

Projeto Piloto de Submissão de Ensaios Clínicos de acordo com o Regulamento (UE) nº 536/2014, de 16 de abril - Portugal
Versão 1 datada de 30/12/2020

A implementação do Regulamento UE n.º 536/2014 de ensaios clínicos visa simplificar e harmonizar procedimentos para a avaliação e autorização de ensaios clínicos entre os Estados Membros da UE. A alteração legislativa da Diretiva 2001/20/EC para o Regulamento UE n.º 536/2014 implicará mudanças substanciais no quadro regulamentar de ensaios clínicos na Europa e afetará o processo nacional de decisão sobre pedidos de ensaios clínicos (CTAs).

O novo Regulamento exige uma estreita cooperação entre a autoridade competente nacional e a comissão de ética na avaliação de pedidos de ensaios clínicos no futuro.

Em Portugal, uma parte importante da preparação para estas alterações é a criação de um processo de articulação entre o Infarmed e a CEIC na avaliação de novos pedidos de ensaios clínicos a realizar em centros de ensaio nacionais, pelo que estas entidades competentes lançaram um projeto piloto conjunto.

O principal objetivo do projeto piloto é dar aos promotores e às entidades competentes envolvidas (Infarmed e CEIC) a possibilidade de se prepararem para os novos procedimentos e prazos de avaliação de CTAs e procederem aos respetivos ajustes necessários antes da entrada em vigor do Regulamento. Os promotores e as entidades competentes participam no piloto de forma voluntária.

Os pedidos de ensaios clínicos submetidos no projeto piloto serão autorizados de acordo com a legislação atual, mas o processo simulará os processos futuros do Regulamento na medida do possível.

Nesta fase inicial, o projeto piloto será apenas aplicável a novos pedidos de ensaios clínicos e submetidos simultaneamente a ambas as entidades competentes, estando prevista a posterior implementação para os pedidos de alterações substanciais. Ensaios clínicos com medicamentos de terapêutica avançada (ATMP), com organismos geneticamente modificados (OGM), primeira utilização no homem (FIH), ensaios em emergência, ensaios por grupos, ensaios clínicos na

indicação COVID-19 e ensaios clínicos com mínima intervenção não estarão no âmbito do presente projeto piloto. Será aceite um processo por mês nesta fase inicial.

O Infarmed será o ponto de contacto com o requerente durante o projeto piloto. A articulação do requerente diretamente com a CEIC, será efetuada apenas nas situações que esta Comissão requeira pedido de informações complementares da sua exclusiva competência de avaliação.

Com a participação neste projeto piloto, o promotor assume o compromisso de após resultado da avaliação (independentemente do teor da mesma), formalizar o pedido de autorização para realização de ensaio clínico através do Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC), com o pagamento da respetiva taxa.

Procedimento de Submissão:

- O requerente envia uma carta de intenção ao Infarmed para: ensaios.clinicos@infarmed.pt pelo menos 14 diasⁱ antes da data de submissão prevista. Nesta carta (modelo disponibilizado) o requerente compromete-se, caso o pedido de ensaio clínico seja aceite no projeto piloto, com a submissão formal via RNEC e pagamento da taxa aplicável de acordo com Portaria n.º 63/2015, de 5 de março, quando concluída a avaliação, independentemente do resultado positivo ou negativo da mesma.
- Nos primeiros 6 meses, será apenas aceite para avaliação através do projeto um (1) pedido de autorização de ensaio clínico por mês. O critério de escolha será a ordem cronológica de entrada da carta de intenção de submissão de processo elegível para integrar o projeto, procurando-se em cada oportunidade diversidade da entidade requerente.
- O Infarmed informa o requerente, no prazo de 10 diasⁱ, se o pedido de ensaio clínico pode ser incluído no projeto piloto ou não. Se a participação for confirmada, o requerente envia o CTA completo (de acordo com o anexo I do Regulamento e em pastas estruturadas conforme disponibilizado no site do Infarmed e da CEIC), incluindo os documentos para a Comissão de Ética, para ensaios.clinicos@infarmed.pt.
- O Infarmed informará o requerente do resultado da validação dentro de 10 diasⁱ (inclui validação da documentação exclusiva da CEIC).
- Se o pedido não estiver válido na submissão inicial, o Infarmed (após articulação com a CEIC) enviará um pedido de elementos ao requerente. O requerente é solicitado a responder dentro de 10 diasⁱ ao Infarmed que valida a documentação suplementar (em conjunto com a CEIC, caso aplicável) dentro de 5 diasⁱ após a receção da mesma.

- Se o pedido for válido, será avaliado pelo Infarmed e pela CEIC em simultâneo.
- Caso necessário, o requerente receberá um pedido de elementos com solicitações de elementos (RFI) / questões (GNAs) dentro de 26 diasⁱ após a receção de notificação de pedido válido. As RFI /GNAs relativas à parte I do dossiê serão enviadas pelo Infarmed (incluindo as questões da CEIC, quando aplicável), através do email ensaios.clinicos@infarmed.pt. As RFI /GNAs relativas à parte II do dossiê serão enviadas pela CEIC, através do email ceic@ceic.pt. As RFI / GNAs de ambas as entidades serão enviadas no mesmo dia ao requerente. O requerente deverá responder às RFI / GNAs dentro de 12 diasⁱ ao Infarmed e/ou à CEIC (para os respetivos emails), consoante as RFI / GNAs tenham sido colocadas por uma e/ou outra entidade.
- As entidades avaliam a resposta dentro de 12 diasⁱ e concluem sobre a avaliação. O requerente receberá a decisão sobre o pedido submetido no âmbito do projeto piloto pelo Infarmed através do email ensaios.clinicos@infarmed.pt
- Após a receção da decisão sobre o pedido submetido no âmbito do projeto piloto, o requerente terá de submeter o pedido de ensaio clínico através do RNEC ao Infarmed e à CEIC seguindo as orientações atuais e previstas no âmbito da legislação nacional de transposição da Diretiva 2001/20/EC (Lei nº21/2014, de 16 de abril, na sua redação atual). Tendo os documentos sido avaliados durante o processo piloto, as decisões finais do Infarmed e da CEIC serão tomadas e comunicadas no RNEC no prazo de 5 diasⁱ, desde que o requerente assegure que a documentação submetida no RNEC é exatamente igual à documentação avaliada previamente no projeto piloto (mediante declaração de compromisso, integrando a informação descrita no requerimento que deverá ser devidamente assinado e fazer parte da documentação de submissão via RNEC).

i – dias de calendário

Dossiê de Submissão:

Durante o projeto piloto, os pacotes das partes I e II devem ser submetidos conjuntamente seguindo a seguinte estrutura de pastas (estrutura disponível no site do Infarmed e da CEIC):

PARTE I:

Anexo I do CTR	Documentos	Referências / instruções
A-Introdução e princípios gerais	- Remissão para pedidos anteriores / acordo de Promotor diferente;	A secção pode ser deixada em branco se nenhuma informação específica

	<ul style="list-style-type: none"> - Responsabilidades dos Promotores se mais do que um; - Assinatura do promotor/requerente. 	prevista no ponto A do anexo I estiver disponível.
B- Carta de acompanhamento	Requerimento assinado	Deve incluir nº EudraCT, nº Protocolo, chamar a atenção para características específicas do ensaio, localização da RSI e não é necessário reproduzir informações que já estejam no formulário do pedido com exceção dos elementos do nº7 alíneas a) a i) do Anexo I do CTR.
C-Formulário de pedido UE	Formulário CTA datado e assinado em pdf e em formato XML.	Formulário da EudraCT uma vez que o Formulário EU do CTR ainda não está disponível.
D-Protocolo	Protocolo	Conforme ICH E6 GCP. Acompanhado de sinopse em PT e EN. <i>Charter do Data Safety Monitoring Committee.</i>
E-Brochura do Investigador	Brochura do Investigador ou RCM	BI Conforme ICH E6 GCP.
F-Documentação de conformidade com BPF do ME	<ul style="list-style-type: none"> • Cópia de autorização de fabrico/importação. • Declaração QP (conformidade com as BPF-UE) no modelo EU. 	
G-Dossiê do ME (DME)	Dossiê do(s) medicamento(s) experimental(ais) completo ou simplificado.	Dados apresentados na estrutura ICH-CTD (Módulos 3, 4 e 5). Declaração BPL (ponto 44 do anexo I do CTR). DME simplificado nas situações dos pontos 50 a 54 do anexo I.

H- Dossiê do Medicamento Auxiliar	Dossiê do medicamento auxiliar ou RCM	
I- Pareceres científicos e/ou PIP	Cópia do resumo do Parecer científico e/ou Cópia da decisão da EMA de aprovação do PIP e parecer do Comité Pediátrico ou hiperligação para esta documentação na carta de acompanhamento.	Documentos a inserir, se aplicáveis.
J-Conteúdo da rotulagem dos ME(s)	Rótulos	Exemplo de projetos de rotulagem dos ME(s) de acordo com o anexo 13 das BPF.

ME: medicamento experimental

BPF: Boas Práticas de Fabrico

BPL: Boas Práticas de Laboratório

RSI: *Reference Safety Information* (informação de segurança de referência)

CTR: *Clinical Trials Regulation* (Regulamento de Ensaio Clínicos nº536/2014, de 16 de abril)

PARTE II:

Anexo I do CTR	Documentos	Referências / Instruções CEIC
K- Modalidades de recrutamento	<ul style="list-style-type: none"> Procedimentos de recrutamento e o primeiro ato de recrutamento 	Documento independente ou referência à secção aplicável do protocolo (recrutamento).
	<ul style="list-style-type: none"> Cópia do material publicitário impresso e/ou gravado (áudio e/ou vídeo) e conteúdo páginas web (se aplicável) 	Em pasta à parte do protocolo. Deve cumprir com Doc. Orientador da CEIC sobre divulgação de ensaios clínicos.
L- Informação dos sujeitos do ensaio, consentimento	<ul style="list-style-type: none"> Consentimento Esclarecido (ICF) Questionários Cartão do sujeito 	Pontos 61 a 63 do anexo I do CTR De acordo com estrutura de pastas disponibilizada

esclarecido e procedimento de consentimento esclarecido	<ul style="list-style-type: none"> • Diários • Outros documentos para o doente • Procedimento de consentimento 	<p>Consentimento/ Assentimentos deve cumprir com documento Orientador CEIC sobre CI em Pediatria.</p> <p>Procedimento de consentimento: referência à secção aplicável do protocolo ou pasta independente.</p>
M-Idoneidade do investigador	<ul style="list-style-type: none"> • CV dos Investigadores principais • Treino em BPC • Declaração de Interesses do Investigador 	Pontos 64 a 66 do anexo I do CTR
N-Adequação das instalações	Declaração devidamente justificada relativa à adequação dos centros de ensaio clínico em termos de infraestruturas e recursos humanos e materiais.	<p>Ponto 67 do anexo I do CTR</p> <p>Declaração do diretor de serviço com menção dos equipamentos, infraestruturas e identificação de todos os elementos da equipa de investigação e envolvimento dos serviços farmacêuticos da instituição, bem como declaração dos SF e do circuito do medicamento (documento Orientador CEIC: “Circuito dos produtos medicinais investigacionais e auxiliares em ensaio clínico”).</p>
O-Prova de cobertura seguro/indemnização	Prova da existência de um seguro de responsabilidade civil.	Ponto 68 do anexo I do CTR e de acordo com Lei 21/2014, de 16 de abril.
P-Disposições financeiras e outras	Contratos Financeiros entre o Promotor e os centros de ensaio	Pontos 69 a 71 do anexo I do CTR, e Anexo I do presente documento.

R-Prova de que os dados serão tratados em conformidade com a proteção de dados (RGDP)	Declaração do promotor ou seu representante.	Documento independente em que o Promotor ou seu representante, declara que os dados serão recolhidos e tratados nos termos da legislação aplicável à proteção de dados.
---------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ICF: *Informed consent form* (Folheto Informativo e Formulário de Consentimento Esclarecido)

CV: *Curriculum Vitae*

BPC: Boas Práticas Clínicas

Anexo I

Informação a constar nos Contratos Financeiros e cujos elementos integram o pedido de avaliação do Ensaio Clínico

Informação/Conteúdo	Instruções
<ol style="list-style-type: none"> 1) Identificação das partes: <ol style="list-style-type: none"> a) Promotor e/ou financiador; b) Centro Ensaio (Instituição, serviço/unidade); c) Investigador Principal); d) Centros Externos para realização de exames imagiológicos ou outros; e) outras entidades prestadoras de serviços (se aplicável); 2) Objeto do acordo; 3) Descrição sucinta do financiamento do ensaio clínico; 4) Condições do centro: serviços e estruturas disponibilizados para realização do estudo (inclui o recurso a centros externos, quando aplicável). 5) Distribuição de verbas: <ol style="list-style-type: none"> a) Encargo total por participante e identificação dos custos diretos e indiretos; b) Encargo total do ensaio; c) Custos diretos (distribuição da verba, em termos percentuais): <ol style="list-style-type: none"> i. instituição e/ou serviço; ii. unidade de investigação (se aplicável); iii. equipa de investigação: investigador principal, co- investigadores, restante equipa (remuneração identificada, de forma nominal, por função desempenhada); iv. outras entidades prestadoras de serviços (quando aplicável); d) Custos indiretos: <ol style="list-style-type: none"> i. despesas previstas por protocolo (ex: meios complementares de diagnóstico); ii. despesas dos participantes e acompanhantes se aplicável (transporte, alimentação, perdas salariais, taxas moderadoras, outras necessárias); 	<p>1.d) Indicação clara do(s) estabelecimento(s) que é(são) centro(s) externo(s). O recurso a centros externos deverá passar a fazer parte do contrato financeiro.</p> <p>1.e) Exemplo: empresas de transporte, empresas de serviços domiciliários, etc.</p> <p>3) Anexar acordos de financiamento.</p> <p>5.c.iii) A designação nominal de todos os elementos da equipa de investigação e respetivas funções, é obrigatória. A inclusão de coordenadores de estudo obriga ao cumprimento do doc. Orientador CEIC sobre esta matéria.</p> <p>5dii) De acordo com documento orientador CEIC sobre pagamento a</p>

<p>iii. internamento e/ou outros cuidados médicos não previstos; iv. outros encargos/custos com os participantes;</p> <p>e) Outros custos (se aplicável): Investigador Coordenador; compensação a participantes saudáveis;</p> <p>6) Medicação do estudo:</p> <p>a) fornecimento gratuito pelo promotor do medicamento experimental, outros medicamentos e/ou dispositivos médicos previstos no protocolo; medicação de resgate; medicação utilizada para situações não previstas (exemplo na gestão de eventos adversos);</p> <p>b) fornecimento dos medicamentos de estudo durante o ensaio e após conclusão do estudo (de acordo com a legislação e orientações em vigor);</p> <p>7) Outras disposições:</p> <p>a) Condições de reembolso de despesas aos participantes;</p> <p>b) Seguro de responsabilidade civil (de acordo com legislação aplicável);</p> <p>c) Indemnização em caso de danos decorrentes do ensaio;</p> <p>d) Confidencialidade:</p> <p>i. garantias gerais em cumprimento com o Regulamento Geral de Proteção de Dados e Lei 58/2019, de 8 de agosto;</p> <p>ii. garantias futuras de salvaguarda de tempo de armazenamento de dados dos participantes no centro de ensaio e centros externos (quando aplicável);</p> <p>e) Fornecimento de equipamento necessário à realização do estudo: ao centro de ensaio e/ou participantes;</p> <p>f) Informação prevista sobre Propriedade intelectual; publicações.</p>	<p>participantes em ensaios clínicos.</p> <p>6.a) De acordo com Documento orientador da CEIC sobre “Medicamentos não Experimentais: Medicação Concomitante e Medicação de Resgate em Ensaio Clínicos”.</p> <p>6.b) De acordo com esclarecimentos CEIC sobre esta matéria: “Nota Informativa CEIC sobre o fornecimento do medicamento experimental (ME) durante e após conclusão do EC” e “Clarificação sobre o fornecimento do Medicamento Experimental”.</p> <p>7.b) Referência à cobertura dos procedimentos realizados nos centros externos.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------