

**ENSAIOS CLÍNICOS COM MEDICAMENTOS, PRODUTOS MÉDICOS E
PRODUTOS PARA DIAGNÓSTICO DE USO IN VITRO NO MERCOSUL
(REVOGAÇÃO DA RES. GMC Nº 129/96)**

TENDO EM VISTA: O Tratado de Assunção, o Protocolo de Ouro Preto e a Resolução Nº 129/96 do Grupo Mercado Comum.

CONSIDERANDO:

Que o progresso da ciência está baseado na pesquisa, incluindo a investigação clínica com seres humanos, sendo necessário salvaguardar a dignidade das pessoas sujeitas a tais estudos.

Que o principal propósito da pesquisa com seres humanos é compreender as causas, evolução e efeitos das enfermidades, com o objetivo de melhorar as intervenções preventivas, diagnósticas e terapêuticas.

Que os ensaios clínicos devem estar pautados por princípios éticos e devem ser realizados, tanto em seus aspectos científicos como técnicos e jurídicos, com base nas recomendações da Organização Mundial de Saúde - OMS.

Que o “Documento das Américas” da Rede Pan-Americana para a Harmonização da Regulamentação Farmacêutica (Rede PARF), a ISO 14155(2011) e a publicação “Guideline for Good Clinical Practice” do International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) oferecem diretrizes para boas práticas clínicas.

Que as autoridades sanitárias possuem papel relevante na verificação da adequada condução de ensaios clínicos com medicamentos, produtos médicos e produtos para diagnóstico de uso in vitro.

**O GRUPO MERCADO COMUM
RESOLVE:**

Art. 1º - Aprovar o documento “Ensaio clínicos com medicamentos, produtos médicos e produtos para diagnóstico de uso in vitro no MERCOSUL”, que conta como Anexo e faz parte da presente Resolução.

Art. 2º - Revogar a Resolução GMC Nº 129/96.

Art. 3º - Os Estados Partes indicarão, no âmbito do SGT Nº 11, os órgãos nacionais competentes para a implementação da presente Resolução.

Art. 4º - Esta Resolução deverá ser incorporada ao ordenamento jurídico dos Estados Partes antes...

XLIII SGT Nº 11 – Asunción, __/__/15.

ANEXO

ENSAIOS CLÍNICOS COM MEDICAMENTOS, PRODUTOS MÉDICOS E PRODUTOS PARA DIAGNÓSTICO DE USO IN VITRO NO MERCOSUL

1. ÂMBITO DE APLICAÇÃO

Para fins do presente documento, entende-se por ensaios clínicos qualquer pesquisa que seja realizada com seres humanos para verificar a segurança e/ou eficácia de com medicamentos, produtos médicos e produtos para diagnóstico de uso in vitro. Sua intenção inclui, mas não se limita a, descobrir ou verificar efeitos clínicos, farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico de produto(s) de investigação, e/ou identificar qualquer reação adversa a produto(s) de investigação para estudar seu efeito, absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

2. RESPONSABILIDADE DAS AUTORIDADES SANITÁRIAS

As autoridades sanitárias, a fim de avaliar o cumprimento das Boas Práticas Clínicas, devem verificar se os investigadores e patrocinadores procederam ao adequado cumprimento de suas responsabilidades na condução de ensaios clínicos com medicamentos, produtos médicos e produtos para diagnóstico de uso in vitro.

Este trabalho pode incluir inspeções em Boas Práticas Clínicas e verificações documentais, a critério da autoridade sanitária, bem como a análise dos protocolos de ensaios clínicos e brochuras do investigador.

É responsabilidade mínima das autoridades sanitárias:

- a. realizar avaliação de processos e pedidos relacionados aos ensaios clínicos de medicamentos, produtos médicos e produtos para diagnóstico de uso in vitro;
- b. realizar inspeções para comprovação do cumprimento de boas práticas clínicas;
- c. prestar assistência técnica frente às irregularidades, denúncias, segurança e eficácia no que se refere aos ensaios clínicos de medicamentos, produtos médicos e produtos para diagnóstico de uso in vitro.

3. REQUISITOS A SEREM AVALIADOS PARA PESQUISADORES

A autoridade sanitária deve estar habilitada a monitorar e avaliar os seguintes requisitos aplicáveis aos pesquisadores:

3.1. Qualificações e Acordos do Pesquisador

- a. O(s) pesquisador(es) deve(m) ser qualificado(s) por meio de educação, treinamento e experiência para assumir a responsabilidade pela condução apropriada do estudo, deve(m) ter todas as qualificações especificadas pelas exigências regulatórias aplicáveis e deve(m) fornecer provas de tais qualificações com um curriculum vitae atualizado e/ou outra documentação relevante solicitada.
- b. O(s) pesquisador(es) deve(m) ter total familiaridade com o uso apropriado do(s) produto(s) da pesquisa, conforme descrito no protocolo, na brochura do investigador, nas informações do produto e em outra fonte relevante de informação.
- c. O pesquisador deve estar ciente das boas práticas clínicas e das exigências regulatórias aplicáveis, e deve cumpri-las.
- d. O pesquisador/instituição deve permitir o monitoramento e a auditoria de suas atividades.
- e. O pesquisador deve manter uma lista de pessoas adequadamente qualificadas para as quais tenha delegado tarefas significativas referentes ao ensaio. As informações detalhadas sobre os nomes das pessoas, funções e tarefas específicas que foram delegadas devem ser documentadas antes do início do estudo e mantidas atualizadas durante o estudo. O pesquisador pode apenas delegar tarefas/atividades, mas não responsabilidades; e, ocasionalmente, quando iniciar ou conduzir o estudo com nenhum outro patrocinador, o pesquisador também pode ser responsável como patrocinador.

3.2. Recursos Adequados

- a. O pesquisador deve ter tempo bastante para conduzir apropriadamente e concluir o ensaio dentro do período acordado para ele.
- b. O pesquisador deve ser capaz de demonstrar (por exemplo, com base em dados retrospectivos) um potencial de recrutamento do número exigido de sujeitos adequados dentro do período acordado para tal recrutamento.
- c. O pesquisador deve ter disponível um número adequado de pessoal qualificado e instalações adequadas para a duração prevista do estudo para conduzi-lo de forma apropriada e segura. As informações detalhadas sobre os nomes das pessoas, funções e qualificações, bem como informações sobre as instalações devem ser documentadas.

- d. O pesquisador deve assegurar que todas as pessoas auxiliando no ensaio estejam adequadamente informadas sobre o protocolo, o(s) produto(s) da pesquisa e suas tarefas e funções relativas ao ensaio.
- e. O treinamento dos participantes do estudo deve ser documentado, incluindo: os nomes das pessoas da equipe treinadas, os procedimentos e as datas.

3.3. Consentimento Informado

O pesquisador é responsável pela obtenção do consentimento informado.

3.4. Atenção Médica dos Sujeitos da Pesquisa

- a. Um médico (ou dentista, quando apropriado) qualificado, que seja um pesquisador ou subpesquisador do ensaio clínico, deve ser responsável por todas as decisões médicas (ou odontológicas) relativas ao ensaio.
- b. Durante e após a participação de um sujeito em uma pesquisa, o pesquisador/instituição deve assegurar que lhe seja dada atenção médica adequada quanto a quaisquer eventos adversos, incluindo valores laboratoriais clinicamente significativos, relacionados ao estudo. Essa atenção não implicará em custos adicionais ao paciente. O pesquisador/instituição deve informar o sujeito quando for necessária atenção médica para doença(s) intercorrente(s), das quais o pesquisador ficar ciente.
- c. Recomenda-se que o pesquisador informe o médico original do sujeito sobre a participação do sujeito na pesquisa, caso este tenha um médico original, e se o sujeito concordar que o médico original seja informado.
- d. Embora um sujeito não seja obrigado a fornecer seu(s) motivo(s) para se retirar prematuramente de um ensaio, o pesquisador deve fazer um esforço razoável para averiguar o(s) motivo(s), enquanto respeita plenamente os direitos do sujeito.
- e. O pesquisador, por meio de acordos anteriores com o patrocinador, deve assegurar a continuidade do tratamento para os sujeitos da pesquisa uma vez que seu envolvimento no estudo tenha terminado, caso sua interrupção prejudique sua segurança dentro das estruturas regulatórias aplicáveis. A autoridade sanitária deve considerar que, durante o curso desse tratamento, serão usados produtos que ainda não são oficialmente aprovados.

3.5. Cumprimento do Protocolo

- a. O pesquisador/instituição deve conduzir o ensaio clínico em cumprimento ao protocolo acordado pelo patrocinador e pela autoridade sanitária.
- b. O pesquisador/instituição e o patrocinador devem assinar o protocolo, ou um contrato alternativo, para confirmar seu acordo.
- c. O pesquisador não deve realizar qualquer desvio do protocolo, ou alterações deste, sem o acordo do patrocinador e aprovação da autoridade sanitária e outras instâncias pertinentes, exceto quando necessário eliminar um perigo imediato aos sujeitos da pesquisa, ou quando a(s) alteração(ões) envolve(m) apenas aspectos logísticos ou administrativos do estudo.
- d. O pesquisador, ou pessoa designada pelo pesquisador, deve documentar e justificar qualquer desvio do protocolo aprovado, no menor prazo possível.

3.6. Produto(s) da Pesquisa

- a. A responsabilidade final pelo(s) produto(s) da pesquisa no(s) local(is) do ensaio clínico é do pesquisador/instituição.
- b. Quando permitido/exigido, o pesquisador/instituição pode/deve designar alguns ou todos os deveres do pesquisador/instituição para a responsabilização pelo(s) produto(s) da pesquisa no(s) local(is) do ensaio clínico a um farmacêutico apropriado ou outro indivíduo adequado que esteja sob a supervisão do pesquisador/instituição.
- c. O pesquisador/instituição e/ou um farmacêutico ou outro indivíduo apropriado, que seja designado pelo pesquisador/instituição, deve manter os registros da entrega do(s) produto(s) ao local do ensaio clínico, o inventário no local, o uso por cada sujeito e o retorno ao patrocinador ou disposição alternativa do(s) produto(s) não utilizado(s). Tais registros devem incluir datas, quantidades, lote/números de série, data de validade (se aplicável) e os números de código único designados ao(s) produto(s) e aos sujeitos da pesquisa. Os pesquisadores devem manter registros que documentem adequadamente que os sujeitos recebem as doses especificadas pelo protocolo e compatibilizem todos os produtos da pesquisa recebidos do patrocinador.
- d. O(s) produto(s) da pesquisa deve ser armazenado conforme especificação do patrocinador e em consonância com as exigências regulatórias aplicáveis.
- e. O pesquisador deve assegurar que o(s) produto(s) da pesquisa é (são) usado(s) de acordo com as exigências regulatórias aplicáveis.

- f. O pesquisador, ou uma pessoa designada pelo pesquisador/instituição, deve explicar o uso correto do(s) produto(s) da pesquisa a cada sujeito e deve verificar, em intervalos apropriados para o ensaio clínico, que cada sujeito está seguindo as instruções apropriadamente.

3.7. Procedimentos de Randomização e Quebra do Cegamento

O pesquisador deve seguir os procedimentos de randomização do ensaio clínico, e houver, e deve assegurar que o código seja quebrado apenas em consonância com o protocolo. Se o estudo é cego, o pesquisador deve documentar prontamente e explicar ao patrocinador qualquer quebra prematura do cegamento (por exemplo, quebra acidental do cegamento, quebra do cegamento devido a evento adverso grave) do(s) produto(s) da pesquisa.

3.8. Registros e Relatórios

- a. O pesquisador deve assegurar a precisão, a integralidade, a legibilidade e a oportunidade dos dados relatados ao patrocinador, à autoridade sanitária e a outras instâncias pertinentes, em todos os relatórios exigidos.
- b. Os dados relatados que derivam de documentos-fonte devem ser consistentes com os documentos-fonte ou as discrepâncias devem ser explicadas.
- c. Qualquer mudança ou correção nos registros e relatórios deve ser datada, rubricada e explicada (se necessário) e não deve obscurecer a entrada original (isto é, deve ser mantida uma trilha de auditoria; isso se aplica tanto a mudanças e correções escritas como eletrônicas). Os patrocinadores devem fornecer orientação aos pesquisadores e/ou aos representantes designados dos pesquisadores sobre como fazer tais correções. Os patrocinadores devem ter procedimentos por escrito para assegurar que as mudanças ou correções nos CRFs feitas pelos representantes designados do patrocinador sejam documentadas, necessárias e endossadas pelo pesquisador. O pesquisador deve manter os registros das mudanças e das correções.
- d. O pesquisador/instituição deve manter os documentos do estudo de acordo com as nas exigências da autoridade sanitária e outras instâncias pertinentes, tomando as medidas necessárias para evitar a destruição acidental ou prematura desses documentos.
- e. Os documentos essenciais devem ser retidos até ao menos dois anos após a última aprovação de uma solicitação de comercialização, ou que ao menos dois anos tenham se passado desde a descontinuação formal do

desenvolvimento clínico do produto da pesquisa. Estes documentos devem ser retidos por mais tempo caso assim exija o protocolo com o patrocinador, a autoridade sanitária ou outra instância pertinente.

- f. Mediante solicitação do monitor, auditor, autoridade regulatória ou outra instância pertinente, o pesquisador/instituição deve disponibilizar para acesso direto todos os registros solicitados relativos ao ensaio clínico.

3.9. Relatórios de Progresso

- a. O pesquisador/instituição deve submeter às instâncias pertinentes relatórios escritos anuais da situação do ensaio clínico, ou com mais frequência, caso solicitado.
- b. O pesquisador deve fornecer, prontamente, relatórios escritos sobre quaisquer mudanças que afetem significativamente a condução do ensaio clínico, e/ou aumentem o risco aos sujeitos.

3.10. Relatório de Segurança

- a. Todos os eventos adversos graves (EAGs) devem ser relatados imediatamente ao patrocinador, exceto os EAGs que o protocolo ou outro documento (por exemplo, a Brochura do Investigador) identifica como não necessário relatar imediatamente. Os relatórios imediatos devem ser seguidos prontamente por relatórios detalhados por escrito. Os relatórios imediatos e os de acompanhamento devem identificar os sujeitos por números de códigos únicos designados aos sujeitos da pesquisa, em vez de pelos nomes dos sujeitos, números de identificação pessoal e/ou endereços. O pesquisador também deve cumprir as exigências regulatórias aplicáveis relativas ao relato de reações adversas graves não esperadas às autoridades sanitárias e outras instâncias pertinentes.
- b. Os eventos adversos e/ou anormalidades laboratoriais identificadas no protocolo como críticos às avaliações de segurança devem ser relatados ao patrocinador, de acordo com as exigências de relato e dentro dos períodos de tempo especificados pelo patrocinador no protocolo.
- c. Para mortes relatadas, o pesquisador deve fornecer quaisquer informações adicionais solicitadas pelo patrocinador, autoridade sanitária e outras instâncias pertinentes (por exemplo, relatórios de autópsia e relatórios médicos terminais).

3.11. Término Prematuro ou Suspensão de um Ensaio Clínico

- a. Se o ensaio clínico for finalizado prematuramente ou suspenso por qualquer motivo, o pesquisador/instituição deve informar prontamente os sujeitos da pesquisa, deve assegurar uma terapia apropriada e acompanhamento aos sujeitos, bem como informar as autoridades regulatórias.
- b. Se o pesquisador finalizar ou suspender um ensaio clínico sem a concordância prévia do patrocinador, o pesquisador deve informar a instituição, quando disposto nas exigências regulatórias aplicáveis, e o pesquisador/instituição deve informar prontamente o patrocinador e o CEI/CIR, bem como deve fornecer ao patrocinador e ao CEI/CIR uma explicação detalhada por escrito sobre o término ou a suspensão.
- c. Se o patrocinador finalizar ou suspender um ensaio clínico, o pesquisador deve informar prontamente a instituição, quando disposto nas exigências regulatórias aplicáveis, e o pesquisador/instituição deve informar prontamente ao Comitê de Ética e fornecer a este uma explicação detalhada por escrito sobre o término ou a suspensão.
- d. Se o Comitê de Ética finalizar ou suspender sua aprovação/opinião favorável sobre um ensaio clínico, o pesquisador deve informar a instituição, quando disposto nas exigências regulatórias aplicáveis, e o pesquisador/instituição deve notificar prontamente o patrocinador e fornecer a este uma explicação detalhada por escrito sobre o término ou a suspensão.

3.12. Relatório(s) Final(is) do Pesquisador/Instituição

Ao concluir o ensaio clínico, o pesquisador deve, quando disposto nas exigências regulatórias aplicáveis, informar a instituição, e o pesquisador/instituição deve fornecer ao patrocinador, à autoridade sanitária e a outras instâncias pertinentes quaisquer os relatórios solicitados.

3.13. Aspectos Financeiros

- a. Os aspectos financeiros da pesquisa devem ser documentados em um acordo entre o patrocinador e o pesquisador/instituição. Este acordo deve incluir evidência da aceitação/envolvimento da instituição/administração do hospital quanto à oferta de instalações e serviços, bem como ao pagamento proposto do patrocinador.
- b. Os pesquisadores devem revelar interesses financeiros conforme solicitado por patrocinadores, autoridades governamentais, editores de periódicos e outras instâncias pertinentes. A revelação pode ser exigida antes e depois da pesquisa e envolve os cônjuges e os filhos dependentes dos pesquisadores.

4. REQUISITOS A SEREM AVALIADOS PARA PATROCINADORES

A autoridade sanitária deve estar habilitada a monitorar e avaliar os seguintes requisitos aplicáveis aos patrocinadores:

4.1. Garantia de Qualidade e Controle de Qualidade

- a. O patrocinador é responsável por implementar e manter sistemas de garantia de qualidade e controle de qualidade com procedimentos operacionais por escrito para assegurar que os ensaios clínicos serão conduzidos e os dados serão gerados, documentados (registrados) e relatados em consonância com o protocolo, as boas práticas clínicas e as exigências regulatórias aplicáveis.
- b. O patrocinador é responsável por assegurar o acordo com todas as partes envolvidas, para garantir o acesso direto a todos os locais relativos ao ensaio clínico, dados/documentos fonte e relatórios para fins de monitoria e auditoria por parte do patrocinador, bem como inspeção por parte de autoridades regulatórias nacionais e estrangeiras.
- c. O controle de qualidade deve ser aplicado a cada estágio de manuseio de dados para assegurar que todos os dados sejam confiáveis e tenham sido processados de forma correta.

4.2. Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC)

- a. Um patrocinador pode transferir qualquer ou todas as tarefas e funções do patrocinador relativas ao ensaio clínico à ORPC, mas a responsabilidade definitiva pela qualidade e integridade dos dados da pesquisa é do patrocinador. A ORPC deve implementar garantia de qualidade e controle de qualidade. Esses procedimentos devem ser documentados por escrito antes do início do estudo.
- b. Quaisquer tarefa e função relativas ao ensaio clínico que sejam transferidas a uma ORPC e assumidas por ela devem ser especificadas por escrito.
- c. Quaisquer tarefas e funções relativas ao ensaio clínico não transferidas especificamente à ORPC e não assumidas por ela são retidas pelo patrocinador.
- d. Todas as referências a um patrocinador na presente Resolução também se aplicam a uma ORPC, na medida em que uma ORPC tenha assumido as tarefas e funções de um patrocinador relativas ao ensaio clínico.

4.3. Conhecimento Médico

O patrocinador deve designar pessoal médico adequadamente qualificado que estará prontamente disponível para dar consultoria sobre questões ou problemas médicos relativos ao ensaio clínico. Se necessário, consultor(es) externo(s) pode(m) ser nomeado(s) para esse propósito.

5. DOCUMENTOS ESSENCIAIS

Os ensaios clínicos devem ser realizados, minimamente, de acordo com documentos essenciais listados a seguir, que devem ser analisados e aprovados pelas autoridades sanitárias.

5.1. Protocolo do Ensaio Clínico

O ensaio clínico seguirá um protocolo escrito e assinado pelo pesquisador e pelo patrocinador. Toda alteração que for exigida subsequentemente deve ser também acordada e assinada pelas partes e anexada ao protocolo como emenda.

Como regra geral, o protocolo de um ensaio clínico deve incluir os seguintes pontos:

5.1.1. Informações Gerais

- Título, número de identificação e data do protocolo; qualquer emenda também deve ter número e data;
- Fase da pesquisa;
- Nomes e endereços tanto do patrocinador como do monitor;
- Nome e título da pessoa autorizada pelo patrocinador a assinar o protocolo e as emendas;
- Nome, título, endereço e número de telefone dos especialistas médicos ou dentistas do patrocinador da pesquisa;
- Nome e currículo do pesquisador responsável pela condução do estudo, bem como endereço e número de telefone do local (centro) do ensaio clínico;
- Nome e currículo, endereço e número de telefone do médico ou dentista qualificado responsável pelas decisões médicas ou dentárias relativas ao centro de ensaio clínico (se não forem o próprio pesquisador);
- Nome e endereço do laboratório clínico e outros departamentos e/ou instituições médicos e/ou técnicos envolvidos no ensaio clínico;
- Resumo do protocolo.

5.1.2. Histórico

- Nome e descrição do produto da pesquisa;
- Linha de raciocínio do estudo (Racional do estudo);
- Resumos das descobertas de estudos não clínicos que têm significância clínica potencial, bem como dos estudos clínicos relevantes à pesquisa atual;
- Resumo dos riscos potenciais e benefícios conhecidos, se houver, para sujeitos da pesquisa;
- Descrição e justificativa da via de administração, dosagem e períodos de tratamento;
- Declaração de que o ensaio clínico será realizado em conformidade com o protocolo, com as boas práticas clínicas e com as exigências regulatórias pertinentes;
- Descrição da população a ser estudada;
- Referências à literatura e aos dados relevantes ao estudo e que forneçam informações de base sobre o assunto.

5.1.3. Objetivos do Ensaio Clínico

Descrição detalhada dos objetivos e do propósito do ensaio clínico e das hipóteses, quando apropriado.

5.1.4. Planejamento do Ensaio Clínico

- a. A integridade científica do ensaio clínico e a credibilidade dos dados obtidos nele dependem substancialmente do seu planejamento. A descrição do planejamento deve incluir:
 - Uma descrição das variáveis primárias (e secundárias, se houver) que serão medidas durante o ensaio clínico;
 - Uma descrição do tipo/planejamento do ensaio clínico a ser conduzido (por exemplo, duplo-cego, controlado por placebo, paralelo) e um panorama do planejamento, dos procedimentos e das fases do estudo às quais correspondem;
 - Uma descrição das medidas tomadas para minimizar ou evitar tendências, incluindo randomização e cegamento;
 - Descrições do(s) tratamento(s) do ensaio clínico e da dosagem, forma farmacêutica, descrição e identificação dos produtos médicos, embalagem e rotulagem do(s) produto(s) da pesquisa;
 - Descrições da sequência e duração de todos os períodos do estudo, incluindo o acompanhamento, se houver;
 - Uma descrição das regras ou critérios para finalizar uma parte ou todo o ensaio clínico, ou para a retirada de um sujeito do estudo;

- Procedimentos de inventário dos produtos da pesquisa, incluindo o placebo e o comparador, se houver;
- Procedimentos para manutenção dos códigos de randomização e para abri-los;
- Identificação de qualquer dado que possa estar nos registros de dados ou que possa ser considerado como dados originais (quando não houver registro escrito ou eletrônico anterior dos dados).

5.1.5. Seleção e Retirada de Sujeitos

- a. Critérios de seleção: critérios para a seleção dos sujeitos (que incluem definição de critérios de diagnóstico)
- b. Critérios para a exclusão de sujeitos: critérios/procedimentos para a retirada de sujeitos (isto é, término do tratamento com um produto de pesquisa/tratamento), especificando:
 - Quando e como retirar sujeitos da pesquisa/tratamento com o produto em investigação;
 - O tipo de dados que serão coletados com esses sujeitos e o cronograma de coleta;
 - Se e como os sujeitos são substituídos;
 - O acompanhamento dos sujeitos que abandonam o estudo/tratamento com o produto em investigação.

5.1.6. Tratamento dos Sujeitos

- a. O tratamento que será administrado, incluindo os nomes de todos os produtos, dosagens, método de administração e período de tratamento, juntamente com o período de acompanhamento, para os sujeitos em cada braço do ensaio clínico;
- b. A medicação/tratamentos permitidos (incluindo a medicação de resgate) e não permitidos antes e/ou durante o ensaio clínico;
- c. Procedimentos para o monitoramento do cumprimento/adesão por parte do sujeito.

5.1.7. Avaliação

- a. Avaliação de eficácia:
 - Especificação dos parâmetros de eficácia.

- Métodos e cronograma para avaliar, coletar e analisar os parâmetros de eficácia.
- b. Avaliação da segurança:
 - Avaliação da segurança.
 - Especificação dos parâmetros de segurança.
 - Métodos e cronograma para avaliar, coletar e analisar os parâmetros de segurança.
 - Procedimentos para registrar e comunicar eventos adversos e doenças concomitantes, bem como para produzir relatórios sobre eles.
 - Tipo e duração do acompanhamento de sujeitos após eventos adversos .

5.1.8. Estatística

- a. Descrição dos métodos de estatística a serem usados, incluindo o cronograma de qualquer análise intermediária que tenha sido planejada.
- b. Número esperado planejado de sujeitos. Em estudos multicêntricos, o número esperado de sujeitos deve ser especificado para cada centro em que o ensaio clínico é conduzido. O motivo da escolha do tamanho da amostra, incluindo explicações (ou cálculos) do poder do estudo e a justificativa clínica.
- c. Nível de significância que será usado.
- d. Critérios para a conclusão do ensaio clínico.
- e. Procedimentos para explicar dados faltando, não utilizados ou ilegítimos.
- f. Procedimentos para comunicar o desvio do plano estatístico original (qualquer desvio do plano estatístico original deve ser descrito e justificado no protocolo e/ou no relatório final).
- g. Seleção dos sujeitos que serão incluídos na análise (tais como todos os sujeitos randomizados, todos os sujeitos tratados, todos os sujeitos que cumprem os critérios de seleção, ou sujeitos que podem ser avaliados).

5.1.9. Acesso Direto aos Dados / Documentos Originais

O patrocinador deve especificar no protocolo ou em outro contrato escrito que a pesquisa/instituição permitirá que as autoridades sanitárias ou outras instituições pertinentes realizem monitoramento, auditoria, revisão e inspeções relativas ao ensaio clínico, bem como dar acesso direto aos documentos/dados originais.

5.1.10. Controle de Qualidade e Garantia de Qualidade

Serão estabelecidas instruções e considerações práticas para o controle de qualidade.

a. Ética

- Descrição das considerações éticas relativas ao ensaio clínico.
- Considerações éticas gerais da pesquisa, pesando o equilíbrio entre os benefícios e os riscos aos quais cada sujeito é exposto e o impacto esperado sobre a sociedade como um todo (informações sobre a eficácia e a segurança do produto estudado). Os benefícios potenciais derivados do ensaio clínico às populações que sofrem da doença são relacionados à gravidade da patologia estudada ou à falta de soluções terapêuticas específicas.
- Justificativa do planejamento do estudo em termos da necessidade de conduzir um experimento científica e metodologicamente rigoroso que justifique os riscos aos quais os sujeitos serão expostos.
- Descrição das revisões e aprovações do protocolo do estudo por parte da autoridade sanitária e outras instituições pertinentes.
- Descrição das informações dadas aos sujeitos sobre as características da pesquisa e dos procedimentos para solicitar e obter permissão dos sujeitos para o envolvimento (consentimento informado escrito).
- Especificação sobre como a privacidade das informações obtidas e a identidade das fontes serão protegidas e quem terá acesso a esses dados.

b. Administração de dados e manutenção de registros

- Os procedimentos para a entrada e administração de dados serão explicitamente indicados.
- A forma dos registros da documentação, suas condições de armazenamento e o modo de acesso a eles serão explicitamente indicados.

c. Orçamento e seguro

- O orçamento e o seguro, se não estiverem incluídos em um contrato separado.

d. Política de publicação

- A política de publicação, se não estiver incluída em um contrato separado.

5.2. Brochura do Investigador

A Brochura do Investigador corresponde a um documento com a compilação de dados clínicos e não clínicos sobre o(s) produto(s) em investigação, que sejam relevantes ao estudo deste(s) produto(s) em seres humanos.

Seu objetivo é fornecer informações aos investigadores e outros profissionais envolvidos no ensaio, para facilitar seu entendimento sobre o racional e a necessidade de aderir às várias características fundamentais do protocolo, tais como a dosagem, a frequência de doses / intervalo, os métodos de administração e os procedimentos para monitorar a segurança. A Brochura também oferece compreensão para sustentar o gerenciamento clínico dos sujeitos de pesquisa ao longo do ensaio clínico.

Estas informações devem ser apresentadas de forma concisa, simples, objetiva, balanceada e não promocional, que possibilite o entendimento pelos clínicos e pesquisadores sobre a análise não-tendenciosa da relação risco-benefício apropriada para o ensaio proposto. Por esta razão, a elaboração da Brochura do Investigador deverá geralmente contar com a participação de um médico qualificado, embora seu conteúdo deva ainda ser aprovado pelas disciplinas que geraram os dados descritos.

O tipo e quantidade de informação disponível na Brochura poderá variar de acordo com o estágio de desenvolvimento do produto sob investigação. Caso o produto esteja comercializado e sua farmacologia seja bem compreendida pelas autoridades médicas, elimina-se a necessidade de uma Brochura extensa, desde que assim determinado pela autoridade sanitária. Caso um produto comercializado esteja sendo estudado para uma nova utilização clínica, deverá ser preparado uma Brochura específica para a nova utilização.

A Brochura do Investigador deve ser revista pelo menos anualmente e revisada quando necessário, conforme as especificações de procedimentos, por escrito, do patrocinador. Dependendo do estágio de desenvolvimento e da geração de novas informações relevantes, poderá ser apropriada a prática de revisões mais frequentes. De forma a cumprir com as Boas Práticas Clínicas, antes que sejam incluídas na revisão da Brochura do Investigador, as novas informações relevantes devem ser comunicadas aos investigadores, ao Comitê de Ética, às autoridades sanitárias e outras instituições pertinentes.

Geralmente, o patrocinador é responsável por garantir que o investigador receba a Brochura do Investigador atualizada, enquanto os investigadores são responsáveis pelo fornecimento de informações atualizadas ao Comitê de Ética, às autoridades sanitárias e outras instituições pertinentes. No caso de um estudo patrocinado pelo investigador, o investigador-patrocinador deverá investigar se a Brochura poderá ser obtida com o fabricante comercial. Se o produto sob investigação for fornecido pelo investigador-patrocinador, este deverá fornecer a informação necessária à equipe envolvida no estudo. Nos casos onde a

preparação de um IB formal for impraticável, o investigador-patrocinador deverá fornecer, como alternativa, uma seção detalhada do histórico do produto no protocolo, que deverá conter as necessárias informações mínimas e atualizadas.

5.2.1. Considerações Gerais

A Brochura do Investigador deve incluir:

a. Página de título

- Deve conter o nome do patrocinador, a identificação de cada produto sob investigação (número de pesquisa, nome químico ou genérico aprovado e nome comercial, quando permitido legalmente e desejado pelo patrocinador) e a data de lançamento. Sugere-se também que seja fornecido um número de edição, uma referência ao número e data de edição que ele substitui.

b. Declaração de Confidencialidade

- O patrocinador poderá desejar incluir uma declaração instruindo o investigador a tratar a Brochura como um documento confidencial para o uso restrito da equipe do investigador e do Comitê de Ética.

5.2.2. Conteúdo da Brochura do Investigador.

Para medicamentos, a brochura deve conter as seguintes seções, incluindo referências de literatura quando apropriado:

a. Índice

b. Resumo

- Ressaltando informações físicas, farmacêuticas, toxicológicas, farmacocinéticas, metabólicas e clínicas disponíveis que sejam relevantes ao estágio de desenvolvimento do produto sob investigação.

c. Introdução

- Breve declaração introdutória contendo o nome químico (e nomes genéricos e comerciais, quando aprovados) dos produtos sob investigação, seus ingredientes ativos, classificação farmacológica e sua posição dentro desta classificação (ex.: vantagens), os fundamentos pelos quais a pesquisa do produto sob investigação está sendo desenvolvida e suas indicações profiláticas e terapêuticas previstas. Finalmente, a declaração

introdutória deve fornecer a abordagem geral a ser seguida na avaliação do produto sob investigação.

d. Propriedades físicas, químicas e farmacêuticas e formulação

- Fornecer uma descrição das substâncias do produto sob investigação (incluindo as fórmulas químicas e/ou estruturais) e um breve sumário das propriedades físicas, químicas e farmacêuticas relevantes. Com o objetivo de permitir medidas de segurança apropriadas durante o decorrer do estudo, a descrição de cada formulação a ser utilizada deverá ser fornecida, incluindo os excipientes, devendo também ser justificada, se clinicamente relevante. Deve-se também instruir quanto ao armazenamento e manuseio da formulação de dosagem. Quaisquer similaridades estruturais com outros compostos conhecidos deverão ser informadas.

e. Estudos não-clínicos

Os resultados de todos os estudos não clínicos relevantes de farmacologia, toxicologia, farmacocinética e metabolismo do produto sob investigação devem ser fornecidos de forma resumida. Este resumo deve se referir à metodologia utilizada, resultados e discussão da relevância dos achados para a utilização terapêutica e os possíveis efeitos desfavoráveis e não-pretendidos em seres humanos. As informações fornecidas podem incluir os seguintes itens, quando apropriado, se conhecidos / disponíveis:

- Espécies testadas
- Número e sexo dos animais em cada grupo
- Unidades de dosagem (ex.: miligramas/quilo (mg/kg))
- Intervalo entre as doses
- Via de administração
- Duração da dosagem
- Informação sobre a distribuição sistêmica
- Duração do acompanhamento 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

Listagens / tabelas devem ser utilizadas sempre que possível para ampliar a clareza da apresentação.

As seguintes seções devem discutir as descobertas mais importantes do estudo, incluindo a resposta à dose de efeitos observados, a relevância para seres humanos e quaisquer outros aspectos a serem estudados em seres humanos. Caso aplicável, os achados de dosagens eficazes e não tóxicas devem ser comparados nas mesmas espécies animais (ex.: o índice terapêutico deve ser discutido). Deve-se referir à relevância desta informação em relação às dosagens propostas em seres humanos. Sempre que possível, as comparações devem ser feitas em termos de concentrações séricas / teciduais, em vez de utilizarem uma base em mg/kg.

- **Farmacologia não-clínica**

Deve-se incluir um resumo dos aspectos farmacológicos do produto sob investigação e, quando aplicável, seus metabólitos significativos estudados em animais. Este resumo deve incorporar estudos que avaliem a atividade terapêutica potencial (ex.: modelos de eficácia, ligação a receptores e especificidade) bem como aqueles estudos que avaliem a segurança (ex.: estudos especiais que analisem outras ações farmacológicas além dos efeitos terapêuticos pretendidos).

- **Farmacocinética e o metabolismo do produto em animais**

Deve-se fornecer um resumo das propriedades farmacocinéticas e da transformação biológica e eliminação do produto sob investigação em todas as espécies estudadas. A discussão das descobertas deve fazer referência à absorção e à biodisponibilidade sistêmica e local dos produtos sob investigação e de seus metabólitos, e sua correlação com as descobertas farmacológicas e toxicológicas em espécies animais.

- **Toxicologia**

Deve-se descrever o resumo dos efeitos toxicológicos encontrados em estudos relevantes conduzidos em espécies animais diferentes, utilizando os seguintes títulos, quando apropriado:

- Dosagem única
- Doses repetidas
- Carcinogenicidade
- Estudos especiais (ex.: irritação e sensibilização)
- Toxicidade reprodutiva
- Genotoxicidade (mutagenicidade)

f. Efeitos em seres humanos

Deverá proporcionar uma discussão abrangente sobre os efeitos conhecidos do(s) produto(s) em investigação em seres humanos (incluindo seus metabólitos, quando apropriado) com respeito à farmacocinética, metabolismo, farmacodinâmica, resposta à dose, segurança, eficácia e outras atividades farmacológicas. Quando possível, um resumo de cada estudo clínico completado deve ser incluído. Também devem ser fornecidas informações com respeito aos resultados de qualquer utilização do(s) produto(s) em investigação fora do contexto dos estudos clínicos, tais como as informações derivadas da experiência obtida durante a comercialização do(s) produto(s).

- **Farmacocinética e metabolismo do(s) produto(s) em seres humanos**

Deve-se apresentar um resumo de informações sobre a farmacocinética do(s) produto(s) em investigação, incluindo os seguintes itens, se disponíveis:

- Farmacocinética (incluindo o metabolismo, se apropriado, e a absorção, a ligação às proteínas plasmáticas, a distribuição e a eliminação)
- Biodisponibilidade do produto sob investigação (absoluta, e quando possível, e/ou relativa), utilizando-se uma formulação de dosagem de referência
- Subgrupos de população (ex.: sexo, idade e funções orgânicas comprometidas)
- Interações (ex.: interações produto-produto e efeitos da alimentação)
- Outros dados farmacocinéticos (ex.: resultados de estudos populacionais conduzidos dentro dos estudos clínicos)

- **Segurança e eficácia**

Deve-se fornecer um resumo de informações sobre o(s) produto(s) em investigação (incluindo seus metabólitos, quando apropriado), especificando a segurança, farmacodinâmica, eficácia e resposta à dosagem obtidas em estudos anteriores em seres humanos (voluntários saudáveis e/ou pacientes). Deve-se discutir as implicações dessas informações. Em casos onde um número expressivo de estudos já foi concluído, o uso de resumos de segurança e eficácia obtidos ao longo de diversos estudos por indicação em subgrupos específicos poderá fornecer uma apresentação clara dos dados. Resumos em tabelas sobre as reações adversas em todos os estudos clínicos (incluindo aqueles para todas as indicações estudadas) pode ser útil. Devem ser discutidas todas as diferenças importantes nas incidências / padrões das reações adversas às drogas entre as diferentes indicações ou subgrupos.

A Brochura do Investigador deve fornecer uma descrição dos possíveis riscos e das reações adversas previstas às drogas, baseadas em experiências anteriores com o produto sob investigação e com produtos correlatos. Deve-se também descrever as precauções ou monitorizações especiais a serem realizadas como parte do uso em investigação do produto.

- **Experiências com a Comercialização**

A Brochura do Investigador identifica os países onde o produto já foi aprovado ou comercializado. Quaisquer informações provenientes do uso comercial devem ser resumidas. A Brochura do Investigador deve, adicionalmente, identificar todos os países onde o produto não recebeu aprovação / registro para comercialização, teve registro vencido ou foi retirado do mercado.

- g. Resumo de dados e orientação para o investigador

Deve fornecer uma discussão geral de dados clínicos e não clínicos, resumindo a informação oriunda de várias fontes sobre os diferentes aspectos do produto sob investigação, sempre que possível. Desta maneira, o investigador pode receber interpretações informativas de dados disponíveis com a análise das implicações destas informações para estudos clínicos futuros.

Quando apropriado, os relatórios publicados sobre produtos relacionados devem ser discutidos. Isto pode ajudar o investigador a prever reações adversas às drogas ou outros problemas em estudos clínicos.

O objetivo geral desta seção é fornecer ao investigador um entendimento claro dos possíveis riscos e reações adversas e dos testes específicos, observações e precauções que possam ser necessárias para um estudo clínico. Este entendimento deve ser baseado nas informações físicas, farmacêuticas, farmacológicas, toxicológicas e clínicas disponíveis sobre o(s) produto(s) em investigação. Deve-se também oferecer orientação ao investigador clínico sobre o reconhecimento e tratamento de possíveis superdosagens e reações adversas às drogas, baseados em experiências anteriores em seres humanos e na farmacologia do(s) produto(s) em investigação.

Para produtos médicos e reativos para diagnóstico de uso in vitro, a brochura deve conter as seguintes seções, incluindo referências de literatura quando apropriado:

- a. Identificação

- Nome do produto em investigação
- Título(s) do(s) ensaio(s) clínico(s) e código(s) do protocolo(s)
- Versão ou data de emissão da brochura do investigador
- Declaração de Confidencialidade, se cabível
- Resumo do histórico de revisão em caso de alterações, se cabível
- Cada página da Brochura deve conter o número da versão ou data de emissão, conforme identificação adotada, com o número da página e o número total de páginas da Brochura

b. Patrocinador / fabricante

- Nome e endereço do patrocinador
- Nome e endereço do fabricante do produto médico em investigação

Caso o produto tenha parte do seu processo de fabricação terceirizado, esta informação também deverá ser indicada, informando o nome e endereço do terceirizado executor da produção.

c. Informações do produto em investigação

- Resumo da literatura e avaliação de acompanhamento com a justificativa para o projeto e uso pretendido do produto médico em investigação
- Classificação regulatória do produto médico em investigação
- Descrição geral do produto médico em investigação e os seus componentes, incluindo materiais e acessórios utilizados
- Resumo dos processos de fabricação e processos de validação relevantes relacionados
- Descrição do mecanismo de ação do produto médico em investigação, juntamente com o embasamento científico na literatura
- As instruções do fabricante para a instalação e uso do produto médico em investigação, incluindo qualquer necessidade e requisitos de armazenamento e manuseio, preparação para uso e qualquer reuso (por exemplo, esterilização) a que se destina, qualquer avaliação pré-uso de segurança ou desempenho e as precauções a serem tomadas após o uso (por exemplo, eliminação), se relevante
- Descrição do desempenho clínico pretendido

d. Ensaios não clínicos

Resumo dos testes não clínicos que foram realizados no produto médico em investigação, juntamente com uma avaliação dos resultados de tais testes que justifiquem a sua utilização em seres humanos.

O resumo deve incluir , quando aplicável, os resultados de:

- Cálculos de concepção
- Ensaios in vitro
- Ensaios mecânicos e elétricos
- Ensaios de confiabilidade
- A validação do software relacionado com a função do produto
- Todos os Ensaios de desempenho

- Ensaios ex vivo
- Avaliação da segurança biológica

e. Dados clínicos disponíveis

- Resumo da experiência clínica anterior relevante com o produto médico em investigação e com outros produtos médicos que apresentem características semelhantes, incluindo as características que se relacionam com outras indicações de uso para o produto médico em investigação
- Análise dos eventos adversos do produto e qualquer história de modificação ou recall

f. Gestão de riscos

- Resumo da análise de risco, incluindo a identificação dos riscos residuais
- Resultado da avaliação do risco
- Riscos previsíveis, contraindicações e advertências para o produto em investigação

g. Regulamentação e outras referências

- Lista das normas técnicas existentes, cumpridas na íntegra ou em parte
- Declaração de conformidade com as regulamentações nacionais pertinentes
- Lista de referências técnico-científicas relevantes