

# **ENSAIOS CLÍNICOS**

## **Submissão de pedidos de Autorização ao INFARMED, I.P.**

**Apresentação dos aspectos essenciais**

**Data de publicação: 30-11-2011**

# Nota Introdutória

- Objectivo: suporte à submissão de Pedidos de ensaios clínico ao INFARMED, I.P., em termos de formato e conteúdo de dossier;
- Poderá aceder às versões actualizadas dos documentos indicados através da página do INFARMED e do Volume X da Eudralex;
- Para informação geral sobre ensaios clínicos:  
[cimi@infarmed.pt](mailto:cimi@infarmed.pt)
- Para esclarecimentos adicionais:  
[ensaios.clinicos@infarmed.pt](mailto:ensaios.clinicos@infarmed.pt)

# Índice

## 1. O processo de submissão ao INFARMED

- Diplomas Legais / Normas Orientadoras
- Pedido de Autorização de Ensaio Clínico (EC)
- Pedido de Autorização de EC por Procedimento Voluntário de Harmonização de Avaliação de EC entre Estados-membros envolvidos (VHP)
- Pedido de Autorização de Alteração Substancial
- Alterações Não Substanciais;
- Notificação de Medidas Urgentes de Segurança;
- Interrupção temporária de um EC/ Suspensão
- Suspensão / Revogação de um EC pela AC;
- Declaração de conclusão de um EC

## 2. Notificação de informação de segurança

# 1 - O processo de submissão ao INFARMED



# Diplomas legais / Normas Orientadoras

- **Volume X** — incorpora Instruções ao requerente, formulários, manuais e contempla diferentes áreas de interesse para a investigação clínica
  - **Submissão**
  - **Monitorização e Farmacovigilância**
  - **Qualidade do Medicamento Experimental**
  - **Inspecções**
  - **Informação Adicional**
  - **Legislação (Directivas)**

Reference documents

EU Legislation - Eudralex

- Vol 1: Legislation Human
- Vol 2: Notice to Applicants Human
- Vol 3: Guidelines Human
- Vol 4: GMP Human & Veterinary
- Vol 5: Legislation Veterinary
- Vol 6: Notice to Applicants Veterinary
- Vol 8: MRL Veterinary
- Vol 9: Pharmacovigilance Human & Veterinary
- **Vol 10: Clinical Trials**
- EudraLex on CD Version 22 - April 2010
- Vol 7: Medicinal Products Veterinary

Community Register  
 Pharmaceutical Committee  
 Case Law  
 Pharmaceuticals Archives

Useful links

EudraLex - Volume 10 Clinical trials guidelines

Volume 10 of the publications "The rules governing medicinal products in the European Union" contains guidance documents applying to clinical trials.

**Chapter I: Application and Application Form**

- [General information](#) [Translations](#) (July 2006)
- [Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial](#) (revision 3 of March 2010)
- [Annex 1: "Clinical trial application form"](#) [226 KB] (revision 2 of October 2005)
- [Annex 1 revised Pdf version](#) [86 KB] [Word version](#) [313 KB] (revision 4 of November 2009)  
**Please note:** EudraCT Version 8.0 will go into production on 7 September 2010. EudraCT Version 8.0 will use the Clinical Trials Application Form (Annex 1 Revision 4 dated November 2009). Consequently, the Clinical Trials Application Form (Annex 1 Revision 4 dated November 2009) will apply as of 7 September 2010.
- [Substantial Amendment Notification Form](#) : [PDF version](#) [47 KB] - [Word version](#) [109 KB] (revision 3 of June 2010)
- [Declaration of the End of Trial Form](#) : [PDF version](#) [27 KB] - [Word version](#) [47 KB] (revision 3 of June 2010)

## Página de Ensaios Clínicos da CE

- **Informação geral relativa a Ensaios Clínicos**
- **Documentos em consulta Pública**

Medicinal products for human use

Clinical trials

Clinical trials are investigations in humans intended to discover or verify the effects of one or more investigational medicinal products ("IMPs").

Requirements for the conduct of clinical trials in the EU are provided for in [Directive 2001/20/EC](#) of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use ("the Clinical Trials Directive").

The Clinical Trials Directive is concretised further by [Commission Directive 2005/28/EC](#) of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products ("Good Clinical Practice - the GCP Directive").

Clinical trials performed in the European Union are required to be conducted in accordance with the Clinical Trials Directive. If the clinical trials are conducted outside the EU, but submitted in an application for marketing authorisation in the EU, they have to follow the principles which are equivalent to the provisions of the Clinical Trials Directive (cf. Annex I, point 8 of the [Directive 2001/83/EC](#) of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001

Latest updates

- Public consultation of the revised chapter 7 of the GMP laying down the detailed guidelines for outsourcing activities  
 Released 09 November 2010
- Public consultation of the revised chapter 5 of the GMP laying down the detailed guidelines for production  
 Released 09 November 2010

More

Related information

- [Key documents](#)
- [Events](#)

Reference documents

EU Legislation - Eudralex  
 Community Register  
 Pharmaceutical Committee



# Normas Orientadoras: Submissão

## EU

Directiva 2001/20, 4 de Abril

Norma Orientadora CT-1  
(PAEC / PAS / MUS / NOT. SEG / DCE / RF)

Norma Orientadora EudraCT

Norma Orientadora CT-3  
(SUSARs / RAS / DSUR)

## PT

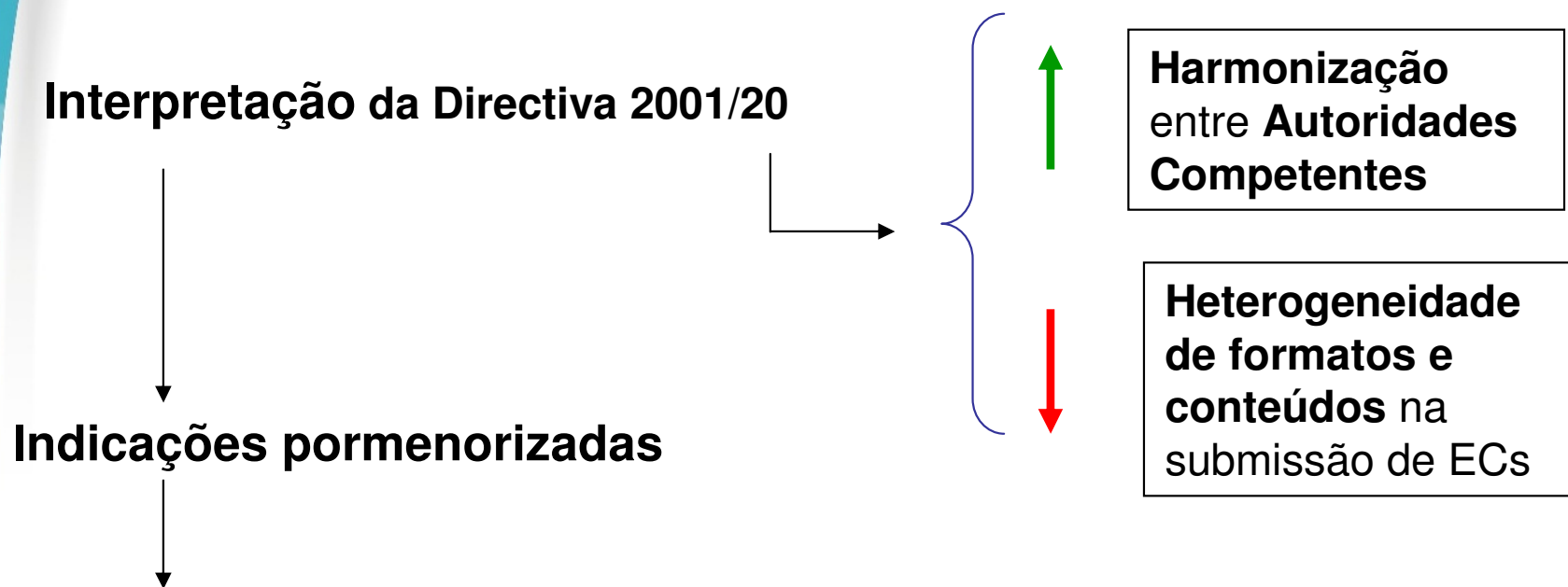
Lei 46/2004 de 19 de Agosto

Portaria n.º 396/2005, de 7 de Abril (taxas)



# Norma Orientadora CT-1

Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial



Pedido de Autorização de EC ( <b>PAEC</b> )	Tópico 2
Pedido de Autorização de Alteração Substancial ( <b>PAS</b> )	Tópico 3
Declaração de Conclusão de Ensaio Clínico ( <b>DCE</b> )	Tópico 4

# Pedido de Autorização de EC (PAEC)

1. Âmbito
2. Pedido de Autorização de Ensaio Clínico:
  1. Conteúdo do Dossier
  2. Formato
  3. Procedimento de Autorização Nacional
3. Procedimento Voluntário de Harmonização - UE de Avaliação de EC (VHP)

# PAEC: Âmbito

- Ensaio Clínicos abrangidos pelo âmbito da [Directiva 2001/20/CE](#) com medicamentos de Uso Humano:

- **Ensaio clínico:** qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respectiva inocuidade e/ou eficácia.

**Medicamento experimental:** princípio activo sob forma farmacêutica ou de placebo, experimentado ou utilizado como referência num ensaio clínico, incluindo os produtos que beneficiem já de autorização de colocação no mercado, mas sejam utilizados ou formulados (apresentação ou embalagem) de modo diferente do autorizado, ou utilizados para uma indicação não autorizada ou destinada a obter informações mais amplas sobre a forma autorizada;

**Será o meu estudo um ensaio clínico?**

[Resposta Questão Nº1 - QUESTIONS & ANSWERS/ Vol X Eudralex](#)



# PAEC: Conteúdo do Dossier (1)

Tipo de Documento	Conteúdo	<u>CT-1</u>
<b>Requerimento</b>	<p>Carta de acompanhamento assinada, com indicação:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ N.º EudraCT</li> <li>❖ N.º Protocolo</li> <li>❖ Título EC</li> <li>❖ Particularidades do EC:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ características específicas da população</li> <li>✓ EC é um FIH</li> <li>✓ existência de pareceres científicos</li> <li>✓ se faz ou fará parte de um PIP e decisão</li> <li>✓ características do (s) ME ou MNE</li> <li>✓ localização das informações de referência sobre segurança</li> <li>✓ no caso de uma resubmissão identificação das alterações efectuadas</li> </ul> </li> <li>❖ Localização da Informação no dossier</li> </ul>	27-29

# PAEC: Conteúdo do Dossier (2)

Tipo de Documento	Conteúdo	<u>CT-1</u>
<b>Ficheiro XML</b> <a href="#">EudraCT</a>	EudraCT – base de dados europeia de ECs <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ <a href="#">Get EudraCT Number</a></li> <li>❖ <a href="#">Create a CTA (EEA)</a></li> </ul> Manuais de utilização: <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ <a href="#">EudraCT Frequently Asked Questions</a></li> <li>❖ <a href="#">Detailed guidance on the European clinical trials database (EUDRACT Database)</a></li> </ul>	26-37
<b>Formulário de PAEC</b> <a href="#">Annex 1 revised</a> <a href="#">Pdf version</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Formulário com informação detalhada do EC</li> <li>❖ Versão PDF do Ficheiro XML</li> <li>❖ Assinado:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Veracidade da informação incluída;</li> <li>– Realização do EC conforme Protocolo;</li> <li>– Notificação de SUSARs conforme legislação aplicável</li> </ul> </li> </ul>	34-40

# PAEC: Conteúdo do Dossier (3)

Tipo de Documento	Conteúdo	<u>CT-1</u>
<b>Protocolo + Sinopse</b>	<p>Descreve: os objectivos a concepção, o método, os aspectos estatísticos e a organização de um EC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Identificado pelo título / código /data / versão</li> <li>❖ Conteúdo e Formato: <a href="#">Community guideline on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95)</a> (secção 6)</li> <li>❖ Assinado pelo Inv. coordenador nacional e Promotor</li> </ul> <p>Deve constar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ definição de conclusão clara;</li> <li>❖ descrição cuidados adicionais após terminada participação no EC (se diferentes da prática clínica);</li> <li>❖ Identificação clara sub-estudos;</li> <li>❖ Análise da pertinência do ensaio clínico e sua concepção</li> <li>❖ Avaliação dos benefícios e riscos previsíveis</li> <li>❖ Procedimento de recrutamento e obtenção CI</li> <li>❖ Notificação de acontecimentos adversos</li> </ul>	41-52


# PAEC: Conteúdo do Dossier (4)

Tipo de Documento	Conteúdo	<u>CT-1</u>
<b>Brochura do Investigador (BI)</b>	<p>Compilação dos dados clínicos e não clínicos relativos ao medicamento experimental</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Conteúdo e Formato: <a href="#">Community guideline on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95)</a> (secção7)</li> <li>❖ Apresentada sob a forma de resumos/tabelar</li> <li>❖ BI ou documento que a substitua (RCM)</li> </ul> <p><b><u>ME utilizado de acordo com a AIM:</u></b> RCM pode substituir BI (países ICH: doc equivalente ao RCM)</p> <p><b><u>ME utilizado com alterações à AIM:</u></b> RCM + complemento de dados clínicos e não clínicos;</p> <p><b><u>ME definido por sa no protocolo:</u></b> RCM equivalente à BI, para os medicamentos que contenham essa sa</p> <p><b><u>ME autorização nacional ≠ RCM EM's</u></b> :identificar RCM de referência</p> <p><b><u>BI ou RCM (ME com AIM):</u></b> informação de referência de segurança para avaliação de EA</p>	53 -58

# PAEC: Conteúdo do Dossier (5)

Tipo de Documento	Conteúdo	<u>CT-1</u>
<b>Dossier do Medicamento Experimental (DME)</b>	<p>Informações sobre: a <b>qualidade</b> dos MEs (incluindo comparadores e placebos sobre o fabrico e controlo), <b>dados não clínicos e clínicos</b></p> <p><b>Conteúdo :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ índice pormenorizado</li> <li>❖ Informação concisa / formato tabelar dados : <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Qualidade (61-63 / 68-70)</li> <li>✓ Não-clínicos (71-76)</li> <li>✓ Clínicos (77-80)</li> <li>✓ Avaliação B/R (81-82)</li> </ul> </li> <li>❖ Descrição pontos mais significativos</li> <li>❖ RCM substituir o DME (ME com AIM sem alterações)</li> <li>❖ DME completo ou simplificado (ver Quadro N°1/CT1)</li> <li>❖ DME Placebo (se aplicável)</li> </ul>	59-92

# PAEC: Conteúdo do Dossier (6)

Tipo de Documento	Conteúdo	<u>CT-1</u>
<p><b>Dossier do Medicamento Não Experimental (DMNE)</b></p>  <p>Documento do Microsoft Word</p>	<p>Medicamentos utilizados no contexto de um ensaio clínico que não se enquadram na definição de ME;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ ME vs MNE: <a href="#"><u>Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials</u></a></li> <li>❖ 5 Categorias:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Medicação de Resgate</b> (Rescue medication)</li> <li>✓ <b>Indutores de resposta Fisiológica</b> (Challenge Agents)</li> <li>✓ <b>Medicamentos utilizados para avaliação do end-point</b> do ensaio clínico;</li> <li>✓ <b>Medicação Concomitante</b> sistematicamente prescrita aos doentes;</li> <li>✓ <b>Terapêutica de Base Optimizada</b></li> </ul> </li> </ul>	<p>92-94</p>

# PAEC: Conteúdo do Dossier (7)

Tipo de Documento	<u>CT-1</u>
Cópia do <b>Parecer da CEIC</b> se disponível	95
Cópia do resumo <b>pareceres científicos</b> , se disponível	
Se EC integrar um <b>PIP</b> : cópia da <b>decisão da Agência + parecer do Comité Pediátrico</b> (excepto se disponível na Net – disponibilizar hiperligação);	
<b>Rótulos</b> dos MEs – idioma nacional (conforme Anexo 13) <a href="#">Good manufacturing practices for manufacture of investigational medicinal products</a>	
<b>Taxa e comprovativo pagamento</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ <a href="#">Portaria n.º 396/2005, de 7 de Abril</a></li> <li>❖ <a href="#">Procedimento</a></li> <li>❖ <a href="#">Formulário de Pagamento de taxa</a></li> </ul> <p><b><u>Estudos Académicos</u></b>: Pedido de Isenção de taxa            Apresentação do estatuto do Promotor (entidade sem fins lucrativos) ou doc equivalente no momento de submissão do PAEC</p>	

# PAEC: Conteúdo do Dossier (8)

Tipo de Documento Conteúdo	Fonte
Documento <b>confirmação nº EudraCT</b>	Instruções ao Requerente (Pag 12 -13)
<b>Lista das Autoridades Competentes</b> às quais foi submetido o pedido e decisão	
<b>Carta de autorização</b> que permite ao <b>requerente representar o Promotor</b>	
Descrição geral de todos os <b>ECs activos</b> com o mesmo ME	
<b>CV</b> coordenador e Investigadores principais	<a href="#">Lei</a> <a href="#">46/2004</a>
Disposições previstas à reparação e indemnização — <b>seguros ou indemnizações</b> que cubram a responsabilidade do investigador/promotor	art 16º
<b>Retribuição / indemnização</b> dos investigadores e participantes	Requisitos nacionais específicos
<b>Contrato</b> previsto entre o promotor e os centros do ensaio clínico	

# PAEC: Formato do Dossier

- Formato Misto
- O idioma nacional ou Inglês

Tipo pedido	Papel	CD-ROM
<b>PAEC</b>	Carta de requerimento	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Comprovativo e formulário de pagamento de Taxa</li> <li>❖ Formulário assinado e datado de pedido de autorização de ensaio clínico</li> <li>❖ Ficheiro XML</li> <li>❖ Protocolo e adendas</li> <li>❖ Brochura Investigador</li> <li>❖ Informação do(s) Medicamentos Experimentais (ME's)</li> <li>❖ Dossiê do ME (DME)</li> <li>❖ Resumo das Características do Medicamento (RCM)</li> <li>❖ Restantes elementos para submissão do pedido de autorização de ensaio clínico</li> </ul>

**Organização do CD-ROM:** de acordo com estrutura definida

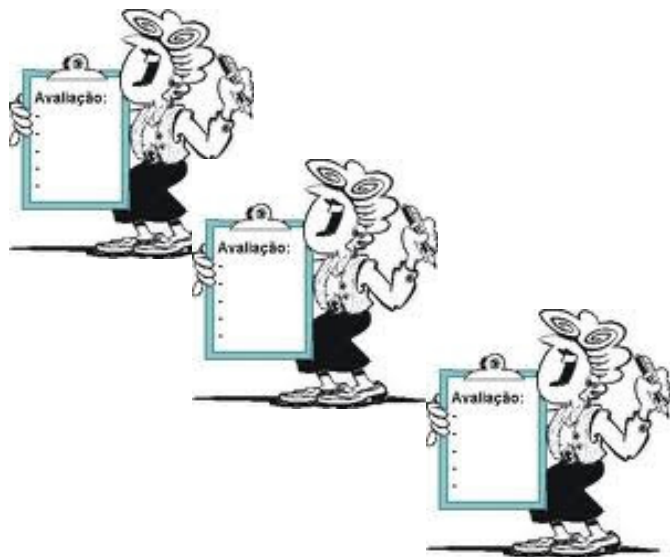
[Estrutura e instruções para organização de informação em formato electrónico](#)

[Download EXE](#)

[Versão ZIP](#)

# Pedido de Autorização de Ensaio Clínico

- Pedido Nacional /EM



Procedimento Voluntário de harmonização



# Clinical Trials Facilitation Group CTFG

- Grupo de Trabalho de Facilitação de Ensaaios Clínicos dos Chefes de Agência-UE (HMA), activo desde 2004
- visa coordenar a prossecução da implementação da Directiva / harmonização comunitária na área dos ensaios clínicos
  - *forum* de discussão e convergência/acordo de princípios e procedimentos comuns a aplicar através da rede comunitária de Agências (EMRN)
  - visa promover a harmonização de decisões inter-EM's relativas a ensaios clínicos multicêntricos e a procedimentos administrativos



***Voluntary Harmonisation Procedure VHP***

**Procedimento de harmonização voluntária de avaliação de EC**

# CTFG

(website do CTFG acessível em:  
<http://www.hma.eu/77.html>)

Home

**Human Medicines**

Veterinary Medicines

**Heads of Agencies** | [CMD\(h\)](#) | [MRI Product Index](#) | [Directory](#)

You are here: [Human Medicines](#) > [Heads of Agencies](#) > [About HMA](#) > [Working Groups](#) > Clinical Trials Facilitation Group

[About HMA](#)

[HMA Management  
Group/PS BPG](#)

[Working Groups](#)

**[Clinical Trials  
Facilitation Group](#)**

[Homeopathic  
Medicinal Products  
Working Group  
\(HMPWG\)](#)

[Working Group on  
PSUR  
synchronisation](#)

[HMA Topics](#)

[Stakeholder Information](#)

[HMA Calendar](#)

[FAQ](#)

[Contact form](#)

## Clinical Trials Facilitation Group

### Introduction

EU Heads of Medicines Agency (HMA) agreed in 2004 to establish a clinical trials facilitation group (CTFG) to co ordinate implementation of the EU clinical trials directive 2001/20 EC across the member states.


In relation to clinical trials the CTFG acts as forum for discussion to agree on common principles and processes to be applied throughout the European medicines regulatory network (EMRN).

It also promotes harmonisation of clinical trial assessment decisions and administrative processes across the national competent authorities (NCA).

### CTFG members and representatives

The CTFG is attended by representatives from the NCA's, European Commission and the European Medicines Agency. CTFG is currently chaired by Dr Harmut Krafft (PEI), the co chair is Dr Chantal Belorgey (AFSSAPS) and the secretariat for the group is Anna Lenaers (fagg-afmps).

 [CTA Assessment in member states](#) (130.37 kb)

 [Guidance document for a Voluntary Harmonisation Procedure](#) (185.83 kb)  
(VHP) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications






 [Official contact points of competent authorities](#) (104.52 kb)

# Procedimento Voluntário de Harmonização-UE de Avaliação de EC (VHP)

- **Suportado pelos Chefes das Agências Regulamentares;**
- **Coordenado pelo CTFG;**
- **Fase Piloto – Início Fev 2009**
- **Objectivo: Pré- Submissão ao CTFG e avaliação conjunta pelas Autoridades Competentes envolvidas.**
  - Objectivos comuns: : segurança dos participantes em EC ; segurança do ME; cumprimento de prazos,
  - Um único pedido/dossier, uma única submissão, uma avaliação conjunta.
  - Nível de decisão : Nacional

[Guidance document for a Voluntary Harmonisation Procedure \(VHP\) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications](#)

# Procedimento Voluntário de Harmonização-UE de Avaliação de EC (VHP)

<b>Dirigido o pedido</b>	<b>VHP-CTFG@VHP-CTFG.eu</b> via email ou Eudralink
<b>Conteúdo do dossier</b>	<p>The following information should be contained in a request for VHP:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Covering letter including the EudraCT number and a short description of the key features of the CT</li> <li>2. List of the NCAs the applicant intends to submit a CTA in the national phase</li> <li>3. core CTA EudraCT form, (common information for all MS)</li> <li>4. Protocol related folder with study protocol including synopsis</li> <li>5. Investigator's brochure</li> <li>6. IMP dossier, as defined in EudraLex - Volume 10 (including viral safety and IMPD on the Placebo, if applicable)</li> <li>7. IMP additional information (if not included in IMPD): manufacturing authorisation; GMP compliance certificate; importation authorisation; certificate of analysis, if applicable; authorisation for special characteristics of products e.g. GMO or radioelements.</li> <li>8. NIMPs Dossier according to ANNEX I, if applicable</li> <li>9. Copy/summary of any scientific advice from any competent authority or EMEA and PIP summary, if applicable</li> </ol>
<b>Formato</b>	<b>Estrutura Electrónica:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li> 1 General information</li> <li> 2 Study protocol</li> <li> 3 Investigator's brochure</li> <li> 4 IMPD</li> <li> 5 Additional info Sc Advice or PIP</li> </ul>

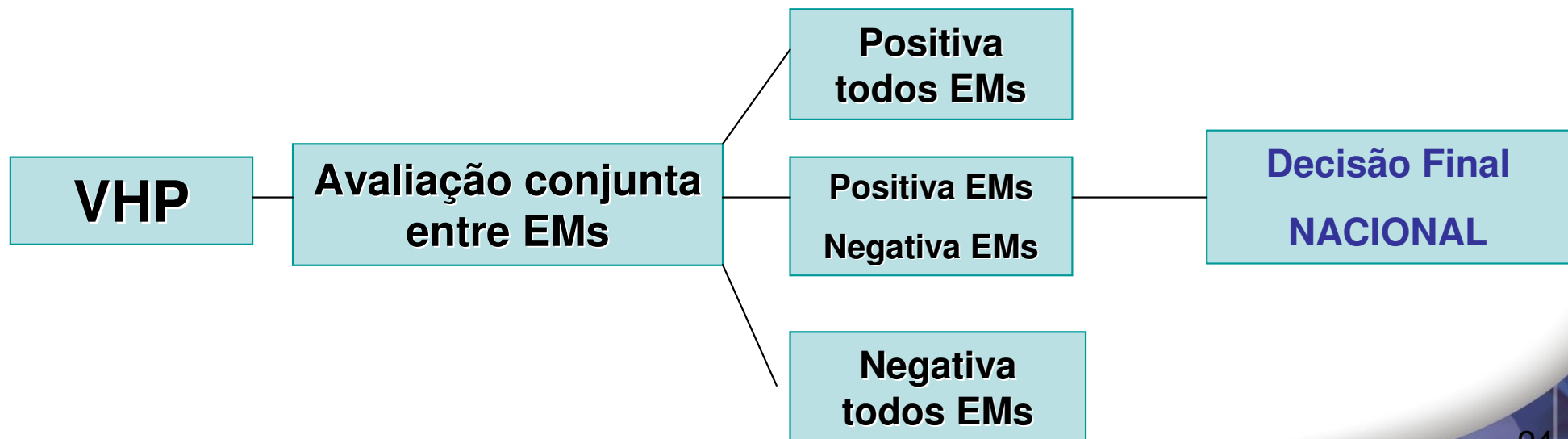
# Procedimento Voluntário de Harmonização-UE de Avaliação de EC (VHP)

- Fases do Procedimento:**

The VHP will comprise three phases:

- Phase 1: Request for VHP and validation of the application
- Phase 2: Assessment step: review of a CTA by the NCAs of the participating MS
- Phase 3: National step, with formal CTAs to all concerned NCAs

Phase 1 and 2 are actually composing the submission phase to the CTFG. Phase 3 is the formal submission of a CT to each NCA according to the national regulations.

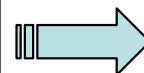


# Pedido de Autorização de Alteração Substancial (PAS)

1. Âmbito
2. Alterações Substanciais (AS)
3. Alterações Não substanciais (ANS)
4. Pedido de Autorização de Alteração Substancial:
  1. Conteúdo do Dossier
  2. Formato
  3. Procedimento de Autorização Nacional

# PAS: Âmbito

- **Alteração com impacto:**
  - Segurança dos participantes
  - Interpretação das provas científicas



**Alterações  
Substanciais**

CT-1  
(105-112)



**Notificação  
Obrigatória**

**Carecem de  
AVALIAÇÃO**

## Quem deve ser notificado ??

**Avaliação**

**AC**

EX: Alt fabrico do ME



**Avaliação**

**AC + CE**

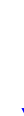
EX: Alteração critérios  
de inclusão



**Avaliação**

**CE**

Ex:  
• informação centro de ensaio  
• informação consentimento  
informado



# Alterações Substanciais

<b>Noção de Substancial</b>	<b>Classificação</b>	<b>Responsabilidade do Promotor</b>
<p><b>CT-1</b> 105-141</p>	<p><b>Ex: AS</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Alteração do objectivo principal do ensaio clínico;</li> <li>❖ Novos dados toxicológicos ou farmacológicos ou nova interpretação de dados incidência na avaliação dos riscos e benefícios</li> <li>❖ Alteração da definição da conclusão do ensaio</li> <li>❖ Alteração dos critérios de inclusão ou de exclusão, por exemplo uma alteração da faixa etária</li> <li>❖ Alteração da dose dos ME</li> <li>❖ Retirada de uma comissão de monitorização de dados independente</li> <li>❖ Redução do número de visitas de monitorização</li> <li>❖ Revogação ou suspensão da autorização de introdução no mercado do ME</li> <li>❖ Alteração do promotor ou do seu representante legal</li> <li>❖ Alterações à informação de referência sobre a segurança destinada ao relatório anual de segurança</li> </ul>

# Alterações Não Substanciais

Noção de Substancial	Classificação	Responsabilidade do Promotor
	<b>ANS</b>	<p><b>Notificação NÃO OBRIGATÓRIA</b></p> <p>Disponíveis mediante solicitação</p>
<p><b>CT-1</b> 105-141 132</p>	<b>Ex: ANS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Ligeiro aumento da duração do ensaio (&lt; 10 % do período global do ensaio);</li> <li>❖ Alterações à identificação do ensaio (p. ex. modificação do título, etc.);</li> <li>❖ Monitorização de segurança adicional que seja decidida como medida de precaução e não faça parte de uma medida de segurança urgente;</li> <li>❖ Clarificações menores do protocolo;</li> <li>❖ Qualquer alteração relativa a pessoas que não sejam o promotor ou o seu representante legal</li> <li>❖ Alterações da organização interna do promotor ou das pessoas a quem tenham sido delegadas determinadas tarefas;</li> </ul>

# Alterações Substanciais

Tipo de Documento	Conteúdo	<u>CT-1</u>
<b>Requerimento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Carta de acompanhamento assinada, com:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ identificação do EC</li> <li>✓ identificação da alteração (código)</li> <li>✓ identificação do requerente</li> <li>✓ quaisquer questões especiais relacionadas com a alteração</li> <li>✓ informações não contidas no formulário de notificação de alteração susceptíveis de ter incidência em termos do risco para os participantes no ensaio</li> <li>✓ lista de todos os ensaios clínicos afectados, com os números EudraCT</li> </ul> </li> </ul>	133

# Alterações Substanciais

Tipo de Documento	Conteúdo	<u>CT-1</u>
<b>Formulário de PAS</b>	<b>Substantial Amendment Notification Form : <a href="#">PDF version</a> - <a href="#">Word version</a></b>	133
<b>Descrição da Alteração</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Excertos dos documentos alterados: redacção anterior e a nova redacção (track changes)</li> <li>❖ Excertos apenas com a nova redacção,</li> <li>❖ Nova versão de todo o documento</li> </ul>	
<b>Documentos de apoio (se aplicável)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ resumos de dados</li> <li>❖ avaliação global dos riscos e benefícios actualizada</li> <li>❖ consequências possíveis para os participantes já incluídos no ensaio</li> <li>❖ consequências possíveis para a avaliação dos resultados;</li> </ul>	
<b>Ficheiro XML actualizado (se aplicável)</b>	❖ AS envolve modificações aos dados inseridos no formulário de PAEC	
<b>Taxa e comprovativo pagamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ <a href="#">Portaria n.º 396/2005, de 7 de Abril</a></li> <li>❖ <a href="#">Procedimento</a></li> <li>❖ <a href="#">Formulário de Pagamento de taxa</a></li> </ul> <p><b><a href="#">Estudos Académicos</a></b>: Pedido de Isenção de taxa</p>	

# PAS: Formato do Dossier

- Formato Misto
- O idioma nacional ou Inglês

Tipo pedido	Papel	CD-ROM
<b>PAS</b>	Carta de requerimento	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Comprovativo e formulário de pagamento de Taxa</li> <li>❖ Formulário assinado e datado de pedido de alteração substancial</li> <li>❖ Elementos informativos alterados e destacados</li> <li>❖ Informação de suporte às alterações</li> <li>❖ Ficheiro XML (se aplicável)</li> </ul>

**Organização do CD-ROM:** de acordo com estrutura definida

[Estrutura e instruções para organização de informação em formato electrónico](#)

[Download EXE](#)

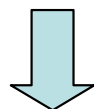
[Versão ZIP](#)

# Notificação de Medidas Urgentes de Segurança

# Notificação de Medidas Urgentes de Segurança (MUS)

## Definição:

]...[ facto novo relacionado com o **desenrolar do ensaio** ou com o desenvolvimento do **medicamento experimental**, susceptível de atingir a **segurança dos participantes** no ensaio ]...[ (CT-1: 142-145)



Promotor e o Investigador tomarão as **medidas urgentes de segurança** adequadas proteger participantes **risco imediato**



Notificação de medidas urgentes de segurança à AC e à CE (maior brevidade possível)

**Ex:** interrupção temporária do EC  
medidas de monitorização adicionais

# Notificação de Medidas Urgentes de Segurança (MUS)

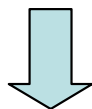
MUS	Conteúdo	<u>CT-1</u>
<p><b>Medidas Urgentes de Segurança sem notificação prévia</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ O promotor deve informar ex post, com a maior brevidade possível a AC e a CE;               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Factos novos</li> <li>✓ MUS</li> <li>✓ Plano de medidas subsequentes previstas</li> </ul> </li>   <li>❖ Contacto inicial telefónico, complementado por um fax ou email - seguido de relatório escrito.</li>   <li>❖ A notificação ex post de MUS é independente da obrigação de:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ notificar alterações substanciais</li> <li>✓ notificar a conclusão antecipada do ensaio no prazo de 15 dias,</li> <li>✓ notificar acontecimentos adversos e efeitos adversos graves.</li> </ul> </li> </ul>	<p>144-145</p>

# **Interrupção temporária de um EC / Suspensão**

# Interrupção temporária de um EC (ITE) /Suspensão

## Definição:

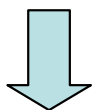
]...[paragem do ensaio, não prevista no protocolo aprovado, quando houver a intenção de retomar o mesmo ensaio ]...[ (CT-1: 146-150)



**Pode ser:**

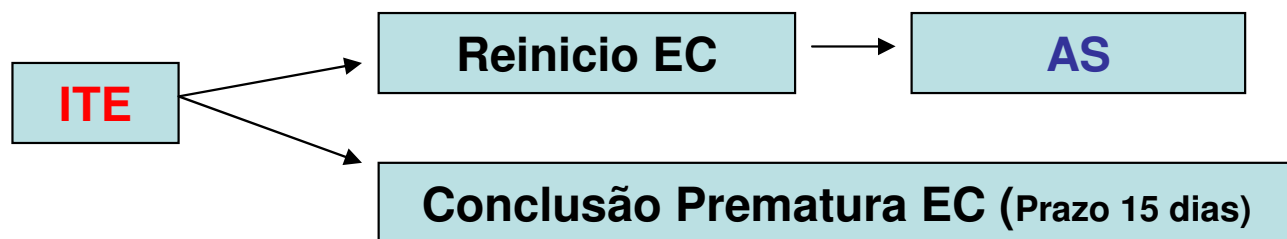
**Alteração Substancial**

**Parte de uma MUS** (notificação imediata no prazo máx de 15 dias)



Os motivos e o âmbito da ITE deverão constar:

- ✓ Notificação (AS)
- ✓ Comunicação ex-pos (MUS)



# Suspensão / Revogação de um EC pela AC

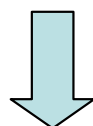
# Suspensão / Revogação de um EC pela AC

## Definição:

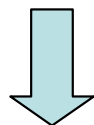
]...[ razões objectivas para considerar que as **condições da autorização concedida deixaram de estar preenchidas**

OU

**informações** que suscitem **dúvidas** quanto à **segurança** ou **fundamento científico do EC**



**AC pode suspender/ revogar o EC**



**Comunicação ao Promotor**



# Declaração de conclusão de um EC

# Declaração de conclusão de um EC (DCE)

## Conclusão de um EC

### Formulário de notificação de conclusão

Declaration of the End of Trial Form : [PDF version](#) / [Word version](#)

#### Conclusão por Protocolo

- ✓ Conclusão: EC terminado, na sua totalidade, em todos os Estados-Membros/países terceiros interessados
- ✓ Prazo: **90 dias**
- ✓ Notificação à **AC e CE** envolvidas

#### Conclusão Prematura

Prazo: **15 dias** após a interrupção do EC  
Exposição dos motivos e medidas de seguimento tomadas (se aplicável)

## Relatório de síntese do EC

**EC não pediátricos** – após **1 ano** a contar da **conclusão de EC**

**EC pediátricos** – após **6 meses** a contar da **conclusão de EC**

# DCE: Formato do Dossier

- Formato Misto
- O idioma nacional ou Inglês

Tipo pedido	Papel	CD-ROM
<b>DCE</b>	Carta de requerimento	<p>✓ Formulário assinado e datado de declaração de conclusão de ensaio clínico</p> <p>✓ Resumo do relatório final do ensaio clínico de acordo com os prazos legais</p>

## **2 - Notificação de informação de segurança**



## Definição:

### Farmacovigilância...

- ***“Conjunto de actividades de detecção, registo e avaliação das Reacções Adversas, com o objectivo de determinar a incidência, gravidade enexo de causalidade com os medicamentos, baseadas no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos”OMS 1966 (Guidance425)***

# Objectivos da Farmacovigilância

- Monitorizar a segurança dos medicamentos na prática clínica
- Identificar possíveis acontecimentos adversos com medicamentos
- Avaliar a relação B-R e implicações para a Saúde Pública
- Intervir para minimizar o risco e maximizar o benefício
- Transmitir informação sobre dados de segurança e acções empreendidas
- Monitorizar o impacto das acções desenvolvidas

# Definições importantes

**Acontecimento adverso** – qualquer manifestação nociva registada num doente ou num participante tratado por um medicamento, **independentemente da existência de relação causal com o tratamento**;

**Reacção adversa** – qualquer manifestação nociva e indesejada **registada a um medicamento experimental** num doente ou participante no decurso do ensaio clínico, independentemente da dose administrada;

**Acontecimento adverso grave ou reacção adversa grave** – a manifestação que, independentemente da dose administrada:

- provoque a morte,
- ponha em perigo a vida do participante,
- requeira a hospitalização ou o seu prolongamento
- resulte em deficiência ou incapacidade significativas ou duradouras
- se traduza em anomalia ou malformação congénitas
- seja considerada clinicamente relevante pelo investigador

# Outras definições importantes

**Reacção adversa inesperada** - a reacção adversa cuja natureza ou gravidade **não esteja de acordo com a informação existente relativa ao medicamento**, nomeadamente no(a):

- brochura do investigador (para medicamento experimental não autorizado)
- resumo das características do medicamento (para medicamento autorizado)

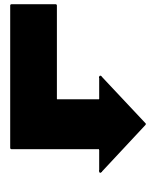
**Suspeita de reacção adversa grave e inesperada**

=

**SUSAR**

**(Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)**

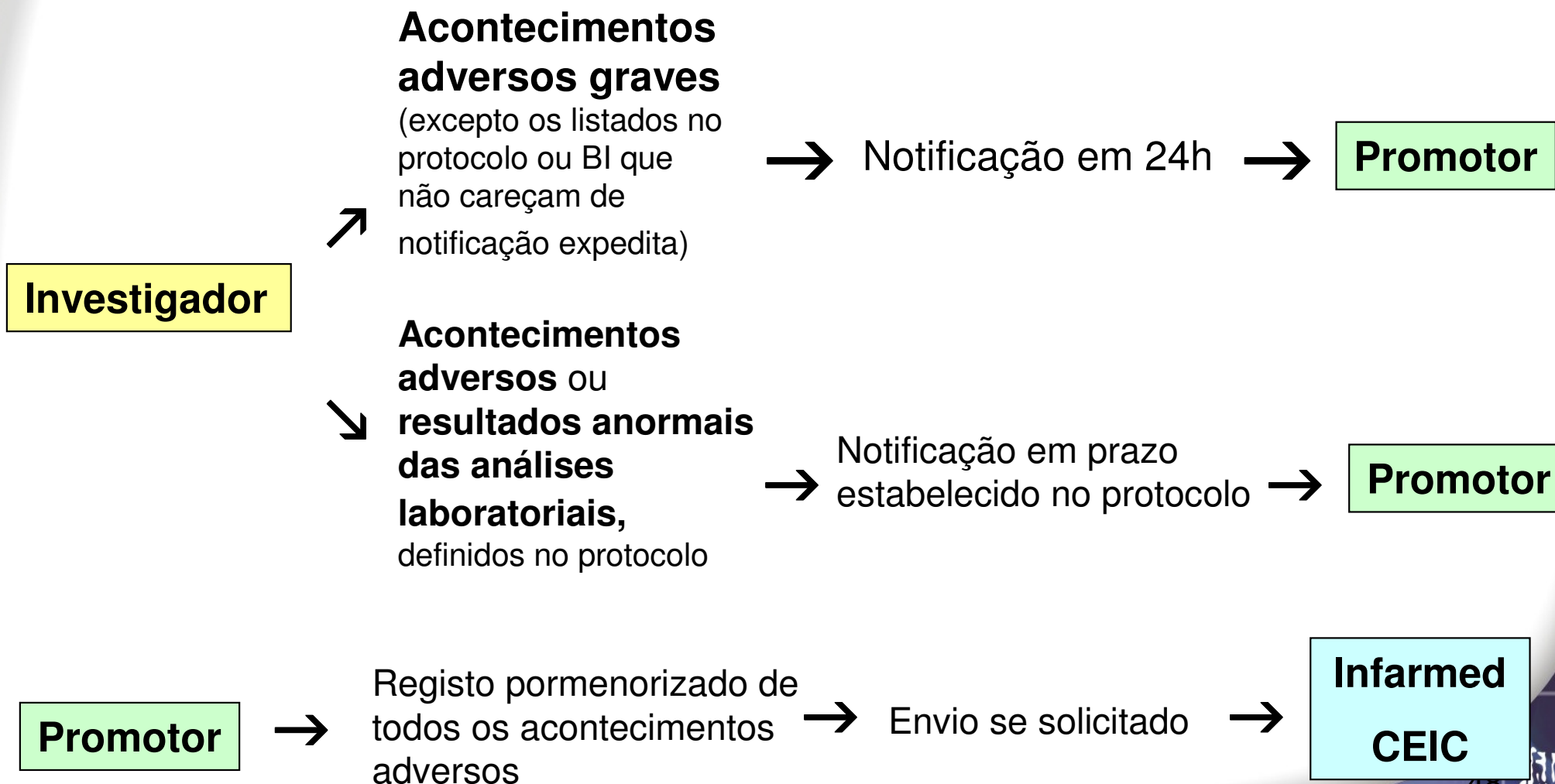
## Papel do INFARMED, I.P.



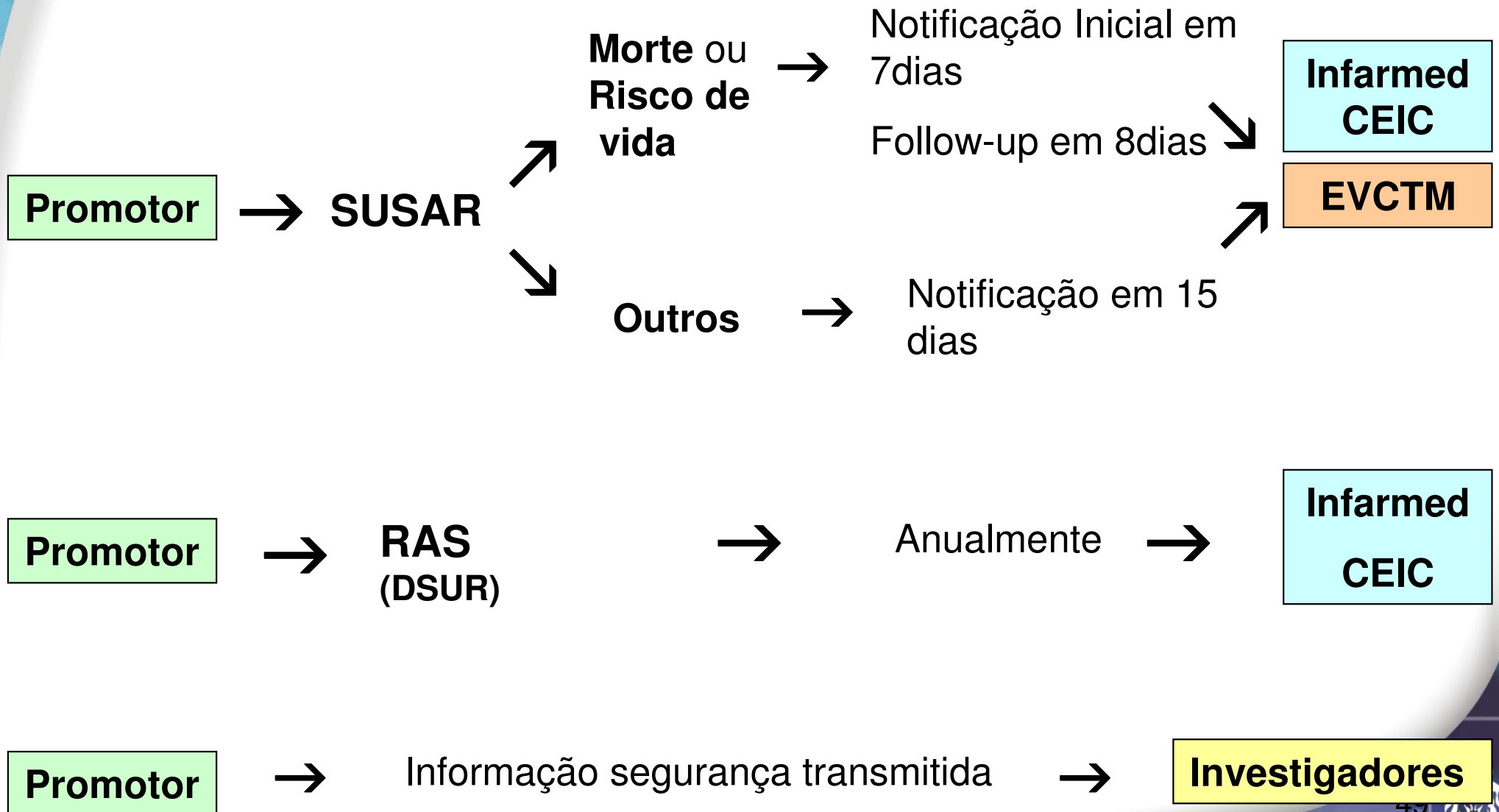
O INFARMED, I.P. **monitoriza a segurança da utilização experimental de medicamentos**, de forma a permitir a **avaliação permanente da relação benefício-risco** em que se baseou a autorização dos ensaios clínicos em curso e, caso necessário, a suspensão ou revogação da autorização concedida para a sua realização.

O Infarmed exerce esta vigilância através da **gestão e avaliação de notificações** de **Suspeitas de Reacções Adversas Graves e Inesperadas (SUSAR)**, de **Relatórios Anuais de Segurança** e de outra informação de segurança, com o objectivo de detectar e avaliar sinais de segurança.

# Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto (artigo 26º)



# Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto (artigo 27º)



# Notificação de SUSARs

## Procedimento

### Promotor:

- Transmite electronicamente os SUSARs ao Eudravigilance – Módulo de EC (**EV-CTM**)
- Em paralelo, transmite electronicamente o caso ao INFARMED, para a base de dados **SVIG**

Em **casos excepcionais**, em que o **promotor ainda não está em transmissão electrónica com o EV-CTM ou SVIG**, o promotor pode notificar o INFARMED (por e-mail, fax ou carta, anexando o **CIOMS I**) dos casos nacionais, que serão introduzidos nas bases de dados.

# Critérios mínimos de notificação de SUSARs

- Identificação de n.º EudraCT válido (se aplicável)
- Identificação de n.º do estudo do promotor
- Um participante identificável codificado
- Um notificador identificável
- Identificação de uma reacção (SUSAR)
- Identificação de um medicamento experimental suspeito (incluindo o código/nome da substância activa)
- Avaliação de causalidade

