

CONSELHO INTERNACIONAL DE HARMONIZAÇÃO DE
REQUISITOS TÉCNICOS PARA O REGISTO DE
PRODUTOS FARMACÊUTICOS PARA USO HUMANO (ICH)

DIRETRIZES HARMONIZADAS DO ICH
DIRETRIZES DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS
E6(R3)

Versão final

Adotada em 6 de janeiro de 2025

Estas diretrizes foram elaboradas pelo grupo de trabalho de peritos do ICH competente e foram sujeitas a consulta pelas entidades reguladoras, de acordo com os procedimentos do ICH. Na etapa 4 deste processo, recomenda-se a adoção da sua versão final pelas entidades reguladoras das regiões abrangidas pelo ICH.

Este documento é uma **tradução não oficial** do documento *ICH Harmonised Guideline E6(R3): Guideline for Good Clinical Practice*. A versão original em inglês está disponível em <https://www.ich.org>.

A presente versão foi elaborada por:

Tradução:

Patrícia Paes de Sousa
Ana Sofia Correia

Coordenação:

Conselho Executivo da Plataforma Lusófona em Investigação Clínica e Inovação Biomédica - **PLICIB**

Revisão científica:

Conselho Científico da Plataforma Lusófona em Investigação Clínica e Inovação Biomédica – **PLICIB**
Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica – **AICIB**

© **International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)**.

Esta tradução é disponibilizada ao abrigo de uma licença pública, com o devido reconhecimento da autoria original pelo ICH.

O objetivo desta tradução é facilitar a compreensão do conteúdo em língua portuguesa. Foram efetuadas adaptações de linguagem exclusivamente para clarificar o texto ou garantir a adequação ao contexto dos países a que se destina, sem comprometer o conteúdo técnico ou científico do original.

O ICH **não endossa nem assume responsabilidade** por esta tradução. Qualquer divergência entre este texto e a versão original em inglês deve ser resolvida com base na versão oficial do ICH.



PLICIB

Plataforma Lusófona
em Investigação Clínica
e Inovação Biomédica

E6(R3)
Histórico do documento

Código	Ação	Data
E6	Aprovação pela Comissão Diretiva no âmbito da etapa 2 e publicação para consulta pública.	27 de abril de 1995
E6	Aprovação pela Comissão Diretiva no âmbito da etapa 4 e recomendação de adoção às três entidades reguladoras do ICH.	1 de maio de 1996
E6(R1)	Aprovação pela Comissão Diretiva das correções editoriais após a etapa 4.	10 de junho de 1996
E6(R2)	Adoção pelos Membros reguladores da Assembleia do ICH no âmbito da etapa 4. Integração da Adenda no documento ICH E6(R1). As alterações são integradas diretamente nas secções seguintes das Diretrizes principais: Introdução, 1.63, 1.64, 1.65, 2.10, 2.13, 4.2.5, 4.2.6, 4.9.0, 5.0, 5.0.1, 5.0.2, 5.0.3, 5.0.4, 5.0.5, 5.0.6, 5.0.7, 5.2.2, 5.5.3 (a), 5.5.3 (b), 5.5.3 (h), 5.18.3, 5.18.6 (e),	9 de novembro de 2016
E6(R3)	Aprovação pelos Membros da Assembleia do ICH no âmbito da etapa 2 e publicação para consulta pública.	19 de maio de 2023
E6(R3)	Aprovação pelos Membros reguladores da Assembleia do ICH no âmbito da etapa 4.	6 de janeiro de 2025

Aviso legal: Este documento está protegido por direitos de autor e pode, com exceção do logótipo do ICH, ser utilizado, reproduzido, incorporado noutros trabalhos, adaptado, modificado, traduzido ou distribuído ao abrigo de uma licença pública, desde que os direitos de autor do ICH sobre o documento sejam sempre reconhecidos. No caso de qualquer adaptação, alteração ou tradução do documento, devem ser tomadas as medidas necessárias para assinalar ou de alguma forma identificar claramente que foram efetuadas alterações ao documento original ou com base neste. Deve ser evitada qualquer perceção de que a adaptação, modificação ou tradução do documento original foi aprovada ou promovida pelo ICH. O documento é disponibilizado «tal como está» sem qualquer tipo de garantia. O ICH ou os autores do documento original não serão, em circunstância alguma, responsáveis por qualquer reclamação, dano ou outra responsabilidade decorrente da utilização deste documento. As autorizações acima referidas não se aplicam aos conteúdos disponibilizados por terceiros. Por conseguinte, no caso de documentos em que os direitos de autor pertencem a um terceiro, a autorização de reprodução deve ser obtida junto do respetivo titular desses direitos.

DIRETRIZES HARMONIZADAS DO ICH
DIRETRIZES DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS
E6(R3)

Diretrizes de consenso do ICH

ÍNDICE

I.	INTRODUÇÃO	1
	Objetivo das diretrizes.....	1
	Estrutura das diretrizes	2
II.	PRINCÍPIOS DE BPC DO ICH	2
III.	ANEXO 1.....	9
1.	CONSELHO DE REVISÃO INSTITUCIONAL/COMISSÃO DE ÉTICA INDEPENDENTE (CRI/CEI)	9
1.1	Submissões e comunicações.....	9
1.2	Responsabilidades	9
1.3	Composição, funções e atividades.....	11
1.4	Procedimentos	12
1.5	Registos	13
2.	INVESTIGADOR.....	13
2.1	Qualificações e formação	13
2.2	Recursos	13
2.3	Responsabilidades	13
2.4	Comunicação com o/a CRI/CEI	14
2.5	Conformidade com o protocolo.....	15
2.6	Cessação antecipada ou suspensão de um ensaio	16
2.7	Cuidados médicos dos participantes e notificações de segurança.....	16
2.7.1	<i>Cuidados médicos dos participantes no ensaio</i>	<i>16</i>
2.7.2	<i>Notificações de segurança</i>	<i>17</i>
2.8	Consentimento informado dos participantes no ensaio	17
2.9	Fim da participação num ensaio clínico	22
2.10	Gestão de produtos em investigação	22
2.11	Procedimentos de aleatorização e desocultação	24
2.12	Registos	24
2.13	Relatórios.....	26
3.	PROMOTOR	26
3.1	Desenho do ensaio	26
3.2	Recursos	27

3.3	Atribuição de atividades	27
3.4	Qualificações e formação	27
3.4.1	<i>Competências clínicas</i>	27
3.5	Financiamento	27
3.6	Acordos.....	28
3.7	Seleção do investigador.....	29
3.8	Comunicação com o/a CRI/CEI e a(s) autoridade(s) reguladora(s)	30
3.8.1	<i>Notificação/submissão à(s) autoridade(s) reguladora(s)</i>	30
3.8.2	<i>Confirmação de revisão pelo/a CRI/CEI</i>	30
3.9	Supervisão pelo promotor.....	30
3.10	Gestão da qualidade.....	31
3.10.1	<i>Gestão dos riscos</i>	32
3.11	Garantia de qualidade e controlo de qualidade.....	33
3.11.1	<i>Garantia de qualidade</i>	33
3.11.2	<i>Auditoria</i>	33
3.11.3	<i>Controlo de qualidade</i>	34
3.11.4	<i>Monitorização</i>	34
3.12	Inconformidade.....	40
3.13	Avaliação e relatório de segurança.....	40
3.13.1	<i>Revisão das informações de segurança pelo promotor</i>	40
3.13.2	<i>Notificações de segurança</i>	41
3.13.3	<i>Gestão de riscos imediatos</i>	42
3.14	Seguro/Indemnização/Compensação dos participantes e investigadores.....	42
3.15	Produto(s) em investigação	42
3.15.1	<i>Informações sobre o(s) produto(s) em investigação</i>	42
3.15.2	<i>Fabrico, acondicionamento, rotulagem e codificação de produto(s) em investigação</i>	43
3.15.3	<i>Fornecimento e manuseamento de produto(s) em investigação</i>	44
3.16	Dados e registos.....	45
3.16.1	<i>Tratamento de dados</i>	45
3.16.2	<i>Programação estatística e análise de dados</i>	49
3.16.3	<i>Manutenção e conservação de registos</i>	50
3.16.4	<i>Acesso aos registos</i>	50

3.17	Relatórios.....	51
3.17.1	<i>Cessação antecipada ou suspensão de um ensaio</i>	51
3.17.2	<i>Relatórios do estudo/ensaio clínico</i>	51
4.	GOVERNAÇÃO DE DADOS – INVESTIGADOR E PROMOTOR	52
4.1	Proteção da ocultação no âmbito da governação de dados.....	52
4.2	Elementos do ciclo de vida dos dados.....	53
4.2.1	<i>Recolha de dados</i>	53
4.2.2	<i>Metadados relevantes, incluindo registos de auditoria</i>	53
4.2.3	<i>Revisão dos dados e metadados.....</i>	54
4.2.4	<i>Correções de dados.....</i>	54
4.2.5	<i>Transferência, permuta e migração de dados.....</i>	54
4.2.6	<i>Finalização dos conjuntos de dados antes da análise</i>	55
4.2.7	<i>Conservação e acesso</i>	55
4.2.8	<i>Destruição</i>	55
4.3	Sistemas informatizados.....	55
4.3.1	<i>Procedimentos para a utilização de sistemas informatizados</i>	56
4.3.2	<i>Formação</i>	56
4.3.3	<i>Segurança</i>	56
4.3.4	<i>Validação.....</i>	56
4.3.5	<i>Disponibilização do sistema</i>	58
4.3.6	<i>Falhas do sistema</i>	58
4.3.7	<i>Apoio técnico</i>	58
4.3.8	<i>Gestão de utilizadores.....</i>	58
	APÊNDICES.....	59
	Apêndice A. BROCHURA DO INVESTIGADOR	59
A.1	Introdução.....	59
A.2	Considerações gerais	60
A.2.1	<i>Página de título</i>	60
A.2.2	<i>Declaração de confidencialidade</i>	60
A.3	Conteúdo da brochura do investigador.....	61
A.3.1	<i>Índice.....</i>	61
A.3.2	<i>Resumo</i>	61
A.3.3	<i>Introdução</i>	61
A.3.4	<i>Propriedades físicas, químicas e farmacêuticas e formulação</i>	61

A.3.5	Estudos não clínicos.....	61
A.3.6	Efeitos em seres humanos.....	63
A.3.7	Resumo dos dados e orientações.....	64
Apêndice B. PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO E ALTERAÇÃO(ÕES) AO PROTOCOLO		66
B.1	Informações gerais.....	66
B.2	Informações gerais.....	66
B.3	Objetivos e finalidade do ensaio.....	67
B.4	Desenho de um ensaio	67
B.5	Seleção dos participantes.....	68
B.6	Descontinuação da intervenção experimental e retirada do participante do ensaio	68
B.7	Tratamento e intervenções nos participantes.....	68
B.8	Avaliação da eficácia.....	69
B.9	Avaliação de segurança	69
B.10	Considerações estatísticas	69
B.11	Acesso direto aos registos de origem	70
B.12	Controlo de qualidade e Garantia de qualidade.....	70
B.13	Ética.....	70
B.14	Tratamento de dados e manutenção de registos	70
B.15	Financiamento e seguros	70
B.16	Política de publicação.....	70
Apêndice C. REGISTOS ESSENCIAIS PARA A REALIZAÇÃO DE UM ENSAIO CLÍNICO.....		71
C.1	Introdução.....	71
C.2	Gestão dos registos essenciais	71
C.3	Natureza essencial dos registos do ensaio	73
GLOSSÁRIO		79

I. INTRODUÇÃO

As Boas Práticas Clínicas (BPC) são um conjunto de normas internacionais, éticas, científicas e de qualidade para a realização de ensaios que envolvem participantes humanos. Os ensaios clínicos realizados de acordo com estas normas têm uma maior garantia de que os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes no ensaio são protegidos, que a sua realização segue os princípios originados pela Declaração de Helsínquia e que os resultados do ensaio clínico são fiáveis. Neste documento, a expressão «realização do ensaio» engloba os vários processos desde o planeamento até à submissão dos resultados, incluindo o planeamento, a implementação, a execução, o registo, a supervisão, a avaliação, a análise e as atividades de apresentação de resultados, conforme aplicável.

O objetivo destas Diretrizes de BPC do ICH é disponibilizar uma norma unificada que facilite a aceitação mútua de dados de ensaios clínicos pelas autoridades reguladoras adequadas dos países e regiões membros da ICH.

Estas diretrizes baseiam-se nos conceitos-chave delineados em «ICH E8(R1) General Considerations for Clinical Studies» (Considerações gerais para estudos clínicos). Isto inclui a promoção de uma cultura de qualidade e a introdução proativa da noção de qualidade no planeamento de ensaios clínicos e desenvolvimento de medicamentos, através da identificação de fatores críticos para a qualidade dos ensaios, do envolvimento das partes interessadas, conforme aplicável, e da utilização de uma abordagem baseada no risco equilibrada.

Os ensaios clínicos variam consideravelmente em termos de escala, complexidade e custo. Uma avaliação cuidadosa dos fatores envolvidos em cada ensaio e considerados como sendo críticos para a qualidade, assim como dos riscos associados a esses fatores, contribuirá para garantir eficiência ao focar-se nas atividades críticas para alcançar os objetivos do ensaio.

Objetivo das diretrizes

Estas diretrizes aplicam-se a ensaios clínicos intervencionais de produtos em investigação¹ que têm de ser submetidos às autoridades reguladoras. Os Princípios de BPC incluídos nas presentes diretrizes podem também ser aplicados a outros ensaios clínicos intervencionais de produtos em investigação que não tenham como objetivo apoiar pedidos de autorização de introdução no mercado, de acordo com os requisitos locais.

Os Anexos constituem a base para a interpretação e aplicação adequadas desses princípios, e devem, por isso, ser devidamente considerados. É possível, contudo, adotar diferentes abordagens às disposições constantes destes anexos, desde que devidamente justificadas e que atinjam o objetivo pretendido com a aplicação dos referidos princípios.

Estas diretrizes encorajam uma abordagem baseada no risco e equilibrada para a realização de um ensaio clínico.

¹ No âmbito destas orientações, o termo «produtos em investigação» deve ser considerado sinónimo de medicamentos, fármacos, produtos medicinais, vacinas e produtos biológicos.

Estrutura das diretrizes

Estas Diretrizes de BPC do ICH são compostas por Princípios e Anexos que desenvolvem esses princípios, com informações específicas para diferentes tipos de ensaios clínicos. Pretende-se que estes princípios sejam aplicados em todos os tipos e desenhos de ensaios clínicos e que a sua relevância acompanhe os avanços tecnológicos e metodológicos. Os princípios delineados nestas diretrizes podem ser respeitados através de diferentes abordagens e devem ser aplicados de modo a enquadrar-se no objetivo pretendido para o ensaio clínico.

O Anexo 1, incluindo os seus próprios Apêndices, destina-se a facultar informações sobre a forma como estes princípios podem ser corretamente aplicados a ensaios clínicos. Poderão vir a ser elaborados anexos adicionais para responder às necessidades das partes interessadas e para abordar inovações emergentes na conceção e realização de ensaios. Estas diretrizes devem ser consideradas em conjunto com outras diretrizes do ICH relevantes para o desenho e realização de ensaios clínicos, incluindo ensaios multirregionais.

II. PRINCÍPIOS DE BPC DO ICH

Os ensaios clínicos são uma parte fundamental da investigação clínica que alicerça o desenvolvimento de novos medicamentos ou a utilização de medicamentos existentes. Ensaios clínicos bem desenhados e conduzidos ajudam a responder a questões-chave no âmbito dos cuidados de saúde e do desenvolvimento de medicamentos. Os seus resultados são essenciais para decisões de cuidados de saúde baseadas em dados concretos. Os ensaios com um desenho inadequado e/ou que não sejam corretamente realizados podem pôr em risco a segurança dos participantes, produzir resultados inadequados ou pouco fiáveis e não são éticos. Adicionalmente, desperdiçam recursos e o esforço e o tempo dos investigadores e dos participantes.

Os Princípios de BPC foram elaborados de modo a serem flexíveis e aplicáveis a uma vasta gama de ensaios clínicos. Estas diretrizes, em conjunto com o documento «ICH E8(R1)», encorajam uma ponderação e um planeamento cuidadosos na abordagem a aspetos específicos e potencialmente únicos de cada ensaio clínico. Isto inclui a avaliação das características do ensaio, tais como os elementos que compõem o desenho, o produto em investigação que está a ser avaliado, a doença em causa, as características dos participantes, o contexto em que o ensaio clínico está a ser realizado e o tipo de dados que estão a ser recolhidos. Em cada ensaio clínico, é necessário analisar cuidadosamente os fatores decisivos para garantir a qualidade do ensaio.

Pretende-se que estes princípios sejam a base de abordagens eficientes ao desenho e à realização de ensaios. Por exemplo, tecnologias digitais de saúde, como dispositivos vestíveis (*wearables*) e sensores, permitem ampliar as metodologias possíveis para a realização de ensaios. Estas tecnologias podem ser incorporadas em infraestruturas de cuidados de saúde e possibilitar a utilização de uma diversidade de fontes de dados importantes em ensaios clínicos. Desta forma, a realização de ensaios clínicos consegue acompanhar os desenvolvimentos científicos e tecnológicos. A utilização de tecnologia na realização de ensaios clínicos deve ser adaptada às características dos participantes e ao desenho específico do ensaio. As presentes diretrizes são independentes do tipo de suporte, permitindo a utilização de diferentes tecnologias.

A recolha de perspetivas das partes interessadas, como doentes e respetivas comunidades, representantes de doentes e profissionais de saúde, pode reforçar o desenho e a realização de um ensaio clínico. O contributo dessas partes pode ajudar a reduzir a complexidade desnecessária, melhorar a exequibilidade e aumentar a probabilidade de obter resultados de ensaios válidos. A utilização de desenhos e tecnologias de ensaio inovadores pode permitir a inclusão de uma população de participantes mais vasta e diversificada, alargando assim a aplicabilidade dos resultados dos ensaios.

Os ensaios clínicos devem ser desenhados de forma a proteger os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes e garantir a fiabilidade dos resultados. Deve ser implementado o conceito de «qualidade desde a conceção» para identificar os fatores (ou seja, os dados e os processos) que sejam críticos para garantir a qualidade do ensaio e os riscos que ameaçam a integridade desses mesmos fatores e, em última análise, a fiabilidade dos resultados do ensaio. Os processos de ensaios clínicos e as estratégias de mitigação dos riscos, implementados para apoiar a realização de um ensaio, devem ser proporcionais à importância dos dados que estão a ser recolhidos e aos riscos quer para a segurança dos participantes no ensaio quer para a fiabilidade dos respetivos resultados. O desenho de um ensaio deve ser viável do ponto de vista operacional e evitar uma complexidade desnecessária.

Os princípios gerais constituem um quadro flexível para a realização de ensaios clínicos. Estão estruturados para servir de guia ao longo do ciclo de vida do ensaio clínico. Estes princípios são aplicáveis aos ensaios que envolvem participantes humanos. São ainda interdependentes e devem ser considerados na sua totalidade para garantir uma realização ética dos ensaios e resultados fiáveis.

- 1. Os ensaios clínicos devem ser realizados em conformidade com os princípios éticos originados pela Declaração de Helsínquia e coerentes com as BPC e os requisitos regulamentares aplicáveis. Os ensaios clínicos devem ser desenhados e realizados de forma a garantir os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes.**
 - 1.1. As prioridades mais importantes são os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes e estas devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.
 - 1.2. A segurança dos participantes deve ser revista regularmente, à medida que forem surgindo novas informações de segurança que possam ter impacto na segurança dos participantes, na sua vontade de permanecer no ensaio ou na forma de o realizar.
 - 1.3. Os riscos e inconvenientes previsíveis devem ser ponderados relativamente aos benefícios esperados para os participantes individualmente e para a sociedade. Um ensaio deve ser implementado e mantido apenas se os benefícios esperados justificarem os riscos conhecidos e previstos.
 - 1.4. Ao desenhar um ensaio clínico, o objetivo científico e a finalidade devem ser cuidadosamente tidos em consideração, de modo a não excluir

desnecessariamente determinadas populações de participantes. O processo de seleção dos participantes deve ser representativo dos grupos populacionais que o produto em investigação se destina a beneficiar, quando autorizado, de modo a permitir a generalização dos resultados a uma população mais alargada. Alguns ensaios (p. ex., estudos de fase inicial, ensaios de prova de conceito, estudos de bioequivalência) poderão não exigir uma população tão heterogênea.

- 1.5. Um médico qualificado ou, quando adequado, um dentista qualificado (ou outros profissionais de saúde qualificados, de acordo com os requisitos regulamentares locais) deve ter a responsabilidade geral pelos cuidados médicos relacionados com o ensaio prestados aos participantes e pelas decisões médicas tomadas em seu nome; no entanto, as interações práticas, a prestação de cuidados médicos e as decisões podem ser realizadas por profissionais de saúde devidamente qualificados, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis.
- 1.6. A confidencialidade das informações que possam identificar os participantes deve ser protegida, de acordo com os requisitos aplicáveis em matéria de privacidade e proteção de dados.

2. O consentimento informado é um elemento integrante da condução ética de um ensaio. A participação em ensaios clínicos deve ser voluntária e baseada num processo de consentimento que garanta que os participantes (ou os seus representantes legalmente autorizados, quando aplicável) estão bem informados.

- 2.1. Antes da participação num ensaio clínico, deve ser obtido e documentado o consentimento livre e esclarecido de todos os participantes. No caso de potenciais participantes incapazes de dar o seu consentimento informado, os representantes legalmente autorizados, agindo no melhor interesse dos participantes, devem dar o seu consentimento antes da participação no ensaio clínico. Estes potenciais participantes devem ser informados sobre o ensaio de uma forma que facilite a sua compreensão. No caso de o participante ser menor de idade, deve ser recolhido o assentimento desse menor, se aplicável, e de acordo com os requisitos regulamentares locais (consultar «ICH E11(R1) Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population» [Investigação clínica de medicamentos na população pediátrica]).
- 2.2. O processo e a informação a disponibilizar devem ser elaborados com vista ao objetivo principal de permitir que os potenciais participantes no ensaio avaliem os benefícios, os riscos e o impacto da participação no ensaio e tomem uma decisão informada sobre a sua participação ou não no ensaio. As informações disponibilizadas durante o processo de consentimento informado devem ser claras e concisas, de modo a serem compreensíveis para os potenciais participantes ou representantes legalmente autorizados.
- 2.3. O processo de consentimento informado deve ter em consideração os aspetos

fundamentais do ensaio, como as características dos participantes, o desenho do ensaio, os benefícios e riscos da(s) intervenção(ões) médica(s) previstos, o local e o contexto em que o ensaio será realizado (p. ex., ensaios em situações de emergência) e a eventual utilização de tecnologia, de modo a informar os participantes (ou os seus representantes legalmente autorizados) e obter o consentimento informado.

- 2.4. Em situações de emergência, em que não é possível obter o consentimento antes da participação no ensaio, deve obter-se o consentimento do participante ou do representante legalmente autorizado o mais rapidamente possível, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis, e o processo deve ser aprovado pelo/a Conselho de Revisão Institucional/Comissão de Ética Independente (CRI/CEI).

3. Os ensaios clínicos devem ser sujeitos a uma análise independente por um/a CRI/CEI.

- 3.1. Um ensaio deve ser realizado em conformidade com o protocolo previamente aprovado/com parecer favorável por parte do/a CRI/CEI.
- 3.2. A avaliação periódica do ensaio pelo/a CRI/CEI deve também ser efetuada em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis.

4. Os ensaios clínicos devem ser cientificamente rigorosos e alinhados com os objetivos propostos, apoiando-se em conhecimentos e abordagens científicos adequados e atualizados.

- 4.1. A informação não clínica e clínica disponível sobre o(s) produto(s) em investigação deve ser suficiente para justificar o ensaio clínico proposto.
- 4.2. Os ensaios clínicos devem ser cientificamente consistentes e refletir o estado do conhecimento e da experiência adquirida com o(s) produto(s) em investigação, incluindo, se aplicável: a doença a tratar, diagnosticar ou prevenir; a compreensão atual do mecanismo biológico subjacente (tanto da patologia como do produto em investigação); e a população a que se destina o produto em investigação.
- 4.3. Deve efetuar-se uma revisão periódica dos conhecimentos científicos e das abordagens existentes para verificar se são necessárias alterações ao ensaio, uma vez que podem surgir informações novas ou inesperadas após o início do ensaio.

5. Os ensaios clínicos devem ser desenhados e conduzidos por pessoas devidamente qualificadas.

- 5.1. Em qualquer fase de um ensaio clínico, poderá ser necessário o envolvimento de pessoas com conhecimentos e formação distintos, tais como médicos,

enfermeiros, farmacêuticos, cientistas, especialistas em ética, especialistas em tecnologia, coordenadores de ensaios, monitores, auditores e bioestatísticos. As pessoas que participam num ensaio devem ser qualificadas, em termos de educação, formação e experiência, para desempenhar a(s) respetiva(s) tarefa(s).

6. A qualidade deve ser integrada no desenho científico e operacional e na realização dos ensaios clínicos.

- 6.1. Nestas diretrizes, a qualidade de um ensaio clínico é vista como adequação ao objetivo.
- 6.2. Os fatores críticos para a qualidade do ensaio devem ser identificados numa perspetiva futura. Estes fatores são atributos de um ensaio fundamentais para a proteção dos participantes, a fiabilidade e a interpretação dos resultados do ensaio e as decisões tomadas com base nesses resultados. A «qualidade desde a conceção» implica uma atenção especial aos fatores críticos para a qualidade do ensaio, a fim de se maximizar a probabilidade de o ensaio atingir os seus objetivos.
- 6.3. Devem ser implementadas estratégias para evitar, detetar, resolver e prevenir a recorrência de inconformidades graves com as BPC, o protocolo do ensaio e os requisitos regulamentares aplicáveis.

7. Os processos, medidas e abordagens dos ensaios clínicos devem ser implementados de uma forma proporcional aos riscos para os participantes e à importância dos dados recolhidos e de modo a evitar impactos desnecessários nos participantes e investigadores.

- 7.1. Os processos do ensaio devem ser proporcionais aos riscos inerentes ao mesmo e à importância da informação recolhida. Neste contexto, os riscos incluem os riscos para os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes no ensaio, bem como os riscos para a fiabilidade dos resultados do ensaio.
- 7.2. Deve ser dada especial atenção aos riscos associados à participação no ensaio. No caso de ensaios clínicos que envolvam doentes, a atenção deve centrar-se nos riscos que vão além dos associados aos cuidados médicos habituais. Os riscos relacionados com produtos em investigação com autorização de introdução no mercado, quando estes são utilizados no contexto de ensaios clínicos, podem diferir dos cuidados habituais a prestar aos doentes e devem ser tidos em consideração.
- 7.3. Os riscos associados aos fatores críticos para a qualidade devem ser geridos de forma proativa e, após o início do ensaio, ajustados se surgirem problemas novos ou inesperados.
- 7.4. Os processos do ensaio devem ser viáveis do ponto de vista operacional e evitar

complexidade, procedimentos e recolha de dados desnecessários. Os processos do ensaio devem promover os principais objetivos do ensaio. O promotor não deve impor encargos desnecessários aos participantes e investigadores.

8. Os ensaios clínicos devem ser descritos num protocolo claro, conciso, cientificamente consistente e viável do ponto de vista operacional.

- 8.1. Um protocolo de ensaio bem desenhado é fundamental para a proteção dos participantes e para a obtenção de resultados fiáveis.
- 8.2. Os objetivos científicos de qualquer ensaio devem ser claros e explicitamente indicados no protocolo.
- 8.3. O protocolo do ensaio clínico, bem como os planos ou documentos para a sua execução (p. ex., plano de análise estatística, plano de gestão de dados, plano de monitorização), devem ser claros, concisos e viáveis do ponto de vista operacional.

9. Os ensaios clínicos devem produzir resultados fiáveis.

- 9.1. A qualidade e a quantidade da informação obtida num ensaio clínico devem ser adequadas ao objetivo e suficientes para proporcionar confiança nos resultados do ensaio e apoiar boas tomadas de decisão.
- 9.2. Os sistemas e processos que auxiliam a recolha, gestão e análise dos dados, bem como os que contribuem para garantir a qualidade da informação produzida no ensaio, devem ser adequados ao objetivo, devem recolher os dados exigidos pelo protocolo e devem ser implementados de forma proporcional aos riscos para os participantes e à importância dos dados adquiridos.
- 9.3. Os sistemas informatizados utilizados em ensaios clínicos devem ser adequados ao objetivo (p. ex., através de validação baseada no risco, se aplicável) e os fatores críticos para a sua qualidade devem ser tidos em consideração na sua conceção ou adaptação para efeitos do ensaio clínico, a fim de garantir a integridade dos dados do ensaio relevantes.
- 9.4. Os ensaios clínicos devem incorporar processos eficientes e robustos de gestão de registos (incluindo dados) que ajudem a garantir que a integridade e rastreabilidade dos registos são mantidas e que a informação pessoal é protegida. Desta forma, é possível apresentar, interpretar e verificar com exatidão a informação relevante relacionada com o ensaio clínico.
- 9.5. Os registos essenciais devem ser conservados de forma segura pelos promotores e investigadores durante o período necessário, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis. Estes registos essenciais devem ser disponibilizados, mediante pedido, a representantes do promotor,

concretamente o monitor e o auditor, bem como dos serviços de fiscalização ou inspeção das autoridades reguladoras competentes (conforme aplicável), de modo a permitir uma avaliação adequada da realização do ensaio e garantir a fiabilidade dos seus resultados.

- 9.6. A transparência dos ensaios clínicos inclui o registo atempado em bases de dados reconhecidas e acessíveis ao público e a divulgação pública dos respetivos resultados. Deve ser considerada a comunicação dos resultados dos ensaios aos participantes. Esta comunicação deve ser objetiva e não promocional.

10. Em ensaios clínicos, as várias funções e responsabilidades devem ser claras e estar devidamente documentadas.

- 10.1. O promotor pode transferir ou o investigador pode delegar as suas tarefas, deveres ou funções (a seguir designadas por «atividades»), mas a responsabilidade global pelas respetivas atividades continua a ser sua.
- 10.2. Os acordos devem definir claramente as funções, atividades e responsabilidades do ensaio clínico e ser devidamente documentados. Se as atividades tiverem sido transferidas ou delegadas a prestadores de serviços, a responsabilidade pela realização do ensaio, incluindo a qualidade e a integridade dos respetivos dados, cabe ao promotor ou ao investigador, respetivamente.
- 10.3. O promotor ou o investigador deve manter uma supervisão adequada das atividades acima referidas.

11. Os produtos em investigação utilizados num ensaio clínico devem ser fabricados de acordo com as normas de Boas Práticas de Fabrico (BPF) aplicáveis e geridos de acordo com as especificações do produto e o protocolo do ensaio.

- 11.1. Os produtos em investigação utilizados num ensaio clínico devem ser fabricados de acordo com as normas de BPF aplicáveis.
- 11.2. Devem ser adotadas medidas para garantir que o produto em investigação fornecido aos participantes no ensaio mantém a sua qualidade.
- 11.3. Os produtos em investigação devem ser utilizados de acordo com o protocolo e os respetivos documentos do ensaio.
- 11.4. O fabrico, o manuseamento e a rotulagem de produtos em investigação devem ser efetuados de forma a corresponder ao tratamento atribuído e a manter a ocultação, quando aplicável.
- 11.5. A rotulagem de produtos em investigação deve seguir os requisitos regulamentares aplicáveis.

- 11.6. Devem ser implementados procedimentos adequados para o manuseamento, expedição, armazenamento, dispensa, devolução e destruição ou outro destino do produto em investigação.

III. ANEXO 1

1. CONSELHO DE REVISÃO INSTITUCIONAL/COMISSÃO DE ÉTICA INDEPENDENTE (CRI/CEI)

O/a CRI/CEI é responsável pela análise ética do ensaio. Os requisitos do/a CRI/CEI estabelecidos nestas diretrizes devem ser consultados em conjunto com os requisitos regulamentares locais.

1.1 Submissões e comunicações

No que respeita às submissões ou comunicações ao/à CRI/CEI, na maioria das regiões em que é igualmente exigida uma submissão à autoridade reguladora competente, estas podem ser combinadas numa única submissão, em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis. Em algumas regiões, as submissões e comunicações ao/à CRI/CEI e às autoridades reguladoras são efetuadas pelo/a investigador/instituição, mas noutras tal é efetuado pelo promotor, consoante os requisitos regulamentares aplicáveis.

1.2 Responsabilidades

- 1.2.1 O/a CRI/CEI tem como objetivo salvaguardar os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes no ensaio. Deve ser dada a devida atenção aos ensaios que pretendam recrutar participantes vulneráveis.

- 1.2.2 O/a CRI/CEI deve analisar as seguintes informações, conforme aplicável:

- (a) Protocolos e alterações;
- (b) Material(is) de consentimento informado, material(is) de assentimento, se aplicável, e quaisquer atualizações, incluindo a descrição do processo de obtenção do consentimento informado e do assentimento;
- (c) Brochura do investigador ou informações científicas existentes, como uma brochura de informação básica sobre o produto (p. ex., o Resumo das Características do Medicamento (RCM), o folheto informativo ou a rotulagem), conforme aplicável, incluindo as respetivas atualizações;
- (d) Outras informações relacionadas com o ensaio a transmitir ao(s) participante(s) no ensaio, incluindo uma descrição dos meios através dos quais essas informações serão transmitidas;

- (e) Anúncio de recrutamento de participantes (se utilizado) e informações sobre o processo de recrutamento;
 - (f) Planos para remunerar os participantes (caso existam);
 - (g) Atualizações contínuas das informações de segurança;
 - (h) Currículo atual do investigador e/ou outra documentação que comprove as suas qualificações;
 - (i) Qualquer outro documento de que a o/a CRI/CEI possa necessitar para cumprir as suas responsabilidades.
- 1.2.3 O/a CRI/CEI deve analisar uma proposta de ensaio clínico dentro de um prazo razoável e documentar os seus comentários, identificando claramente o ensaio, os documentos analisados e as datas dos seguintes elementos:
- (a) Aprovação/parecer favorável;
 - (b) Alterações necessárias antes de aprovação/parecer favorável;
 - (c) Não aprovação/parecer negativo;
 - (d) Cessação/suspensão de qualquer aprovação/parecer favorável anterior.
- 1.2.4 O/a CRI/CEI deve efetuar uma análise contínua de cada ensaio em curso, com intervalos adequados ao grau de risco para os participantes.
- 1.2.5 O/a CRI/CEI pode solicitar que sejam transmitidas aos participantes mais informações do que as descritas na secção 2.8.11, quando, no seu entender, essas informações adicionais contribuírem de forma significativa para a proteção dos direitos, da segurança e/ou do bem-estar dos participantes.
- 1.2.6 Quando o protocolo indicar que não é possível obter o consentimento prévio do participante no ensaio ou do seu representante legalmente autorizado (ver secção 2.8.8), o/a CRI/CEI deve averiguar se o protocolo proposto e/ou outro(s) documento(s) abordam adequadamente as preocupações éticas existentes e cumprem os requisitos regulamentares aplicáveis a esse tipo de ensaios (p. ex., ensaios em situações de emergência).
- 1.2.7 Se se pretender incluir menores de idade num ensaio, o/a CRI/CEI deve analisar a informação de assentimento tendo em consideração a idade, maturidade e estado psicológico da população de menores de idade que se pretende incluir, bem como os requisitos regulamentares aplicáveis.
- 1.2.8 Se os participantes no ensaio receberem qualquer compensação financeira pela sua participação, o/a CRI/CEI deve analisar tanto o montante como o método de

pagamento aos participantes, de modo a garantir que nenhum desses aspetos apresenta problemas de coação ou de influência indevida sobre os participantes no ensaio. Os pagamentos a um participante devem ser efetuados atempadamente e de forma proporcional e não devem estar totalmente dependentes da permanência no ensaio até ao final previsto. Um reembolso adequado das despesas incorridas pelos participantes, como despesas de deslocação e alojamento, não é considerado coação.

- 1.2.9 O/a CRI/CEI deve garantir que as informações relativas ao pagamento aos participantes no ensaio, incluindo os métodos, montantes e calendário de pagamentos, constam dos documentos de consentimento informado e de quaisquer outras informações a transmitir aos participantes.

1.3 Composição, funções e atividades

- 1.3.1 O/a CRI/CEI deve ser constituído/a por um número adequado de membros que, no seu conjunto, possuam as qualificações e a experiência necessárias para analisar e avaliar os aspetos científicos, clínicos e éticos do ensaio proposto. Recomenda-se que o/a CRI/CEI inclua:

- (a) Pelo menos cinco membros;
- (b) Pelo menos um membro cuja área de interesse principal não seja ciências da saúde;
- (c) Pelo menos um membro que seja independente da/o instituição/centro de estudo.

Apenas os membros do/a CRI/CEI que sejam imparciais relativamente ao investigador e ao promotor do ensaio devem votar/emitir um parecer. Deve ser mantida uma lista dos membros do/a CRI/CEI e das suas qualificações.

- 1.3.2 O/a CRI/CEI deve desempenhar as suas funções de acordo com procedimentos de funcionamento documentados, deve guardar registos das suas atividades e atas das suas reuniões e deve respeitar as BPC e os requisitos regulamentares aplicáveis.
- 1.3.3 O/a CRI/CEI deve tomar as suas decisões em reuniões divulgadas, nas quais esteja presente pelo menos o quórum, de acordo com o estipulado nos seus procedimentos de funcionamento documentados. Podem ser adotados processos alternativos para uma análise mais rápida (ver secção 1.4.5).
- 1.3.4 Apenas os membros que participam na análise e debate do/a CRI/CEI devem votar/apresentar o seu parecer e/ou recomendação.
- 1.3.5 O investigador, a equipa do centro de estudo e/ou o promotor, conforme aplicável, podem facultar informações sobre qualquer aspeto do ensaio, mas não devem participar na tomada de decisão do/a CRI/CEI nem na respetiva votação ou respetivo parecer.

- 1.3.6 O/a CRI/CEI pode convidar não membros com conhecimentos especializados em áreas específicas para lhe prestar apoio.

1.4 Procedimentos

O/a CRI/CEI deve estabelecer, documentar e seguir os seus procedimentos, que devem incluir:

- 1.4.1 Determinar a respetiva composição (nomes e qualificações dos membros) e a autoridade ao abrigo da qual foi estabelecida;
- 1.4.2 Programar, notificar os seus membros e conduzir as respetivas reuniões;
- 1.4.3 Efetuar a análise inicial e contínua dos ensaios;
- 1.4.4 Determinar a frequência da análise contínua, conforme adequado;
- 1.4.5 Realizar, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis, uma análise rápida e aprovar/emitir parecer favorável de pequenas alterações de ensaios em curso que tenham aprovação/parecer favorável do/a CRI/CEI;
- 1.4.6 Especificar que nenhum participante deve ser incluído num ensaio antes de o/a CRI/CEI emitir o documento de aprovação/parecer favorável do ensaio;
- 1.4.7 Especificar que não devem ser implementados quaisquer desvios ou alterações ao protocolo sem aprovação/parecer favorável prévio documentado do/a CRI/CEI de uma alteração ao protocolo adequada, exceto quando necessário para eliminar riscos imediatos para os participantes ou, em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis, quando a(s) alteração(ões) envolver(em) apenas aspetos logísticos ou administrativos do ensaio;
- 1.4.8 Especificar que o/a investigador/instituição deve informar imediatamente o/a CRI/CEI (ver secção 1.1) no caso de:
- (a) desvios ao protocolo para eliminar riscos imediatos para os participantes no ensaio (ver secções 1.4.7, 2.5.4 e 2.5.5);
 - (b) alterações que aumentem o risco para os participantes e/ou afetem significativamente a realização do ensaio (ver secção 2.4.6);
 - (c) todas as suspeitas de reações adversas graves e inesperadas (*suspected unexpected serious adverse reactions*, SUSAR) em conformidade com com os requisitos regulamentares aplicáveis;
 - (d) novas informações que possam afetar negativamente a segurança dos participantes ou a realização do ensaio.

1.4.9 Assegurar que o/a CRI/CEI (ver secção 1.1) notifica prontamente por escrito (em papel ou por via eletrónica) o/a investigador/instituição ou o promotor sobre:

- (a) os seus pareceres/decisões relacionados com o ensaio;
- (b) a fundamentação dos seus pareceres/decisões;
- (c) os procedimentos para recorrer dos seus pareceres/decisões.

1.5 Registos

1.5.1 O/a CRI/CEI deve conservar todos os registos importantes (p. ex., procedimentos documentados, listas de membros, listas de cargos/afiliações dos membros, documentos submetidos, atas de reuniões e correspondência), em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis, e disponibilizá-los a pedido da(s) autoridade(s) reguladora(s).

1.5.2 Os investigadores, promotores ou autoridades reguladoras podem solicitar ao/à CRI/CEI que apresente os seus procedimentos documentados e listas de membros.

2. INVESTIGADOR

2.1 Qualificações e formação

2.1.1 O(s) investigador(es) deve(m) possuir as habilitações académicas, a formação e a experiência necessárias para assumir a responsabilidade pela correta realização do ensaio e deve(m) apresentar provas dessas qualificações.

2.1.2 O investigador deve estar familiarizado com a utilização correta do(s) produto(s) em investigação, tal como descrito no protocolo, na brochura do investigador vigente, na informação sobre o produto e/ou noutras fontes de informação disponibilizadas pelo promotor.

2.2 Recursos

2.2.1 O investigador deve ser capaz de demonstrar (p. ex., com base em dados retrospectivos ou em dados atuais disponíveis) potencial para recrutar o número proposto de participantes elegíveis dentro do período de recrutamento acordado com o promotor.

2.2.2 O investigador deve dispor de tempo suficiente, de um número adequado de membros de equipa com disponibilidade e qualificados e de instalações adequadas para a duração prevista do ensaio, a fim de o realizar de forma correta e segura.

2.3 Responsabilidades

2.3.1 O investigador pode delegar atividades relacionadas com o ensaio a outras pessoas ou partes. O investigador pode ser auxiliado pelo promotor na identificação do(s) prestador(es) de serviços adequado(s). No entanto, cabe ao investigador a decisão final

sobre a adequação do prestador de serviços destinado a prestar-lhe apoio, com base nas informações facultadas pelo promotor (ver secção 3.6.5).

O investigador detém a responsabilidade última e deve manter uma supervisão adequada das pessoas ou partes que realizam as atividades delegadas, de forma a garantir os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes no ensaio e a fiabilidade dos dados. O nível de supervisão por parte do investigador das atividades delegadas deve depender da natureza dessas atividades e ser proporcional à importância dos dados recolhidos e aos riscos para a segurança dos participantes no ensaio e para a fiabilidade dos dados.

- 2.3.2 O investigador deve garantir que as pessoas ou partes a quem delegou atividades relacionadas com o ensaio são devidamente qualificadas e estão adequadamente informadas sobre os aspetos importantes do protocolo, do(s) produto(s) em investigação e das atividades do ensaio que lhes foram atribuídas (incluindo atividades realizadas por profissionais indicados por outros intervenientes, em conformidade com os requisitos regulamentares locais). A formação relacionada com o ensaio ministrada às pessoas que prestam apoio ao ensaio deve corresponder ao necessário para lhes permitir desempenhar as atividades do ensaio que lhes foram atribuídas e que ultrapassem a sua formação e experiência habituais.
- 2.3.3 O investigador deve garantir que é mantido um registo das pessoas e partes em que delegou atividades relacionadas com o ensaio. A documentação referente à delegação deve ser proporcional à importância das atividades relacionadas com o ensaio. Nas situações em que as atividades são realizadas como parte da prática clínica, pode não ser necessária documentação de delegação.
- 2.3.4 Os acordos celebrados pelo/a investigador/instituição com prestadores de serviços para atividades relacionadas com o ensaio devem ser documentados.
- 2.3.5 O/a investigador/instituição deve permitir a monitorização e auditoria pelo promotor, a inspeção pela(s) autoridade(s) reguladora(s) adequada(s) e, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis, a avaliação pelo/a(s) CRI/CEI.

2.4 Comunicação com o/a CRI/CEI

- 2.4.1 A submissão ao/à CRI/CEI pode ser efetuada pelo/a investigador/instituição ou pelo promotor, em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis (ver secção 1.1).
- 2.4.2 Antes de implementar um ensaio, o/a investigador/instituição deve obter aprovação/parecer favorável do/a CRI/CEI, documentado e datado, relativamente ao protocolo do ensaio, aos materiais de consentimento informado, procedimentos de recrutamento de participantes (p. ex., anúncios) e qualquer outra informação relacionada com o ensaio a ser disponibilizada aos participantes.

- 2.4.3 Na documentação submetida ao/à CRI/CEI pelo/a investigador/instituição ou pelo promotor (de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis), deve ser incluída uma cópia atualizada da brochura do investigador ou da brochura de informação básica sobre o produto (consultar Apêndice A, secção A.1.1). Se a brochura do investigador ou a brochura de informação básica sobre o produto for atualizada durante o ensaio, o/a CRI/CEI deve receber a versão atualizada, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis.
- 2.4.4 À medida que o ensaio progride, o/a investigador/instituição ou o promotor deve apresentar ao/à CRI/CEI qualquer atualização relativa às informações transmitidas aos participantes, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis.
- 2.4.5 O investigador ou o promotor deve submeter ao/à CRI/CEI resumos documentados do estado do ensaio, de acordo com os requisitos regulamentares locais ou mediante pedido.
- 2.4.6 O investigador ou o promotor deve comunicar imediatamente ao/à CRI/CEI (ver secção 1.4.8) e, quando aplicável, à instituição qualquer alteração que afete significativamente a realização do ensaio e/ou aumente o risco para os participantes.

2.5 Conformidade com o protocolo

- 2.5.1 O investigador/instituição deve assinar o protocolo ou um contrato alternativo para tornar efetivo o acordo com o promotor.
- 2.5.2 O investigador deve cumprir o protocolo, as BPC e os requisitos regulamentares aplicáveis.
- 2.5.3 O investigador deve documentar todos os desvios ao protocolo. Para além dos identificados pelo próprio investigador, o promotor pode comunicar ao investigador desvios ao protocolo que considere relevantes para os participantes no ensaio e para a realização do mesmo pelo investigador (ver secção 3.11.4.5.1[b]). Em qualquer das situações, o investigador deve analisar os desvios e, quando considerados importantes, apresentar uma explicação e aplicar medidas adequadas para evitar a sua recorrência, se aplicável (ver secção 3.9.3).
- 2.5.4 O investigador deve seguir o protocolo e realizar desvios apenas se tal for necessário para eliminar o(s) risco(s) imediato(s) para os participantes no ensaio. No caso de desvios realizados para eliminar riscos imediatos para os participantes, o investigador deve informar imediatamente o promotor.
- 2.5.5 O investigador deve comunicar as informações sobre o risco imediato, a alteração implementada e a proposta subsequente de alteração ao protocolo, se for o caso, ao/à CRI/CEI e, quando aplicável, às autoridades reguladoras (ver secção 1.1).

2.6 Cessação antecipada ou suspensão de um ensaio

- 2.6.1 Se o ensaio terminar antecipadamente ou for suspenso por qualquer razão, o/a investigador/instituição deve informar de imediato os participantes no ensaio e assegurar-lhes tratamento e seguimento adequados.
- 2.6.2 Se o investigador terminar ou suspender a sua participação num ensaio sem o acordo prévio do promotor, deve informar imediatamente a instituição, se aplicável, o promotor, o/a CRI/CEI e as autoridades reguladoras, em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis. Deve também apresentar uma explicação pormenorizada dos motivos dessa decisão.
- 2.6.3 Se o promotor terminar ou suspender um ensaio, o/a investigador/instituição ou o promotor, em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis, deve informar imediatamente o/a CRI/CEI e as autoridades reguladoras e apresentar uma explicação adequada (ver secção 3.17.1).
- 2.6.4 Se o/a CRI/CEI terminar ou suspender a/o aprovação/parecer favorável de um ensaio (ver secções 1.2.3 e 1.4.9), o investigador deve informar a instituição, se aplicável, e o/a investigador/instituição deve notificar imediatamente o promotor.

2.7 Cuidados médicos dos participantes e notificações de segurança

2.7.1 *Cuidados médicos dos participantes no ensaio*

- (a) As decisões e cuidados médicos relacionados com o ensaio devem ser da responsabilidade de um médico qualificado ou, se adequado, de um dentista qualificado (ou outros profissionais de saúde qualificados, de acordo com os requisitos regulamentares locais) que faça parte da equipa de investigação do ensaio.
- (b) Nos cuidados médicos dos participantes no ensaio, podem estar envolvidos outros profissionais de saúde devidamente qualificados, em conformidade com as suas atividades normais e de acordo com os requisitos regulamentares locais.
- (c) Durante e após a participação num ensaio, o/a investigador/instituição deve garantir que são prestados cuidados médicos adequados a qualquer participante em caso de algum acontecimento adverso associado com o ensaio, incluindo valores laboratoriais clinicamente significativos. O/a investigador/instituição deve informar o participante quando forem necessários cuidados médicos para uma doença intercorrente de que o investigador passe a ter conhecimento.
- (d) O investigador deve informar o médico assistente do participante sobre o seu envolvimento no ensaio, se o participante tiver um médico assistente e concordar que este seja informado.

2.7.2 *Notificações de segurança*

- (a) Devem ser notificados ao promotor os acontecimentos adversos e/ou os resultados anómalos dos testes necessários para as avaliações de segurança (tal como descrito no protocolo), de acordo com os requisitos de notificação e dentro dos intervalos de tempo especificados no protocolo. Devem ser tidos em consideração e notificados ao promotor os acontecimentos clínicos adversos que ocorram nos participantes antes da administração do produto em investigação (p. ex., durante a seleção), se tal for exigido pelo protocolo
- (b) Devem ser imediatamente notificados ao promotor todos os acontecimentos adversos graves (AAG) (depois de o investigador estar devidamente a par da situação). O investigador deve também incluir uma avaliação da causalidade. De acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis, o protocolo pode identificar AAG que não exijam notificação imediata, como, por exemplo, mortes ou outros acontecimentos que sejam parâmetros de avaliação. As informações subsequentes devem ser submetidas como um relatório de seguimento, se necessário.
- (c) No caso de mortes notificadas, o investigador deve fornecer ao promotor, ao/a CRI/CEI e, se aplicável, à autoridade reguladora todas as informações adicionais solicitadas (p. ex., relatórios de autópsias e relatórios médicos finais), quando estas estiverem disponíveis.
- (d) O investigador pode delegar as atividades de notificação de segurança a profissionais qualificados do centro de estudo, mas continua a ser o responsável geral pela segurança dos participantes sob a sua responsabilidade e pela conformidade com os requisitos de notificação.

2.8 **Consentimento informado dos participantes no ensaio**

2.8.1 Para obter e documentar o consentimento informado (em papel ou em formato eletrónico), o investigador deve cumprir o(s) requisito(s) regulamentar(es) aplicável(is) e deve aderir às BPC e aos princípios éticos originados pela Declaração de Helsínquia. O processo de consentimento informado deve incluir o seguinte:

- (a) antes de aprovar e incluir os participantes no ensaio, o investigador deve obter a/o aprovação/parecer favorável documentada/o do/a CRI/CEI relativamente aos materiais e ao processo de consentimento informado;
- (b) a informação deve ser tão clara e concisa quanto possível, utilizar uma linguagem simples e evitar um volume e uma complexidade desnecessários. Pretende-se garantir que os participantes no ensaio ou os representantes legalmente autorizados compreendem de forma adequada os objetivos do ensaio, dos tratamentos alternativos, dos potenciais benefícios e riscos, dos impactos, dos seus direitos e do que se espera dos participantes, de forma a poderem tomar uma decisão informada sobre a sua participação no ensaio;

- (c) podem ser utilizadas diferentes abordagens (p. ex., texto, imagens, vídeos e outros métodos interativos) no processo de consentimento informado, nomeadamente para transmitir as informações ao participante. As características da potencial população do ensaio (p. ex., os participantes podem não estar familiarizados com sistemas informatizados) e a adequação do método para obter o consentimento devem ser tidas em consideração ao desenvolver os materiais e o processo de consentimento informado. Quando são utilizados sistemas informatizados para obter o consentimento informado, pode ser dada aos participantes no ensaio a opção de utilizar o método em papel como alternativa;
- (d) a possibilidade de obter o consentimento remotamente, se necessário;
- (e) quer o processo de consentimento informado se realize pessoalmente ou remotamente, o investigador deve certificar-se da identidade do participante (ou do seu representante legalmente autorizado), de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis.

- 2.8.2 O participante ou o seu representante legalmente autorizado deve ser informado atempadamente se surgirem novas informações que possam ser relevantes para a vontade do participante de continuar a participar no ensaio. Deve documentar-se a comunicação desta informação e a confirmação da vontade de continuar a participar no ensaio.

As novas informações que possam afetar a vontade de um participante de continuar a participar devem ser avaliadas para decidir se é necessário um novo consentimento (p. ex., dependendo da fase do ensaio, deve considerar-se se as novas informações são relevantes apenas para os novos participantes ou também para os participantes já incluídos). Se for necessário um novo consentimento (p. ex., informações sobre preocupações de segurança emergentes), as novas informações devem ser claramente identificadas nos materiais de consentimento informado revistos. Os materiais de consentimento informado revistos devem receber a/o aprovação/parecer favorável do/a CRI/CEI antes de serem utilizados.

- 2.8.3 Nem o investigador nem a equipa do centro de estudo devem coagir ou influenciar indevidamente um participante a participar ou a continuar a sua participação no ensaio.
- 2.8.4 Durante o processo de consentimento informado, nenhuma das informações disponibilizadas ao participante ou ao seu representante legalmente autorizado deve conter qualquer redação que leve o participante a renunciar ou a parecer que renuncia a quaisquer direitos legais, ou que isente ou pareça isentar o investigador, a instituição, o promotor ou os seus prestadores de serviços da responsabilidade por negligência.
- 2.8.5 O processo de consentimento informado deve ser conduzido pelo investigador ou por outros membros da equipa do centro de estudo a quem o investigador delegue essa tarefa, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis. Se o participante não puder dar o seu próprio consentimento (p. ex., menores de idade, doentes com

capacidade de decisão gravemente comprometida), o representante legalmente autorizado do participante deve dar o seu consentimento em nome do participante.

- 2.8.6 Antes de se poder obter o consentimento informado, o investigador ou o membro da equipa do centro de estudo a quem essa tarefa foi delegada, em conformidade com o protocolo e as condições dos pareceres favoráveis/aprovações do/a CRI/CEI, deve dar tempo suficiente ao participante ou ao seu representante legalmente autorizado, a menos que tal se justifique (p. ex., uma situação de emergência), assim como a oportunidade de fazer perguntas sobre as particularidades do ensaio, para que possa decidir se quer ou não participar no mesmo. As perguntas sobre o ensaio devem ser respondidas de forma satisfatória para o participante ou para o seu representante legalmente autorizado.
- 2.8.7 Antes da participação no ensaio, o formulário de consentimento informado deve ser assinado e datado pelo participante ou pelo seu representante legalmente autorizado e, se necessário, por uma testemunha imparcial, bem como pelo investigador ou pelo membro delegado da equipa do centro de estudo que conduziu a conversa sobre o consentimento informado. Ao assinar o formulário de consentimento, o investigador ou o membro delegado da equipa do centro de estudo atesta que o consentimento informado foi entregue livremente pelo participante ou pelo seu representante legalmente autorizado e que a informação de consentimento foi explicada com exatidão e aparentemente compreendida pelo participante ou pelo seu representante legalmente autorizado. O processo de consentimento informado pode envolver uma assinatura física ou eletrónica e uma data (ver o termo do glossário «assinatura»).
- 2.8.8 Numa situação de emergência, em que o consentimento prévio do participante não seja possível, deve ser solicitado o consentimento do seu representante legalmente autorizado, caso esteja presente. Quando o consentimento prévio do participante não for possível e o representante legalmente autorizado do participante não estiver disponível, a inclusão do participante requer as medidas descritas no protocolo e/ou noutro documento, com aprovação/parecer favorável documentada/o do/a CRI/CEI, que protejam os direitos, a segurança e o bem-estar do participante e assegurem a conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis. O participante ou o seu representante legalmente autorizado deve ser informado da inclusão no ensaio o mais rapidamente possível e deve ser solicitado o respetivo consentimento, conforme o caso.
- 2.8.9 Se um participante ou o seu representante legalmente autorizado não souber ler, deve estar presente (remotamente ou presencialmente) uma testemunha imparcial durante toda a conversa sobre o consentimento informado. Depois de lido e explicado o formulário de consentimento informado, e quaisquer outras informações necessárias, ao participante ou ao seu representante legalmente autorizado, de ser obtido o consentimento oral para a inclusão do participante no ensaio e, se possível, de ter sido assinado e datado o formulário de consentimento informado, a testemunha deve assinar e datar esse mesmo formulário. Ao assinar o formulário de consentimento, a

testemunha atesta que a informação de consentimento foi explicada com exatidão e aparentemente compreendida pelo participante, ou pelo seu representante legalmente autorizado, e que este deu livremente o seu consentimento informado.

2.8.10 A conversa sobre o consentimento informado e os materiais de consentimento informado a fornecer aos participantes devem explicar o seguinte, conforme aplicável:

- (a) o objetivo do ensaio;
- (b) que o ensaio envolve investigação e quais são, resumidamente, os aspetos experimentais do ensaio;
- (c) o(s) produto(s) em investigação do ensaio e, se aplicável, a probabilidade de distribuição aleatória do(s) mesmo;
- (d) os procedimentos a seguir no ensaio, incluindo todos os procedimentos invasivos;
- (e) o que é esperado dos participantes;
- (f) os riscos ou inconvenientes previsíveis para o participante e, se aplicável, para o/a parceiro/a do participante, para um embrião, um feto ou um lactente;
- (g) os benefícios esperados. Quando não se prevê qualquer benefício clínico para o participante, este deve ser informado desse facto;
- (h) o(s) procedimento(s) ou tratamento(s) alternativo(s) que poderão estar disponíveis para o participante, bem como os respetivos potenciais benefícios e riscos considerados importantes;
- (i) a indemnização e/ou o tratamento de que o participante dispõe em caso de danos relacionados com o ensaio;
- (j) qualquer compensação proporcional prevista para o participante pela sua participação no ensaio;
- (k) quaisquer despesas previstas para o participante devido à participação no ensaio;
- (l) que a participação no ensaio é voluntária e que o participante pode decidir parar de tomar o produto em investigação ou retirar-se do ensaio em qualquer altura, sem penalização ou perda de benefícios a que tenha direito;
- (m) o procedimento de seguimento dos participantes que deixem de tomar o produto em investigação, decidam retirar-se do ensaio ou sejam excluídos do ensaio;

- (n) o processo pelo qual os dados do participante serão tratados, incluindo em caso de desistência ou interrupção da participação, em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis;
- (o) que, ao concordar em participar no ensaio, o participante ou o seu representante legalmente autorizado permite o acesso direto aos registos de origem, com base no entendimento de que a confidencialidade dos registos clínicos do participante será salvaguardada. Este acesso destina-se apenas à análise das atividades do ensaio e/ou à análise ou verificação dos dados e registos pela(s) autoridade(s) reguladora(s) e pelos representantes do promotor, como monitor(es) ou auditor(es), e, em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis, pelo/a(s) CRI/CEI;
- (p) os registos que identificam o participante serão mantidos confidenciais e, na medida do permitido pelos requisitos regulamentares aplicáveis, não serão tornados públicos. Se os resultados do ensaio forem publicados, a identidade do participante permanecerá confidencial. O ensaio poderá ser registado em bases de dados reconhecidas e acessíveis ao público, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis;
- (q) que o participante ou o seu representante legalmente autorizado será atempadamente informado caso seja disponibilizada informação que possa ser relevante para a vontade do participante de continuar a participar no ensaio;
- (r) a(s) pessoa(s) a contactar para obter mais informações sobre o ensaio e os direitos do participante no ensaio, bem como em caso de suspeita de danos relacionados com o ensaio;
- (s) as circunstâncias e/ou os motivos previsíveis devido aos quais poderá ser terminada a participação do participante no ensaio;
- (t) a duração prevista da participação do participante no ensaio;
- (u) o número aproximado de participantes envolvidos no ensaio;
- (v) que, se aplicável, os resultados do ensaio e a informação sobre o tratamento atual do participante lhe serão disponibilizados, se assim o desejar, quando essa informação for disponibilizada pelo promotor.

2.8.11 Antes de iniciar a participação, o participante ou o seu representante legalmente autorizado deve receber uma cópia (em papel ou em formato eletrónico) do formulário de consentimento informado assinado e datado, e de quaisquer outros materiais de consentimento informado disponibilizados, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis. Durante a participação no ensaio, o participante ou o seu representante legalmente autorizado deve receber uma cópia das atualizações do formulário de consentimento informado e de quaisquer outros materiais de consentimento informado fornecidos que sejam atualizados.

- 2.8.12 Se um menor de idade for incluído como participante, o processo de assentimento deve incluir a disponibilização e a análise com o menor da informação de consentimento adequada à sua idade, bem como a obtenção do assentimento do menor para ser incluído no ensaio, se adequado. Se, no decurso do ensaio, o menor atingir a idade de consentimento legal, deve ser realizado o processo de consentimento de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis.
- 2.8.13 Quando um ensaio clínico inclui participantes que só podem ser incluídos no ensaio com o consentimento dos seus representantes legalmente autorizados, os participantes devem ser informados sobre o ensaio de uma forma que facilite a sua compreensão e, se tiver capacidade para tal, o participante deve assinar e datar o formulário de consentimento informado ou o formulário de assentimento, conforme adequado.

2.9 Fim da participação num ensaio clínico

- 2.9.1 Quando um participante decide interromper o tratamento com o produto em investigação ou retirar-se de um ensaio, é excluído do ensaio, ou é atingido o fim previsto para a sua participação no ensaio, o investigador deve seguir o protocolo e/ou os outros documentos relacionados com o protocolo. No caso de participantes que não permaneçam no ensaio até ao fim previsto, tal pode incluir instruções para evitar a perda de dados já recolhidos, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis, de modo a garantir que os resultados do ensaio são fiáveis. Em geral, a perda de dados já recolhidos pode influenciar os resultados e levar, por exemplo, a conclusões incorretas relativamente ao perfil de segurança do produto em investigação.
- 2.9.2 Embora um participante não seja obrigado a apresentar um motivo ou motivos para se retirar prematuramente de um ensaio, o investigador deve empenhar-se em identificar o(s) motivo(s), sem deixar de respeitar plenamente os direitos do participante. O investigador deve ponderar se é apropriada uma conversa com o participante ou o seu representante legalmente autorizado. Esta conversa deve centrar-se nos motivos da desistência para averiguar se há formas de resolver as preocupações existentes e o participante possa reconsiderar a sua desistência, mas sem influenciar indevidamente a sua decisão. O investigador ou a equipa delegada do centro de estudo deve considerar a possibilidade de explicar ao participante o valor de manter a sua participação, de modo a minimizar a desistência de participantes no ensaio. Neste processo, o investigador deve garantir que não interfere com a decisão do participante de recusar ou retirar a sua participação em qualquer altura.
- 2.9.3 Se adequado, o investigador deve informar o participante sobre os resultados do ensaio e o tratamento que recebeu, quando essa informação for disponibilizada pelo promotor aquando da desocultação, respeitando devidamente a preferência do participante em ser informado.

2.10 Gestão de produtos em investigação

- 2.10.1 A responsabilidade pela gestão do(s) produto(s) em investigação, incluindo o controlo e rastreabilidade, o manuseamento, a dispensa, a administração e a devolução, cabe

ao/a investigador/instituição. O promotor pode facilitar partes da gestão do produto em investigação (p. ex., ao fornecer formulários e soluções técnicas, como sistemas informatizados, e organizar a distribuição do produto em investigação aos participantes no ensaio).

- 2.10.2 Quando o/a investigador/instituição delega algumas ou todas as suas atividades de gestão do(s) produto(s) em investigação a um farmacêutico ou a outra pessoa, de acordo com os requisitos regulamentares locais, essa pessoa deve ser supervisionada pelo/a investigador/instituição.
- 2.10.3 Se o investigador delegar atividades relacionadas com a gestão do produto em investigação ou se partes dessas atividades forem agilizadas pelo promotor, o nível de supervisão do investigador dependerá de vários fatores. Estes incluem, entre outros, as características do produto em investigação, a via e a complexidade da administração, o nível de conhecimento existente sobre a segurança do produto em investigação e o estado de introdução no mercado.
- 2.10.4 O/a investigador/instituição e/ou um farmacêutico ou outra pessoa adequada deve manter registos da entrega do produto, do inventário, da utilização por cada participante (incluindo a documentação de que os participantes receberam as doses especificadas no protocolo), da devolução ao promotor e da destruição ou outro destino do(s) produto(s) não utilizado(s). Estes registos devem incluir datas, quantidades, números de lote/série, prazos de validade (se aplicável) e os códigos únicos atribuídos ao(s) produto(s) em investigação e aos participantes no ensaio. No caso de medicamentos autorizados, podem ser consideradas abordagens alternativas às acima referidas, em conformidade com os requisitos regulamentares locais.
- 2.10.5 O(s) produto(s) em investigação deve(m) ser armazenado(s) conforme especificado pelo promotor e de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis.
- 2.10.6 O investigador deve garantir que o(s) produto(s) em investigação é(são) utilizado(s) apenas de acordo com o protocolo aprovado.
- 2.10.7 Quando aplicável, o investigador ou uma pessoa designada pelo/a investigador/instituição deve explicar a cada participante a utilização correta do(s) produto(s) em investigação e verificar, a intervalos adequados ao ensaio, se cada participante está a seguir corretamente as instruções.
- 2.10.8 O produto em investigação pode ser enviado para o local onde o participante se encontra ou fornecido/distribuído num local próximo daquele (p. ex., numa farmácia ou centro de saúde locais). O produto em investigação pode ser administrado no local onde o participante se encontra pela equipa do centro de estudo, pelo próprio participante, por um cuidador ou por um profissional de saúde.

- 2.10.9 A gestão de produtos em investigação deve ser organizada e realizada de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis e devem existir salvaguardas para garantir a integridade do produto, a sua utilização de acordo com o protocolo e a segurança dos participantes.

2.11 Procedimentos de aleatorização e desocultação

Caso existam, o investigador deve seguir os procedimentos de aleatorização do ensaio. Nos ensaios de iniciativa do investigador com ocultação, deve também garantir que o código de aleatorização do tratamento só é quebrado de acordo com o protocolo. Em caso de emergência, o investigador deve estar preparado e ser capaz, desde o início do ensaio, de efetuar a desocultação sem atrasos e obstáculos injustificados para proteger a segurança dos participantes. O investigador deve documentar e explicar imediatamente ao promotor qualquer desocultação prematura (p. ex., desocultação acidental, desocultação de emergência para proteger o participante no ensaio, desocultação devido a um AAG) do(s) produto(s) em investigação.

2.12 Registos

- 2.12.1 O investigador deve garantir a integridade dos dados sob a sua responsabilidade, ao produzir, registar e comunicar dados de ensaios, independentemente do meio utilizado.
- 2.12.2 O/a investigador/instituição deve manter registos originais adequados, que incluam observações pertinentes sobre cada um dos participantes no ensaio sob a sua responsabilidade. Os registos originais devem ser identificáveis, legíveis, atuais, autênticos, exatos e completos. As alterações aos registos originais devem ser rastreáveis, não devem ocultar o registo original e, se necessário, devem ser explicadas (através de um registo de auditoria). O investigador deve definir o que é considerado como registo(s) original(is), os métodos de recolha de dados e a localização dos registos antes de iniciar o ensaio. Deve também atualizar estas definições quando necessário. Devem ser evitados passos de transcrição desnecessários entre o registo original e a ferramenta usada para recolher os dados.
- 2.12.3 O investigador deve ter acesso atempado aos dados por parte do promotor (ver secção 3.16.1[k]) e é responsável pela análise atempada dos mesmos, incluindo dados relevantes de fontes externas que possam ter impacto, por exemplo, na elegibilidade, no tratamento ou na segurança dos participantes (tais como dados de laboratórios centrais, dados de imagiologia analisados centralmente, registos de outras instituições e, se aplicável, dados de resultados comunicados pelos doentes por via eletrónica [*electronic patient-reported outcomes*, ePRO]). O protocolo pode prever exceções ao acesso aos dados para, por exemplo, proteger a ocultação.
- 2.12.4 O investigador deve garantir que as ferramentas usadas para recolher os dados e outros sistemas implementados pelo promotor são utilizados conforme especificado no protocolo ou nas instruções relacionadas com o ensaio.

- 2.12.5 O investigador deve garantir a exatidão, o carácter exaustivo, a legibilidade e a atualidade dos dados comunicados ao promotor através das ferramentas usadas para recolher os dados preenchidas pelo centro de estudo (p. ex., caderno de registo de dados [*case report form*, CRF]) e em quaisquer outros relatórios exigidos (p. ex., relatórios de AAG). O investigador deve rever e aprovar os dados comunicados nas metas importantes acordadas com o promotor (p. ex., análises intercalares) (ver secção 3.16.1[o]).
- 2.12.6 Os dados comunicados ao promotor devem ser coerentes com os registos de origem ou, existindo discrepâncias, estas devem ser explicadas. As alterações ou correções nos dados comunicados devem ser rastreáveis, devem ser explicadas (se necessário) e não devem ocultar o registo original.
- 2.12.7 O/a investigador/instituição deve implementar as medidas adequadas para proteger a privacidade e confidencialidade da informação pessoal dos participantes no ensaio, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis em matéria de proteção de dados pessoais.
- 2.12.8 Os dados comunicados ao promotor devem ser identificados por um código de participante inequívoco que possa ser rastreado pelo/a investigador/instituição para identificar o participante.
- 2.12.9 No que se refere aos sistemas utilizados pelo/a investigador/instituição para manter e conservar os dados/informações do ensaio, o/a investigador/instituição deve garantir que esses dados estão protegidos contra o acesso não autorizado, a divulgação, a disseminação ou a alteração, bem como a destruição inadequada ou a perda accidental.
- 2.12.10 Ao utilizar sistemas informatizados num ensaio clínico, o/a investigador/instituição deve fazer o seguinte:
- (a) relativamente aos sistemas utilizados pelo/a investigador/instituição, assegurar que as devidas pessoas tenham acesso seguro e atribuível;
 - (b) quanto aos sistemas implementados pelo promotor, notificá-lo quando for necessário alterar ou revogar as permissões de acesso de uma pessoa;
 - (c) no que respeita aos sistemas implementados pelo/a investigador/instituição especificamente para efeitos do ensaio clínico, assegurar que os requisitos relativos aos sistemas informatizados constantes da secção 4 são tratados de forma proporcional aos riscos para os participantes e à importância dos dados;
 - (d) caso o investigador forneça aos participantes no ensaio equipamento para a aquisição de dados, deve garantir que a rastreabilidade é mantida e que os participantes recebem formação adequada;

- (e) garantir que os incidentes na utilização e funcionamento dos sistemas informatizados, que, na opinião do/a investigador/instituição, possam ter um impacto significativo e/ou persistente nos dados do ensaio ou na segurança do sistema, são comunicados ao promotor e, se aplicável, ao/à CRI/CEI.
- 2.12.11 O/a investigador/instituição deve manter os registos do ensaio conforme especificado no Apêndice C e exigido pelos requisitos regulamentares aplicáveis. O/a investigador/instituição deve ter o controlo de todos os registos essenciais produzidos pelo/a investigador/instituição antes e durante a realização do ensaio.
- 2.12.12 O/a investigador/instituição deve conservar os registos essenciais durante o período de conservação exigido, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis, ou até que o promotor informe o/a investigador/instituição de que esses registos já não são necessários, consoante o que for mais longo. O/a investigador/instituição deve implementar medidas para garantir a disponibilidade, acessibilidade e legibilidade e impedir o acesso não autorizado e a destruição acidental ou prematura destes registos (ver Apêndice C).
- 2.12.13 O/a investigador/instituição deve manter o promotor informado sobre o nome da pessoa responsável pela manutenção dos registos essenciais durante o período de conservação, caso, por exemplo, o centro de estudo encerre ou o investigador saia do centro.
- 2.12.14 A pedido do monitor, do auditor, do/a CRI/CEI ou da autoridade reguladora, o/a investigador/instituição deve disponibilizar para acesso direto todos os registos relacionados com o ensaio que lhe forem solicitados.

2.13 Relatórios

Após a conclusão do ensaio, sempre que adequado, o investigador deve notificar a instituição. O/a investigador/instituição deve também apresentar ao/à CRI/CEI um resumo dos resultados do ensaio e, se aplicável, enviar à(s) autoridade(s) reguladora(s) todos os relatórios necessários.

3. PROMOTOR

A responsabilidade do promotor implica a implementação de abordagens proporcionais ao risco para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes no ensaio e a fiabilidade dos resultados do ensaio, ao longo do ciclo de vida do ensaio clínico.

3.1 Desenho do ensaio

- 3.1.1 Ao planear um ensaio, o promotor deve garantir que estão disponíveis dados de segurança e eficácia suficientes (p. ex., de estudos não clínicos e/ou ensaios clínicos e/ou fontes do mundo real) para justificar a exposição humana pela via de administração, nas dosagens, durante o período previsto e na população do ensaio a estudar.

- 3.1.2 A qualidade deve ser incorporada no desenho do ensaio clínico pelos promotores, que devem identificar os fatores críticos para a qualidade do ensaio e gerir os riscos associados a esses fatores.
- 3.1.3 Os promotores devem ter em consideração os contributos de um conjunto alargado de partes interessadas, como, por exemplo, profissionais de saúde e doentes, que possam servir de base ao plano de desenvolvimento e aos protocolos dos ensaios clínicos, tal como descrito nas diretrizes «ICH E8(R1)», bem como à elaboração dos materiais de consentimento informado e quaisquer outras informações destinadas aos participantes.
- 3.1.4 O promotor deve garantir que todos as partes do ensaio são viáveis do ponto de vista operacional e evitar uma complexidade, procedimentos e recolha de dados desnecessários. Os protocolos, as ferramentas usadas para recolher os dados e outros documentos operacionais devem ser adequados ao objetivo, claros, concisos e coerentes. O promotor não deve impor encargos desnecessários aos participantes e investigadores.

3.2 Recursos

O promotor deve assegurar que estão disponíveis recursos suficientes para a realização adequada do ensaio.

3.3 Atribuição de atividades

Antes de dar início às atividades do ensaio clínico, o promotor deve definir as várias funções e atribuir as respetivas atividades relacionadas com o ensaio.

3.4 Qualificações e formação

Durante todo o processo do ensaio, o promotor deve recorrer a pessoas devidamente qualificadas para as atividades que lhes são atribuídas (p. ex., bioestatísticos, farmacologistas clínicos, médicos, cientistas de dados/gestores de dados, auditores e monitores).

3.4.1 *Competências clínicas*

O promotor deve ter uma equipa médica disponível para prestar consultoria sobre questões ou problemas clínicos específicos relacionados com o ensaio.

3.5 Financiamento

Os aspetos financeiros do ensaio devem ser documentados num acordo entre o promotor e o/a investigador/instituição.

3.6 Acordos

- 3.6.1 Antes do início das atividades, devem ser documentados os acordos celebrados pelo promotor com o/a investigador/instituição, os prestadores de serviços e quaisquer outras partes (p. ex., comissão independente de monitorização dos dados [CIMD], comissão de adjudicação) envolvidas no ensaio clínico.
- 3.6.2 Os acordos devem ser atualizados sempre que necessário, de modo a refletir alterações significativas nas atividades atribuídas.
- 3.6.3 O promotor deve obter o acordo do/a investigador/instituição e, se aplicável, do prestador de serviços quanto a:
- (a) realizar o ensaio de acordo com o protocolo aprovado e em conformidade com as BPC e os requisitos regulamentares aplicáveis;
 - (b) cumprir os procedimentos de registo/comunicação de dados;
 - (c) conservar os registos essenciais durante o período de conservação exigido, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis, ou até que o promotor informe o/a investigador/instituição ou, se aplicável, o prestador de serviços de que esses registos já não são necessários, consoante o que for mais longo;
 - (d) permitir a monitorização e a auditoria pelos promotores, as inspeções pelas autoridades reguladoras (nacionais e estrangeiras) e, em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis, a análise pelos/as CRI/CEI, incluindo o acesso direto aos registos de origem e instalações, inclusivamente os que sejam de prestadores de serviços.
- 3.6.4 Todas as atividades do promotor relacionadas com o ensaio que sejam transferidas para um prestador de serviços e por este assumidas devem ser documentadas num acordo. As atividades do promotor relacionadas com o ensaio que não sejam especificamente transferidas para um prestador de serviços e por este assumidas são retidas pelo promotor.
- 3.6.5 O promotor deve informar o investigador sobre qualquer prestador de serviços por si designado para realizar quaisquer atividades sob a responsabilidade do investigador. A responsabilidade por essas atividades continua a ser do investigador (ver secção 2.3.1).
- 3.6.6 Um promotor pode transferir qualquer uma ou todas as suas atividades relacionadas com o ensaio para um ou mais prestadores de serviços, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis. No entanto, cabe ao promotor a responsabilidade final pelas atividades relacionadas com o ensaio a cargo do promotor, incluindo a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes e a fiabilidade dos dados do ensaio. Qualquer prestador de serviços utilizado para realizar atividades de ensaios clínicos deve implementar uma gestão de qualidade adequada e comunicar ao promotor os

incidentes que possam ter impacto na segurança dos participantes no ensaio e/ou nos respectivos resultados.

- 3.6.7 O promotor é responsável por avaliar a adequação e selecionar o(s) prestador(es) de serviços, de modo a garantir que este(s) realizará(ão) adequadamente as atividades que lhe forem transferidas. O promotor deve disponibilizar aos prestadores de serviços o protocolo, se necessário, bem como quaisquer outros documentos indispensáveis para o desempenho das suas atividades.
- 3.6.8 O promotor deve ter acesso a informações relevantes (p. ex., SOP e métricas de desempenho) para a seleção e supervisão dos prestadores de serviços.
- 3.6.9 O promotor deve assegurar a adequada supervisão de atividades importantes relacionadas com o ensaio que sejam transferidas para prestadores de serviços, incluindo atividades por estes subcontratadas.
- 3.6.10 As atividades relacionadas com o ensaio realizadas por prestadores de serviços devem ser conduzidas em conformidade com os respectivos requisitos das BPC. Estes podem ser cumpridos por processos de gestão de qualidade do prestador de serviços vigentes, embora não concebidos especificamente para cumprir as BPC, desde que adequados ao objetivo no contexto do ensaio.
- 3.6.11 Se permitido pelos requisitos regulamentares aplicáveis, um ensaio clínico pode ter um ou vários promotores. Em ensaios com mais que um promotor, os promotores devem ter um acordo documentado que estabeleça as respectivas responsabilidades, de acordo com os requisitos regulamentares e/ou práticas locais. Quando o acordo documentado não especifica a que promotor é atribuída uma determinada responsabilidade, essa responsabilidade cabe a todos os promotores.

3.7 Seleção do investigador

- 3.7.1 O promotor é responsável pela seleção do/a investigador/instituição ou investigadores/instituições. Cada investigador deve ter as qualificações necessárias, em termos de educação, formação e experiência, e demonstrar que dispõe dos recursos e instalações adequados para realizar devidamente o ensaio. No caso de ensaios multicêntricos, a organização e/ou seleção da comissão coordenadora e/ou do(s) investigador(es) coordenador(es) é da responsabilidade do promotor e as respectivas funções e responsabilidades devem ser documentadas antes do seu envolvimento no ensaio.
- 3.7.2 O promotor deve disponibilizar ao/à possível investigador/instituição ou possíveis investigadores/instituições o protocolo e a brochura do investigador atualizada, bem como conceder tempo suficiente para a análise dos documentos e informações disponibilizados.

3.8 Comunicação com o/a CRI/CEI e a(s) autoridade(s) reguladora(s)

3.8.1 Notificação/submissão à(s) autoridade(s) reguladora(s)

De acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis, antes de implementar o(s) ensaio(s) clínico(s), o promotor (ou o promotor e o investigador) deve submeter qualquer pedido necessário à(s) autoridade(s) reguladora(s) adequada(s), para análise, aceitação e/ou autorização para iniciar o(s) ensaio(s). Qualquer notificação/submissão deve ser datada e conter informações suficientes para identificar o protocolo.

3.8.2 Confirmação de revisão pelo/a CRI/CEI

- (a) Quando necessária a submissão ao/à CRI/CEI, esta pode ser efetuada pelo/a investigador/instituição ou pelo promotor, em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis (ver secção 1.1).
- (b) O promotor deve certificar-se de que são obtidos os seguintes elementos:
 - (i) nome e endereço do/a respetivo/a CRI/CEI, juntamente com:
 - (aa) declaração de que o ensaio está estruturado e será realizado de acordo com as BPC e os requisitos regulamentares aplicáveis;
 - (bb) documentação da aprovação inicial e subsequente por parte do/a CRI/CEI, bem como de qualquer encerramento do ensaio ou suspensão da/o aprovação/parecer favorável.

3.9 Supervisão pelo promotor

- 3.9.1 O promotor deve garantir que o desenho e a realização do ensaio, os processos implementados e a informação e os dados produzidos têm qualidade suficiente para assegurar resultados de ensaio fiáveis, a segurança dos participantes no ensaio e tomadas de decisão adequadas.
- 3.9.2 O promotor deve garantir que os processos do ensaio são conduzidos em conformidade com o protocolo do ensaio e os documentos a este associados, bem como com os requisitos regulamentares e as normas éticas aplicáveis.
- 3.9.3 O promotor deve definir os critérios específicos do ensaio necessários para classificar desvios ao protocolo como importantes. Desvios ao protocolo importantes são um subconjunto de desvios ao protocolo que podem ter um impacto significativo no caráter exaustivo, na exatidão e/ou na fiabilidade dos dados do ensaio, ou que podem afetar significativamente os direitos, a segurança ou o bem-estar de um participante.

- 3.9.4 As decisões relacionadas com o ensaio devem ser devidamente avaliadas quanto ao seu impacto nos direitos, segurança e bem-estar dos participantes e na fiabilidade dos resultados do ensaio. Os riscos relacionados com essas decisões devem ser geridos de forma adequada ao longo do planeamento, da realização e da comunicação de resultados do ensaio.
- 3.9.5 A diversidade e extensão das medidas de supervisão devem ser adequadas ao objetivo e adaptadas à complexidade e aos riscos associados ao ensaio. A seleção e a supervisão dos investigadores e dos prestadores de serviços são aspetos fundamentais do processo de supervisão. A supervisão pelo promotor inclui processos de garantia de qualidade e de controlo de qualidade respeitantes às atividades relacionadas com o ensaio a cargo dos investigadores e dos prestadores de serviços.
- 3.9.6 O promotor deve assegurar o encaminhamento e o seguimento adequados e atempados dos problemas, de modo a permitir a implementação atempada das medidas necessárias.
- 3.9.7 O promotor pode considerar a criação de uma comissão independente de monitorização dos dados para avaliar, a determinados intervalos, o progresso de um ensaio clínico, incluindo os dados de segurança e os parâmetros de avaliação de eficácia, e recomendar ao promotor se deve continuar, modificar ou interromper um ensaio.
- 3.9.8 Se necessário, em determinados ensaios, os promotores podem ainda criar uma comissão de avaliação/aprovação dos parâmetros de avaliação, para analisar os parâmetros de avaliação apresentados pelos investigadores e averiguar se esses parâmetros cumprem os critérios especificados no protocolo. Em geral, para minimizar enviesamento, estas comissões não devem ter conhecimento dos tratamentos atribuídos ao realizarem as suas avaliações, independentemente de o próprio ensaio ser ou não realizado em ocultação.
- 3.9.9 As comissões criadas para fins que possam ter impacto na segurança dos participantes ou na fiabilidade dos resultados do ensaio devem incluir membros com conhecimentos especializados adequados e conflitos de interesses devidamente controlados, ter procedimentos operacionais descritos (p. ex., em estatutos) e documentar as suas decisões.

3.10 Gestão da qualidade

O promotor deve implementar um sistema adequado para gerir a qualidade em todas as fases do processo do ensaio. A gestão de qualidade inclui o desenho e a implementação de protocolos de ensaios clínicos eficientes, que englobem ferramentas e procedimentos para a realização dos ensaios (incluindo para a recolha e gestão de dados), a fim de garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes e a fiabilidade dos resultados dos ensaios. No que se refere à gestão de qualidade, o promotor deve adotar uma abordagem proporcional e baseada no risco, que envolva a integração da qualidade no desenho do ensaio clínico (ou seja, a «qualidade desde a conceção») e a identificação dos fatores suscetíveis de ter um impacto

significativo nos direitos, segurança e bem-estar dos participantes e na fiabilidade dos resultados (ou seja, os fatores críticos para a qualidade, tal como descritos nas diretrizes «ICH E8(R1)»). O promotor deve descrever no relatório do ensaio clínico a abordagem à gestão de qualidade implementada no ensaio (consultar «ICH E3 Structure and Content of Clinical Study Reports» [Estrutura e conteúdo dos relatórios de estudos clínicos]).

3.10.1 *Gestão dos riscos*

Em seguida, é descrita uma abordagem equilibrada para a identificação e gestão dos riscos:

3.10.1.1 *Identificação dos riscos*

O promotor deve identificar os riscos que podem ter um impacto significativo nos fatores críticos para a qualidade, antes do início do ensaio e durante a sua realização. Devem ser considerados os riscos associados a todos os processos e sistemas, incluindo os sistemas informatizados, utilizados no ensaio clínico (p. ex., durante as fases de desenho do ensaio, seleção dos participantes, processo de consentimento informado, aleatorização, ocultação, administração do produto em investigação, tratamento de dados e atividades de prestadores de serviços).

3.10.1.2 *Avaliação dos riscos*

O promotor deve avaliar os riscos identificados e os controlos existentes para mitigar esses riscos, tendo em consideração o seguinte:

- (a) a probabilidade de ocorrência de danos/perigos;
- (b) em que medida esses danos/perigos são detetáveis;
- (c) o impacto desses danos/perigos na proteção dos participantes no ensaio e na fiabilidade dos resultados do ensaio.

3.10.1.3 *Controlo dos riscos*

O controlo dos riscos deve ser proporcional à importância do risco para os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes e para a fiabilidade dos resultados do ensaio. As atividades de mitigação dos riscos podem ser incorporadas, por exemplo, no desenho e implementação dos protocolos, nos planos de monitorização, nos acordos entre as partes que definem as funções e as responsabilidades e na formação.

Se aplicável, o promotor deve estabelecer valores aceitáveis pré-especificados (p. ex., limites de tolerância de qualidade a nível do ensaio) para reforçar o controlo dos riscos associados aos fatores críticos para a qualidade. Estes valores pré-especificados refletem limites que, quando excedidos, têm o potencial de afetar a segurança dos participantes ou a fiabilidade dos resultados do ensaio. Se for detetado um desvio para além destes valores, deve ser efetuada uma avaliação para determinar se existe um possível problema sistémico e se é necessário tomar medidas.

3.10.1.4 Comunicação dos riscos

Se aplicável, o promotor deve documentar e comunicar os riscos identificados e as atividades de mitigação a quem estiver envolvido na tomada de medidas ou for afetado por essas atividades. A comunicação também facilita a análise dos riscos e a melhoria contínua durante a realização do ensaio clínico.

3.10.1.5 Análise dos riscos

O promotor deve rever periodicamente as medidas de controlo dos riscos para verificar se as atividades de gestão de qualidade implementadas continuam a ser eficazes e adequadas, tendo em consideração os novos conhecimentos e a experiência adquirida. Se necessário, podem ser aplicadas medidas adicionais de controlo dos riscos.

3.10.1.6 Notificação dos riscos

O promotor deve resumir e comunicar os problemas de qualidade importantes (incluindo os casos em que os valores aceitáveis são excedidos, conforme descrito na secção 3.10.1.3) e as medidas corretivas tomadas, bem como documentar essa informação no relatório do ensaio clínico (consultar «ICH E3»).

3.11 Garantia de qualidade e controlo de qualidade

O promotor é responsável por estabelecer, implementar e manter processos adequados de garantia de qualidade e de controlo de qualidade e procedimentos documentados, por forma a garantir que os ensaios são realizados e que os dados são produzidos, registados e comunicados em conformidade com o protocolo, as BPC e os requisitos regulamentares aplicáveis.

3.11.1 Garantia de qualidade

A garantia de qualidade deve ser aplicada ao longo de todo o ensaio clínico e inclui a implementação de estratégias baseadas no risco para identificar as causas potenciais ou reais de inconformidades graves com o protocolo, as BPC e/ou os requisitos regulamentares aplicáveis, a fim de permitir a adoção de medidas corretivas e preventivas.

3.11.2 Auditoria

Quando realizadas, as auditorias devem ser conduzidas de forma proporcional aos riscos associados à realização do ensaio (ver secção 3.10.1.1).

O objetivo de uma auditoria promovida pelo promotor, a qual é independente e distinta das atividades de monitorização de rotina ou de controlo de qualidade, é avaliar se os processos implementados para gerir e realizar o ensaio são adequados para garantir a conformidade com o protocolo, as BPC e os requisitos regulamentares aplicáveis.

3.11.2.1 Seleção e qualificação dos auditores

- (a) O promotor deve nomear pessoas que sejam independentes do ensaio clínico/dos processos que estão a ser auditados.
- (b) O promotor deve certificar-se de que os auditores possuem as qualificações necessárias, em termos de formação e experiência, para realizar auditorias de forma adequada.

3.11.2.2 Procedimentos de auditoria

- (a) O promotor deve garantir que a auditoria dos ensaios clínicos/processos é efetuada de acordo com os procedimentos do promotor documentados sobre o que auditar, como auditar (ou seja, no local e/ou remotamente), a frequência das auditorias e a forma e conteúdo dos relatórios de auditoria.
- (b) O plano, o programa e os procedimentos de auditoria do promotor para a auditoria de um ensaio devem guiar-se, por exemplo, pela importância do ensaio para a submissão de pedidos às autoridades reguladoras, pelo número de participantes no ensaio, pelo tipo e complexidade do ensaio, pelo nível de riscos para os participantes no ensaio e por qualquer problema identificado.
- (c) As observações e conclusões do(s) auditor(es) devem ser documentadas.
- (d) Para preservar a independência e o valor do papel de uma auditoria, a(s) entidade(s) reguladora(s) não deve(m) solicitar os relatórios de auditoria de forma rotineira. A(s) autoridade(s) reguladora(s) pode(m) solicitar o acesso a um relatório de auditoria numa base casuística (ou seja, quando existem provas ou suspeitas de inconformidade grave com as BPC ou no decurso de um processo judicial).
- (e) Quando exigido pelos requisitos regulamentares aplicáveis, o promotor deve apresentar um certificado de auditoria.

3.11.3 Controlo de qualidade

O controlo de qualidade deve ser implementado através de uma abordagem baseada no risco em cada fase do tratamento de dados, a fim de garantir que estes são fiáveis e foram tratados corretamente. Nos ensaios clínicos, os processos de monitorização e de gestão de dados são as principais atividades do controlo de qualidade. Se necessário, as atividades de controlo de qualidade podem também ser implementadas em instalações fora dos centros de estudo (p. ex., instalações centrais de análise de imagens).

3.11.4 Monitorização

O objetivo da monitorização é garantir os direitos, a segurança e o bem-estar dos

participantes e a fiabilidade dos resultados do ensaio à medida que este decorre. A monitorização é uma das principais atividades do controlo de qualidade.

A monitorização envolve uma vasta gama de atividades, incluindo, entre outras, a comunicação com os centros de estudo, a verificação das qualificações do investigador e dos membros da equipa do centro de estudo e dos recursos do centro, o estudo e a análise dos documentos e informações do ensaio, recorrendo a uma série de abordagens incluindo a análise dos dados de origem, a verificação dos dados de origem, a análise dos dados e visitas a instalações institucionais que realizem atividades relacionadas com o ensaio. Algumas destas atividades de monitorização (p. ex., monitorização centralizada) podem ser realizadas por diferentes métodos e pessoas com diferentes funções (p. ex., um cientista de dados). No entanto, a monitorização deve ser efetuada por pessoas não envolvidas na realização clínica do ensaio no centro que está a ser monitorizado. A abordagem de monitorização deve ter em consideração as atividades e os serviços envolvidos, incluindo os locais descentralizados, e ser incluída no plano de seguimento. Os monitores e restantes membros da equipa do ensaio devem cumprir os requisitos de proteção e confidencialidade dos dados, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis, a política da instituição e as normas de segurança de dados estabelecidas.

A monitorização pode incluir monitorização do centro de estudo (realizada no local e/ou remotamente) e monitorização centralizada, dependendo da estratégia de monitorização e do desenho do ensaio clínico.

O promotor deve definir a extensão e a natureza da monitorização adequadas com base nos riscos identificados. Devem ser considerados fatores como o objetivo, a finalidade, o desenho, a complexidade, a ocultação, o número de participantes no ensaio, o produto em investigação, o conhecimento atual do perfil de segurança e os parâmetros de avaliação do ensaio.

3.11.4.1 Monitorização do centro de estudo

- (a) Podem monitorizar-se as atividades do ensaio clínico a decorrer nos centros de estudo (incluindo as respetivas farmácias e laboratórios locais, se adequado). A frequência das atividades de monitorização deve também ser estabelecida com base nos riscos identificados. As atividades de monitorização e a respetiva frequência devem ser alteradas conforme adequado, com base nos conhecimentos adquiridos.
- (b) Esta atividade de monitorização pode ser realizada no local e/ou remotamente, consoante a natureza da atividade e os seus objetivos.
- (c) A monitorização pode incluir o acesso remoto, seguro, direto e apenas de leitura, aos registos de origem, a outras ferramentas usadas para recolher os dados e a sistemas essenciais de conservação de registos.

3.11.4.2 Monitorização centralizada

- (a) A monitorização centralizada é uma avaliação de dados acumulados, efetuada atempadamente por pessoas qualificadas e formadas pelo promotor (p. ex., monitor médico, cientista de dados/gestor de dados, bioestatístico).
- (b) Os processos de monitorização centralizados constituem recursos de monitorização adicionais que podem complementar e reduzir a extensão e/ou frequência da monitorização no centro de estudo ou ser utilizados isoladamente. A utilização de análises de dados centralizadas pode ajudar a identificar problemas sistémicos ou específicos do centro de estudo, incluindo inconformidade com o protocolo e dados potencialmente não fiáveis.
- (c) A monitorização centralizada pode auxiliar a seleção de centros de estudo e/ou processos para monitorização de centros específicos.

3.11.4.3 Plano de monitorização

O promotor deve desenvolver um plano de monitorização adaptado aos potenciais riscos de segurança, aos riscos para a qualidade dos dados e/ou a outros riscos para a fiabilidade dos resultados do ensaio que tenham sido identificados. Deve ser dada especial atenção aos procedimentos com relevância para a segurança dos participantes e para os parâmetros de avaliação do ensaio. O plano deve descrever a estratégia de monitorização, as atividades de monitorização de todas as partes envolvidas, os vários métodos e ferramentas de monitorização a utilizar e a fundamentação para a sua utilização. A estratégia de monitorização deve assegurar uma supervisão adequada da realização do ensaio e ter em consideração os recursos do centro de estudo e o potencial impacto. O plano deve centrar-se nos aspetos que são críticos para a qualidade. O plano de monitorização deve fazer referência às políticas e procedimentos do promotor estabelecidos.

A monitorização de dados e processos importantes (p. ex., os relacionados com os parâmetros de avaliação primários e os principais parâmetros de avaliação secundários e com processos destinados a garantir a segurança dos participantes) realizada fora do centro de estudo (p. ex., instalações centrais de imagiologia, laboratórios centrais) deve ser abordada no plano de monitorização.

3.11.4.4 Procedimentos de monitorização

As pessoas que efetuam a monitorização devem seguir o plano de monitorização do promotor e os procedimentos de monitorização estabelecidos.

3.11.4.5 Atividades de auditoria

A monitorização, realizada de acordo com os requisitos e o plano de monitorização do promotor, deve normalmente incluir as seguintes atividades ao longo do ciclo de vida do ensaio clínico, conforme aplicável.

3.11.4.5.1 Comunicação com as partes que realizam o ensaio

- (a) Estabelecer e manter uma linha de comunicação entre o promotor e o investigador e outras partes e pessoas envolvidas na realização do ensaio (p. ex., atividades realizadas centralmente). Por regra, cada centro de estudo deve ter um monitor identificado como ponto de contacto.
- (b) Informar o investigador ou outras partes e pessoas envolvidas na realização do ensaio de desvios significativos ao protocolo, às BPC e aos requisitos regulamentares aplicáveis e, se necessário, tomar as devidas medidas para evitar a recorrência dos desvios detetados. Os desvios importantes devem ser assinalados e devem ser objeto de esforços de correção, conforme adequado.
- (c) Informar o investigador ou outras partes e pessoas envolvidas na realização do ensaio sobre erros de introdução de dados ou omissões no(s) registo(s) de origem e/ou nas ferramentas usadas para recolher os dados, bem como assegurar que as correções, adições ou supressões são efetuadas corretamente, datadas e explicadas (se necessário) e que a aprovação das alterações é devidamente documentada.
- (d) As ações implementadas devido a desvios, erros ou omissões devem ser proporcionais à respetiva importância.

3.11.4.5.2 Seleção, arranque, gestão e encerramento do centro de estudo

- (a) Selecionar o centro de estudo e confirmar que o investigador e as pessoas ou as partes envolvidas na realização do ensaio possuem as qualificações, os recursos (ver secções 2.1, 2.2 e 3.7) e as instalações adequados, incluindo laboratórios, equipamento e membros da equipa do centro de estudo, para realizarem o ensaio de forma segura e correta.
- (b) Confirmar, tendo em consideração as atividades que lhes foram delegadas e a respetiva experiência, que o investigador, os membros da equipa do centro de estudo e outras partes e pessoas envolvidas na realização do ensaio estão devidamente informados sobre o ensaio e que seguem o protocolo aprovado e outros documentos relacionados com o protocolo em vigor, tais como a atual brochura do investigador e informações importantes relacionadas com o produto em investigação.
- (c) Confirmar que o investigador conserva os registos essenciais (consultar Apêndice C).
- (d) Confirmar que o consentimento informado foi obtido antes da participação no ensaio (ver secção 2.8) para os participantes no ensaio desse centro de estudo.

- (e) Averiguar se os acontecimentos adversos são corretamente notificados dentro dos intervalos de tempo exigidos pelo protocolo, pelas BPC e pelos requisitos regulamentares aplicáveis.
- (f) Confirmar os requisitos do protocolo para os registos de origem e a localização desses dados no centro de estudo.
- (g) Quando aplicável, verificar se a ocultação é mantida.
- (h) Analisar e comunicar as taxas de recrutamento e de retenção dos participantes.
- (i) Confirmar que o investigador apresenta os relatórios, notificações ou outras informações exigidas, de acordo com o protocolo e os procedimentos do ensaio.
- (j) Confirmar o acordado quanto à conservação dos registos essenciais e à responsabilidade final sobre o produto em investigação (p. ex., devolução e destruição ou outro destino, se aplicável) durante o encerramento do centro de estudo.

3.11.4.5.3 Monitorização da gestão de produtos em investigação

- (a) Confirmar para o(s) produto(s) em investigação que:
 - (i) as condições de armazenamento são aceitáveis e estão em conformidade com os requisitos de armazenamento especificados no protocolo ou noutros documentos aplicáveis;
 - (ii) os fornecimentos são suficientes durante todo o ensaio e o prazo de validade é cumprido;
 - (iii) o(s) produto(s) em investigação correto é(são) fornecido(s) apenas aos participantes elegíveis para o receber na(s) dose(s) especificada(s) no protocolo e, quando aplicável, de acordo com os procedimentos de aleatorização;
 - (iv) os participantes, o investigador, os membros da equipa do centro de estudo e outras partes e pessoas envolvidas na realização do ensaio recebem as instruções necessárias sobre a forma correta de armazenar, utilizar, manusear, devolver e destruir, ou outro destino, o(s) produto(s) em investigação;
 - (v) a forma de receber, armazenar, utilizar, manusear, devolver e destruir, ou outro destino, o(s) produto(s) em investigação é devidamente controlada e documentada;

- (vi) o destino do(s) produto(s) em investigação não utilizado(s) cumpre os requisitos regulamentares aplicáveis e está de acordo com os requisitos do promotor;
- (vii) quando um produto disponível no mercado é dispensado e utilizado de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis, algumas das considerações anteriormente descritas podem não ser aplicáveis.

3.11.4.5.4 Monitorização dos dados de ensaios clínicos

- (a) Verificar que o investigador está a incluir no ensaio apenas participantes elegíveis.
- (b) Verificar a exatidão, o carácter exaustivo e a coerência dos dados do ensaio comunicados, comparativamente com os registos de origem e outros registos relacionados com o ensaio, e se os mesmos foram comunicados atempadamente. Esta verificação pode ser efetuada com base na utilização de amostras e apoiada em análises de dados, conforme adequado. A dimensão das amostras e os tipos de dados ou registos podem ter de ser ajustados tendo em consideração resultados de monitorizações anteriores ou outras indicações de qualidade insuficiente dos dados. A monitorização deve:
 - (i) verificar se os dados exigidos pelo protocolo e identificados como dados de maior importância no plano de monitorização são coerentes com a fonte;
 - (ii) identificar dados em falta, dados inconsistentes, dados anómalos, falta de variabilidade não esperada e desvios ao protocolo;
 - (iii) examinar as tendências dos dados, tais como a amplitude, a consistência e a variabilidade dos dados em cada centro de estudo e entre centros;
- (c) Identificar erros significativos na recolha e comunicação de dados num determinado centro de estudo ou nos vários centros, possível manipulação de dados e problemas de integridade dos dados.

3.11.4.6 Relatórios de monitorização

- (a) Os relatórios das atividades de monitorização devem incluir um resumo do que foi analisado, uma descrição dos principais achados, conclusões e medidas necessárias para os resolver, bem como o acompanhamento da resolução proposta, incluindo os achados referidos em relatórios anteriores como não resolvidos. Os requisitos dos relatórios de monitorização (incluindo o seu conteúdo e frequência) devem ser descritos nos procedimentos do promotor.

- (b) Os relatórios de monitorização do centro de estudo e/ou de monitorização centralizada devem ser disponibilizados atempadamente aos membros da equipa do promotor adequados para análise e acompanhamento, tal como descrito nos procedimentos do promotor.
- (c) Quando necessário, o relatório deve descrever os achados que exijam encaminhamento para implementação de medidas e resolução. O promotor deve decidir quais as medidas adequadas a implementar. Estas decisões devem ser registadas, assim como a descrição das medidas envolvidas, quando necessárias.

3.12 Inconformidade

- 3.12.1 A inconformidade com o protocolo, os SOP, as BPC e/ou os requisitos regulamentares aplicáveis por parte de um/a investigador/instituição ou de um membro da equipa do promotor deve conduzir a uma ação adequada e proporcional por parte do promotor, por forma a garantir a conformidade.
- 3.12.2 Se for identificado uma inconformidade que afete significativamente, ou tenha o potencial de afetar significativamente, os direitos, a segurança ou o bem-estar do(s) participante(s) no ensaio ou a fiabilidade dos resultados do ensaio, o promotor deve efetuar uma análise das causas subjacentes, implementar medidas corretivas e preventivas necessárias e confirmar a sua adequação, salvo justificação em contrário. Sempre que o promotor identificar questões que possam ter um impacto significativo nos direitos, segurança ou bem-estar do(s) participante(s) no ensaio ou na fiabilidade dos resultados do ensaio (ou seja, inconformidade grave), deve notificar a autoridade reguladora e/ou o/a CRI/CEI, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis, e/ou o investigador, conforme necessário.
- 3.12.3 Se for identificada uma inconformidade grave por parte de um/a investigador/instituição ou prestador de serviços que persista apesar dos esforços de correção, o promotor deve considerar a possibilidade de terminar a participação do/a investigador/instituição ou prestador de serviços no ensaio. Nestas circunstâncias, o promotor deve notificar imediatamente a(s) autoridade(s) reguladora(s) e o/a CRI/CEI dessa inconformidade grave, conforme aplicável, e tomar medidas para minimizar o impacto do mesmo nos participantes no ensaio e na fiabilidade dos resultados.

3.13 Avaliação e relatório de segurança

O promotor é responsável pela avaliação contínua da segurança do(s) produto(s) em investigação. A brochura do investigador ou, se aplicável, a informação científica existente, como uma brochura de informação básica sobre o produto, constitui a base da avaliação e do relatório de segurança do ensaio clínico. Para mais informações, consultar o Apêndice A.

3.13.1 *Revisão das informações de segurança pelo promotor*

O promotor deve, conforme aplicável, agregar e analisar atempadamente as informações de segurança relevantes. Isto inclui a análise de quaisquer acontecimentos

clínicos desfavoráveis notificados que tenham ocorrido nos participantes antes da administração do produto em investigação (p. ex., durante a seleção). Esta análise pode conduzir a uma atualização do protocolo, da brochura do investigador, dos materiais de consentimento informado e dos documentos relacionados.

O promotor deve analisar as novas informações de segurança disponíveis para avaliar se existem novos dados que possam afetar a vontade do participante de continuar no ensaio, ter impacto na realização do ensaio, ou alterar a/o aprovação/parecer favorável do/a CRI/CEI e/ou da(s) autoridade(s) reguladora(s), conforme aplicável. Qualquer informação desta natureza deve ser comunicada atempadamente aos participantes, ao investigador, ao/à CRI/CEI e às autoridades reguladoras, conforme o caso.

3.13.2 *Notificações de segurança*

- (a) O promotor deve apresentar à(s) autoridade(s) reguladora(s) atualizações e relatórios periódicos de segurança, incluindo alterações à brochura do investigador, conforme exigido pelos requisitos regulamentares aplicáveis.
- (b) O promotor deve, em conformidade com o(s) requisito(s) regulamentar(es) aplicável(is) e com «ICH E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting», agilizar a notificação à(s) autoridade(s) reguladora(s) de todas as suspeitas de reações adversas graves e inesperadas (ou seja, SUSAR).
- (c) As notificações de segurança às autoridades reguladoras devem ser efetuadas através da avaliação da previsibilidade da reação em relação à informação aplicável sobre o produto (p. ex., as informações de segurança de referência (ISR) contidas na brochura do investigador ou em documentos alternativos), de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis. Para mais informações sobre ISR, consultar «ICH E2F Development Safety Update Report» (Relatório de atualização de desenvolvimentos de segurança).
- (d) A notificação de SUSAR ao/à(s) investigador(es)/instituição(ões) e ao/à(s) CRI/CEI deve ser efetuada de uma forma que reflita a urgência da ação necessária e ter em consideração a evolução dos conhecimentos sobre o perfil de segurança do produto. Deve ainda ser realizada de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis. Em algumas regiões, pode ser apropriado o envio periódico de listagens de casos acompanhadas de uma avaliação global da segurança.
- (e) As questões de segurança urgentes que exijam atenção ou ação imediata devem ser comunicadas ao/à CRI/CEI e/ou à(s) autoridade(s) reguladora(s) e aos investigadores sem demora excessiva e em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis.
- (f) Devem ser acordadas prospectivamente com a(s) autoridade(s) reguladora(s) e, se aplicável, com o/a(s) CRI/CEI, e descritas no protocolo do ensaio clínico,

disposições alternativas para as notificações de segurança às autoridades reguladoras, ao/à(s) CRI/CEI e aos investigadores, bem como para as notificações pelos investigadores ao promotor (p. ex., AAG considerados parâmetros de avaliação de eficácia ou de segurança, que não estejam sujeitos a desocultação e notificação rápida; consultar «ICH E2A»). Consultar «ICH E19 A Selective Approach to Safety Data Collection in Specific Late-Stage Pre-Approval or Post-Approval Clinical Trials» (Abordagem seletiva para a recolha de dados de segurança em ensaios clínicos específicos em fase final de pré-aprovação ou pós-aprovação).

3.13.3 *Gestão de riscos imediatos*

O promotor deve rapidamente tomar medidas para resolver os riscos imediatos para os participantes. O promotor deve averiguar as causas do risco e, com base nas mesmas, implementar as medidas corretivas adequadas.

O promotor deve considerar se o protocolo necessita de ser alterado em resposta a um risco imediato. Se necessário, as informações sobre o risco imediato e qualquer alteração subsequente do protocolo devem ser apresentadas ao/à CRI/CEI e/ou às autoridades reguladoras pelo/a investigador/instituição ou pelo promotor (em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis).

3.14 **Seguro/Indemnização/Compensação dos participantes e investigadores**

3.14.1 Se exigido pelo(s) requisito(s) regulamentar(es) aplicável(is), o promotor deve apresentar um seguro ou indemnizar (cobertura jurídica e financeira) o/a investigador/instituição contra queixas resultantes do ensaio, exceto no caso de queixas resultantes de má prática e/ou negligência.

3.14.2 As políticas e procedimentos do promotor devem contemplar os custos do tratamento dos participantes no ensaio em caso de danos relacionados com o mesmo, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis.

3.14.3 A forma de compensação dos participantes no ensaio deve cumprir os requisitos regulamentares aplicáveis.

3.15 **Produto(s) em investigação**

3.15.1 *Informações sobre o(s) produto(s) em investigação*

O promotor deve assegurar que é elaborada uma brochura do investigador e que esta é atualizada à medida que forem surgindo novas informações importantes sobre o produto em investigação. Em alternativa, no caso de medicamentos autorizados, o promotor deve identificar a informação básica do medicamento a utilizar no ensaio (consultar Apêndice A, secção A.1.1).

3.15.2 *Fabrico, acondicionamento, rotulagem e codificação de produto(s) em investigação*

- (a) O promotor deve assegurar que o(s) produto(s) em investigação (incluindo o(s) controlo(s) ativo(s) e o placebo, se aplicável) é(são) caracterizado(s) de forma adequada à fase de desenvolvimento do(s) produto(s), fabricado(s) de acordo com as Boas Práticas de Fabrico (BPF) aplicáveis e codificado(s) e rotulado(s) de forma a proteger a ocultação, se aplicável. Além disso, a rotulagem deve cumprir os requisitos regulamentares aplicáveis.
- (b) O promotor deve especificar as temperaturas de armazenamento aceitáveis, as condições de armazenamento (p. ex., proteção contra a luz) e o prazo de validade do(s) produto(s) em investigação, os fluidos e procedimentos de reconstituição adequados e os dispositivos para a administração do produto, caso existam. O promotor deve transmitir estas especificações a todas as partes envolvidas (p. ex., monitores, investigadores, farmacêuticos, gestores de armazenamento).
- (c) O(s) produto(s) em investigação deve(m) ser acondicionado(s) de modo a evitar a sua contaminação e deterioração inaceitável durante o transporte e o armazenamento.
- (d) Em ensaios em ocultação, o promotor deve implementar o seguinte:
 - (i) um processo para ocultar de todas as pessoas, incluindo a equipa do promotor, o participante no ensaio, o investigador e/ou a equipa do centro de estudo, conforme o caso, a identificação e a atribuição do produto em investigação, bem como um processo para prevenir e identificar uma desocultação inadequada;
 - (ii) um procedimento e um mecanismo que permitam ao investigador identificar rapidamente, em caso de emergência médica, o(s) produto(s) em que se considere necessária a desocultação, protegendo simultaneamente a identificação do tratamento atribuído aos outros participantes no ensaio;
 - (iii) um mecanismo que proteja a ocultação do ensaio quando a atribuição do tratamento a um participante é desocultada para efeitos de notificação de segurança às autoridades reguladoras e/ou ao/à CRI/CEI, conforme aplicável.
- (e) Se forem efetuadas alterações significativas à formulação do(s) produto(s) em investigação (incluindo o(s) controlo(s) ativo(s) e o placebo, se aplicável) durante o desenvolvimento clínico devem, antes da utilização da nova formulação em ensaios clínicos, estar disponíveis os resultados de quaisquer estudos adicionais do(s) produto(s) formulado(s) (p. ex., estudos de estabilidade, taxa de dissolução, biodisponibilidade) necessários para avaliar se essas alterações afetam significativamente o perfil farmacocinético do produto.

3.15.3 *Fornecimento e manuseamento de produto(s) em investigação*

- (a) O promotor é responsável por fornecer o(s) produto(s) em investigação ao(s) investigador(es)/instituição(ões). Se necessário, o promotor pode fornecer o(s) produto(s) em investigação aos participantes no ensaio, em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis. O produto em investigação deve ser fornecido após a obtenção da/o necessária/o aprovação/parecer favorável do/a CRI/CEI e da(s) autoridade(s) reguladora(s) para o ensaio. Podem ser adotadas várias soluções para o envio e para a distribuição, tendo em consideração, por exemplo: as características dos produtos em investigação; a via e a complexidade da administração; e o nível de conhecimento existente sobre o perfil de segurança do produto em investigação. A gestão de produtos em investigação deve ser organizada e realizada de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis e devem existir salvaguardas para garantir a integridade do produto, a sua utilização de acordo com o protocolo e a segurança dos participantes.
- (b) O promotor deve assegurar que o/a investigador/instituição ou os participantes no ensaio dispõem de instruções sobre o manuseamento e o armazenamento do(s) produto(s) em investigação. Os procedimentos devem permitir que a receção, o manuseamento, o armazenamento, a distribuição, a recolha do produto não utilizado pelos participantes e a devolução ao promotor do(s) produto(s) em investigação não utilizado(s) (ou outro destino, se autorizado pelo promotor e em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis) decorrem de forma adequada e segura.
- (c) O promotor deve:
 - (i) assegurar o fornecimento atempado do(s) produto(s) em investigação ao(s) investigador(es) ou, se aplicável, aos participantes no ensaio, em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis, a fim de evitar qualquer interrupção do ensaio e permitir a continuidade do tratamento dos participantes;
 - (ii) conservar registos que documentem a identificação, a expedição, a receção, a devolução e a destruição ou outro destino do(s) produto(s) em investigação (consultar Apêndice C);
 - (iii) ter um processo de recolha de produtos em investigação e documentar essa recolha (p. ex., recolha de produtos com defeito, devolução e destruição ou outro destino após o fim do ensaio, ou recuperação de produtos expirados);
 - (iv) ter um processo para o destino de produto(s) em investigação não utilizado(s) e respetiva documentação;

- (v) implementar medidas para assegurar que o(s) produto(s) em investigação é(são) estável(is) durante o período de utilização e que só é(são) utilizado(s) dentro do prazo de validade;
- (vi) conservar quantidades suficientes do(s) produto(s) em investigação utilizado(s) nos ensaios para reconfirmar as especificações, caso seja necessário, e manter registos das análises e características das amostras dos lotes. As amostras devem ser conservadas até que as análises dos dados do ensaio estejam concluídas ou conforme exigido pelos requisitos regulamentares aplicáveis, consoante o que representar o período de conservação mais longo. As amostras podem não ter de ser conservadas pelo promotor no caso de ensaios em que é utilizado como produto em investigação um medicamento autorizado não modificado em relação ao seu estado autorizado, em conformidade com os requisitos regulamentares locais. Nesta situação, as amostras são normalmente conservadas pelo fabricante.

3.16 Dados e registos

3.16.1 *Tratamento de dados*

- (a) O promotor deve assegurar a integridade e a confidencialidade dos dados produzidos e tratados.
- (b) O promotor deve aplicar um controlo de qualidade às fases importantes do tratamento dos dados, para garantir que os mesmos são de qualidade suficiente para originar resultados fiáveis. O promotor deve concentrar as suas atividades de garantia e controlo da qualidade, incluindo a revisão dos dados, nos dados de maior importância e nos metadados relevantes.
- (c) O promotor deve especificar previamente no protocolo que dados devem ser recolhidos e qual o método de recolha (consultar Apêndice B). Quando necessário, informações adicionais, como um diagrama de fluxo de dados, devem constar de um documento relacionado com o protocolo (p. ex., um plano de gestão de dados).
- (d) O promotor deve assegurar que as ferramentas usadas para recolher os dados são adequadas ao objetivo e concebidas para recolher as informações exigidas pelo protocolo. Estas ferramentas devem ser validadas e estar prontas a utilizar antes de serem necessárias no ensaio.
- (e) O promotor deve assegurar que são implementados processos documentados para garantir a integridade dos dados durante todo o seu ciclo de vida (ver secção 4.2).

- (f) O promotor deve implementar medidas para garantir a proteção da ocultação, caso exista (p. ex., manter a ocultação durante o registo e o tratamento dos dados).
- (g) O promotor deve definir procedimentos que descrevam como deve ser realizada a desocultação, quando necessária, e estas descrições devem incluir:
 - (i) quem deixou de estar em ocultação, em que momento e com que objetivo;
 - (ii) quem deve permanecer em ocultação;
 - (iii) as salvaguardas adotadas para preservar a ocultação.
- (h) O promotor deve facultar orientações aos investigadores/instituições, aos prestadores de serviços e aos participantes no ensaio, conforme aplicável, sobre as expectativas quanto a recolha de dados, alterações de dados, conservação de dados e eliminação de dados.
- (i) O promotor não deve fazer alterações aos dados registados pelo investigador ou pelos participantes no ensaio, exceto se essas alterações forem justificadas, acordadas previamente com o investigador e documentadas.
- (j) O promotor deve permitir a correção de erros nos dados, incluindo os dados registados pelos participantes, sempre que tal seja solicitado pelos investigadores/participantes. Essas correções de dados devem ser justificadas e baseadas nos registos de origem obtidos na altura do registo inicial.
- (k) O promotor deve garantir que o investigador tem acesso atempado aos dados recolhidos no decurso do ensaio, de acordo com o protocolo, incluindo dados importantes de fontes externas (p. ex., dados de um laboratório central, dados de imagiologia analisados centralmente e, se aplicável, dados ePRO). Isto permite aos investigadores tomar decisões (p. ex., sobre elegibilidade, tratamento, continuação da participação no ensaio e cuidados com a segurança individual dos participantes no ensaio) (ver secção 2.12.3). O promotor não deve partilhar dados que possam afetar a ocultação por parte do investigador e deve incluir no protocolo as medidas adequadas para tal.
- (l) O promotor não deve ter o controlo exclusivo dos dados recolhidos pelas ferramentas usadas para recolher os dados, a fim de evitar alterações indetetáveis.
- (m) O promotor deve assegurar que o investigador tem acesso aos dados necessários para efeitos de conservação.
- (n) O promotor deve garantir que o investigador recebe instruções sobre como navegar nos sistemas, dados e metadados relevantes dos participantes no ensaio, que estejam sob a sua responsabilidade.

- (o) O promotor deve solicitar ao investigador que aprove os dados que comunica, em metas importantes pré-determinadas.
- (p) O promotor deve especificar as etapas de gestão de dados a realizar antes da respetiva análise, por forma a garantir que os dados têm qualidade suficiente. Estas etapas podem variar em função do objetivo da análise a realizar (p. ex., dados para a comissão independente de monitorização dos dados, dados para uma análise intercalar ou dados para a análise final) (ver secção 4.2.6). A realização destas etapas deve ser documentada.
- (q) No caso de análises intercalares planeadas, a capacidade de aceder e alterar os dados deve ser gerida em função das etapas necessárias para obter dados de qualidade suficiente para análise.
- (r) Antes da disponibilização dos dados para a análise final e, quando aplicável, antes da desocultação do ensaio, deve limitar-se o acesso com possibilidade de edição às ferramentas usadas para recolher os dados.
- (s) O promotor deve utilizar um código inequívoco de identificação do participante no ensaio, que permita a identificação de todos os dados comunicados relativamente a cada participante.
- (t) O promotor deve implementar medidas adequadas para proteger a privacidade e a confidencialidade da informação pessoal dos participantes no ensaio, em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis em matéria de proteção de dados pessoais.
- (u) Em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis e de acordo com o protocolo, o promotor deve descrever o processo através do qual os dados do participante serão tratados quando um participante se retira ou deixa de participar no estudo.
- (v) O promotor deve garantir que os dados do ensaio estão protegidos contra o acesso, a divulgação, a disseminação ou a alteração não autorizados, bem como a destruição inadequada ou a perda acidental.
- (w) O promotor deve dispor de processos e procedimentos para comunicar às partes interessadas, incluindo as autoridades reguladoras, os incidentes (incluindo infrações de segurança) que tenham um impacto significativo nos dados do ensaio.
- (x) Ao utilizar sistemas informatizados num ensaio clínico, o promotor deve:

Para sistemas implementados pelo promotor:

- (i) ter um registo dos sistemas informatizados importantes utilizados num ensaio clínico. Este deve incluir a utilização, a funcionalidade, as

interfaces e o estado de validação de cada sistema informatizado, bem como indicar quem é responsável pela sua gestão. O registo deve incluir também uma descrição dos controlos de acesso implementados e das medidas de segurança internas e externas;

- (ii) garantir que os requisitos dos sistemas informatizados (p. ex., requisitos de validação, registos de auditoria, gestão de utilizadores, cópias de segurança, recuperação de falhas e segurança de TI) são tidos em consideração e implementados, bem como que existem procedimentos documentados e formação adequada para garantir que o desenvolvimento, a manutenção e a utilização de sistemas informatizados nos ensaios clínicos se efetua de forma correta (ver secção 4). Estes requisitos devem ser proporcionais à importância do sistema informatizado e dos dados ou atividades que é suposto processarem;
- (iii) manter um registo dos utilizadores individuais que estão autorizados a aceder ao sistema, das suas funções e das suas permissões de acesso;
- (iv) garantir que as autorizações de acesso concedidas aos membros da equipa do centro de estudo estão em conformidade com as delegações atribuídas pelo investigador e que este as consegue visualizar;
- (v) assegurar a existência de um processo que permita aos prestadores de serviços e aos investigadores informar o promotor sobre defeitos no sistema que identifiquem;

Para sistemas utilizados ou implementados pelo/a investigador/instituição:

- (vi) avaliar se esses sistemas, caso sejam identificados como contendo registos de origem do ensaio (p. ex., registos de saúde eletrónicos, outros sistemas de manutenção de registos para a recolha de dados de origem e para ficheiros do centro de estudo), são adequados ao fim a que se destinam ou se os riscos de um ou mais problemas identificados podem ser devidamente atenuados. Esta avaliação deve ser efetuada durante o processo de seleção dos centros de estudo de ensaios clínicos e devidamente documentada;
- (vii) nas situações em que se pretenda utilizar sistemas informatizados da prática clínica (p. ex., registos de saúde eletrónicos ou sistemas de imagiologia utilizados ou implementados pelo/a investigador/instituição) no ensaio clínico, estes sistemas devem ser avaliados quanto à sua adequação ao objetivo no contexto do ensaio;
- (viii) a avaliação deve ser efetuada antes da sua utilização no ensaio e deve ser proporcional à importância dos dados geridos no sistema. Devem ser tidos em consideração fatores como a segurança dos dados (incluindo medidas de cópia de segurança), a gestão dos utilizadores e os registos de auditoria,

que ajudam a garantir a proteção da confidencialidade e da integridade dos dados do ensaio, conforme adequado;

Para todos os sistemas:

- (ix) garantir a existência de um processo que permita aos prestadores de serviços e ao/à(s) investigador(es)/instituição(ões) informar o promotor sobre incidentes que possam constituir uma inconformidade grave com o protocolo do ensaio clínico, os procedimentos do ensaio, os requisitos regulamentares aplicáveis ou as BPC, nos termos da secção 3.12.

3.16.2 *Programação estatística e análise de dados*

Esta secção, relativa à documentação dos aspetos operacionais das atividades estatísticas dos ensaios clínicos, deve ser consultada em conjunto com «ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials» (Princípios estatísticos para ensaios clínicos) e «ICH E9(R1) Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials to The Guideline on Statistical Principles for Clinical Trials» (Adenda relativa aos parâmetros a serem estimados e à análise de sensibilidade em ensaios clínicos dos Princípios estatísticos para ensaios clínicos), que apresentam orientações detalhadas sobre os princípios estatísticos para o desenvolvimento clínico e para o desenho, a realização, a análise e a comunicação de resultados de ensaios.

- (a) O promotor deve desenvolver um plano de análise estatística que seja consistente com o protocolo do ensaio e que especifique a abordagem à análise de dados, exceto se essa abordagem estiver suficientemente descrita no protocolo.
- (b) O promotor deve assegurar a implementação de um controlo de qualidade adequado e documentado da programação estatística e da análise de dados (p. ex., para cálculos do tamanho da amostra, resultados de análise para revisão pela comissão independente de monitorização dos dados, resultados para o relatório do ensaio clínico, monitorização estatística ou centralizada).
- (c) O promotor deve garantir a rastreabilidade das transformações e derivações dos dados durante o tratamento e a análise dos mesmos.
- (d) O promotor deve garantir que os critérios de inclusão ou exclusão dos participantes do ensaio de qualquer conjunto de análise sejam pré-definidos (p. ex., no protocolo ou no plano de análise estatística). A fundamentação para a exclusão de qualquer participante (ou ponto de dados específico) deve ser claramente descrita e documentada.
- (e) Desvios à análise estatística planeada ou alterações efetuadas aos dados depois de o ensaio ter sido desocultado (quando aplicável) devem ser claramente documentados e justificados e só devem ocorrer em circunstâncias excecionais (p. ex., discrepâncias de dados que é necessário resolver para garantir a fiabilidade dos resultados do ensaio). Estas alterações de dados devem ser

autorizadas pelo investigador e indicadas num relatório de auditoria. As alterações de dados após a desocultação e os desvios às análises estatísticas planeadas devem ser comunicados no relatório do ensaio clínico.

- (f) O promotor deve conservar os registos da programação estatística relacionada com os resultados incluídos ou utilizados nos relatórios de apresentação de resultados do ensaio, incluindo as atividades de controlo de qualidade/validação realizadas. Os resultados devem ser rastreáveis até aos programas de software estatístico, datados e com carimbo de hora, protegidos contra quaisquer alterações e ter controlos de acesso implementados, por forma a evitar a visualização indevida de informações que possam introduzir enviesamentos.

3.16.3 *Manutenção e conservação de registos*

- (a) O promotor (ou os subsequentes proprietários dos dados) deve conservar os registos essenciais relativos ao ensaio específicos do promotor, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis (consultar Apêndice C).
- (b) O promotor deve informar por escrito o/a(s) investigador(es)/instituição(ões) e os prestadores de serviços, se aplicável, dos requisitos para a conservação dos registos essenciais e notificar por escrito o/a(s) investigador(es)/instituição(ões) e os prestadores de serviços, se aplicável, quando os registos relacionados com o ensaio já não forem necessários, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis.
- (c) O promotor deve comunicar à(s) autoridade(s) competente(s) qualquer transferência de propriedade dos registos essenciais, conforme exigido pelos requisitos regulamentares aplicáveis. O promotor deve também informar o investigador caso seja substituído.

3.16.4 *Acesso aos registos*

- (a) O promotor deve garantir que está especificado no protocolo ou noutro acordo documentado que o/a(s) investigador(es)/instituição(ões) permitirá(ão) o acesso direto aos registos de origem para as atividades de monitorização, auditoria, inspeção regulamentar e, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis, análise do/a CRI/CEI, relacionadas com o ensaio.
- (b) O promotor deve garantir que os participantes no ensaio dão o seu consentimento para o acesso direto aos registos de origem para os fins descritos em 3.16.4(a) (ver secção 2.8.10[n]).

3.17 Relatórios

3.17.1 *Cessação antecipada ou suspensão de um ensaio*

No caso de cessação prematura ou suspensão do ensaio clínico, o promotor deve informar imediatamente os/as investigadores/instituições e a(s) autoridade(s) reguladora(s) desta cessação ou suspensão e respetivo(s) motivo(s). O/a CRI/CEI deve também ser prontamente informado/a pelo promotor ou pelo/a investigador/instituição da cessação ou suspensão e respetivo(s) motivo(s), em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis. Quando necessário, o promotor deve informar o investigador sobre o(s) possível(is) tratamento(s) subsequente(s) e o seguimento dos participantes.

3.17.2 *Relatórios do estudo/ensaio clínico*

- (a) Quer quando o ensaio é concluído ou finalizado prematuramente quer quando é efetuada uma análise intercalar para fins regulamentares, o promotor deve garantir que os relatórios do ensaio clínico, incluindo os relatórios intercalares, são preparados e enviados à(s) autoridade(s) reguladora(s), conforme exigido pelo(s) requisito(s) regulamentar(es) aplicável(is). O promotor deve também assegurar-se de que os relatórios de ensaios clínicos constantes dos pedidos de autorização de introdução no mercado cumprem as normas estabelecidas em «ICH E3» ou, pelo menos, que estão em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis. (Nota: as diretrizes «ICH E3» estipulam que, em determinados casos, é permitido aceitar relatórios de ensaios simplificados).
- (b) Se um investigador coordenador estiver envolvido num ensaio, deve ser considerada a possibilidade de este ser um signatário do relatório do ensaio clínico (consultar «ICH E3»).
- (c) Regra geral, em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis, quando o ensaio é desocultado e as análises/conclusões relevantes são elaboradas e finalizadas, o promotor deve:
 - (i) disponibilizar publicamente os resultados dos ensaios;
 - (ii) informar o investigador sobre o tratamento realizado pelos participantes, no caso de ensaios em ocultação;
 - (iii) disponibilizar aos investigadores os resultados do ensaio. Quando é elaborado um resumo dos resultados do ensaio para disponibilizar aos participantes, este deve ter uma linguagem não técnica, ser compreensível por um leigo e não deve ser promocional.

4. GOVERNAÇÃO DE DADOS – INVESTIGADOR E PROMOTOR

Esta secção apresenta orientações para as partes responsáveis (ou seja, investigadores e promotores) sobre uma gestão adequada da integridade, rastreabilidade e segurança dos dados, de modo a permitir a comunicação, verificação e interpretação exatas da informação relativa ao ensaio clínico. Esta secção deve ser consultada em conjunto com as respetivas responsabilidades do investigador e do promotor, tal como definidas nas secções 2 e 3, bem como com as diretrizes «ICH E8(R1)», «ICH E9» e «ICH E9(R1)».

A qualidade e a quantidade da informação produzida num ensaio clínico devem ser suficientes para responder aos objetivos do ensaio, proporcionar confiança nos resultados do ensaio e apoiar boas tomadas de decisão.

Os sistemas e processos que ajudam a garantir essa qualidade devem ser concebidos e implementados de forma proporcional aos riscos para os participantes e à fiabilidade dos resultados do ensaio.

Os processos-chave que se seguem devem abranger todo o ciclo de vida dos dados, com especial incidência na sua importância crítica, e devem ser implementados de forma proporcional e devidamente documentados:

- (a) processos para garantir a proteção da confidencialidade dos dados dos participantes no ensaio;
- (b) processos de gestão dos sistemas informatizados para garantir a sua adequação ao objetivo e a sua correta utilização;
- (c) processos para salvaguardar elementos essenciais do ensaio clínico, como a aleatorização, os ajustes de dose e a ocultação;
- (d) processos de apoio a tomadas de decisão importantes, tais como a finalização dos dados antes da análise, a desocultação, a atribuição a conjuntos de análise de dados, alterações no desenho do ensaio clínico e, quando aplicável, as atividades de uma comissão independente de monitorização dos dados, por exemplo.

4.1 Proteção da ocultação no âmbito da governação de dados

- 4.1.1 A manutenção da integridade da ocultação é importante, em particular na conceção dos sistemas, na gestão das contas dos utilizadores, na delegação de responsabilidades no que respeita ao tratamento dos dados e à disponibilização de acesso aos dados nos centros de estudo, nas transferências de dados, na revisão da base de dados antes da desocultação planeada e na análise estatística em todas as fases do ensaio adequadas.
- 4.1.2 As funções, responsabilidades e procedimentos de acesso à informação desocultada devem ser definidos e documentados por todas as partes interessadas de acordo com o protocolo; esta informação pode também ser incluída nos planos de gestão de dados e

nos planos de análise estatística, ou noutros planos/instruções específicos do ensaio, e nos registos das delegações dos membros da equipa do centro de estudo. Por exemplo, em ensaios em ocultação, a equipa do promotor ou os prestadores de serviços que estejam envolvidos na execução do ensaio e interajam direta ou indiretamente com a equipa do centro de estudo não devem ter acesso a informação não ocultada, exceto quando justificado pelo desenho do ensaio (p. ex., utilização de monitores com acesso a informação não ocultada).

- 4.1.3 Nestes casos, devem ser aplicadas estratégias de mitigação adequadas para reduzir o risco de desocultação inadvertida à equipa do centro de estudo a trabalhar em ocultação.
- 4.1.4 A possibilidade de desocultação deve fazer parte da avaliação de risco de um ensaio em ocultação. Qualquer desocultação planeada ou não planeada, incluindo a desocultação inadvertida ou de emergência, deve ser documentada. Qualquer desocultação não planeada deve ser avaliada quanto ao seu impacto nos resultados do ensaio e devem ser tomadas as devidas medidas.

4.2 Elementos do ciclo de vida dos dados

Devem ser adotados procedimentos que abranjam todo o ciclo de vida dos dados.

4.2.1 *Recolha de dados*

- (a) Quando os dados recolhidos em papel ou num registo de saúde eletrónico são transcritos manualmente para um sistema informatizado (p. ex., uma ferramenta usada para recolher os dados), a necessidade e a extensão da verificação dos dados devem ter em consideração a sua importância crítica.
- (b) Os dados adquiridos de qualquer fonte, incluindo os dados captados diretamente num sistema informatizado (p. ex., uma ferramenta usada para recolher os dados), devem ser acompanhados dos metadados relevantes.
- (c) No ponto de recolha de dados, devem ser adotadas verificações automáticas de validação de dados, para assinalar eventuais problemas nos dados, se a análise dos riscos as considerar necessárias e a sua implementação deve ser controlada e documentada.

4.2.2 *Metadados relevantes, incluindo registos de auditoria*

A abordagem utilizada pela parte responsável por implementar, avaliar, aceder, gerir e rever os metadados relevantes associados aos dados de maior importância deve incluir o seguinte:

- (a) avaliar o sistema quanto aos tipos e conteúdo dos metadados disponíveis para garantir que:

- (i) os sistemas informatizados mantêm registros da criação de contas de utilizador, das alterações das funções e permissões dos utilizadores e do acesso dos utilizadores;
 - (ii) os sistemas são desenhados de modo a permitir alterações de dados, mas com a garantia de que a introdução inicial dos dados e quaisquer alterações ou supressões subsequentes são documentadas, incluindo, se aplicável, o motivo da alteração;
 - (iii) os sistemas registam e mantêm as ações do fluxo de trabalho, para além da introdução/alterações diretas de dados no sistema.
- (b) garantir que os registos e relatórios de auditoria não são desativados. Os registos de auditoria não devem ser modificados, exceto em circunstâncias excecionais (p. ex., se a informação pessoal de um participante é inadvertidamente incluída nos dados), e apenas se existir um registo dessa ação e da respetiva justificação;
 - (c) assegurar que os registos de auditoria são interpretáveis e podem ser analisados;
 - (d) assegurar que a captação automática da data e hora dos registos ou transferências de dados não é ambígua (utilizar, p. ex., a referência UTC – Tempo Universal Coordenado);
 - (e) Determinar quais dos metadados identificados requerem análise e conservação.

4.2.3 *Revisão dos dados e metadados*

Devem ser definidos procedimentos para a revisão dos dados específicos do ensaio, dos registos de auditoria e de outros metadados importantes. Esta revisão deve ser uma atividade planeada e a sua extensão e natureza devem ser baseadas nos riscos, adaptadas a cada ensaio individualmente e ajustadas com base na experiência adquirida durante o ensaio.

4.2.4 *Correções de dados*

Devem ser definidos processos para corrigir erros de dados que possam afetar a fiabilidade dos resultados do ensaio. As correções devem ficar associadas à pessoa ou ao sistema informatizado que as efetua, ser justificadas e apoiadas em registos de origem obtidos na altura do registo inicial e ser efetuadas em tempo útil.

4.2.5 *Transferência, permuta e migração de dados*

Devem ser definidos processos validados e/ou outros processos adequados, como a reconciliação, para garantir que os dados eletrónicos, incluindo os metadados relevantes, mantêm a sua integridade e preservam a sua confidencialidade ao serem transferidos entre sistemas informatizados. É necessário documentar o processo de permuta/transferência de dados ou de migração de sistemas para garantir a

rastreabilidade, bem como implementar a reconciliação de dados conforme adequado para evitar a perda de dados e modificações não intencionais.

4.2.6 *Finalização dos conjuntos de dados antes da análise*

- (a) Devem ser identificados dados de qualidade suficiente para as análises intercalares e final, o que é alcançado através da implementação de processos atempados e fiáveis de recolha, verificação, validação, revisão e retificação de erros e, sempre que possível, de omissões que tenham um impacto significativo na segurança dos participantes no ensaio e/ou na fiabilidade dos resultados do ensaio.
- (b) É necessário confirmar e documentar as atividades realizadas para finalizar os conjuntos de dados antes da análise, de acordo com procedimentos pré-especificados. Estas atividades podem incluir a reconciliação de dados introduzidos e de conjuntos de dados ou a reconciliação de bases de dados relevantes, a retificação de erros e, sempre que possível, de omissões nos dados, a codificação clínica e a compilação e tratamento do impacto de questões de inconformidade, incluindo desvios ao protocolo.
- (c) A extração de dados e a determinação dos conjuntos de análise dos dados devem ser realizadas de acordo com a análise estatística planeada e devidamente documentadas.

4.2.7 *Conservação e acesso*

Durante todo o período de conservação, é necessário arquivar os dados e metadados relevantes do ensaio de forma a permitir a sua recuperação e leitura, bem como garantir a sua proteção contra o acesso não autorizado e alterações.

4.2.8 *Destruição*

Os dados e metadados do ensaio podem ser destruídos permanentemente quando deixarem de ser necessários, conforme determinado pelos requisitos regulamentares aplicáveis.

4.3 **Sistemas informatizados**

Como descrito nas secções 2 e 3, as responsabilidades do promotor e do investigador e as atividades de outras partes relativamente aos sistemas informatizados utilizados nos ensaios clínicos devem ser claras e estar documentadas.

A parte responsável deve garantir que as pessoas a quem solicita o desenvolvimento de sistemas informatizados para utilização em ensaios clínicos estão cientes do objetivo pretendido e dos requisitos regulamentares aplicáveis a esses sistemas.

Recomenda-se que representantes das populações de participantes previstas e dos profissionais de saúde sejam envolvidos na concepção desses sistemas informatizados, sempre que possível, para garantir que os mesmos são adequados à utilização pela população de utilizadores prevista.

4.3.1 *Procedimentos para a utilização de sistemas informatizados*

Devem ser definidos procedimentos documentados para garantir a utilização adequada de sistemas informatizados nos ensaios clínicos para a realização de atividades essenciais relacionadas com a recolha, tratamento e gestão de dados.

4.3.2 *Formação*

A parte responsável deve garantir que as pessoas que utilizam os sistemas informatizados recebem formação adequada sobre a sua utilização.

4.3.3 *Segurança*

- (a) A segurança dos dados e registos do ensaio deve ser controlada ao longo de todo o ciclo de vida dos dados.
- (b) A parte responsável deve garantir que os controlos de segurança dos sistemas informatizados são aplicados e mantidos. Estes controlos devem incluir a gestão dos utilizadores e medidas contínuas para prevenir, detetar e/ou mitigar as infrações de segurança. Devem ser considerados aspetos como os requisitos de autenticação do utilizador e a gestão de palavras-passe, as definições de firewall, o software antivírus, a aplicação de patches de segurança, a monitorização do sistema e os testes de penetração.
- (c) A parte responsável deve garantir uma cópia de segurança dos dados adequada.
- (d) Os procedimentos devem incluir o seguinte: medidas de segurança do sistema, cópia de segurança dos dados e recuperação de falhas, de modo a garantir que não ocorrem acessos não autorizados nem perdas de dados. Estas medidas devem ser testadas periodicamente, conforme necessário.

4.3.4 *Validação*

- (a) A parte responsável é responsável pelo estado de validação do sistema ao longo do seu ciclo de vida. A validação de sistemas informatizados deve ser abordada com base numa avaliação de riscos que tenha em consideração os seguintes aspetos: a utilização prevista para o sistema; o objetivo e a importância dos dados/registos que são recolhidos/produzidos, mantidos e conservados no sistema; e a probabilidade de o sistema afetar o bem-estar, os direitos e a segurança dos participantes no ensaio e a fiabilidade dos resultados do ensaio.

- (b) A validação deve demonstrar que o sistema está em conformidade com os requisitos estabelecidos em termos de caráter exaustivo, exatidão e fiabilidade dos dados e que o seu desempenho é compatível com o fim a que se destina.
- (c) Os sistemas devem ser devidamente validados antes da sua utilização. Alterações posteriores do sistema devem ser validadas com base nos riscos e devem considerar tanto os dados previamente recolhidos como os novos dados, em conformidade com o procedimento estabelecido para o controlo de alterações.
- (d) Poderá ser conveniente uma revisão periódica para garantir que os sistemas informatizados permanecem num estado validado durante todo o seu ciclo de vida.
- (e) Devem ser validadas as funcionalidades padrão do sistema e as configurações e personalizações específicas do protocolo, incluindo as verificações e os cálculos automáticos relativos ao registo de dados. Devem também ser definidas e validadas as interfaces entre sistemas. Poderão ser necessários diferentes graus de validação conforme se trate de sistemas sob medida, sistemas concebidos para serem configurados ou sistemas em que não são necessárias alterações.
- (f) Conforme necessário, os procedimentos de validação (até à desativação) devem englobar os seguintes aspetos: conceção do sistema, requisitos do sistema, ensaios de funcionalidade, configuração, libertação, definições, instalação e controlo das alterações.
- (g) A parte responsável deve garantir que os sistemas informatizados, incluindo os desenvolvidos por outras partes, são validados de acordo com o fim pretendido para a sua utilização no ensaio. Deve também assegurar que a documentação de validação é tratada e conservada.
- (h) De um modo geral, a validação deve incluir a definição dos requisitos e especificações do sistema e dos respetivos testes, bem como da documentação associada, por forma a garantir que o sistema é adequado para a utilização pretendida no ensaio, especialmente no que diz respeito a funcionalidades críticas, como a aleatorização, a administração e as titulações e reduções de dose e a recolha de dados dos parâmetros de avaliação.
- (i) Caso existam, é necessário justificar os problemas não resolvidos e, se aplicável, lidar com os riscos associados a esses problemas que sejam identificados, através de estratégias de mitigação antes e/ou durante a utilização continuada do sistema.

4.3.5 *Disponibilização do sistema*

Os sistemas específicos do ensaio (incluindo as atualizações resultantes de alterações ao protocolo) só devem ser implementados, disponibilizados ou ativados num centro de estudo depois de recebidas todas as aprovações necessárias para o ensaio clínico referente a esse centro de estudo.

4.3.6 *Falhas do sistema*

Devem ser adotados procedimentos de contingência para evitar a perda ou a falta de acesso a dados essenciais para a segurança dos participantes, as decisões do ensaio ou os resultados do ensaio.

4.3.7 *Apoio técnico*

- (a) Quando adequado, devem existir mecanismos (p. ex., assistência técnica) para documentar, avaliar e gerir problemas com os sistemas informatizados (p. ex., problemas identificados pelos utilizadores), e ser realizada uma análise periódica dos problemas reunidos para identificar os que são repetidos e/ou aqueles que são sistémicos.
- (b) Os defeitos e problemas devem ser resolvidos de acordo com o seu grau de criticidade. Problemas de elevada criticidade devem ser resolvidos de forma atempada.

4.3.8 *Gestão de utilizadores*

- (a) Os controlos de acesso são parte integrante dos sistemas informatizados utilizados em ensaios clínicos, de modo a limitar o acesso ao sistema a utilizadores autorizados e a assegurar a possibilidade de atribuição a uma única pessoa. Devem selecionar-se as medidas de segurança que garantam a segurança pretendida.
- (b) Devem existir procedimentos para garantir que as permissões de acesso dos utilizadores são atribuídas de forma adequada com base nos deveres e funções do utilizador, nas condições da ocultação e na organização a que os utilizadores pertencem. As permissões de acesso devem ser revogadas quando deixarem de ser necessárias. Se aplicável, deve existir um processo para garantir que o acesso dos utilizadores e as funções e permissões que lhes são atribuídas são revistos periodicamente.
- (c) Os utilizadores autorizados e as permissões de acesso devem ser claramente documentados, tratados e conservados. Estes registos devem incluir quaisquer atualizações das funções de um utilizador, das permissões de acesso e da data/hora de concessão da permissão de acesso (p. ex., carimbo de data/hora).

APÊNDICES

Apêndice A. BROCHURA DO INVESTIGADOR

A.1 Introdução

A brochura do investigador (BI) é uma compilação dos dados clínicos e não clínicos do(s) produto(s) em investigação¹ relevantes para o estudo do(s) produto(s) em participantes humanos. O seu objetivo é fornecer aos investigadores e a outras pessoas envolvidas no ensaio as informações necessárias para facilitar a compreensão da fundamentação e a conformidade com as principais especificidades do protocolo, como a dose, a frequência/intervalo da dose, os métodos de administração e os procedimentos de monitorização da segurança.

A.1.1 *Elaboração da brochura do investigador*

Geralmente, o promotor é o responsável por assegurar que é elaborada uma BI atualizada. No caso de um ensaio de iniciativa do investigador, o promotor-investigador deve averiguar se o titular da licença/autorização de introdução no mercado do produto disponibilizou uma brochura. Se o produto em investigação for fornecido pelo investigador-patrocinador, este deve comunicar as informações necessárias à equipa do centro de estudo. Se as autoridades reguladoras o permitirem, a informação científica existente, como uma brochura de informação básica sobre o produto (p. ex., o resumo das características do medicamento, o folheto informativo ou a rotulagem), pode ser uma alternativa adequada, desde que inclua informação atualizada, abrangente e pormenorizada sobre todos os aspetos do produto em investigação que possam ser importantes para o investigador. Se um medicamento autorizado estiver a ser estudado para uma nova utilização (ou seja, uma nova indicação), deve ser preparada uma BI específica para essa nova utilização, a menos que exista uma fundamentação para que exista apenas uma BI. A BI deve ser revista, pelo menos, uma vez por ano e atualizada consoante necessário, em conformidade com os procedimentos documentados do promotor. Poderá ser adequada uma revisão mais frequente, consoante a fase de desenvolvimento e a obtenção de novas informações relevantes. As novas informações relevantes podem ser tão importantes que precisem de ser comunicadas aos investigadores e, possivelmente, aos/às conselhos de revisão institucionais/comissões de ética independentes (CRI/CEI) e/ou autoridades reguladoras, antes de serem incluídas numa BI atualizada.

A.1.2 *Informações de segurança de referência e avaliação dos riscos e benefícios*

As informações de segurança de referência (ISR) incluídas na BI constituem um ponto de referência importante para a notificação rápida de suspeitas de reações adversas graves e inesperadas (*suspected unexpected serious adverse reactions*, SUSAR) que se verifiquem no ensaio clínico. As ISR devem conter uma lista das reações adversas

¹ No âmbito das presentes diretrizes, deve considerar-se o termo «produtos em investigação» como sinónimo de medicamentos, fármacos, produtos medicinais, vacinas e produtos biológicos.

que inclua informação sobre a sua frequência e natureza. Esta lista deve ser utilizada para estabelecer a previsibilidade de uma suspeita de reação adversa grave e, posteriormente, decidir se a notificação deve ser agilizada de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis (ver secção 3.13.2[c]).

A BI contém também informações que auxiliam a gestão clínica dos participantes no decurso do ensaio clínico. A informação deve ser apresentada de forma concisa, simples, objetiva, equilibrada e não promocional, de modo a permitir que um médico ou eventual investigador a compreenda e faça a sua própria avaliação imparcial dos riscos e benefícios da adequação do ensaio proposto. Por este motivo, na elaboração de uma BI deve estar envolvida uma pessoa com qualificações na área da saúde, mas o conteúdo da BI deve ser aprovado por especialistas das áreas científicas que produziram os dados descritos.

A.2 Considerações gerais

Estas considerações definem a informação mínima que deve ser incluída numa BI. Prevê-se que o tipo e a extensão da informação disponível variem consoante a fase de desenvolvimento do produto em investigação.

A BI deve incluir:

A.2.1 Página de título

Deve indicar o nome do promotor, a identificação de cada produto em investigação (ou seja, o número de investigação, o nome químico ou o nome genérico aprovado e o(s) nome(s) comercial(is), quando legalmente permitido e pretendido pelo promotor) e a data de publicação. Sugere-se também que seja indicado um número de versão e uma referência ao número e à data da versão que substitui, juntamente com a data-limite para a inclusão de dados nessa versão. Se necessário, pode ser incluída uma página de assinatura.

A.2.2 Declaração de confidencialidade

O promotor pode querer incluir uma declaração com instruções para o investigador e outros destinatários tratarem a BI como um documento confidencial para informação e uso exclusivo do/a investigador/instituição, da equipa do centro de estudo, das autoridades reguladoras e do/a CRI/CEI.

A.3 Conteúdo da brochura do investigador

A BI deve conter as seguintes secções, cada uma com referências bibliográficas (de publicações ou relatórios) no final de cada capítulo, se aplicável:

A.3.1 Índice

A.3.2 Resumo

Deve ser apresentado um breve resumo (de preferência não superior a duas páginas) onde se destaquem as informações físicas, químicas, farmacêuticas, farmacológicas, toxicológicas, farmacocinéticas, metabólicas e clínicas importantes disponíveis que sejam relevantes para a fase de desenvolvimento clínico do produto em investigação.

A.3.3 Introdução

Deve ser apresentada uma breve declaração introdutória que contenha: o nome químico (e o(s) nome(s) genérico(s) e comercial(is), quando aprovado(s)) do(s) produto(s) em investigação; todos os princípios ativos; a classe farmacológica do(s) produto(s) em investigação e a respetiva posição esperada dentro dessa classe (p. ex., em termos de vantagens); a fundamentação para a realização da investigação com este(s) produto(s) em investigação; e a(s) indicação(ões) profilática(s), terapêutica(s) ou de diagnóstico(s) prevista(s). Por último, a declaração introdutória deve referir a abordagem geral a ser seguida para a avaliação do produto em investigação.

A.3.4 Propriedades físicas, químicas e farmacêuticas e formulação

Deve ser incluída uma descrição da(s) substâncias(s) do produto em investigação (incluindo a(s) respetiva(s) fórmula(s) química(s) e/ou estrutural(is)) e deve ser apresentado um breve resumo das propriedades físicas, químicas e farmacêuticas relevantes.

Para permitir a adoção de medidas de segurança adequadas no decurso do ensaio, deve ser apresentada uma descrição da(s) formulação(ões) a utilizar, incluindo os excipientes, que deve ser justificada se esse aspeto for clinicamente relevante. Devem também ser incluídas instruções para a conservação e manuseamento da(s) forma(s) farmacêutica(s).

Devem ser referidas quaisquer semelhanças estruturais com outros compostos conhecidos.

A.3.5 Estudos não clínicos

Introdução

Devem ser apresentados, sob a forma de resumo, os resultados de todos os estudos não clínicos relevantes relativos à farmacologia, à toxicologia, à farmacocinética e ao metabolismo do produto em investigação. Este resumo deve incluir a metodologia

utilizada, os resultados e uma discussão sobre a relevância das conclusões para o produto em investigação, bem como os possíveis efeitos adversos e indesejáveis no ser humano.

Se necessário, as informações apresentadas podem incluir os seguintes elementos, se conhecidos/disponíveis:

- espécies testadas;
- número e sexo dos animais em cada grupo;
- dose unitária (p. ex., miligrama/quilograma [mg/kg]);
- intervalo entre doses;
- via de administração;
- duração da administração;
- informações sobre a distribuição sistêmica;
- duração do seguimento após a exposição;
- resultados, incluindo os seguintes aspectos:
 - natureza e frequência dos efeitos farmacológicos ou tóxicos;
 - gravidade ou intensidade dos efeitos farmacológicos ou tóxicos;
 - tempo para o início dos efeitos;
 - reversibilidade dos efeitos;
 - duração dos efeitos;
 - resposta à dose.

Sempre que possível, devem ser utilizadas listas/tabelas para aumentar a clareza da apresentação.

As secções seguintes devem apresentar as conclusões mais importantes dos estudos, incluindo a resposta à dose dos efeitos observados, a importância para o ser humano e quaisquer aspectos a serem estudados em humanos. Se aplicável, devem ser comparados os resultados da dose eficaz e da dose não tóxica obtidos para a mesma espécie animal (ou seja, deve ser analisado o índice terapêutico). Deve ainda ser abordada a relevância desta informação para a administração em humanos proposta. Sempre que possível, as comparações devem ser efetuadas em termos de níveis no sangue/tecido ou de dose equivalente em seres humanos, e não com base em mg/kg.

(a) Farmacologia não clínica

Deve ser incluído um resumo dos aspectos farmacológicos do produto em investigação e, quando aplicável, dos respectivos metabolitos relevantes estudados em animais. Esse resumo deve incluir estudos que avaliem a potencial atividade terapêutica (p. ex., modelos de eficácia, ligação a recetores e especificidade), bem como os que avaliem a segurança (p. ex., estudos especiais para avaliar ações farmacológicas diferentes do(s) efeito(s) terapêutico(s) pretendido(s)).

(b) Farmacocinética e metabolismo do produto em animais

Deve ser apresentado um resumo da farmacocinética e da transformação biológica e distribuição do produto em investigação em todas as espécies estudadas. A discussão dos resultados deve abordar a absorção e a biodisponibilidade local e sistêmica do produto em investigação e dos seus metabolitos e a sua relação com os resultados farmacológicos e toxicológicos obtidos em espécies animais.

(c) Toxicologia

Deve ser apresentado um resumo dos efeitos toxicológicos identificados em estudos relevantes efetuados em diferentes espécies animais, a incluir nas seguintes rubricas conforme aplicável:

- toxicidade única;
- toxicidade por dose repetida;
- genotoxicidade;
- carcinogenicidade;
- toxicidade para a reprodução e o desenvolvimento;
- tolerância local;
- outros estudos de toxicidade.

A.3.6 Efeitos em seres humanos

Introdução

Deve ser apresentada uma análise exaustiva dos efeitos conhecidos do(s) produto(s) em investigação em seres humanos, incluindo informações sobre farmacocinética, metabolismo, farmacodinâmica, resposta à dose, segurança, eficácia e outras atividades farmacológicas. Sempre que possível, deve ser apresentado um resumo de todos os ensaios clínicos concluídos ou em curso para os quais estejam disponíveis resultados intercalares suscetíveis de fundamentar a avaliação de segurança. Deve também ser disponibilizada a informação relativa aos resultados de qualquer utilização do(s) produto(s) em investigação para além dos ensaios clínicos, como, por exemplo, a experiência durante a introdução no mercado.

(a) Farmacocinética e metabolismo do produto em seres humanos

Deve ser apresentado um resumo da informação sobre a farmacocinética do(s) produto(s) em investigação que inclua a informação seguinte, se disponível:

- farmacocinética (incluindo o metabolismo, se aplicável, e a absorção, a ligação a proteínas plasmáticas, a distribuição e a eliminação);
- biodisponibilidade do produto em investigação (absoluta, se possível, e/ou relativa) comparativamente com uma forma farmacêutica de referência;

- subgrupos da população (p. ex., sexo, idade e função de órgãos afetada);
- interações (p. ex., interações produto-produto e efeitos de alimentos);
- outros dados farmacocinéticos (p. ex., resultados de estudos populacionais efetuados no âmbito de ensaios clínicos);

(b) Segurança e eficácia

Deve ser apresentado um resumo das informações sobre a segurança, a farmacodinâmica, a eficácia e a resposta à dose do produto em investigação (incluindo metabolitos, se aplicável) obtidas em ensaios anteriores em seres humanos (voluntários saudáveis e/ou doentes). As implicações destas informações devem ser analisadas. Nos casos em que tenham sido concluídos vários ensaios clínicos, a utilização dos resumos de segurança e eficácia dos vários ensaios, com indicações por subgrupos, pode proporcionar uma apresentação clara dos dados. Pode também ser útil a apresentação em forma de tabela dos resumos das reações adversas ao medicamento, que inclua informação sobre a sua frequência e natureza para todos os ensaios clínicos (incluindo ensaios para todas as indicações estudadas). Devem ser analisadas as diferenças significativas nos padrões/incidências de reações adversas ao medicamento verificadas entre indicações ou subgrupos.

A BI deve conter uma descrição dos possíveis riscos e das reações adversas ao medicamento previsíveis com base em experiências anteriores com o produto em investigação e com produtos relacionados. Deve também ser incluída uma descrição das precauções ou da monitorização especial a efetuar no âmbito da utilização em investigação do(s) produto(s).

(c) Experiência de introdução no mercado

A BI deve identificar os países onde o produto em investigação foi introduzido no mercado ou aprovado. Deve incluir-se um resumo de qualquer informação relevante decorrente da disponibilização no mercado (p. ex., formulações, dosagens, vias de administração, reações adversas ao medicamento). A BI deve também identificar todos os países onde o produto em investigação não recebeu autorização/registo de introdução no mercado ou onde essa/e autorização/registo foi retirada/o.

A.3.7 Resumo dos dados e orientações

Esta secção deve apresentar uma análise global dos dados não clínicos e clínicos e resumir a informação de várias fontes sobre diferentes aspetos do(s) produto(s) em investigação, sempre que possível. Desta forma, o investigador tem conhecimento da interpretação mais informativa dos dados disponíveis e da avaliação das implicações dessa informação em futuros ensaios clínicos.

Se aplicável, devem ser analisados os relatórios publicados sobre produtos similares. Esta análise pode auxiliar o investigador a antecipar reações adversas aos medicamentos ou outros problemas que possam ocorrer nos ensaios clínicos.

O objetivo global desta seção é que o investigador compreenda claramente os possíveis riscos e reações adversas, bem como os testes, observações e precauções específicos que poderão ser necessários para a realização de um ensaio clínico. Este conhecimento deve basear-se na informação física, química, farmacêutica, farmacológica, toxicológica e clínica disponível sobre o(s) produto(s) em investigação. Devem também ser dadas orientações ao investigador clínico sobre o reconhecimento e o tratamento de possíveis sobredosagens e reações adversas ao medicamento, com base na experiência clínica e não clínica anterior e na farmacologia do produto em investigação.

Apêndice B. PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO E ALTERAÇÃO(ÕES) AO PROTOCOLO

Os ensaios clínicos devem ser descritos num protocolo claro, conciso e viável do ponto de vista operacional. O protocolo deve ser desenhado de forma a minimizar a complexidade desnecessária e a mitigar ou eliminar riscos importantes para os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes no ensaio e para a fiabilidade dos dados. Os processos de desenvolvimento de protocolos devem incorporar os contributos das partes interessadas relevantes, conforme aplicável. A introdução de adaptabilidade no protocolo, por exemplo, através da inclusão de intervalos aceitáveis para parâmetros específicos do protocolo, pode reduzir o número de desvios ou, em alguns casos, a necessidade de uma alteração ao protocolo. Esta adaptabilidade não deve afetar de forma negativa a segurança dos participantes nem a validade científica do ensaio. Para mais informações, consultar «ICH E8(R1) General Considerations for Clinical Studies» (Considerações gerais para estudos clínicos), «ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials» (Princípios estatísticos para ensaios clínicos) e «ICH E9(R1) Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials to the Guideline on Statistical Principles for Clinical Trials» (Adenda relativa aos parâmetros a serem estimados e à análise de sensibilidade em ensaios clínicos dos Princípios estatísticos para ensaios clínicos).

Um protocolo de ensaio deve geralmente incluir os pontos seguintes, que podem variar consoante o desenho do ensaio. As informações específicas do centro de estudo podem ser apresentadas em página(s) próprias(s) do protocolo ou ser abordadas num acordo independente, e algumas das informações abaixo enumeradas podem estar contidas noutros documentos de referência do protocolo, como a brochura do investigador.

B.1 Informações gerais

- B.1.1 Título do protocolo, número único de identificação do protocolo e data. Qualquer alteração deve igualmente incluir o número e a data respetivos.
- B.1.2 Nome e morada do promotor.
- B.1.3 Nome e cargo da(s) pessoa(s) autorizada(s) a assinar o protocolo e a(s) alteração(ões) ao protocolo em nome do promotor.

B.2 Informações gerais

- B.2.1 Nome e descrição do(s) produto(s) em investigação.
- B.2.2 Resumo das conclusões de estudos não clínicos que possam ter importância clínica e de ensaios clínicos que sejam relevantes para o ensaio.
- B.2.3 Resumo dos riscos e benefícios conhecidos e potenciais para os participantes humanos, caso existam.
- B.2.4 Descrição e justificação da via de administração, da dosagem, da posologia e do(s) período(s) de tratamento.

- B.2.5 Declaração de que o ensaio será realizado em conformidade com o protocolo, as boas práticas clínicas (BPC) e os requisitos regulamentares aplicáveis.
- B.2.6 Descrição da população a estudar.
- B.2.7 Referências bibliográficas e dados relevantes para o ensaio que proporcionem o seu devido enquadramento.

B.3 Objetivos e finalidade do ensaio

Descrição clara dos objetivos científicos e da finalidade do ensaio. Informação sobre os parâmetros a serem estimados (*estimands*), quando definidos (consultar «ICH E9(R1)»).

B.4 Desenho de um ensaio

A integridade científica do ensaio e a fiabilidade dos resultados do mesmo dependem substancialmente do desenho do ensaio. A descrição do desenho do ensaio deve incluir:

- B.4.1 Uma indicação específica dos parâmetros de avaliação primários e dos parâmetros de avaliação secundários, caso existam, a serem medidos durante o ensaio.
- B.4.2 Uma descrição do tipo e do desenho do ensaio a realizar (p. ex., dupla ocultação, controlado por placebo, desenho paralelo, desenho adaptativo, ensaios do tipo plataforma/*umbrella/basket*, ensaios com elementos descentralizados) e um diagrama esquemático do desenho, dos procedimentos e das fases do ensaio.
- B.4.3 Uma descrição das medidas adotadas para minimizar/evitar enviesamentos, incluindo:
 - (a) aleatorização;
 - (b) ocultação.
- B.4.4 Uma descrição do(s) produto(s) em investigação e da dosagem e posologia do(s) produto(s) em investigação, incluindo uma descrição da forma farmacêutica, acondicionamento e rotulagem.
- B.4.5 Instruções de preparação (p. ex., reconstituição) e administração, se aplicável, exceto se descrito noutro local.
- B.4.6 Uma descrição do cronograma das atividades (p. ex., consultas, intervenções e avaliações do estudo).
- B.4.7 A duração prevista para a inclusão do participante no ensaio e uma descrição da sequência e da duração de todos os períodos do ensaio, incluindo o seguimento, se aplicável.

- B.4.8 Uma descrição das «regras de interrupção» ou «critérios de descontinuação» e «ajuste da dose» ou «interrupção da dose» para participantes individualmente, para partes do ensaio ou para todo o ensaio.
- B.4.9 Os procedimentos de responsabilização pelo(s) produto(s) em investigação, incluindo o(s) placebo(s) e outro(s) comparador(es), caso existam.
- B.4.10 O processo de manutenção dos códigos de aleatorização do tratamento e os procedimentos em caso de quebra de códigos.

B.5 Seleção dos participantes

- B.5.1 Critérios de inclusão de participantes.
- B.5.2 Critérios de exclusão de participantes.
- B.5.3 Mecanismo de pré-seleção, se aplicável, e de seleção dos participantes.

B.6 Descontinuação da intervenção experimental e retirada do participante do ensaio

O investigador pode optar por descontinuar a inclusão do participante no ensaio. Por seu lado, o participante pode decidir retirar-se do ensaio ou interromper o tratamento com o produto em investigação (ver secções 2.8.10[l], 2.8.10[m] e 2.9.1). O protocolo deve especificar:

- (a) quando e como descontinuar a inclusão de participantes no ensaio/o tratamento com o produto em investigação;
- (b) o tipo e a periodicidade dos dados a recolher dos participantes que se retiraram/descontinuaram a intervenção, incluindo o processo de tratamento desses dados, em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis;
- (c) se os participantes devem ser substituídos e como;
- (d) o seguimento dos participantes que descontinuaram a utilização do produto em investigação.

B.7 Tratamento e intervenções nos participantes

- B.7.1 O(s) tratamento(s) a administrar, incluindo o(s) nome(s) de todos os produtos, a(s) dose(s), o(s) esquema(s) posológico(s), os critérios para o(s) ajuste(s) da dose, a(s) via(s) de administração e o(s) período(s) de tratamento, incluindo o(s) período(s) de seguimento dos participantes de cada grupo/braço de tratamento para cada tratamento/ensaio com o produto em investigação.
- B.7.2 Medicação(ões)/tratamento(s) (incluindo medicação concomitante e de emergência) permitido(s) e não permitido(s) antes e/ou durante o ensaio.

B.7.3 Estratégias de controlo da adesão do participante ao tratamento.

B.8 Avaliação da eficácia

B.8.1 Especificação dos parâmetros de eficácia, se aplicável.

B.8.2 Métodos e periodicidade para avaliação, registo e análise dos parâmetros de eficácia. Se o ensaio envolver comissões (p. ex., comissão independente de monitorização dos dados/comissões de adjudicação) para avaliação dos dados de eficácia, os respetivos procedimentos, o cronograma e as atividades devem ser descritos no protocolo ou num documento independente.

B.9 Avaliação de segurança

B.9.1 Especificação dos parâmetros de segurança.

B.9.2 Métodos, extensão e periodicidade de registo e avaliação dos parâmetros de segurança. Se o ensaio envolver comissões (p. ex., comissão independente de monitorização dos dados) para avaliação dos dados de segurança, devem ser descritos no protocolo ou num documento independente os respetivos procedimentos, cronograma e atividades.

B.9.3 Procedimentos para a obtenção de relatórios sobre acontecimentos adversos, bem como para o seu registo e notificação.

B.9.4 Tipo e duração do seguimento dos participantes após acontecimentos adversos e outros acontecimentos, como situações de gravidez.

B.10 Considerações estatísticas

B.10.1 Descrição dos métodos estatísticos a utilizar, incluindo o momento e o objetivo de qualquer análise(s) intercalar(es) planeada(s) e os critérios estatísticos para a interrupção do ensaio.

B.10.2 Número de participantes que se planeia incluir e fundamento para a escolha da dimensão da amostra, incluindo reflexões ou cálculos relativos ao poder estatístico do ensaio e à justificação clínica.

B.10.3 Nível de significância a ser utilizado ou limiar de sucesso na probabilidade posterior num desenho baseado na estatística bayesiana.

B.10.4 Seleção dos participantes a incluir nas análises planeadas, descrição dos métodos estatísticos a utilizar e procedimentos para lidar com eventos intercorrentes e para ter em consideração dados em falta, não utilizados e espúrios. Estes devem estar alinhados com os parâmetros a serem estimados (estimands), quando definidos (consultar «ICH E9(R1)»).

- B.10.5 Declaração de que qualquer desvio ao plano de análise estatística será descrito e justificado no relatório do ensaio clínico.

B.11 Acesso direto aos registos de origem

O promotor deve garantir que está especificado no protocolo ou noutro acordo documentado que o/a(s) investigador(es)/instituição(ões)/prestador(es) de serviços autorizam a monitorização, as auditorias, as inspeções regulamentares e, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis, a análise pelo Conselho de Revisão Institucional/Comissão de Ética Independente (CRI/CEI), relacionadas com o ensaio, e permitem o acesso direto aos registos de origem.

B.12 Controlo de qualidade e Garantia de qualidade

- B.12.1 Descrição dos fatores críticos para a qualidade identificados, dos riscos associados e das estratégias de mitigação dos riscos no ensaio, exceto se já devidamente documentados.
- B.12.2 Resumo das abordagens de monitorização incluídas no processo de controlo de qualidade do ensaio clínico.
- B.12.3 Descrição do processo para lidar com inconformidades com o protocolo ou as BPC.

B.13 Ética

Descrição das considerações éticas relacionadas com o ensaio.

B.14 Tratamento de dados e manutenção de registos

- B.14.1 Especificação dos dados a recolher e do método de recolha. Se necessário, deve elaborar-se um documento relativo ao ensaio clínico com informações complementares.
- B.14.2 Identificação dos dados a registar diretamente nas ferramentas usadas para recolher os dados (ou seja, sem qualquer registo prévio, escrito ou eletrónico, dos dados), considerados como registos de origem.
- B.14.3 Declaração de que os registos devem ser conservados em conformidade com os requisitos regulamentares aplicáveis.

B.15 Financiamento e seguros

Financiamento e seguro, se não forem objeto de um acordo distinto.

B.16 Política de publicação

Política de publicação, se não for objeto de um acordo distinto.

Apêndice C. REGISTOS ESSENCIAIS PARA A REALIZAÇÃO DE UM ENSAIO CLÍNICO

C.1 Introdução

- C.1.1 Antes e durante a realização de um ensaio clínico, são produzidos muitos registros. A natureza e a extensão dos registros produzidos e conservados dependem do desenho do ensaio, da sua realização, da aplicação de abordagens proporcionais ao risco e da importância e relevância do registro para o ensaio.
- C.1.2 A identificação dos registros essenciais basear-se-á na análise das diretrizes incluídas neste apêndice.
- C.1.3 Os registros essenciais permitem e contribuem para a avaliação da realização de um ensaio no que se refere à conformidade, por parte do investigador e do promotor, com as boas práticas clínicas (BPC) e com os requisitos regulamentares aplicáveis, bem como quanto à fiabilidade dos resultados produzidos. Os registros essenciais são parte integrante da supervisão efetuada pelo investigador e da supervisão efetuada pelo promotor (incluindo a monitorização) do ensaio. Estes registros são utilizados pelo promotor na sua função de auditor independente e durante as inspeções da(s) autoridade(s) reguladora(s) para avaliar a forma como o ensaio foi realizado e a fiabilidade dos respetivos resultados. Alguns registros essenciais podem também ser analisados pelo/ Conselho de Revisão Institucional/Comissão de Ética Independente (CRI/CEI), de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis. O/a investigador/instituição deve ter acesso e capacidade para manter os registros essenciais por si produzidos, antes e durante a realização do ensaio, e para os conservar de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis.

C.2 Gestão dos registros essenciais

- C.2.1 Os registros devem ser identificáveis e controlados por versão (se aplicável) e incluir a identificação dos autores, revisores e autorizadores, conforme adequado, juntamente com a data e a assinatura (eletrónica ou física), se necessário.
- C.2.2 No que respeita às atividades que são transferidas ou delegadas a prestadores de serviços pelo promotor ou pelo/a investigador/instituição, respetivamente, devem ser estabelecidos procedimentos para o acesso e a gestão dos registros essenciais ao longo do ensaio e para a sua conservação após a conclusão do mesmo.
- C.2.3 Estes registros essenciais devem ser mantidos ou consultados a partir de repositórios que o promotor e o/a investigador/instituição detenham para os respetivos registros. Este tipo de repositório pode designar-se como «arquivo principal do ensaio» (*trial master file*, TMF). O repositório detido pelo/a investigador/instituição pode também designar-se como «arquivo do centro de estudo» (*investigator site file*, ISF).

- C.2.4 O promotor e o/a investigador/instituição devem manter um registo da localização dos registos essenciais, incluindo os registos de origem. O(s) sistema(s) de armazenamento utilizado(s) durante o ensaio e para arquivo (independentemente do tipo de suporte utilizado) deve(m) permitir a identificação adequada, o histórico de versões, a pesquisa e a recuperação dos registos do ensaio.
- C.2.5 O promotor e o/a investigador/instituição devem assegurar que os registos essenciais são recolhidos e arquivados atempadamente, podendo tal contribuir significativamente para uma gestão eficaz do ensaio. Normalmente, alguns registos essenciais têm de estar disponíveis antes do início do ensaio, podendo posteriormente ser atualizados durante a sua realização.
- C.2.6 O promotor e o/a investigador/instituição devem conservar os registos essenciais de forma a garantir que estes permaneçam completos, legíveis e prontamente disponíveis, e que sejam diretamente acessíveis a pedido das autoridades reguladoras, dos monitores e dos auditores. As alterações nos registos essenciais devem ser rastreáveis.
- C.2.7 O promotor e o/a investigador/instituição devem assegurar a conservação dos registos essenciais necessários ao cumprimento das respetivas responsabilidades. Os registos originais devem, regra geral, ser conservados pela parte responsável que os produziu.
- C.2.8 A fim de cumprirem as suas responsabilidades na realização do ensaio, o promotor e o/a investigador/instituição podem necessitar de acesso ou cópias dos registos essenciais relevantes um do outro, antes e durante a realização do ensaio. No final do ensaio, cada parte deve conservar os respetivos registos essenciais (ver secções 2.12.11 e 3.16.3[a]). A localização dos registos pode variar durante o ensaio, dependendo da natureza dos mesmos. Por exemplo, o investigador pode aceder a registos essenciais relevantes do promotor (como relatórios de suspeitas de reações adversas graves e inesperadas [*suspected unexpected serious adverse reactions*, SUSAR]) através de um portal disponibilizado pelo promotor, e estes registos essenciais teriam depois de ser conservados pelo/a investigador/instituição no final do ensaio.
- C.2.9 Quando é utilizada uma cópia para substituir permanentemente o registo essencial original, esta deve cumprir os requisitos de cópias autenticadas.
- C.2.10 Normalmente, alguns registos são mantidos e conservados apenas pelo promotor (p. ex., os relacionados exclusivamente com as atividades do promotor, como a análise de dados) ou apenas pelo/a investigador/instituição (p. ex., os que contêm informações confidenciais sobre os participantes). Alguns registos podem ser conservados pelo promotor e/ou pelo/a investigador/instituição.
- C.2.11 A partilha de registos deve ser cuidadosamente ponderada quando existem preocupações de ocultação e quando os registos estão sujeitos à legislação aplicável em matéria de proteção de dados. Para a partilha de registos essenciais com os prestadores de serviços, deve ser consultada a secção C.2.2.

- C.2.12 Alguns registos essenciais podem não ser específicos de um ensaio, mas estarem relacionados com o produto em investigação, instalações ou processos e sistemas, incluindo sistemas informatizados, envolvidos na realização de vários ensaios e podem ser conservados fora dos repositórios específicos do ensaio (p. ex., brochura do investigador, acordos de serviços principais, procedimentos operacionais normalizados, registos de validação).

C.3 Natureza essencial dos registos do ensaio

- C.3.1 A avaliação para determinar se um registo é essencial e tem de ser conservado deve ter em consideração os critérios abaixo indicados. Esta avaliação, embora importante, não tem de ser documentada. Pode utilizar-se uma lista estruturada de repositório(s) de armazenamento para identificar prospectivamente os registos essenciais. Um registo essencial:

- (a) é um documento apresentado ou emitido pela autoridade reguladora ou pelo/a CRI/CEI, que inclui a correspondência associada e os documentos que comprovam as decisões da autoridade reguladora ou as/os aprovações/pareceres favoráveis;
- (b) é um procedimento ou plano específico do ensaio;
- (c) é a correspondência relevante ou a documentação de reuniões referentes a análises e/ou decisões importantes relacionadas com o ensaio, que tenham sido tomadas quanto à realização do ensaio e aos processos utilizados;
- (d) documenta a realização de procedimentos do ensaio importantes (p. ex., lista de verificação de bloqueio da base de dados produzida a partir do cumprimento de procedimentos operativos normalizados (*standard operating procedures*, SOP) de gestão de dados);
- (e) documenta os acordos entre as partes e os acordos de seguros/indemnizações;
- (f) documenta a conformidade com os requisitos e quaisquer condições de aprovação da entidade reguladora ou do parecer favorável do/a CRI/CEI;
- (g) documenta a composição e, se aplicável, as funções, comunicações e decisões de todas as comissões envolvidas na aprovação do ensaio ou na sua realização.
- (h) demonstra que um sistema informatizado específico do ensaio está validado e que a avaliação dos sistemas não específicos do ensaio (p. ex., sistemas informatizados de prática clínica) os considerou adequados para a utilização prevista no ensaio;
- (i) é um documento que foi autorizado/assinado pelo promotor e/ou pelo investigador para confirmar a respetiva revisão ou aprovação;

- (j) é, se necessário, um documento que comprove as assinaturas/rubricas dos membros da equipa que realizam atividades importantes relacionadas com o ensaio, como, por exemplo, introduzir informação nas ferramentas usadas para recolher os dados;
- (k) documenta a informação que foi fornecida aos potenciais participantes no ensaio e que o consentimento informado dos participantes foi adequadamente obtido e guardado;
- (l) documenta que a equipa do promotor envolvida na realização do ensaio e as pessoas que realizam atividades importantes relacionadas com o ensaio em seu nome possuem as qualificações necessárias, em termos de educação, formação e experiência, para exercerem as respetivas atividades;
- (m) documenta que o investigador e as pessoas em quem o investigador delega atividades importantes relacionadas com o ensaio possuem as qualificações necessárias, em termos de educação, formação e experiência, para realizarem as respetivas atividades, em particular quando estas não fazem parte das suas funções habituais;
- (n) contém os dados, bem como os metadados relevantes, necessários para permitir a avaliação adequada da realização do ensaio;
- (o) é um documento relacionado com a supervisão, por parte do promotor ou do investigador, da segurança dos participantes no ensaio durante a sua realização, que inclui a confirmação de conformidade com os requisitos de notificações de segurança entre os promotores e os investigadores, as autoridades reguladoras e os/as CRI/CEI, bem como, se necessário, que as informações de segurança foram transmitidas aos participantes no ensaio;
- (p) documenta que os prestadores de serviços possuem as qualificações adequadas para exercer as atividades que lhes foram delegadas ou transferidas;
- (q) documenta que as atividades laboratoriais e outros testes utilizados no ensaio são adequados ao objetivo;
- (r) documenta a supervisão pelo promotor da seleção e monitorização do centro de estudo, bem como a auditoria do ensaio, se aplicável, e contém informações sobre os problemas/inconformidades verificadas e os desvios detetados e a aplicação de medidas corretivas e preventivas;
- (s) documenta a conformidade com o protocolo e/ou os procedimentos de gestão e análise estatística dos dados e a elaboração de qualquer relatório intercalar e do relatório final;
- (t) documenta a recolha, a cadeia de responsabilidade, o tratamento, a análise e a conservação ou destruição de amostras biológicas;

- (u) contém informações relevantes sobre o produto em investigação e a sua rotulagem;
- (v) contém informações sobre a expedição, o armazenamento, o acondicionamento, a dispensa, a aleatorização e a ocultação do produto em investigação;
- (w) contém, se aplicável, informações sobre a rastreabilidade e a responsabilidade pelo produto em investigação, desde o envio pelo fabricante até à sua distribuição, administração aos participantes no ensaio, devolução e destruição ou outro destino;
- (x) contém informações sobre a identidade e a qualidade do produto em investigação utilizado no ensaio;
- (y) documenta os processos e atividades relacionados com a desocultação;
- (z) documenta o processo de recrutamento, a seleção pré-ensaio e o processo de consentimento dos participantes no ensaio, bem como a sua identidade e cronologia de inclusão, conforme adequado;
- (aa) documenta a existência dos participantes no ensaio e comprova a integridade dos dados do ensaio recolhidos. Inclui registos de origem relativos ao ensaio e aos tratamentos médicos e a história dos participantes no ensaio;
- (bb) define os processos/práticas em vigor em caso de uma infração da segurança, a fim de proteger os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes e a integridade dos dados.

C.3.2 Seguindo os critérios definidos na secção C.3.1, os registos de ensaio considerados essenciais estão incluídos na Tabela de registos essenciais e devem ser guardados à medida que forem sendo produzidos.

Esta tabela não é uma lista exaustiva e o promotor ou o investigador podem considerar como essenciais outros registos do ensaio.

C.3.3 A existência e natureza de alguns dos registos de ensaios listados na Tabela de registos essenciais dependem do desenho do ensaio, assim como da sua realização e gestão proporcional ao risco, pelo que poderão não ser elaborados.

Tabela de registos essenciais Se estes registos de ensaio forem elaborados, são considerados essenciais e devem ser conservados (ver secções C3.1 e C3.2). <i>Nota: um asterisco (*) identifica os registos essenciais que, normalmente, devem estar disponíveis antes do início do ensaio (ver secção C2.5).</i>
Brochura do investigador ou brochura de informação básica sobre o produto (p. ex., resumo das características do medicamento, folheto informativo ou rotulagem)*
Protocolo assinado* e alterações subsequentes durante o ensaio
Aprovação/parecer favorável datada/o e documentada/o do/a CRI/CEI relativamente às informações apresentadas ao/à CRI/CEI*
Composição do/a CRI/CEI*
Autorização, aprovação e/ou notificação pela(s) autoridade(s) reguladora(s) do protocolo* e das alterações subsequentes durante o ensaio (se necessárias)
Formulários de consentimento informado preenchidos, assinados e datados
Lista de códigos de identificação dos participantes e registos de inclusão preenchidos
- Notificação do promotor pelo investigador que identificar acontecimento(s) adverso(s) grave(s) (AAG) e respetivos relatórios, quando aplicável - Notificação da(s) autoridade(s) reguladora(s) e do/a(s) CRI/CEI pelo promotor e/ou investigador de suspeitas de reações adversas graves e inesperadas (<i>suspected unexpected serious adverse reactions</i>, SUSAR) e de outras informações de segurança, quando aplicável - Notificação dos investigadores pelo promotor de informações de segurança, se aplicável
Relatórios intercalares ou anuais enviados ao/à CRI/CEI e à(s) autoridade(s) reguladora(s) (quando aplicável)
Registos de origem
Dados e metadados relevantes (incluindo documentação de correções de dados) registados nas ferramentas usadas para recolher os dados
Relatório final enviado ao/à CRI/CEI e à(s) autoridade(s) reguladora(s), se aplicável
Relatórios intercalares (se aplicável) e final do ensaio clínico
Amostra das ferramentas usadas para recolher os dados (p. ex., cadernos de registo de dados [<i>case report forms</i> , CRF], diários, avaliações de resultados clínicos, incluindo resultados comunicados pelos doentes) que sejam fornecidas ao investigador e/ou ao/à CRI/CEI*
Amostras das informações transmitidas aos participantes no ensaio* - Materiais de consentimento informado (incluindo todas as traduções aplicáveis) - Qualquer outra informação documentada (p. ex., instruções de utilização de um produto em investigação ou de um dispositivo) - Anúncio de recrutamento de participantes
Acordo entre as partes sobre os aspetos financeiros do ensaio*
Declaração de seguro*

Tabela de registos essenciais Se estes registos de ensaio forem elaborados, são considerados essenciais e devem ser conservados (ver secções C3.1 e C3.2). <i>Nota: um asterisco (*) identifica os registos essenciais que, normalmente, devem estar disponíveis antes do início do ensaio (ver secção C2.5).</i>
Acordo assinado entre as partes envolvidas,* por exemplo: • investigador/instituição e promotor; • investigador/instituição e prestadores de serviços; • promotor e prestadores de serviços; • promotor e comissão independente de monitorização dos dados e/ou membros da comissão de adjudicação.
Documentação da seleção, avaliação* e supervisão dos prestadores de serviços que realizem atividades importantes relacionadas com os ensaios
Documentos relevantes que comprovem as qualificações do investigador principal e outros investigadores (p. ex., currículo) envolvidos na realização do ensaio*
Registos de formação específica do ensaio*
Documentação da delegação pelo investigador de atividades relacionadas com o ensaio*
Folha de assinaturas que documenta as assinaturas e as rubricas, exceto se forem utilizadas apenas assinaturas eletrônicas (do investigador e das pessoas delegadas pelo investigador)* (pode ser combinada com a documentação de delegação acima referida)
Valor(es)/intervalo(s) normal(is) para o(s) procedimento(s) e/ou teste(s) clínico(s)/laboratorial(is)/técnico(s) incluído(s) no protocolo*
Certificação, acreditação ou outra documentação, incluindo de validação (se necessário), que confirme a adequação dos procedimentos/testes clínicos/laboratoriais/técnicos utilizados durante a realização do ensaio*
Documentação relativa à colheita, tratamento e envio de amostras de fluidos corporais/tecidos
Documentação relativa às condições de armazenamento das amostras de fluidos corporais/tecidos
Registos de amostras de fluidos corporais/tecidos conservadas no final do ensaio
Amostra(s) da(s) etiqueta(s) colada(s) no(s) recipiente(s) do produto em investigação
Instruções para o manuseamento do produto(s) em investigação e dos materiais relacionados com o ensaio (caso não estejam incluídos no protocolo ou na brochura do investigador), por exemplo, um manual de farmácia*
Registos de expedição do(s) produto(s) em investigação e dos materiais relacionados com o ensaio*
Certificado(s) de análise do(s) produto(s) em investigação expedido(s)*
Identificação do responsável pelo(s) produto(s) em investigação no centro de estudo
Documentação das condições de armazenamento do produto em investigação, incluindo as condições durante o transporte

Tabela de registos essenciais Se estes registos de ensaio forem elaborados, são considerados essenciais e devem ser conservados (ver secções C3.1 e C3.2). <i>Nota: um asterisco (*) identifica os registos essenciais que, normalmente, devem estar disponíveis antes do início do ensaio (ver secção C2.5).</i>
Registos de nova rotulagem do produto em investigação no centro de estudo
Documentação relativa à destruição ou outro destino do produto em investigação
Procedimentos de decodificação de emergência para ensaios em ocultação*
Lista de aleatorização principal*
Instruções de utilização de sistemas específicos do ensaio importantes (p. ex., manual do utilizador de tecnologias de resposta interativa [<i>interactive response technologies</i> , IRT], manual de CRF eletrónico [eCRF])*
Registos que demonstrem a adequação ao objetivo do equipamento utilizado em atividades do ensaio importantes (p. ex., registos de manutenção e calibração)*
Documentação de atribuição e decodificação de tratamentos
Registos completos do processo de seleção dos participantes
Relatórios de monitorização do centro de estudo (incluindo seleção de centros,* iniciação,* monitorização e encerramento de centros)
Relatórios de monitorização centralizados
Registos e relatórios de inconformidades, incluindo desvios ao protocolo e medidas corretivas e preventivas
Documentação de comunicações e reuniões relevantes
Certificado de auditoria
Documentação relativa à finalização dos dados para análise (p. ex., resoluções de pedidos de esclarecimento, reconciliação de AAG, relatórios de controlo de qualidade, conclusão da codificação, conjuntos de dados de saída)
Documentação da validação dos sistemas informatizados específicos do ensaio (p. ex., especificações, testes, relatório de validação, controlo de alterações)*
Documentação da avaliação da adequação ao objetivo dos sistemas informatizados não específicos do ensaio utilizados (p. ex., sistemas informatizados de prática clínica)*
Documentação relativa às considerações e análises estatísticas (p. ex., cálculos da dimensão da amostra,* decisões sobre conjuntos de análise, conjuntos de dados de análise, programas de análise, registos e resultados do controlo de qualidade)
Planos (p. ex., gestão de riscos,* monitorização,* segurança,* gestão de dados,* validação de dados* e análise estatística) e procedimentos específicos do ensaio
Procedimentos,* atas de reuniões e apresentações à(s) comissão(ões) independente(s) de monitorização dos dados/comissão(ões) de adjudicação

GLOSSÁRIO

Acesso direto

Autorização para examinar, analisar e verificar os registros considerados importantes para a avaliação de um ensaio clínico, quer no local quer remotamente. Qualquer parte (p. ex., autoridades reguladoras nacionais e estrangeiras, monitores e auditores do promotor) com acesso direto deve tomar as devidas precauções, dentro dos limites impostos pelos requisitos regulamentares aplicáveis, para manter a confidencialidade da identidade e dos dados dos participantes, bem como das informações exclusivas do promotor.

Acordo

Documento ou conjunto de documentos que contém toda a informação relativa a quaisquer acordos relativos à delegação ou transferência, distribuição e/ou partilha de atividades e, se aplicável, às questões financeiras entre duas ou mais partes. Este pode assumir a forma de um contrato. O protocolo pode servir de base a um acordo.

Aleatorização

Processo de inclusão deliberada de um elemento de acaso na atribuição de participantes a grupos que recebem tratamentos diferentes, a fim de reduzir enviesamentos.

Alteração ao protocolo

Descrição documentada de uma ou mais alterações a um protocolo.

Assentimento

Concordância de um menor de idade para participar num ensaio clínico. A ausência de manifestação de concordância ou discordância não deve ser interpretada como assentimento.

Assinatura

Marca, símbolo ou entrada única executada, adotada ou autorizada por uma pessoa, em conformidade com os requisitos e/ou práticas regulamentares aplicáveis, para manifestar a sua vontade e permitir a autenticação do signatário (ou seja, estabelecer um elevado grau de certeza de que um registo foi assinado pelo signatário declarado). A assinatura pode ser física ou eletrónica.

Auditoria

Avaliação sistemática e independente das atividades e dos registros relacionados com o ensaio realizada por um promotor, um prestador de serviços (incluindo uma organização de investigação contratada [*contract research organisation*, CRO]) ou uma instituição, para averiguar se as atividades de avaliação relacionadas com o ensaio foram realizadas e se os dados foram registados, analisados e comunicados com exatidão e de acordo com o protocolo, os procedimentos operacionais normalizados (*standard operating procedures*, SOP) aplicáveis, as boas práticas clínicas (BPC) e os requisitos regulamentares aplicáveis.

Autoridades reguladoras

Organismos com poder de regulação, incluindo aqueles que analisam os protocolos e dados clínicos submetidos e os que realizam inspeções. Estes organismos são por vezes designados por autoridades competentes.

Boas práticas clínicas (BPC)

Normas orientadoras do planeamento, implementação, realização, registo, supervisão, avaliação, análise e comunicação de resultados de ensaios clínicos, que garante que os dados e os resultados divulgados são fiáveis e que os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes no ensaio são protegidos.

Brochura do investigador (BI)

Compilação dos dados clínicos e não clínicos relativos ao(s) produto(s) em investigação que sejam relevantes para o estudo do(s) produto(s) em investigação em participantes humanos (consultar Apêndice A).

Caderno de registo de dados (*case report form*, CRF)

Ferramenta usada para recolher os dados concebida para registar a informação exigida pelo protocolo sobre cada participante no ensaio, a ser comunicada pelo investigador ao promotor (ver **Ferramenta de aquisição de dados**).

Centro de estudo

Local ou locais onde são realizadas e/ou coordenadas as atividades relacionadas com o ensaio, sob a supervisão do/a investigador/instituição.

Certificado de auditoria

Declaração de confirmação de que foi efetuada uma auditoria, emitida pelo auditor.

Código de identificação do participante no ensaio

Identificador único atribuído a cada participante no ensaio para proteger a sua identidade e utilizado em substituição do nome do participante quando o investigador notifica acontecimentos adversos e/ou outros dados relacionados com o ensaio.

Comissão independente de monitorização dos dados (CIMD)

Comissão independente de monitorização dos dados (p. ex., conselho de monitorização de segurança dos dados) que pode ser criada pelo promotor para avaliar, em determinados momentos, o progresso de um ensaio clínico, a segurança e os dados de eficácia relevantes, bem como para recomendar ao promotor se deve continuar, modificar ou interromper um ensaio.

Comparador

Produto em investigação ou autorizado (ou seja, controlo ativo), placebo ou cuidados de saúde padrão utilizado como referência num ensaio clínico.

Confidencialidade

Impedimento de divulgar, exceto a pessoas autorizadas, informações exclusivas do promotor ou informações confidenciais ou a identidade de um participante.

Conformidade (quanto aos ensaios)

Cumprimento dos requisitos relacionados com o ensaio, dos requisitos das BPC e dos requisitos regulamentares aplicáveis.

Conselho de Revisão Institucional (CRI)/Comissão de Ética Independente (CEI)

Organismo independente (um conselho ou uma comissão de análise, institucional, regional, nacional ou supranacional) constituído por profissionais de saúde e por membros com outros perfis, cuja responsabilidade consiste em assegurar a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes humanos envolvidos num ensaio e em dar garantias públicas dessa proteção, nomeadamente, através da análise e aprovação de/emissão de parecer favorável sobre: o protocolo do ensaio; a adequação do(s) investigador(es); as instalações; os métodos e materiais a utilizar para obter e documentar o consentimento informado dos participantes no ensaio. O estatuto jurídico, a composição, as funções, as atividades e os requisitos regulamentares referentes ao/à CRI/CEI podem diferir de país para país, mas devem permitir que cada CRI/CEI atue de acordo com as BPC, tal como descrito nas presentes diretrizes.

Consentimento informado

Processo através do qual um participante ou o seu representante legalmente autorizado confirma voluntariamente a vontade de participar num ensaio, depois de ter sido informado e de lhe ter sido dada a oportunidade de conversar sobre todos os aspetos do ensaio que sejam relevantes para a sua decisão de participar. Podem ser utilizadas várias abordagens para a prestação de

informações e para conversar sobre o ensaio. Estas abordagens podem incluir, por exemplo, a disponibilização de imagens, vídeos e textos em diferentes formatos, e a utilização de telefone ou videoconferência para falar com a equipa do centro de estudo. O consentimento informado é documentado por meio de um formulário de consentimento informado escrito (em papel ou eletrónico), assinado e datado. Se necessário, pode considerar-se a possibilidade de obter o consentimento remotamente.

Controlo de qualidade (*quality control*, QC)

Conjunto de técnicas operacionais e atividades empreendidas para verificar se os requisitos de qualidade das atividades relacionadas com o ensaio foram cumpridos.

Cópia autenticada

Cópia (independentemente do tipo de suporte utilizado) do registo original que se verificou (através de assinatura datada ou por criação através de um processo validado) conter a mesma informação que o original, incluindo metadados relevantes, se aplicável.

Definições de acontecimentos adversos e reações adversas relacionadas:

Acontecimento adverso (AA): qualquer ocorrência clínica não desejada num participante do ensaio ao qual foi administrado o produto em investigação. O acontecimento adverso não tem necessariamente uma relação de causalidade com o tratamento.

Reação adversa a medicamento (RAM):

- Durante o período de aplicação clínica, anterior à aprovação, de um novo produto em investigação ou das suas novas utilizações (em especial porque a(s) dose(s) terapêutica(s) pode(m) não estar estabelecida(s)) podem ocorrer: respostas não desejadas e não intencionais, tais como um indício (p. ex., resultados laboratoriais), um sintoma ou uma doença, relacionadas com qualquer dose do medicamento e em que a relação de causalidade entre o medicamento e o acontecimento adverso é uma possibilidade plausível. O nível de certeza sobre a relação da reação adversa a um produto em investigação varia. Se se suspeitar, com um elevado grau de certeza, que a RAM está relacionada com o medicamento, esta deve ser incluída nas informações de segurança de referência (ISR) e/ou na brochura do investigador (BI).
- Para medicamentos introduzidos no mercado: resposta a um medicamento que é nociva e não intencional e que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para a profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para a modificação da função fisiológica.

(Consultar «ICH E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting» [Gestão de dados de segurança clínica: definições e normas para a comunicação expedita])

Acontecimento adverso grave (AAG): qualquer ocorrência clínica não desejada que seja considerada grave para qualquer dose e que:

- resulte em morte,
- represente um risco de vida,
- requeira hospitalização em regime de internamento ou prolongamento de hospitalização em curso,
- origine uma deficiência/incapacidade persistente ou significativa, ou
- seja uma anomalia congênita/defeito de nascença.

(Consultar «ICH E2A»)

Deve considerar-se como grave um acontecimento clínico importante que pode não representar imediatamente um risco de vida ou resultar em morte ou hospitalização, mas que pode pôr em risco o participante ou que pode exigir uma intervenção para evitar resultados graves (consultar «ICH E2A» e «ICH E19»).

Suspeita de reação adversa grave e inesperada (*suspected unexpected serious adverse reactions*, SUSAR): reação adversa que preenche três critérios – é suspeita, inesperada e grave.

- Suspeita: existe uma possibilidade considerável de que o medicamento tenha causado a reação adversa.
- Inesperada: reação adversa cuja natureza ou gravidade não seja consistente com a informação sobre o medicamento aplicável (p. ex., brochura do investigador ou documentos alternativos, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis; ver **ISR**).
- Grave: ver definição de **AAG** acima.

Ensaio clínico

Qualquer investigação de intervenção em participantes humanos destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais produtos em investigação, e/ou a identificar quaisquer reações adversas a um ou mais produtos em investigação, e/ou a estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um ou mais produtos em investigação com o objetivo de determinar a sua segurança e/ou eficácia.

Ensaio multicêntrico

Ensaio clínico realizado em mais do que um centro de estudo de acordo com um único protocolo.

Estudo não clínico

Estudo biomédico que não é realizado em participantes humanos.

Ferramenta usada para recolher os dados (*data acquisition tool*, DAT)

Ferramenta em papel ou eletrónica concebida para, num ensaio clínico, recolher dados e metadados associados a partir de um originador de dados, de acordo com o protocolo e com vista à sua comunicação ao promotor.

O originador de dados pode ser um ser humano (p. ex., o participante ou a equipa do ensaio), um aparelho (p. ex., *wearables* e sensores) ou um sistema informatizado a partir do qual foi efetuada a transferência eletrónica de dados para outro sistema (p. ex., extração de dados de um registo de saúde eletrónico ou de um sistema laboratorial).

Exemplos de DAT incluem, entre outros, cadernos de registo de dados (CRF), tecnologias de resposta interativa (*interactive response technologies*, IRT) e avaliações de resultados clínicos (*clinical outcome assessments*, COA), incluindo resultados comunicados pelos doentes (*patient-reported outcomes*, ePRO) e dados recolhidos em *wearables*, independentemente do suporte utilizado.

Garantia de qualidade (*quality assurance*, QA)

Todas as medidas planeadas e sistemáticas estabelecidas para garantir que o ensaio é realizado e que os dados são produzidos, documentados (registados) e comunicados em conformidade com as BPC e os requisitos regulamentares aplicáveis.

Informações de segurança de referência (ISR)

Inclui uma lista cumulativa de RAM que são esperadas para o produto em investigação que está a ser administrado aos participantes num ensaio clínico. As ISR são indicadas na brochura do investigador ou noutros documentos, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis. Para mais informações sobre ISR, consultar «ICH E2F Development Safety Update Report» (Relatório de atualização de desenvolvimentos de segurança).

Inspeção

Realização por parte de uma ou mais autoridades reguladoras de uma análise oficial de documentos, instalações, registos e quaisquer outros recursos que as autoridades considerem estar relacionados com o ensaio clínico e aos quais tenham acesso no centro de estudo, nas instalações do promotor e/ou do prestador de serviços (incluindo uma CRO) ou noutras locais que as autoridades reguladoras considerem adequados. Algumas partes da inspeção podem ser realizadas remotamente.

Instituição

Qualquer entidade ou agência pública ou privada ou organização médica ou dentária sob a alçada da qual são realizados ensaios clínicos.

Integridade dos dados

A integridade dos dados inclui o grau em que estes cumprem os principais critérios para serem considerados atribuíveis, legíveis, atuais, autênticos, exatos, completos, seguros e fiáveis, de modo a serem considerados aptos ao uso.

Investigador

Pessoa responsável pela realização do ensaio clínico, incluindo os participantes no ensaio, pelos quais essa pessoa é responsável durante a realização do mesmo. Se um ensaio for conduzido por várias pessoas, o investigador é o responsável pela equipa e pode ser designado por investigador principal. Nestas diretrizes, a referência a investigador/instituição engloba as expectativas que podem ser aplicáveis ao investigador e/ou à instituição em algumas regiões. Quando exigido pelos requisitos regulamentares aplicáveis, o termo «investigador» corresponde a «investigador e/ou instituição».

Investigador coordenador

Investigador a quem é atribuída a responsabilidade de coordenação dos investigadores dos diferentes centros de estudo que participam num ensaio multicêntrico.

Metadados

Informação contextual necessária para compreender um determinado elemento de dados. Os metadados são informações estruturadas que descrevem, explicam ou facilitam a recuperação, a utilização ou a gestão dos dados. No âmbito das presentes diretrizes, metadados relevantes são os necessários para permitir a avaliação adequada da realização do ensaio.

Monitorização

Ação de supervisionar o progresso de um ensaio clínico e de assegurar que o ensaio clínico é realizado, registado e comunicado em conformidade com o protocolo, os SOP, as BPC e os requisitos regulamentares aplicáveis.

Ocultação

Procedimento em que uma ou mais partes do ensaio não têm conhecimento do(s) tratamento(s) atribuído(s). A ocultação simples refere-se normalmente ao desconhecimento do(s) tratamento(s) atribuído(s) por parte do(s) participante(s), enquanto a dupla ocultação implica normalmente o desconhecimento por parte do(s) participante(s), do(s) investigador(es) e, se aplicável, dos membros da equipa do centro de estudo ou da equipa do promotor.

Organização de investigação contratada (*contract research organisation, CRO*)

Ver **Prestador de serviços**.

Participante no ensaio

Pessoa que participa num ensaio clínico e que deverá receber o(s) produto(s) em investigação ou servir como controlo. Nas presentes diretrizes, os termos «participante no ensaio» e «participante» são utilizados indistintamente.

Participantes vulneráveis

Indivíduos cuja vontade de participar como voluntários num ensaio clínico pode ser indevidamente influenciada pela expectativa, justificada ou não, de benefícios associados à participação ou, em caso de recusa de participação, de uma resposta retaliatória por parte de membros em posição superior numa determinada hierarquia. São exemplos deste tipo de participantes os membros de um grupo com uma estrutura hierárquica, tais como: estudantes de medicina, farmácia, medicina dentária e enfermagem; funcionários de hospitais e laboratórios; trabalhadores da indústria farmacêutica; membros das forças armadas; e pessoas detidas. Outros participantes vulneráveis podem incluir pessoas em lares de idosos, pessoas desempregadas ou empobrecidas, doentes em situação de emergência, grupos de minorias étnicas, pessoas em situação de sem abrigo, nómadas, refugiados, menores de idade e pessoas incapazes de dar o seu consentimento.

Plano de monitorização

Documento que descreve a estratégia, os métodos, as responsabilidades e os requisitos para a monitorização do ensaio.

Prestador de serviços

Pessoa ou organização (comercial, académica ou outra) que presta um serviço utilizado pelo promotor ou pelo investigador para realizar atividades relacionadas com o ensaio.

Procedimentos operacionais normalizados (*standard operating procedures*, SOP)

Instruções detalhadas e documentadas para que a execução de uma atividade específica seja consistente.

Produto em investigação

Forma farmacêutica de um princípio ativo ou placebo testada ou utilizada como referência num ensaio clínico, incluindo um produto com autorização de introdução no mercado quando utilizado ou preparado (formulado ou embalado) de forma distinta da forma aprovada, ou quando utilizado para uma indicação não aprovada, ou quando utilizado para obter mais informações sobre uma utilização aprovada. Produtos em investigação são sinónimo de medicamentos, fármacos, produtos medicinais, vacinas e produtos biológicos.

Promotor

Pessoa, empresa, instituição ou organização que assume a responsabilidade pela iniciação, gestão e organização do financiamento de um ensaio clínico. Um ensaio clínico pode ter um ou vários promotores, se tal for permitido pelos requisitos regulamentares. Todos os promotores têm as responsabilidades de um promotor definidas nas presentes diretrizes. De acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis, os promotores podem optar por elaborar um acordo documentado que estabeleça as respectivas responsabilidades. Quando o acordo documentado não especifica a que promotor é atribuída uma determinada responsabilidade, essa responsabilidade cabe a todos os promotores.

Promotor-Investigador

Pessoa que inicia e conduz, sozinho ou com outros, um ensaio clínico, e sob cuja orientação direta o produto em investigação é administrado, distribuído ou utilizado por um participante. O termo inclui apenas pessoas individuais (p. ex., o termo não inclui uma corporação ou uma agência). As obrigações de um promotor-investigador incluem tanto as de um promotor como as de um investigador.

Protocolo

Documento que descreve o(s) objetivo(s), o desenho, a metodologia, as considerações estatísticas e a organização de um ensaio. Normalmente, o protocolo apresenta também o contexto e a fundamentação do ensaio, mas esta informação pode ser facultada noutros documentos de referência do protocolo. Ao longo destas Diretrizes de BPC do ICH, o termo «protocolo» refere-se ao protocolo e às alterações ao protocolo.

Registo de auditoria

Registos de metadados que permitem a avaliação adequada do desenrolar dos acontecimentos, através da recolha de informações sobre as ações (manuais ou automáticas) efetuadas em matéria de recolha de informações e de dados e, se aplicável, de atividades realizadas em sistemas informatizados. Um registo de auditoria deve apresentar as atividades, o registo inicial e as alterações nos campos de dados ou registos, bem como por quem, quando e, se aplicável, porquê. Em sistemas informatizados, o registo de auditoria deve ser seguro, gerado por computador e indicar a data e hora.

Registos de origem

Documentos ou dados originais (incluindo metadados relevantes) ou cópias autenticadas dos documentos ou dados originais, independentemente do suporte utilizado. Isto pode incluir os registos/notas/fichas clínicas dos participantes no ensaio; dados comunicados/introduzidos pelos participantes no ensaio (p. ex., resultados comunicados pelos doentes por via eletrónica [*electronic patient-reported outcomes*, ePRO]), registos de profissionais de saúde pertencentes a farmácias, laboratórios e outras estruturas envolvidas no ensaio clínico, e dados de dispositivos automatizados, como *wearables* e sensores.

Registos essenciais

Registos essenciais são documentos e dados (e metadados relevantes), em qualquer formato, associados a um ensaio clínico, que facilitam a gestão contínua do ensaio e permitem, em conjunto, a avaliação dos métodos utilizados, dos fatores que afetam o ensaio e das medidas implementadas durante a realização do mesmo, de modo a averiguar a fiabilidade dos resultados obtidos no ensaio e a verificar se o ensaio foi realizado em conformidade com as BPC e os requisitos regulamentares aplicáveis (consultar Apêndice C).

Relatório de auditoria

Registo que descreve a realização e os resultados da auditoria.

Relatório de monitorização

Relatório documentado na sequência das atividades de monitorização realizadas no centro de estudo e/ou centralizadas.

Relatório do estudo/ensaio clínico (*clinical trial/study report*, CSR)

Descrição documentada do ensaio de qualquer produto em investigação realizado em participantes humanos, em que as especificações, as apresentações e as análises clínicas e estatísticas estão totalmente integradas num único relatório (consultar «ICH E3 Structure and Content of Clinical Study Reports» [Estrutura e conteúdo dos relatórios de estudos clínicos]).

Relatório intercalar do estudo/ensaio clínico

Relatório dos resultados intercalares e respetiva avaliação, obtidos com base em análises efetuadas no decurso do ensaio.

Representante legalmente autorizado

Pessoa singular ou coletiva, ou outro organismo autorizado ao abrigo da legislação aplicável, que, em nome de um potencial participante, consente a participação deste no ensaio clínico. Quando um representante legalmente autorizado dá o consentimento em nome de um potencial participante, as atividades relacionadas com o processo de consentimento (e novo consentimento, se necessário) e, se aplicável, as atividades associadas à retirada do consentimento, descritas nas presentes diretrizes, são realizadas pelo representante legalmente autorizado do participante.

Requisitos(s) regulamentar(es) aplicável(is)

Quaisquer leis e regulamentos referentes à realização de ensaios clínicos de produtos em investigação.

Sub-investigador

Qualquer membro individual da equipa do ensaio clínico designado para, sob a supervisão do investigador, realizar procedimentos essenciais relacionados com o ensaio e/ou tomar decisões importantes relacionadas com o ensaio (p. ex., colaboradores, médicos internos, bolsiros de investigação).

Testemunha imparcial

Pessoa não envolvida no ensaio (independente), que não pode ser influenciada de forma parcial por pessoas envolvidas no ensaio, que assiste ao processo de consentimento informado se o participante ou o seu representante legalmente autorizado não souber ler, e que lê o formulário de consentimento informado e qualquer outra informação documentada disponibilizada ou que precise de ser lida ao participante e/ou ao seu representante legalmente autorizado.

Validação de sistemas informatizados

Processo que estabelece e documenta que os requisitos especificados para um sistema informatizado podem ser cumpridos de forma consistente desde a conceção até à sua desativação ou à transição para um novo sistema. A validação deve ser efetuada com base numa avaliação dos riscos que tenha em consideração a utilização prevista para o sistema e o potencial do sistema para afetar a proteção dos participantes no ensaio e a fiabilidade dos resultados do ensaio.