições do pedido de autorização referido no n.º 2 do artigo 9.º deixaram de estar preenchidas, ou

dispuser de informações que suscitem dúvidas quanto à segurança ou ao fundamento científico do ensaio clínico, esse Estado-Membro pode suspender ou proibir o ensaio clínico em questão, comunicando essa decisão ao promotor.

Antes de tomar a sua decisão, o Estado-Membro solicitará — salvo em caso de risco iminente — o parecer do promotor e/ou do investigador, que deve ser fornecido no prazo de uma semana.

Nesse caso, a autoridade competente em questão deve informar imediatamente as restantes autoridades competentes, o Comité de Ética interessado, a Agência e a Comissão da sua decisão de suspensão ou proibição, bem como as razões que a motivarem».

152. Se o ensaio for concluído na sequência de uma suspensão, são aplicáveis as regras relativas à notificação da conclusão do ensaio (ver secção 4.2 *infra*).

### 3.12. Incumprimento das regras aplicáveis em matéria de ensaios clínicos

153. O artigo 12.º, n.º 2, da Directiva 2001/20/CE estabelece o seguinte:

«Se uma autoridade competente tiver motivos objectivos para considerar que o promotor ou o investigador, ou qualquer outro interveniente no ensaio, deixaram de observar as obrigações que lhes incumbem, deve informá-los imediatamente desse facto e expor-lhes o plano de acção que deverão aplicar para remediar a essa situação. A autoridade competente em questão deve comunicar imediatamente esse plano ao Comité de Ética, às restantes autoridades competentes e à Comissão».

154. O «plano de acção» da autoridade nacional competente deve incluir um calendário de execução e indicar a data em que o promotor deve enviar à autoridade competente um relatório sobre os progressos na execução do plano e sobre a sua conclusão.

155. O promotor deve assegurar que o «plano de acção» estabelecido pela autoridade nacional competente é executado imediatamente; deve igualmente apresentar à autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado relatórios sobre os progressos na execução do plano e sobre a sua conclusão de acordo com o calendário estabelecido.

156. A autoridade nacional competente deve informar desse «plano de acção» as restantes autoridades nacionais competentes, o Comité de Ética do Estado-Membro interessado e a Comissão.

#### 4. DECLARAÇÃO DE CONCLUSÃO DE UM ENSAIO CLÍNICO

##### 4.1. Base jurídica e âmbito de aplicação

157. O artigo 10.º, alínea c), da Directiva 2001/20/CE estabelece o seguinte:

«No prazo de 90 dias após a conclusão de um ensaio clínico, o promotor avisará as autoridades competentes do ou dos Estados-Membros interessados, bem como o Comité de Ética, de que o ensaio clínico terminou. Se a conclusão do ensaio clínico dever ser antecipada, este prazo é reduzido para 15 dias, devendo os motivos ser claramente expostos».

158. A Directiva 2001/20/CE não explica o que se entende por «conclusão do ensaio». Esta definição deve ser fornecida no protocolo (para mais informações, ver secção 2.5). No que respeita às alterações à definição da conclusão do ensaio, ver secção 3.4.1.

##### 4.2. Procedimento de declaração da conclusão do ensaio clínico

###### 4.2.1. Normas gerais

159. O promotor deve transmitir uma declaração de conclusão do ensaio clínico quando este tiver terminado, na sua totalidade, em todos os Estados-Membros/países terceiros interessados. A «conclusão do ensaio» é definida no protocolo (ver secção 4.1).

160. Esta declaração deve ser enviada à autoridade nacional competente e ao Comité de Ética de todos os Estados-Membros interessados no prazo de 90 dias a contar da conclusão do ensaio. Para esse efeito deve utilizar-se o formulário publicado no Volume 10 de *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* <sup>(1)</sup>.

161. Os Estados-Membros notificados são responsáveis pela introdução desta informação na base de dados EudraCT.

###### 4.2.2. Prazo reduzido no caso de conclusão antecipada

162. Se o ensaio for concluído mais cedo por motivos não relacionados com a segurança, por exemplo no caso de recrutamento mais rápido dos participantes, não se considera haver «conclusão antecipada».

163. Em caso de conclusão antecipada, o promotor deve notificar a conclusão do ensaio à autoridade nacional competente e ao Comité de Ética do Estado-Membro interessado imediatamente e, o mais tardar, no prazo de 15 dias após a interrupção do ensaio, expondo claramente os motivos bem como, se for o caso, as medidas de seguimento tomadas por razões de segurança.

##### 4.3. Relatório de síntese do ensaio clínico

164. O relatório de síntese do ensaio clínico faz parte da notificação de conclusão do ensaio, embora de um modo geral só seja apresentado após essa notificação. No caso de ensaios clínicos não pediátricos, o promotor deve apresentar este relatório no prazo de um ano a contar da conclusão do ensaio. Para os ensaios clínicos pediátricos, os prazos são fixados na Comunicação 2009/C 28/01 da Comissão. As disposições relativas à apresentação do relatório de síntese do ensaio clínico, ao seu formato, conteúdo e disponibilização ao público são definidas nas Comunicações 2009/C 28/01 e 2008/C 168/02 da Comissão e nos documentos que estabelecem orientações técnicas de execução <sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)