Comissão de Ética para a Investigação Clínica
(CEIC)

NORMAS A OBSERVAR PELOS REQUERENTES

SOBRE O FORMATO E CONTEÚDO DO PEDIDO

DE PARECER À CEIC PARA A REALIZAÇÃO DE ENSAIO

CLÍNICO COM MEDICAMENTOS DE USO HUMANO,

NOTIFICAÇÃO/PEDIDO DE ALTERAÇÕES,

NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E DECLARAÇÃO DE

FIM DE ENSAIO

Junho de 2005

Índice

1. Introdução 3

2. Base Legal 3

3. Âmbito 4

4. Definições 4

5.Pedido de parecer à CEIC 4

6.Formato e conteúdo do Pedido de Parecer à CEIC para a realização de um Ensaio Clínico 6

6.1.Requerimento do PPCE 6

6.2.Informação a fornecer 6

6.3.Idioma e Suporte 11

7.Formato e conteúdo de Notificação/Pedido de Alterações à CEIC 13

7.1.Alterações não substanciais 13

7.2.Alterações substanciais 13

7.3.Alterações urgentes 14

7.4.Idioma e Suporte 14

7.5.Formato 15

7.6.Conteúdo 16

8.Medidas de Segurança e eventos adversos 17

9. Declaração de conclusão de Ensaio Clínico 17

9.1.Idioma e Suporte 18

9.2.Formato e Conteúdo 18

10. Anexos 19

10.1.Anexo I - Informação a enviar à Comissão de Ética para a Investigação Clínica 19

10.2.Anexo II - Módulos do Formulário de PPCE para a realização de ensaio clinico com medicamentos de uso humano 20

10.3. Anexo III - Anúncios para os participantes no ensaio 24

10.4. Anexo IV - Conteúdo da Informação para os participantes no ensaio 25

10.5. Anexo V - Lista de exemplos - alterações substanciais 27

1. Introdução

A presente Norma Orientadora atende aos requisitos estabelecidos na Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, que transpõe para a ordem jurídica nacional a Directiva 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de Boas Práticas Clínicas (BPC) na condução dos ensaios clínicos com medicamentos de uso humano.

A Directiva 2001/20/CE, estabelece que os Estados-Membros devem adoptar medidas que visem a obtenção de um parecer de Comissão de Ética único, por Estado-Membro, relativamente aos ensaios multicêntricos propostos, o que não exclui a possibilidade de estes serem rejeitados em centros específicos.

Assim, os procedimentos tendentes à obtenção do parecer único estão previstos na Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, o qual deve ser concedido no prazo ali previsto.

De acordo com a-Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, a realização de ensaios clínicos é obrigatoriamente precedida de parecer favorável da Comissão de Ética designada nos termos daquela Lei.

A Comissão de Ética deve emitir o seu parecer de acordo com as competências que lhe estão conferidas na Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto.

A apreciação em sede de Comissão de Ética pode ocorrer sequencial ou paralelamente à avaliação por parte do INFARMED, conforme a opção do requerente.

Nos termos da Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, é ao promotor que cabe apresentar o pedido de parecer à Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC).

Esta Norma Orientadora destina-se a fornecer a orientação relativamente ao formato e ao conteúdo de: pedido de parecer à CEIC para se dar início a um ensaio clínico com medicamentos de uso humano em Portugal; notificação/pedido de alterações à CEIC; notificação de eventos adversos e declaração de fim de ensaio, e deve ser aplicada, sem prejuízo de poder ser utilizada outra opção, desde que devidamente fundamentada.

Estas instruções incorporam as orientações da Norma Orientadora da Comissão Europeia[1] relativa a este tipo de pedidos (na medida em que as mesmas ainda não se encontram em língua Portuguesa) e acrescentam-lhes os requisitos nacionais específicos para um pedido de parecer à CEIC.

As Normas Orientadoras de BPC, adoptadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano e publicadas pela Agência Europeia de Medicamentos (EMEA) (CPMP/ICH/135/1995)[1], fornecem orientações adicionais úteis no que respeita às responsabilidades da Comissão de Ética e a outros aspectos relevantes.

2. Base Legal

O artigo 8.º da Directiva 2001/20/CE, determina que a Comissão Europeia deve, em consulta com os Estados-Membros e outros grupos interessados, desenvolver e publicar normas orientadoras detalhadas relativas ao formulário e à documentação a submeter num pedido de parecer à Comissão de Ética (PPCE) sobre um ensaio clínico com medicamentos de uso humano. Tal deve, em particular, atender à informação que é dada aos participantes e à salvaguarda apropriada da protecção dos dados pessoais.

[1] Disponível em www.emea.eu.int/index/indexh1.htm

A Directiva determina que alguns documentos para ponderação ou informação devam ser submetidos à Comissão de Ética, durante a realização e conclusão do ensaio.

Esta Norma Orientadora pretende cumprir as obrigações determinadas na Directiva, bem como o previsto no artigo 38.º da Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto.

3. Âmbito

A presente Norma Orientadora é aplicável ao formato e à documentação de instrução para um PPCE sobre um ensaio clínico com medicamentos de uso humano, antes do seu início (ponto 6 e Anexo I).

Esta Norma Orientadora descreve também a documentação a submeter à CEIC, em caso de pedido para alteração substancial ao protocolo após o início do ensaio, o qual requer emissão do respectivo parecer (ponto 7).

Este documento contempla, igualmente, a documentação a enviar à CEIC durante a realização (pontos 7 e 8) e conclusão do ensaio (ponto 9) para que esta possa cumprir as suas obrigações, de acordo com a Lei e os princípios de BPC.

As trocas de informação entre o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED) e a CEIC requeridas de acordo com a Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, estão igualmente contempladas.

4. Definições

Aplicam-se as definições constantes na Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto.

Para termos adicionais utilizados nesta Norma Orientadora aplicam-se as definições constantes da Norma Orientadora Comunitária CPMP/ICH/135/95.

5. Pedido de Parecer à CEIC

5.1.Antes do ínicio do Ensaio Clínico

O pedido de parecer à CEIC começa por ser verificado para determinação da sua validade. Trata-se de uma verificação administrativa de todos os documentos que o formulário do pedido indica estarem a ser submetidos. Caso algum documento tenha sido omitido pelo requerente, tal deve ser especificamente justificado

O pedido de parecer à CEIC é considerado válido caso cumpra os requisitos especificados no anexo I. Nesse caso, o requerente será informado e dá-se início ao período de avaliação. Caso o pedido não seja considerado válido, o requerente será informado das deficiências que o motivaram.

Um pedido de parecer simplificado pode ser considerado suficiente em determinadas condições. Por exemplo, é aceitável que, caso a Comissão de Ética já possua informação resultante de outro pedido prévio relacionado com o mesmo ensaio e por parte do mesmo requerente, se faça referência cruzada entre eles.

Para estudos num único centro, o formulário do pedido deve ser assinado pelo promotor ou pelo seu representante legal e/ou pelo investigador principal responsável pela condução do ensaio no centro.

Em ensaios multicêntricos o formulário do pedido deve ser assinado pelo promotor ou pelo seu representante legal e/ou pelo investigador coordenador, que é responsável pela coordenação de todos os investigadores de todos os centros de ensaio nacionais que participam no ensaio.
A CEIC deve emitir o seu parecer baseado na mesma versão dos documentos que foram ou que vierem a ser submetidos ao INFARMED.

5.2 Durante a realização do Ensaio Clínico

A Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto descreve a informação passível de surgir durante a realização do ensaio, que deve ser submetida à CEIC para revisão ou para conhecimento.

A referida informação inclui i) novos acontecimentos relacionados com a condução do ensaio ou com o desenvolvimento do ME, sempre que os mesmos forem passíveis de afectar a segurança dos participantes, ii) notificações de reacções adversas e iii) situações em que o ensaio seja suspenso ou terminado prematuramente pelo promotor. Se o INFARMED suspender ou proibir o ensaio clínico, a CEIC deve ser informada. Devem ser seguidos os procedimentos que se encontram definidos noutras Normas Orientadoras.

Adicionalmente, a CEIC pode solicitar ao investigador e/ou promotor para submeterem qualquer outra informação necessária para preencher os requisitos de revisão contínua do ensaio de acordo com as Normas Orientadoras Comunitárias CPMP/ICH/135/95.

6. Formato e Conteúdo do Pedido de Parecer à CEIC para a realização de um Ensaio Clínico

6.1. Requerimento do PPCE

Para submissão do PPCE, o promotor ou o seu representante legal na União Europeia deve apresentar um requerimento (carta de apresentação) dirigido ao Presidente da CEIC, redigido em português, devidamente assinado e em cujo cabeçalho deve figurar o número EudraCT, o número de protocolo atribuído pelo promotor ao ensaio clínico e o título do mesmo.

O texto do requerimento deve chamar a atenção para quaisquer aspectos relevantes relacionados com o pedido, como por exemplo, tratar-se de um ensaio em populações especiais, de uma primeira administração de uma nova substância activa em humanos, da utilização de um ME com características especiais ou de desenhos metodológicos pouco comuns. A localização da informação sobre estes aspectos nos documentos que instruem o pedido deve ser claramente identificada no texto.

6.2. Informação a fornecer

Para que um pedido seja considerado válido deve ser acompanhado de toda a informação indicada no Anexo I da presente Norma Orientadora, a menos que outra opção seja devidamente justificada.

Todos os documentos devem possuir a identificação do ensaio (número de código atribuído pelo promotor ao protocolo, data e/ou versão), tal como da versão e/ou da data do documento particular (como por exemplo se aplica quando só tiverem sido revistos os folhetos informativos para os sujeitos participantes).

6.2.1 Formulário do pedido de parecer à CEIC

O pedido de parecer à CEIC deve indicar o número EudraCT obtido para aquele ensaio clínico. O procedimento para obtenção deste número está descrito nas indicações pormenorizadas publicadas pela Comissão Europeia disponíveis em http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/new.htm e em http://eudract.emea.eu.int.

O formulário do PPCE pode ser composto por dois módulos, sendo um deles comum em todos os Estados - Membros. Em Portugal é apenas obrigatório o preenchimento do módulo 1.

O anexo II da presente Norma descreve os módulos do formulário do pedido a utilizar no pedido à CEIC.

O módulo comum a todos os Estados-Membros é idêntico ao formulário a utilizar na submissão do pedido à autoridade competente, conforme as Normas Orientadoras relativas ao pedido de autorização à autoridade competente publicadas pela Comissão Europeia, disponíveis em http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/new.htm. Este módulo comum contém informação relativa à realização do ensaio, identificando o promotor ou o seu representante legal e o investigador principal ou o investigador coordenador, para ensaios multicêntricos. Também deve existir informação relativa ao(s) medicamento(s) experimental (ais) (ME).

Em ensaios multicêntricos deve ser fornecida uma lista dos investigadores principais e dos centros planeados para participar na condução do ensaio. Também deve ser fornecida a informação resumida do delineamento do ensaio que permita uma avaliação rápida do mesmo pelo perito.

O segundo módulo é dedicado à apresentação de aspectos que possam vir a ser úteis para a revisão ética pela CEIC. A exemplificação da lista de elementos requeridos é fornecida no anexo II desta Norma Orientadora, com vista a orientar relativamente à apresentação de informações do ensaio e especificas dos centros. A utilização deste segundo módulo para o PPCE não é, por conseguinte, obrigatória e apenas se inclui no anexo II no sentido de demonstrar uma possível forma de apresentação dos aspectos éticos e de descrição do ensaio numa linguagem corrente.

6.2.2 Informação sobre o ME

O formulário do pedido contém a informação requerida para identificar o(s) ME(s), a(s) forma(s) farmacêutica(s), dosagem, posologia, via(s) de administração e período(s) de tratamento.

A informação relativa ao(s) ME(s) é fornecida na Brochura do Investigador (BI). Esta deve compreender todos os dados clínicos e não clínicos do(s) ME(s) relevantes para o ensaio e fornecer evidência que fundamente a concepção e a proposta de realização do ensaio clínico e a utilização segura do(s) medicamento(s) no seu âmbito.

Se o ME possuir Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em qualquer Estado-Membro e a utilização do medicamento corresponder à autorizada, a BI pode ser substituída pelo Resumo das Características do Medicamento (RCM) autorizado.

Adicionalmente deverá ser fornecida informação complementar relativa ao ME: DCI, ou n.º de código ou nome provisório atribuído, caso não exista DCI; composição qualitativa e quantitativa das substâncias activas e dos excipientes (no caso do produto não possuir AIM) e principais características farmacológicas.

6.2.3. Protocolo do ensaio clínico

O protocolo do ensaio deve ser identificado por: título completo, número de código atribuído pelo promotor ao protocolo, versão e data e, se aplicável, pela designação corrente ou título abreviado. Deve ainda ser datado e assinado pelo promotor e pelo investigador principal do centro de investigação (para ensaios multicêntricos: investigador coordenador).

O protocolo deve conter a informação constante das Normas Orientadoras da Comissão Europeia e ainda a informação listada na Norma Orientadora Comunitária CPMP/ICH/135/95.

O fim do ensaio deve, preferencialmente, ser definido no protocolo. Se não corresponder à última visita do último participante no ensaio em Portugal, tal deve ser justificado.

Deve ser, igualmente, incluída uma descrição do plano de fornecimento de cuidados adicionais aos participantes, quando a sua participação no ensaio tiver terminado, sempre que estes cuidados possam diferir do que seria usualmente expectável, de acordo com a condição médica dos sujeitos.

Adicionalmente ao protocolo completo, deve ser submetido um resumo do protocolo, redigido em língua portuguesa.

Deve ser fornecida uma justificação para a selecção dos participantes no ensaio, especialmente quando são incluídos participantes incapazes de darem o seu consentimento informado.

Podem ser descritas, em documentos separados, algumas disposições específicas do centro de ensaio, designadamente, o acordo financeiro entre o promotor e o investigador principal ou centro, a política

de publicação e o acesso do investigador aos dados. Estas disposições podem constar de um acordo separado do protocolo e delas devem ser incluídas cópias no pedido de realização do ensaio.

6.2.4. Modalidade de recrutamento

Os procedimentos para o recrutamento dos participantes devem ser descritos em detalhe no protocolo do ensaio ou, caso seja variável conforme os centros, num documento separado. Esta descrição, tal como as razões para a selecção do grupo de participantes, é de especial importância em estudos em que são incluídos participantes incapazes de dar o seu consentimento informado.

Quando o recrutamento de participantes for planeado para ocorrer por anúncio, devem ser anexadas cópias do material a ser utilizado, incluindo qualquer material impresso, gravações ou cassetes de vídeo. Os procedimentos propostos para processar as respostas ao(s) anúncio(s) devem ser explicitados. Tal inclui as disposições planeadas para a informação e/ou aconselhamento aos indivíduos que responderem e não vierem a ser considerados apropriados para inclusão no ensaio. O Anexo III fornece orientações adicionais e informação mais detalhada relativamente a aspectos cuja observação possa ser relevante, consoante o tipo de ensaio e de anúncio.

6.2.5. Informação para os participantes e procedimentos do consentimento informado

Toda a informação a disponibilizar aos participantes ou, quando, aplicável, ao representante legal, antes da tomada de decisão de participação no ensaio ou de abstenção da mesma, devem ser submetidas, por escrito, em conjunto com o formulário para consentimento informado. A informação deve ser baseada nos elementos definidos na Norma Orientadora Comunitária CPMP/ICH/135/95. Sempre que exista necessidade de prestação adicional de cuidados aos participantes, em virtude da sua participação no ensaio, e naquilo em que a mesma diferir do que seria normalmente expectável de acordo com o seu estado clínico, deve constar uma descrição das disposições relativas a estes cuidados a prestar aos participantes após a conclusão da sua participação no ensaio.

Os folhetos informativos para fornecimento aos participantes ou ao representante legal devem ser redigidos em língua portuguesa, de forma concisa, clara, relevante e perceptível a uma pessoa leiga.

Adicionalmente à informação a fornecer ao representante legal, os participantes devem também dispor de informação adequada à sua capacidade de compreensão. Esta informação deve incluir, sempre que apropriado, a indicação de que será respeitada a sua decisão de não participarem ou de se retirarem de um ensaio, mesmo que haja consentimento do representante legal.

Devem ser devidamente descritas as medidas tomadas para salvaguardar a privacidade dos participantes e a protecção dos seus dados pessoais em conformidade com o previsto na Lei de Protecção de Dados Pessoais. Deve ser fornecida informação de como serão codificados, armazenados e protegidos quaisquer dados registados, como a identidade dos participantes, os materiais biológicos deles obtidos e outros.. Deve ser fornecida informação relativa à(s) pessoa(s) que terá(ão) acesso à lista de código(s) bem como ao local, período de tempo e responsável pela conservação da mesma. A informação deve mencionar o direito do participante de ensaio a solicitar informação actualizada sobre o tipo de dados que estão a ser registados, para requerer correcção de erros e para saber quem será responsável pela manutenção dos dados e quem terá acesso aos mesmos, de acordo com a Lei de Protecção de Dados Pessoais.

Os participantes devem ser informados da possibilidade de revogarem o seu consentimento sem para tal darem qualquer razão e de requererem que todas as amostras identificáveis, previamente retidas,

sejam destruídas com vista a prevenir análises futuras. A informação deve referir que, como consequência da retirada do consentimento pelo participante, nenhuma informação nova sobre ele será recolhida nem adicionada aos dados existentes na base de dados.

Deve ser fornecida informação sobre um ponto de contacto para acesso a informação adicional relativamente ao ensaio, aos direitos dos participantes num ensaio e quem deverá ser contactado em caso de ocorrência de danos relacionados com o ensaio.

O formulário a utilizar para verificação de que a informação foi dada e de que o participante de ensaio consentiu em nele participar (formulário de consentimento informado) deve conter, pelo menos, os seguintes três elementos:

- Consentimento para participar no ensaio;
- Consentimento para que informação pessoal confidencial seja disponibilizada (acesso directo) para controlo de qualidade e garantia de qualidade por pessoal relevante da parte do promotor, de uma organização de investigação designada em sua representação, e de inspecção por parte do INFARMED ;
- Consentimento para arquivar informação codificada e, caso aplicável, para a sua transmissão para fora da Comunidade.

Em ensaios com menores ou com adultos incapazes, devem ser descritos os procedimentos para obtenção do consentimento da sua parte, bem como, do representante legal.

Nos casos em que um adulto incapacitado ou um menor que tenha capacidade de formar uma opinião e avaliar a informação que lhe é transmitida sobre o ensaio, explicitamente deseje recusar-se a participar ou retirar-se do ensaio clínico, tal terá que ser atendido pelo investigador ou, quando apropriado, pelo investigador principal. Deve ser apresentado um plano que acautele o cumprimento destas disposições.

Quando for utilizado um processo de consentimento testemunhado, devem ser definidos os procedimentos para a selecção da testemunha e o que será utilizado para fornecimento de informação e obtenção do consentimento.

No caso de participantes temporariamente incapacitados, deve ser descrito o procedimento para obtenção do consentimento por parte do representante legal. Devem igualmente ser apresentados os procedimentos previstos para obter/confirmar o consentimento se/quando os participantes recuperarem a capacidade de consentir e a informação que, nessa circunstância, lhes será fornecida.

O Anexo IV fornece orientação mais detalhada e dá exemplos de conteúdos que podem ser considerados a nível da brochura informativa para os participantes, dependendo do tipo de ensaio.

6.2.6. Adequação do investigador e condições do centro de ensaio

A qualificação do investigador principal deve ser descrita no *curriculum vitae* actualizado e/ou noutros documentos relevantes. Qualquer tipo de treino prévio em princípios de BPC ou de experiência adquirida no âmbito de ensaios clínicos e de prestação de cuidados aos participantes devem ser indicados nesse contexto. Devem, igualmente, ser apresentadas todas as circunstâncias, tais como interesses económicos, que possam ser susceptíveis de influenciar a imparcialidade do investigador.

A CEIC deve dar o seu parecer relativamente à qualidade das instalações, incluindo a disponibilidade de recursos adequados, pessoal e instalações laboratoriais. A avaliação da qualidade das instalações pode, por exemplo, ser baseada numa declaração escrita por parte do Director da unidade de saúde/instituição em que está constituído o centro de ensaio, com uma descrição sumária das condições do centro.

Caso o(s) centro(s) de ensaio não disponham de unidades de internamento, deverá ser apresentado o protocolo estabelecido com a(s) unidade(s) de saúde que permitam o internamento dos doentes, em caso de necessidade.

A CEIC deve considerar a qualificação do investigador principal e as condições de cada centro em Portugal.

6.2.7. Seguro e indemnizações

As disposições para indemnização ou compensação por danos patrimoniais e não patrimoniais, incluindo o dano ou morte de um participante no ensaio devem constar da instrução do pedido de parecer à CEIC, bem como, as disposições relativas a seguro ou indemnização destinados a cobrir responsabilidades do promotor e do investigador.

6.2.8. Disposições financeiras

Este ponto refere-se a informação relativa aos montantes e modalidades de retribuição ou compensação dos participantes e investigadores.

6.2.9. Outros centros propostos e/ou países envolvidos

Para ensaios clínicos multicêntricos deve ser fornecida uma lista das localizações planeadas dos centros, o nome e a posição dos investigadores principais e o número de participantes a serem incluídos. Deve ainda ser prestada uma breve informação de quaisquer planos de inclusão de centros noutros Estados - Membros ou países terceiros.

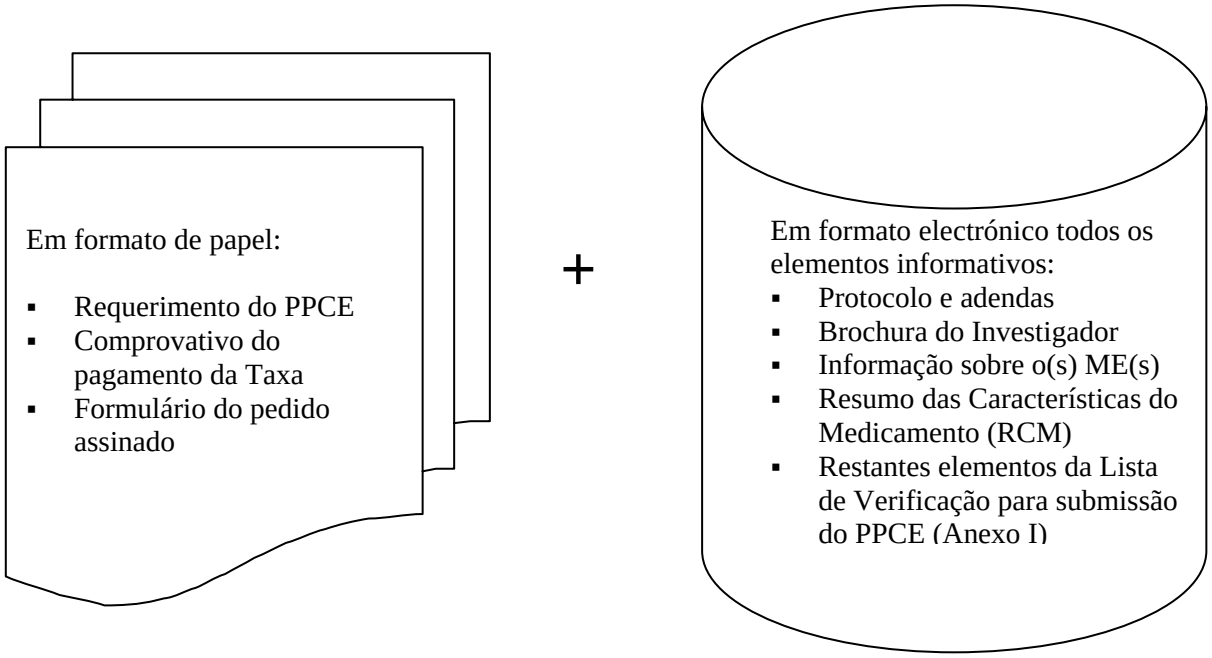
Quando se verificar o recrutamento de centros adicionais num ensaio clínico multicêntrico, após a emissão de parecer favorável sobre o mesmo por parte da CEIC , esta deve rever e emitir um parecer sobre a qualificação do(s) novo(s) investigador(es) principal(is), as disposições para o seguro, a qualidade das instalações, bem como as indemnizações e acordos financeiros

Para submissão dos aspectos acima referidos, deve ser utilizado o formulário de pedido de alterações substanciais, que é comum tanto para o INFARMED como para a CEIC.

6.3. Idioma e suporte

O requerimento do PPCE bem como o resumo do protocolo do ensaio clínico devem ser redigidos em língua Portuguesa. Para todos os outros documentos o idioma Inglês é aceitável como alternativa ao nacional.

A submissão do PPCE deve ser efectuada em formato misto (papel e CD-ROM), tal como definido na figura seguinte:



Os elementos informativos fornecidos em CD-ROM devem ser estruturados e organizados da seguinte forma:

- 🗀 **Índice**
- 🗀 **N EudraCT**
  - 🗁 **1 – INFORMAÇÃO ADMINISTRATIVA**
    - 🗁 **1.1 – Informação Geral**
      - 🗀 1.1.1 – Carta de Representação
      - 🗀 1.1.2 – Lista das Autoridades Competentes
    - 🗁 **1.2 – Informação Específica**
      - 🗁 **1.2.1 – Participantes**
        - 🗁 1.2.1.1 – Consentimento Esclarecido
          - 🗀 1.2.1.1.1 – Formulário de Consentimento Esclarecido
          - 🗀 1.2.1.1.2 – Folheto Informativo
          - 🗀 1.2.1.1.3 – Informação sobre a pessoa de contacto

- 1.2.1.2 – Modalidade de Recrutamento

- **1.2.2 – Instalações**
  - **1.2.2.1 – Condições do centro para a realização do ensaio**
    - 1.2.2.1.1 – Infra-estruturas
    - 1.2.2.1.2 – Equipamentos
    - 1.2.2.1.3 – Recursos Humanos

- **1.2.3 – Pessoal**
  - **1.2.3.1 – CV dos Investigadores**
    - 1.2.3.1.1 – CV do Investigador-Coordenador
    - 1.2.3.1.2 – CV dos Investigadores Principais

- **1.2.4 – Aspectos Financeiros**
  - **1.2.4.1 – Seguros e Indemnizações**
    - 1.2.4.1.1 – Dos participantes
    - 1.2.4.1.2 – Dos Investigadores_Promotor
    - 1.2.4.2 – Compensações/pagamentos
      - 1.2.4.2.1 – Aos Investigadores
      - 1.2.4.2.2 – Aos Participantes
    - 1.2.4.3 – Contratos
      - 1.2.4.3.1 – Promotor_centro de ensaio
      - 1.2.4.3.2 – Investigador_centro de ensaio

- **2 – PROTOCOLO**
  - 2.1 – Protocolo + Adendas
  - 2.2 – Resumo do protocolo em português
  - 2.3 – Informação Complementar
    - 2.3.1 – Ensaios Clínicos com o(s) mesmo(s) ME(s)
    - 2.3.2 – Avaliação Científica
    - 2.3.3 – Avaliação Ética

- **3 – MEDICAMENTO EXPERIMENTAL**
  - 3.1 – Brochura do Investigador
  - 3.2 – RCM
  - 3.3 – Informação Complementar
    - 3.3.1 – Informação relativa ao ME
    - 3.3.2 – Certificado de origem
    - 3.3.3 – Declaração BPF
    - 3.3.4 – Certificado de análise
    - 3.3.5– Testes de segurança viral
    - 3.3.6– Certificado TSE

Os elementos informativos a submeter neste suporte devem ser incluídos nas pastas respectivas em formato PDF (preferencial), ainda que seja aceitável o formato RTF.

NOTA: A nomenclatura atribuída às pastas deverá ser feita de forma numérica (para compatibilidade com o sistema informático), de acordo com os números em epígrafe.

7. Formato e Conteúdo de Notificação/Pedido de Alterações à CEIC

7.1 Alterações não substanciais

O promotor não tem que notificar alterações não substanciais à documentação fornecida ao INFARMED ou à CEIC, isto é, aquelas que não sejam consideradas substanciais de acordo com os critérios definidos em 4.2.3. da Norma Orientadora da Comissão Europeia [1]. No entanto, estas devem ser registadas e disponibilizadas se requerido para inspecção a nível do centro de ensaio e/ou das instalações do promotor conforme apropriado.

Caso o requerente opte por notificar este tipo de alterações à CEIC, será devidamente informado da recepção e registo das mesmas.

As alterações não substanciais devem ser processadas conforme previsto na documentação das alterações das Normas Orientadoras da Comissão. A documentação de alterações deste tipo deve ser conservada no promotor e no centro de investigação e disponibilizada sempre que solicitada e para efeitos de inspecção.

7.2 Alterações Substanciais

A Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto atribui ao promotor a obrigação de informar a CEIC sobre as alterações substanciais ao protocolo e de submeter toda a documentação relevante que as fundamente. Devem ser seguidos os procedimentos descritos na secção 4.2.4 das Normas Orientadoras da Comissão[1].

O promotor não pode implementar tais alterações sem que a CEIC emita um parecer favorável e desde que o INFARMED não apresente objecções a menos que as mesmas consistam em medidas urgentes de segurança para proteger os sujeitos do ensaio. No caso de serem tomadas medidas urgentes, o promotor deve informar a CEIC, o mais cedo possível, do novo acontecimento, das medidas tomadas e de qualquer plano para acções futuras. Isto deve ser feito ao mesmo tempo que o INFARMED é informado, tal como descrito na Norma Orientadora da Comissão.

As alterações substanciais à condução do ensaio clínico podem envolver alterações ao protocolo ou nova informação relacionada com a documentação científica que o suporta. Alterações a um ensaio são pautadas como substanciais se estiverem associadas à possibilidade de impacto significativo nos seguintes aspectos:

- Segurança ou integridade física ou psíquica dos indivíduos;
- Valor científico do ensaio;
- Condução ou gestão do ensaio;
- Qualidade ou segurança de qualquer Medicamento Experimental (ME) utilizado no ensaio.

Em todos os casos, uma alteração só é considerada substancial quando incorre em qualquer dos critérios acima descritos.

Um pedido de alteração identificada como substancial deve ser submetido simultaneamente, tanto à CEIC como ao INFARMED, sendo o formulário do pedido comum às duas entidades. O número EudraCT do ensaio deve constar no mesmo.

Se as alterações forem a nível de informações cuja revisão seja da exclusiva responsabilidade da CEIC ou do INFARMED, o formulário do pedido informa a entidade que não vier a receber a

documentação, sobre as alterações planeadas. Situações deste tipo podem ser exemplificadas por alterações nos anúncios para os sujeitos participarem no ensaio, apenas consideradas pela CEIC, ou em dados de qualidade do ME, a nível do DME, apenas consideradas pelo INFARMED.

A alteração substancial deve ser identificável (número de código atribuído pelo promotor à alteração, versão e data) e deve ser assinada pelo promotor ou pelo seu representante legal e/ou pelo investigador principal, em ensaios que se realizem num único centro, ou pelo investigador coordenador em ensaios multicêntricos. Os motivos para a alteração devem ser apresentados e todos os documentos actualizados devem ser submetidos, incluindo qualquer nova versão da Brochura do Investigador (e/ou RCM) e uma nova análise benefício-risco, se aplicável. Só a nova documentação relevante deve ser re-submetida e deve-se referenciar claramente aquela que já foi submetida, com as alterações devidamente assinaladas.

As alterações ao protocolo podem levar a modificações no folheto informativo para o participante e, neste caso, qualquer nova informação para o participante deve ser anexada. Sempre que houver necessidade de obtenção de um novo consentimento por parte dos sujeitos, devem ser descritos os procedimentos para o efeito. As possíveis consequências na avaliação dos resultados para os participantes já incluídos e na utilidade dos dados registados e armazenados devem ser analisadas.

O artigo 23.º da Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto estabelece um prazo, até 35 dias, para a emissão de parecer sobre uma proposta de alteração substancial por parte da CEIC.

7.3. Alterações Urgentes

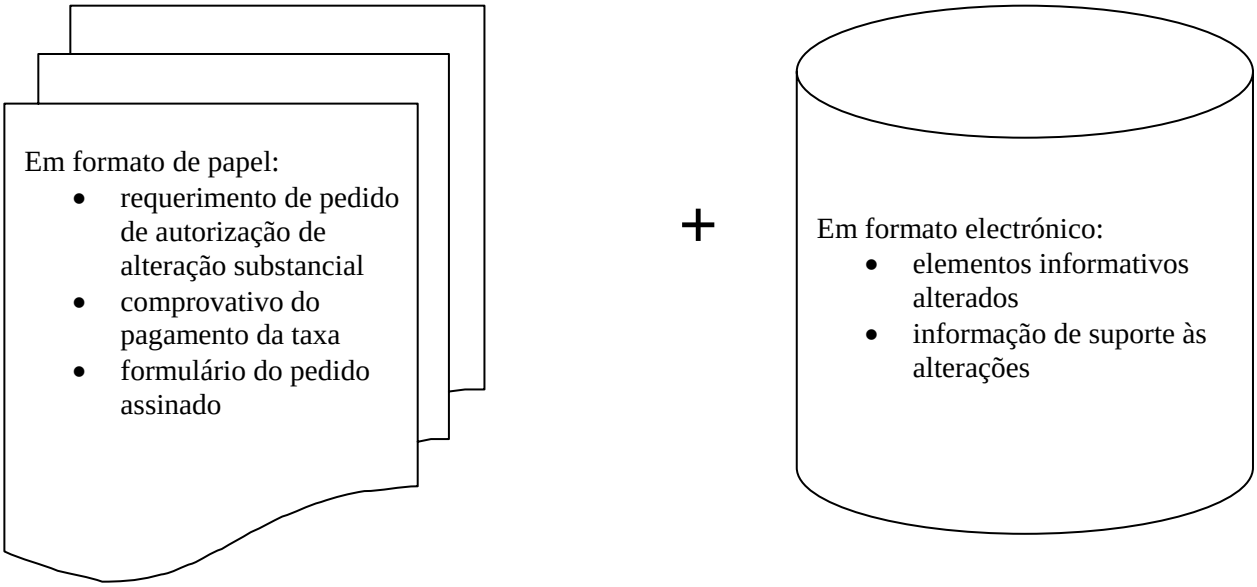
O artigo 24.º da Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, requer que o promotor e o investigador tomem as medidas urgentes de segurança adequadas para a protecção dos sujeitos de qualquer risco imediato, sempre que novos acontecimentos relacionados com a realização do ensaio ou com o desenvolvimento do ME sejam susceptíveis de afectar a segurança dos sujeitos. Estas medidas de segurança, tais como a suspensão temporária do ensaio, podem ser tomadas sem autorização prévia da CEIC ou do INFARMED.

O promotor informará a CEIC e o INFARMED das novas ocorrências, das medidas tomadas face às mesmas e do seu planeamento para acção futura, logo que possível. Esta informação pode ser desde logo transmitida por telefone, seguida de um relatório escrito. Sempre que um promotor suspende um ensaio clínico (cessa o recrutamento de novos sujeitos e/ou interrompe o tratamento de sujeitos já incluídos no ensaio) deve notificar a CEIC e o INFARMED em 15 dias usando para isso o Formulário de Declaração de Conclusão de Ensaio Clínico disponível no sítio da CEIC (INFARMED). O ensaio não deve ser retomado enquanto a CEIC não emitir um parecer favorável e desde que o INFARMED não tenha apresentado objecções.

7.4 Idioma e Suporte

O requerimento de pedido de alteração substancial, bem como o resumo de protocolo do ensaio clínico com as devidas alterações assinaladas, devem ser redigidos em língua portuguesa. Para todos os outros documentos o idioma inglês é aceitável como alternativa ao nacional.

A submissão do pedido de alteração substancial deve ser efectuado em formato misto (papel e CD-ROM), tal como definido na figura seguinte:



Os elementos informativos fornecido em CD-ROM devem ser estruturados e organizados de acordo com a estrutura indicada para o PPCE.

7.5. Formato

As alterações substanciais à informação que instruiu o PPCE inicial ou ao protocolo devem ser comunicadas utilizando para isso o Formulário de Notificação de Alteração, disponível no sítio da CEIC (INFARMED). O promotor deve inicialmente avaliar, para cada caso, se a alteração é ou não substancial utilizando os critérios referidos em 7.2 e a lista de exemplos em anexo (Anexo V).

Quando uma alteração substancial afectar mais do que um protocolo para um ME específico, o promotor pode fazer uma única notificação à CEIC, desde que garanta que o requerimento e a notificação incluem uma lista de todos os protocolos abrangidos e os respectivos números EudraCT.

O promotor ou o seu representante legal na União Europeia devem igualmente submeter um requerimento devidamente assinado. O seu cabeçalho deve incluir o número EudraCT e o número de protocolo do promotor com o título do ensaio e o número da alteração. O seu texto deve chamar a atenção para quaisquer aspectos relativos à alteração e indicar a localização da informação ou do texto relevante na requisição original. O requerimento deve identificar qualquer informação não contida na notificação de alteração que possa ter impacto no risco a que estão sujeitos os participantes do ensaio.

No caso de alterações substanciais que afectem a informação submetida tanto à CEIC como ao INFARMED, o promotor pode fazer as notificações em paralelo. Para alterações substanciais à informação que apenas é avaliada pela CEIC o promotor deve, não só submeter a alteração substancial a esta comissão, como também informar o INFARMED da ocorrência desta submissão.

Da mesma forma, o promotor tem de informar a CEIC de qualquer alteração substancial cuja informação seja apenas relevante para o INFARMED. Para fornecer esta informação é suficiente submeter o Formulário de Notificação de Alteração e declarar que se trata de informação comunicada numa base informativa. A CEIC informará o requerente da recepção desta notificação.

Quando um promotor propõe a alteração do investigador coordenador, do investigador principal, do centro onde se realiza o ensaio ou adiciona um novo centro, deve notificar a CEIC e o INFARMED. Esta obrigação pode ser cumprida pela submissão da notificação de alteração e completar a secção F2 do Formulário de Notificação de Alteração. O investigador do novo centro de ensaio não deve dar início à inclusão de sujeitos antes da emissão de um parecer favorável pela CEIC e se o INFARMED não apresentar objecções.

Os requerentes devem estar cientes que estes procedimentos foram estabelecidos para fornecer um processamento rápido e eficiente das alterações substanciais e, neste contexto, uma documentação não conforme poderá conduzir a uma rejeição da alteração. As rejeições não prejudicam o direito de submissão de novo pedido por parte do requerente.

7.6. Conteúdo

A notificação de alterações substanciais deve apresentar os seguintes elementos:

a) Requerimento, incluindo:
   - Razões para as alterações apresentadas em uma ou duas frases;
   - Breve descrição das modificações associadas à alteração proposta;
   - Identificação dos documentos modificados;
   - Justificação para classificação da alteração como substancial.

b) Formulário de Notificação de Alteração contendo:
   - Identificação do ensaio clínico (título, número EudraCT e o número de código do protocolo do promotor);
   - Identificação do promotor;
   - Identificação da alteração (número de código da alteração do promotor e data). Uma alteração pode dizer respeito a várias modificações ao protocolo ou a alterações nos documentos científicos de suporte;
   - Descrição da alteração e respectivo(s) motivo(s).

c) As partes dos documentos alterados apresentando a nova redacção comparativamente à desactualizada, quando adequado;

d) A nova versão dos documentos alterados, sempre que as alterações sejam tão extensas e/ou substanciais que justifiquem uma nova versão, deve ser identificada com o número da versão actualizada e respectiva data;

e) Informação de suporte, incluindo:
   - Resumo de dados, se aplicável;
   - Avaliação global dos riscos e benefícios actualizada, quando aplicável;
   - Possíveis consequências para os sujeitos já incluídos no ensaio;

- Possíveis consequências para a avaliação dos resultados

8. Medidas de segurança e eventos adversos

O promotor deve garantir que toda a informação relevante sobre reacções adversas graves e sobre novos acontecimentos, que seja passível de afectar a segurança dos participantes, é comunicada à CEIC, de acordo com as obrigações delineadas na Norma Orientadora da Comissão.

9. Declaração de conclusão de Ensaio Clínico

A conclusão de ensaio é estabelecida com base na sua definição, que deve ser claramente fornecida no protocolo e relativamente à qual, qualquer alteração que se venha a verificar, independentemente do motivo, deve ser notificada como alteração substancial.

Na maioria dos casos, a definição de conclusão de ensaio corresponderá à data da última visita do ultimo sujeito participante no ensaio. Qualquer excepção ao anteriormente referido deve ser justificada no protocolo.

A conclusão de ensaio conforme com a definição, deve ser declarada nos seguintes casos:

- Quando se verificar a conclusão do ensaio em território nacional (ou seja no último dos centros nacionais envolvidos);
- Quando o ensaio completo terminar em todos os centros participantes, em todos os países, dentro ou fora da Europa.

Para além destes, poderão ainda existir outros casos que configurem a declaração de conclusão de ensaio, como por exemplo:

- Se o promotor decidir não dar início a um ensaio para o qual tenha obtido autorização de realização;
- Se o promotor entender não recomeçar um ensaio que seja objecto de uma suspensão temporária.

De acordo com a Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, o promotor deve notificar a Comissão de Ética no prazo de 90 dias após a conclusão do ensaio em Portugal, tal como definido no protocolo.

No caso de conclusão antecipada do ensaio ou de interrupção/suspensão temporária pelo promotor, a CEIC deve ser notificada no prazo de 15 dias e deve ser apresentada uma explicação detalhando, por escrito, os motivos para a conclusão /suspensão do ensaio clínico.

Devem ser seguidos os procedimentos descritos na secção 4.3.2 das Normas Orientadoras da Comissão. O formulário de notificação a utilizar para a CEIC é igual ao utilizado para o INFARMED.

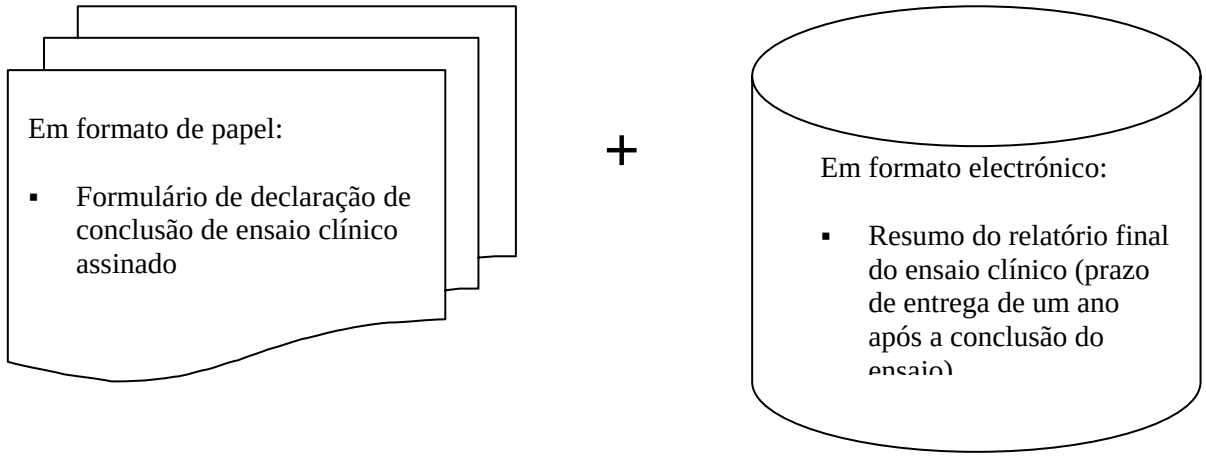
No final do ensaio (em todos os centros, num ensaio multicêntrico) o promotor deve fornecer à CEIC um resumo do relatório do ensaio clínico. Para assumir a sua responsabilidade no relatório escrito, o investigador deve ter acesso aos dados registados e apresentados para garantir o seu rigor, precisão e conjuntura. Este relatório deve ser igual ao enviado para o INFARMED, de acordo com a Norma Orientadora para a instrução do pedido de autorização de realização de ensaio clínico.

Se, após terminado o ensaio, a análise risco-benefício se alterar, deve ser fornecida a sua nova avaliação, caso a mesma tenha impacto no plano de seguimento dos indivíduos que nele participaram. Devem, neste caso, ser descritas as acções necessárias para garantir a protecção dos participantes.

9.1.Idioma e Suporte

O idioma Inglês é aceitável como alternativa ao nacional no que se refere à documentação associada a esta declaração.

A submissão da declaração de conclusão de ensaio clínico à CEIC deve ser efectuada em formato misto (papel e CD-ROM), tal como definido na figura seguinte:



O requerente será devidamente informado pela CEIC da recepção da Declaração de Conclusão de Ensaio Clínico.

9.2.Formato e Conteúdo

Em qualquer dos casos referidos no ponto 9 deste documento, a declaração de conclusão de ensaio deve ser notificada usando o Formulário de Declaração de Conclusão de Ensaio Clínico.

Devem ser fornecidas as seguintes informações:

- Nome e morada do promotor ou o do seu representante legal em Portugal;
- Título do ensaio;
- Número EudraCT;
- Número de código do protocolo do promotor;
- Data da conclusão do ensaio em Portugal;
- Data da conclusão do ensaio completo em todos os centros participantes, em todos os países, quando disponível.

Quando o ensaio terminar prematuramente, o relatório de conclusão de ensaio deve também incluir a seguinte informação:

- Justificação da conclusão prematura ou da interrupção temporária do ensaio, ou ainda, caso o ensaio não se tenha chegado a iniciar, uma breve exposição das razões que o determinaram;

- Número de pacientes que ainda estão a receber tratamento na altura da conclusão do ensaio;
- Procedimentos a ter com os pacientes que ainda estão a receber tratamento na altura da conclusão ou interrupção do ensaio;

- Consequências para a avaliação dos resultados.

10.ANEXOS

10.1 Anexo I - Informação a enviar à Comissão de Ética para a Investigação Clínica

- ☐ Documento de confirmação do número EudraCT
- ☐ Requerimento (carta de apresentação redigida em português)
- ☐ Formulário do Pedido
- ☐ Versão actualizada do Protocolo
- ☐ Brochura do Investigador
- ☐ Informação relativa ao Medicamento Experimental (ME)
- ☐ Resumo das Características do Medicamento (RCM) (para medicamentos com AIM na Comunidade)
- ☐ Lista das Autoridades Competentes às quais foi submetido o pedido e decisão resultante (se aplicável)

INFORMAÇÃO ADICIONAL PARA SITUAÇÕES ESPECIAIS

- ☐ Carta de autorização que permite ao requerente representar o promotor (caso não seja este o requerente)

INFORMAÇÃO ESPECIFICA PARA O PEDIDO EM PORTUGAL

Em relação aos participantes

- ☐ Formulário de consentimento esclarecido
- ☐ Folheto informativo para os participantes
- ☐ Modalidade de recrutamento dos participantes

Em relação ao protocolo

- ☐ Resumo do protocolo em português
- ☐ Descrição geral de todos os ensaios activos com o mesmo ME
- ☐ Avaliação do valor científico do ensaio por especialistas externos, quando disponível
- ☐ Avaliação ética pelo investigador principal/coordenador

Em relação ao ME

- ☐ Estudos de segurança viral (quando aplicável)
- ☐ Certificado de conformidade TSE (quando aplicável)
- ☐ Declaração de conformidade com BPF da substância activa e produto acabado
- ☐ Certificado de análise do produto experimental em casos excepcionais: quando as impurezas não são justificadas pela especificação ou quando são detectadas impurezas inesperadas (não abrangidas pela especificação)

Em relação às instalações e ao pessoal

- ☐ Condições do centro(s) para a realização do ensaio (infra-estruturas, equipamentos, recursos humanos)
- ☐ CV do investigador coordenador em Portugal (no caso de ensaios multicêntricos)
- ☐ CV de cada um dos investigadores responsáveis pela condução do ensaio nos centros em Portugal (investigadores principais)
- ☐ Informação sobre a pessoa de contacto como referido no art.º 3, ponto 4, da Directiva 2001/20/CE

Em relação a assuntos financeiros

- ☐ Disposições previstas com vista à compensação e indemnização por danos ou por morte imputáveis ao ensaio clínico
- ☐ Todos os seguros ou indemnizações que cubram a responsabilidade do investigador e do promotor
- ☐ Retribuição aos investigadores
- ☐ Retribuição aos participantes
- ☐ Contrato entre o promotor e os centros de ensaio
- ☐ Certificado de contrato entre o promotor e o investigador (quando não presente no protocolo)

10.2 - Anexo II – Módulos do Formulário de PPCE para a realização de ensaio clínico com medicamentos de uso humano

Módulo 1

Este primeiro módulo do formulário do pedido a utilizar para a CEIC é igual ao formulário utilizado na submissão ao INFARMED.

Encontra-se na "Norma Orientadora para pedido de autorização de ensaio clínico de medicamentos de uso humano às Autoridades Competentes, notificação de alterações substanciais e declaração de fim de ensaio", anexo 1.

Módulo 2

O segundo módulo, apresentado em seguida, visa fornecer informações detalhadas relativas ao ensaio planeado e também aos aspectos que podem ser específicos para o Estado-Membro, em caso de ensaios multicêntricos. Os títulos abaixo fornecidos procuram facultar uma orientação relativa aos aspectos que podem ser referidos, quando relevantes. Não pretende ser uma lista completa de todos os elementos necessários para a Comissão de Ética, a considerar durante a avaliação, mas visa apenas indicar alguns elementos e dar exemplos que podem ser considerados pela Comissão de Ética em alguns Estados-Membros. Em Portugal este módulo é facultativo.

1. Número EudraCT do ensaio
2. Título do projecto (Deve ser compreensível por pessoas leigas)
3. Resumo do projecto (justificação e relevância)
4. Resultados dos estudos pré-clínicos ou razões para a não execução dos mesmos
5. Hipótese primária neste ensaio (se relevante, referenciar também a hipótese secundária)
6. Considerações de investigação ética (Identificar e declarar quaisquer problemas possíveis que possam ocorrer. Ganhos presentes de conhecimento passíveis de serem obtidos no ensaio e a sua importância, possíveis riscos de danos ou angústia para os participantes. Apresente a sua avaliação da relação risco-

benefício).
7. Razões para incluir pessoas de grupos vulneráveis(menores ou sujeitos incapacitados temporária ou permanentemente)
8. Descrição do procedimento de recrutamento (todo o material a utilizar deve ser anexado)
9. Procedimentos do centro para fornecer informação e obter o consentimento dos sujeitos, ou dos seus pais ou representantes legais, se aplicável (quem fornecerá a informação e quando, necessidade de representantes legais, testemunhas, etc.).
10. Procedimentos investigacionais e qualquer desvio necessário ao tratamento habitual
11. Avaliação do risco, possíveis riscos do tratamento e procedimentos a utilizar (incluindo dores, desconforto, violação da integridade e processos para evitar e/ou tratar de eventos imprevistos/indesejáveis)
12. Experiência prévia de condução de um estudo similar neste centro.
13. Qualquer benefício possível para os sujeitos incluídos
14. Relação entre os sujeitos e o investigador (paciente-médico, aluno-professor, etc.)
15. Procedimentos do centro para verificar se os sujeitos participam simultaneamente noutro estudo ou se decorreu o período requerido desde uma participação prévia num estudo (possui especial importância quando os sujeitos saudáveis são incluídos em ensaios farmacológicos).
16. Requisitos e métodos para registar o controlo da saúde de doentes saudáveis (isto é, ficheiros de hospital ou outros requerimentos nacionais)
17. Métodos para procurar, registar e relatar eventos adversos (descrever quando, por quem e como, isto é, perguntas abertas e/ou de acordo com as listas)
18. Procedimentos utilizados para proteger a privacidade dos dados guardados, documentos originais e

amostras (se aplicável)
19. Plano de tratamento ou cuidado após a participação dos sujeitos no ensaio ter terminado (quem será responsável e onde)
20. Considerações estatísticas e razões para o número de sujeitos a incluir no ensaio
21. Quantia e procedimento de remuneração ou compensação dos sujeitos (descrição da quantia paga, durante a participação no ensaio e para quê, isto é, gastos de deslocamentos, perda dos lucros, dores e desconforto, etc.).
22. Regras para parar ou terminar prematuramente o ensaio no(s) centro(s) neste Estado-Membro ou em todos
23. Acordo relativo ao acesso do investigador aos dados, política de publicação, etc. (se não estiver disponível no protocolo)
24. Fontes do capital (se não estiver disponível no protocolo) e informação relativa aos interesses financeiros e outros do(s) investigador(es).

NOME E ASSINATURA DO REQUERENTE – INVESTIGADOR COORDENADOR/INVESTIGADOR PRINCIPAL (e/ou o promotor, se aplicável)
Eu por este meio confirmo que a informação fornecida neste pedido é correcta e que eu sou da opinião que será possível conduzir o ensaio de acordo com o protocolo, disposições nacionais e os Princípios de Boas Práticas Clínicas.
Nome : Apelido : Morada : Emprego:

Data :	Assinatura:

10.3. Anexo III - Anúncios para os participantes no ensaio

Este anexo visa fornecer Normas Orientadoras relativas a elementos que possam ser relevantes para consideração quando se anuncia aos sujeitos que serão convidados a participar no ensaio clínico. Os elementos listados não constituem uma lista completa e devem ser modificados de acordo com o tipo de ensaio e recomendações nacionais.

Todos os anúncios para os participantes no ensaio devem ser incluídos na submissão para aprovação pela Comissão de Ética. A avaliação pela Comissão de Ética pode também incluir os procedimentos para orientação dos participantes que respondam ao anúncio.

O anúncio deve conter informação relativa aos seguintes assuntos:

1. A natureza de pesquisa do projecto;
2. O âmbito do ensaio;
3. Que tipo/grupo de participantes podem ser incluídos;
4. O investigador clinicamente/cientificamente responsável pelo ensaio, se possível ou se requerido pelas disposições nacionais;
5. A pessoa, nome, morada, entidade para contactar em caso de se querer informação adicional;
6. O sujeito que responda será registado;
7. Os procedimentos para contactar os participantes interessados;
8. Qualquer compensação por despesas;
9. Uma resposta por parte dos potenciais participantes apenas significa interesse em obter mais informação.

A informação relativa aos procedimentos para tratar as respostas aos anúncios pode conter informação relativa à qualificação da pessoa que será responsável pelo primeiro contacto com os participantes, como por exemplo uma enfermeira. Isto torna-se especialmente importante quando os participantes estão a responder a um anúncio. Para além disso, os recursos/procedimentos devem estar definidos para fornecer informação e para tratar dos participantes considerados como não elegíveis para a inclusão no ensaio planeado. A ausência de condições de elegibilidade pode ser óbvia num primeiro contacto ou após uma análise dos participantes que responderam. Pode ser feita uma descrição de como os participantes podem ser aconselhados ou ajudados a contactar uma instituição/clínica relevante não relacionada com o ensaio planeado.

Todas as informações a fornecer aos participantes que respondem aos anúncios deve ser submetida à Comissão de Ética para aprovação. Caso exista um procedimento de análise para avaliar a elegibilidade destes indivíduos, podem ser utilizados dois tipos estabelecidos de folhetos informativos. Um deles pode fornecer informação sobre os procedimentos e as razões para a análise. Devem ser explicadas quais poderão ser as consequências no caso de certos resultados da análise. Por exemplo, se uma biópsia revelar alterações patológicas, os pacientes serão questionados sobre o desejo de participar no ensaio e deve ser dada uma breve explicação do ensaio. O segundo tipo de folheto informativo, mais extenso, deve fornecer informação detalhada relativamente ao ensaio e deve seguir os requisitos usuais.

Os potenciais participantes devem ser informados que a informação pessoal poderá ser guardada e que será protegida de acordo a Lei Nacional de Protecção de Dados Pessoais. Os procedimentos para dar compensações ou recompensas aos participantes e a(s) quantia(s) em questão devem ser definidos. O requerente deve também descrever os procedimentos para informar os participantes sobre como podem ser eliminados deste registo.

10.4. Anexo IV - Conteúdo da informação para os participantes no ensaio

Este anexo procura fornecer orientações adicionais sobre elementos que possam ter alguma relevância para a brochura informativa para o participante. Não se pretende fornecer uma lista completa dos elementos que devem ser incluídos, mas apenas dar alguns exemplos de elementos que podem ter de ser considerados, se relevantes para aquele ensaio em particular.

10.4.1. Informação para o participante; aspectos gerais.

O folheto informativo deve descrever claramente a justificação do ensaio, a sua relevância e objectivo e deve conter, pelo menos, todos os elementos listados na secção relevante da Norma Orientadora Comunitária CPMP/ICH/135/95.

Para além disto deve ser fornecida informação escrita sobre:

1.1. O ponto de contacto a partir do qual pode ser obtida informação adicional relacionada com o ensaio e em caso de danos.

1.2. Os nomes e moradas do investigador, da enfermeira do estudo, ou outros responsáveis por tomarem a cargo os participantes incluídos.

1.3. Quaisquer procedimentos planeados para monitorização após a conclusão do ensaio (por exemplo em ensaios envolvendo medicamentos de transferência génica) e/ou planos para cuidados adicionais que podem ser necessários devido a descobertas feitas durante a monitorização.

1.4. Acordos financeiros ou outras ligações com o promotor, assim como a afiliação institucional do investigador e o nome e morada do promotor ou financiadores.

1.5. Parecer favorável da Comissão de Ética.

1.6. Os direitos de privacidade dos participantes e as medidas tomadas para assegurar a protecção dos dados pessoais.

Tal pode incluir informação sobre:

- Procedimentos de codificação;
- As disposições sobre códigos de acesso: o nome da pessoa responsável por guardar o código e quem terá acesso ao mesmo;
- No caso de retenção das amostras e informação do participante:
- A quem estarão acessíveis os dados e as amostras;
- A localização e duração da retenção;
- O nome da pessoa que será responsável por guardar as amostras e os resultados;
- Procedimentos para manusear e manter amostras identificáveis;
- Planos para tornar anónimas e destruir as amostras após análise.

1.7. O direito dos participantes de obter informação actualizada sobre que dados serão guardados, tal como o direito em requerer correcções de erros.

1.8. O direito dos participantes (ou do representante legal) para retirar o consentimento de participar no ensaio.

1.9. O facto de o participante (ou o seu representante legal) poder requerer, de acordo com as disposições nacionais, que todas as amostras identificadas retidas previamente sejam destruídas para prevenir mais análises, uma vez retirado o consentimento para participar no ensaio.

1.10. O direito do participante (ou representante legal), quando aplicável, de ser informado de quaisquer novos planos de análises do material identificável retido, que não tenham sido previstos quando o participante consentiu em participar no estudo. O investigador pode ter de pedir um novo consentimento e o participante possui o direito de recusar mais análises.

10.4.2. Informação em ensaios de farmacogenómica

Em ensaios clínicos que incluam estudos genéticos, este facto deve ser claramente explicado aos participantes. A informação deve fornecer a base e o propósito dos testes genéticos, as análises planeadas e a possibilidade das análises serem mantidas para tornar possível futuras análises, conjuntamente com o projecto planeado. Quando aplicável, a informação da componente genética do ensaio pode aparecer separada da informação relativa à outra componente. Deve ser fornecida informação sobre a possibilidade dos participantes se absterem de participar nos estudos genéticos mas se manterem aptos a participar na componente não genética do ensaio, de acordo com as recomendações nacionais[2].

10.4.3. Ensaios específicos e informação explicativa geral para os participantes

Por vezes pode ser útil dividir a informação a fornecer em duas partes. Uma delas deve conter a informação necessária para os sujeitos decidirem se querem ou não participar no ensaio planeado. Esta pode focar a informação específica sobre o ensaio planeado e apenas conter informação relacionada com assuntos gerais e sistemas, tal como a protecção da privacidade, seguros, etc., se relevante para o ensaio em questão.

A segunda parte deve conter informação geral comum aos ensaios no Estado-membro. Pode referir e explicar em maior detalhe os sistemas nacionais para protecção dos direitos, bem-estar e segurança dos sujeitos. As razões para o controlo de qualidade, qualidade de segurança e a necessidade de verificação das fontes dos dados (*Source Data Verification*, SDV), tal como as medidas para proteger a confidencialidade da informação pessoal, sistemas de marcação, análise e publicação dos dados e disponibilidade dos sistemas de seguro/indemnização devem ser explicados. Esta segunda parte geral, uma vez aprovada pela Comissão de Ética, pode ser utilizada, quando apropriado, em ensaios similares naquele Estado-Membro.

[2] Informação adicional sobre ensaios farmacogenéticos pode ser obtida no documento EMEA/CPMP/3070/01

10.5. Anexo V – Exemplos de possíveis alterações substanciais

Só se considera uma alteração como "substancial" quando esta influenciar significativamente o/a:

- Segurança ou integridade física ou psíquica dos pacientes;
- Valor cientifico do ensaio;
- Condução ou gestão do ensaio;
- Qualidade ou segurança de qualquer ME utilizado no ensaio.

Os tópicos referidos abaixo são exemplos de aspectos do ensaio em que poderá ser necessário fazer alterações, mas apenas alguns terão de ser notificadas como substanciais. Poderão existir outros aspectos em que as alterações sejam classificadas como substanciais.

Alterações relacionadas com o protocolo

Objectivo do ensaio
Desenho do ensaio
Consentimento esclarecido
Modalidades de recrutamento
Aferição da eficácia
Calendarização de colheita de amostras
Adição ou eliminação de estudos ou medidas
Número de participantes
Faixa etária dos participantes
Critérios de inclusão
Critérios de exclusão
Monitorização da segurança
Duração da exposição ao ME
Alteração na posologia do ME
Alteração de comparador
Análise estatística

Alterações relacionadas com as disposições do ensaio

Alteração de investigador principal ou inclusão de novos investigadores
Alteração de investigador coordenador
Alteração de centro de ensaio ou adição de novos centros
Alteração de promotor ou representante legal
Alteração significativa das funções acordadas do CRO
Alteração da definição de conclusão do ensaio

Alterações relacionadas com o ME:

- Alterações nos dados de qualidade dos ME relativos a:

Mudança de nome ou código do ME
Material de acondicionamento primário
Fabricante(es) da substância activa
Processo de fabrico da substância activa
Especificações da substância activa
Fabrico do medicamento
Especificações do medicamento
Especificações dos excipientes sempre que possam afectar o comportamento do produto
Prazo de validade após a primeira abertura ou reconstituição
Alterações significativas à formulação
Condições de armazenamento
Controlo de qualidade da substância activa
Controlo de qualidade do produto acabado medicamento
Controlo de qualidade dos excipientes não constantes da farmacopeia

- Alterações dos dados toxicológicos e farmacológicos não-clínicos, quando relevantes para ensaios a decorrer (i.e. modificação na avaliação de beneficio/risco).

Por exemplo referindo-se a:

Resultados de novos estudos farmacológicos
Novas interpretações de estudos farmacológicos já realizados
Resultados de novos estudos de toxicidade
Novas interpretações de estudos toxicológicos já realizados
Resultados de novos estudos de interacções

- Alterações de dados de ensaios clínicos e de experiência em humanos, quando relevantes para ensaios a decorrer (i.e. modificação na avaliação de beneficio/risco).

Por exemplo referindo-se a:

Segurança relacionada com os ensaios clínicos ou com a exposição humana ao ME
Resultados de novos estudos de farmacologia clínica
Novas interpretações de estudos de farmacologia clínica já realizados
Resultados de novos ensaios clínicos
Novas interpretações de dados de ensaios clínicos já existentes
Novos dados de experiências em humanos com ME´s
Novas interpretações de dados existentes de experiências em humanos com os ME’s