

Pedido de Autorização de Ensaio Clínico (AEC)

Índice

1. Introdução.....	2
2. Base Legal	2
3. Âmbito	2
4. Definições.....	3
5. Idioma e Suporte.....	3
6. Formato e conteúdo	6
6.1. Requerimento de AEC.....	6
6.2. Atribuição do número EudraCT	7
6.3. Formulário do pedido de AEC	7
6.4. Dados para submissão electrónica EudraCT	7
6.5. Protocolo.....	8
6.6. Brochura do Investigador (BI).....	8
6.7. Dossiê do medicamento experimental (DME)	9
6.7.1. DME completo	9
6.7.2. DME simplificado	12
ANEXOS	15
Informação requerida pelo INFARMED para pedido de AEC.	16
Capítulos para dados de qualidade do ME	18
Capítulos para os dados toxicológicos e farmacológicos não-clínicos...	20
Capítulos para dados de ensaios clínicos e de exposição prévia em humanos.....	21

1. Introdução

Este documento visa apresentar o conjunto de instruções para o requerente de um pedido de autorização ao INFARMED para a realização de um ensaio clínico de medicamentos para uso humano em Portugal, indicando o formato e o conteúdo da documentação que para o efeito deve ser a apresentada a este Instituto.

Estas instruções incorporam as orientações da Norma Orientadora da Comissão Europeia¹ relativa a este tipo de Pedidos (na medida em que as mesmas ainda não se encontram disponíveis na língua Portuguesa) e acrescentam-lhes os requisitos nacionais específicos para um Pedido ao INFARMED.

2. Base Legal

A base legal para estas Instruções é a Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, que transpõe para a ordem jurídica nacional a Directiva n.º 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril. A sua publicação pelo INFARMED está especificamente prevista no artigo 38.º da referida Lei, tendo em conta as directrizes aprovadas pela Comissão Europeia, nos termos e para os efeitos do n.º 8 do artigo 9.º da Directiva.

Os procedimentos enquadrados por estas Instruções, devem ainda atender à demais legislação nacional, directivas comunitárias e normas orientadoras aplicáveis.

3. Âmbito

Estas Instruções do INFARMED fornecem indicações pormenorizadas relativamente ao formato e conteúdo da documentação a incluir no pedido para realização de um ensaio clínico de medicamentos para uso humano, bem como a documentação a submeter para fundamentar esse pedido relativamente à qualidade e ao fabrico do medicamento experimental (ME), a ensaios toxicológicos e farmacológicos, ao protocolo e às informações clínicas já disponíveis sobre a utilização do ME, incluindo a brochura do investigador.

A Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, aplica-se a todos os ME, incluindo os seguintes tipos de produtos:

- Substâncias químicas;
- Produtos biotecnológicos;
- Medicamentos de terapia celular;
- Medicamentos de terapia génica;
- Medicamentos derivados do plasma;
- Outros produtos extraíveis;

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* - disponível no sítio da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em www.emea.eu.int.

- Medicamentos imunológicos (exemplo: vacinas, alérgenos, soros imunológicos);
- Produtos à base de plantas;
- Produtos radiofarmacêuticos;
- Produtos homeopáticos.

4. Definições

Aplicam-se a estas Instruções as definições da Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto.

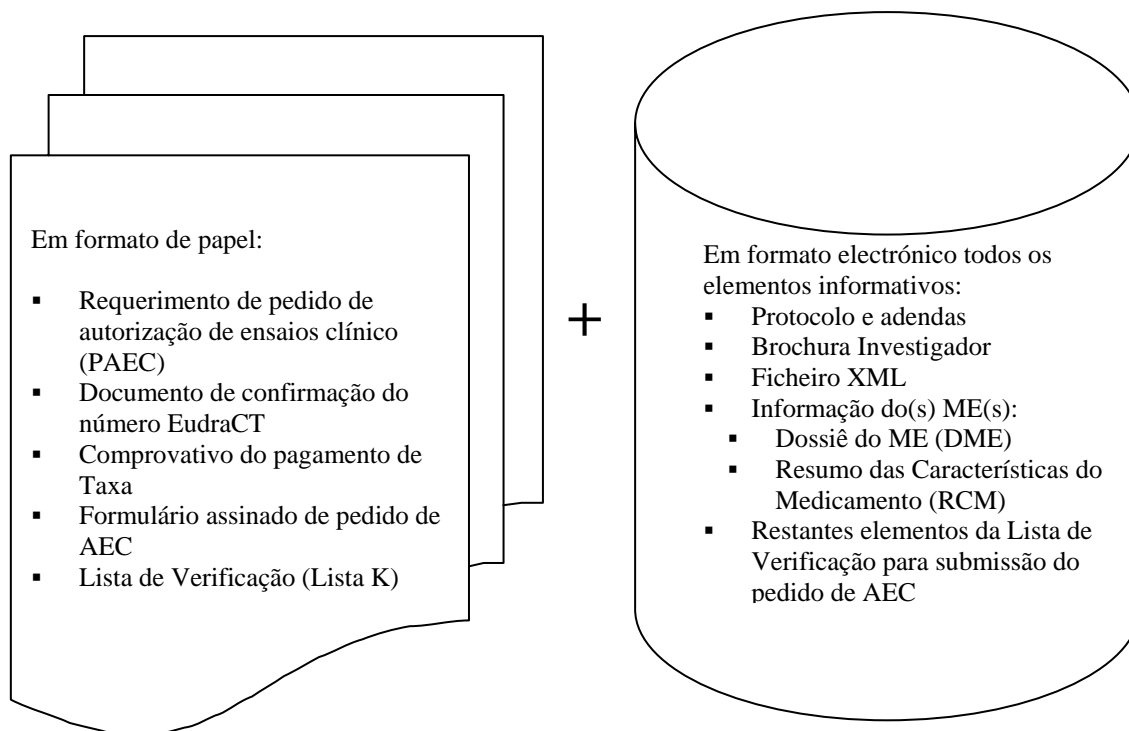
A autorização concedida pelo INFARMED para a realização de um ensaio clínico designa-se de Autorização de Ensaio Clínico (AEC) e é apenas válida para a realização desse ensaio em Portugal.

Esta autorização não implica a aprovação do plano de desenvolvimento do ME testado.

5. Idioma e Suporte

O requerimento de pedido de autorização de ensaios clínico (PAEC) deve ser apresentado redigido em língua Portuguesa (bem como o comprovativo do pagamento da taxa relativa a este acto, inscrita em formulário específico do INFARMED). Para todos os outros documentos o idioma Inglês é aceitável como alternativa ao nacional (com evidente excepção do consentimento esclarecido, a que os requisitos de idioma se aplicam pela Norma Orientadora CPMP/ICH/135/95²).

A submissão de pedido de AEC ao INFARMED deve ser efectuada em formato misto (papel e CD-ROM), tal como definido na figura seguinte:



² Note for Guidance on Good Clinical Practice - Ver ponto 4.8.3, secção *Informed Consent of trial subject*.

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

📁 **N.º EudraCT**

📁 **1 – PASTA ADMINISTRATIVA**

📁 **1.1 – Informação Geral**

- 📁 1.1.1 – Requerimento
- 📁 1.1.2 – Carta de Delegação/Representação
- 📁 1.1.3 – Ficheiro XML
- 📁 1.1.4 – Lista de Autoridades Competentes (AC)
- 📁 1.1.5 – Parecer de Comissão de Ética

📁 **1.2 – Informação Específica**

📁 **1.2.1 – Participantes**

- 📁 1.2.1.1 – Consentimento Esclarecido
 - 📁 1.2.1.1.1 – Formulário de Consentimento Esclarecido
 - 📁 1.2.1.1.2 – Folheto Informativo para Participantes

📁 **1.2.2 – Pessoal**

- 📁 1.2.2.1 – Investigadores
 - 📁 1.2.2.1.1 – CV do Coordenador
 - 📁 1.2.2.1.2 – CV dos Principais
 - 📁 1.2.2.1.3 – CV dos Colaboradores

📁 **1.2.3 – Aspectos Financeiros**

- 📁 1.2.3.1 – Seguros e Indemnizações
 - 📁 1.2.3.1.1 – Participantes
 - 📁 1.2.3.1.2 – Investigadores e Promotor
- 📁 1.2.3.2 – Acordos Financeiros
 - 📁 1.2.3.2.1 – Investigadores
 - 📁 1.2.3.2.2 – Participantes
- 📁 1.2.3.3 – Contratos
 - 📁 1.2.3.3.1 – Promotor e Centros

📁 **2 – PASTA DO PROTOCOLO**

📁 **2.1 – Protocolo**

- 📁 2.1.1 – Protocolo + Adendas

📁 **2.2 – Informação Complementar**





- 📁 2.2.1 – Ensaios activos com o ME
- 📁 2.2.2 – Avaliação Peritos externos

3 – PASTA DO MEDICAMENTO EXPERIMENTAL




3.1 – Brochura do Investigador (BI)

3.2 – Dossiê do Medicamento Experimental (DME)




Eficácia

-  2.3.1 - Farmacologia clínica
-  2.3.2 - Farmacocinética clínica
-  2.3.3 - Exposição em humanos
-  2.3.4 - Definição da relação benefício-risco

Qualidade

-  2.1.S. - Substância activa
 - 2.1.S.1. - Informação geral
 - 2.1.S.2. - Fabrico
 - 2.1.S.3. - Caracterização
 - 2.1.S.4. - Controlo da substância activa
 - 2.1.S.5. - Substâncias de referência ou materiais
 - 2.1.S.6. - Sistema recipiente-fecho
 - 2.1.S.7. - Estabilidade
-  2.1.P. - Produto acabado
 - 2.1.P.1. - Descrição e composição do produto acabado
 - 2.1.P.2. - Desenvolvimento galénico
 - 2.1.P.3. - Fabrico
 - 2.1.P.4. - Controlo dos excipientes
 - 2.1.P.5. - Controlo do medicamento
 - 2.1.P.6. - Substâncias de referência ou materiais
 - 2.1.P.7. - Sistema recipiente-fecho
 - 2.1.P.8. - Estabilidade
-  2.1.A - Anexos

Segurança

-  2.2.1 - Farmacodinâmica (Farmacologia)
-  2.2.2 - Farmacocinética
-  2.2.3 - Toxicologia

3.3 – Resumo das Características do Medicamento

3.4 – Informação Complementar

- 3.4.1 – Autorização de Fabrico
- 3.4.2 – Declaração BPF
- 3.4.3 – Autorização de Importação
- 3.4.4 – Certificado de Análise
- 3.4.5 – Segurança Viral
- 3.4.6 – Rótulo
- 3.4.7 – Autorizações Especiais
- 3.4.8 – Certificado TSE
- 3.4.9 – Declaração BPF para SA Biológicas

Esta estrutura foi elaborada de acordo com a Lista K da Norma Orientadora da Comissão Europeia¹ e está disponível no sítio do INFARMED para inserção no suporte CD-ROM. Os elementos informativos a submeter neste suporte devem ser incluídos nas pastas respectivas em formato PDF (preferencial), ainda que seja aceitável o formato RTF.

6. Formato e conteúdo

O promotor ou o seu representante legal na União Europeia deve submeter um pedido válido para AEC ao INFARMED.

Para que o pedido de AEC seja considerado válido pelo INFARMED, deve ser instruído de acordo com os elementos informativos que constam do Anexo I – Informação requerida pelo INFARMED para pedido de AEC.

Para além destes elementos, o promotor deve ainda fornecer ao INFARMED a lista das outras autoridades competentes a quem já tenha sido submetido um pedido para o mesmo ensaio clínico, os dados relativos à decisão e, logo que disponível, cópias dos pareceres das Comissões de Ética envolvidas.

O INFARMED deve ser informado de todos os pareceres emitidos, incluindo os desfavoráveis, sendo-lhe fornecida cópia dos mesmos. De acordo com a alínea f) do n.º1 do artigo 16.º da Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, os pareceres das Comissões de Ética devem ser traduzidos para a língua portuguesa.

O promotor deve ainda garantir que o pedido possui todos os elementos exigidos por outras disposições regulamentares aplicáveis. Por exemplo, se o ME contiver um organismo geneticamente modificado (OGM) poderá ser necessário obter a autorização de utilização confinada ou de libertação deliberada, de acordo com os Decreto-Lei n.º 2/2001, 4 de Janeiro e Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de Abril.

O INFARMED informará o requerente se o pedido foi considerado válido ou não, indicando neste último caso, em conformidade, as razões de não aceitação.

O artigo 16.º da Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, estabelece um prazo, até 60 dias, para o Conselho de Administração do INFARMED deliberar sobre o pedido de autorização. Antes de proferir a decisão final do pedido de AEC, este Instituto promoverá a audiência prévia do interessado.

6.1. Requerimento de AEC

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

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

6.2. Atribuição do número EudraCT

Antes de submeter o pedido de AEC ao INFARMED, o promotor deve obter um número EudraCT, que será exclusivo desse ensaio, a partir da base de dados europeia de ensaios clínicos (EudraCT). Para tal, deve seguir os procedimentos para “obtenção de n.º EudraCT” descritos no sítio do INFARMED.

Este número identificará o ensaio clínico, quer este se realize num único ou em múltiplos centros, localizados apenas em Portugal ou igualmente noutros Estados membros. Para que o número EudraCT seja automaticamente obtido a partir da base de dados, o requerente apenas terá que fornecer alguns elementos informativos (número de código do protocolo do promotor, a identificação do requerente e o endereço de e-mail para envio do número EudraCT).

6.3. Formulário do pedido de AEC

O formulário do pedido de AEC ([Formulário do Pedido de Autorização às Autoridades Competentes para a Realização de Ensaio Clínico de Medicamento para Uso Humano e de Parecer às Comissões de Ética da União Europeia](#)) está disponível em www.infarmed.pt.

Este formulário identifica o ensaio clínico, a entidade e os principais indivíduos responsáveis pela condução do mesmo. Algumas das informações deste, tal como a pessoa de contacto e o nome do investigador dizem apenas respeito a Portugal.

O promotor deve imprimir o formulário completo, assiná-lo, datá-lo e proceder ao seu envio, em suporte de papel, como parte do pedido de AEC ao INFARMED.

A assinatura do promotor atesta os seguintes aspectos:

- a) A informação fornecida está completa;
- b) Os documentos anexos reflectem a informação disponível de forma rigorosa e precisa;
- c) Acordo e compromisso com o ensaio e com a sua realização nos moldes em que é proposto;
- d) Toda a informação fornecida ao INFARMED e à Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) baseia-se nos mesmos dados.

6.4. Dados para submissão electrónica à EudraCT

De acordo com a Norma Orientadora da Comissão Europeia³, os dados essenciais (*core data set*) são os elementos mínimos que devem ser mantidos por todas as Autoridades Competentes. No entanto, o INFARMED requer a submissão dos dados completos (*full data set*) para efeitos

³ *Detailed guidance on the European clinical trial database* - disponível no sítio da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em www.emea.eu.int.

do pedido de AEC e da sua introdução na Base de Dados nacional de Ensaios Clínicos, integrando-os igualmente, nesse formato, na Base de Dados europeia (EudraCT).

O promotor deve guardar electronicamente os dados essenciais num ficheiro XML, utilizando as ferramentas associadas ao pedido de AEC no sítio da base de dados EudraCT, www.eudract.emea.eu.int e enviar e CD-ROM uma cópia desse ficheiro juntamente com a versão em papel do formulário do pedido de AEC.

O INFARMED informará o requerente do registo destes elementos na base de dados EudraCT e indicará a conformidade dos mesmos com a respectiva Norma Orientadora da Comissão Europeia³.

6.5. Protocolo

O conteúdo e o formato de um protocolo devem estar conformes com as recomendações da Norma Orientadora CPMP/ICH/135/95⁴.

A versão submetida deve incluir todas as alterações autorizadas até à data e definir a conclusão do ensaio. O protocolo deve ser identificado pelo título, pelo número de código atribuído pelo promotor ao ensaio e que é específico para todas as versões do mesmo, pelo número e data da versão (que deve ser actualizada sempre que sejam introduzidas alterações) e ainda por qualquer título condensado ou designação abreviada que lhe seja atribuída. A versão submetida deve estar assinada pelo promotor e pelo investigador principal (ou investigador coordenador no caso de ensaios multicêntricos a nível nacional).

O conteúdo do protocolo, para além de outros, deve incluir os seguintes aspectos:

- A avaliação dos benefícios e riscos previsíveis, tal como previsto no artigo 5.º e artigo 18.º da Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto;
- Quando aplicável, a justificação para a inclusão de participantes incapazes de darem o consentimento esclarecido ou qualquer outro tipo de população especial;
- A descrição do programa para prestação de qualquer cuidado adicional a ser prestado aos participantes do ensaio sempre que, terminada a sua participação, as suas condições de saúde possam diferir daquelas que seriam inicialmente esperadas.

6.6. Brochura do Investigador (BI)

O conteúdo, formato e procedimentos para actualização da BI devem ser conformes com a Norma Orientadora CPMP/ICH/135/95⁴.

Esta brochura deve ser preparada com base em toda a informação e evidência disponíveis que fundamentem o ensaio clínico proposto e a segurança da utilização do ME no seu contexto. A informação nela contida deve ser apresentada sob a forma de resumos.

Caso o ME esteja comercializado em qualquer dos Estados membros e a sua farmacologia seja amplamente conhecida dos médicos, o promotor pode fornecer um *Dossiê* simplificado do medicamento experimental em causa e a brochura do investigador poderá ser resumida (ver Tabela I - Critérios para submissão de informação relativa ao ME em formato abreviado).

⁴ *Note for Guidance on Good Clinical Practice*

6.7. Dossiê do medicamento experimental (DME)

O DME deve fornecer informação sobre a qualidade de qualquer ME a ser usado no ensaio clínico, incluindo produtos de referência e placebos. Deve igualmente fornecer informação sobre estudos não-clínicos e sobre a utilização clínica prévia do ME, ou justificar no pedido a razão do não fornecimento destes dados.

O requerente tanto pode optar por incluir toda a informação no DME, como utilizá-lo para referenciar à BI no que respeita às suas partes pré-clínicas e clínicas. Neste último caso, os resumos da informação não-clínica e clínica devem incluir dados, de preferência tabelados, suficientemente detalhados para permitirem aos avaliadores a tomada de uma decisão quanto ao potencial de toxicidade do ME e à segurança da sua utilização no ensaio clínico proposto. Se existir qualquer aspecto especial dos dados não-clínicos ou clínicos que requeira uma peritagem detalhada ou um nível de esclarecimento que ultrapasse aquilo que é usualmente incluído na BI, o promotor deve submeter esta informação como parte integrante do DME.

6.7.1. DME completo

Esta secção indica o tipo de informação técnico-científica que é requerida para a elaboração e apresentação de um DME completo.

O promotor deve submeter ao INFARMED um DME completo, sempre que não tenha submetido previamente qualquer informação sobre a substância química ou biológica em causa e sempre que não lhe seja possível fazer referencia cruzada à informação submetida por outro promotor, relativamente à mesma substância.

Assim, o promotor deverá proceder à submissão de um DME completo, quando se verificarem cumulativamente as seguintes circunstâncias:

- não possuir AIM para o ME em nenhum Estado membro da União Europeia;
- não ter obtido uma AEC prévia por parte do INFARMED;
- não lhe ser possível fazer referencia cruzada a nenhuma informação relevante submetida por outro promotor para o mesmo produto.

Um DME completo deve incluir resumos da informação relativa à qualidade, fabrico e controlo do ME, dados dos estudos não-clínicos e da sua utilização clínica (quando disponível). É recomendável que os dados sejam apresentados em formato tabelar, acompanhados por um resumo descritivo salientando os pontos mais importantes.

Em regra, o *Dossiê* não deve ser um documento muito extenso. No entanto, para ensaios com determinados ME podem ser acordadas exceções com o INFARMED e com as autoridades competentes de outros Estados membros envolvidos, se aplicável.

Os promotores devem incluir no prefácio do DME uma tabela detalhada de conteúdos e um glossário de termos. Sempre que possível, os dados devem ser organizados sob capítulos e estruturados de acordo com a orientação fornecida na parte B do Vol. 2 do Notice to applicants (NTA), adoptado em Julho 2001 acessível através do sitio da Comissão Europeia, www.pharmacos.eudra.org. Os capítulos sugeridos para estruturação não são obrigatórios, nem constituem uma lista exaustiva. Os capítulos mais importantes, relativos a dados de qualidade, a dados toxicológicos e farmacológicos não-clínicos do ME, e ainda a dados de ensaios clínicos e

de exposição prévia em seres humanos, podem ser acedidos no Anexo II. Uma nova secção pode ser acrescentada sempre que não existir um capítulo apropriado.

Reconhece-se que é despropositado ou impossível fornecer informação sob todos os capítulos para todos os produtos. A natureza da documentação que irá constituir o *Dossiê* depende de vários factores, designadamente, do tipo de produto, da sua fase de desenvolvimento, da população alvo, do tipo e gravidade da doença, bem como do tipo e duração da exposição ao ME. Deverá ser fornecida justificação científica sempre que se verifique a necessidade de omitir dados por razões que não sejam evidentes.

Não sendo possível definir orientações detalhadas que abranjam todas as situações, os promotores são aconselhados a utilizar estas Instruções como referência para a preparação dos *Dossiês* a submeter no pedido. Para além disso, para tipos específicos de ME, de ensaios clínicos ou grupos de doentes, devem ser seguidas as normas orientadoras comunitárias ou a decisão da Comissão Europeia aplicáveis. Este tipo de informação está disponível no sítio da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em www.emea.eu.int.

6.7.1.1. Dados relativos à Qualidade

O promotor deve submeter resumos dos dados químicos, farmacêuticos e biológicos relativos a qualquer ME. Sempre que possível, esta informação deve ser fornecida sob os capítulos relativos aos dados de qualidade dos ME's.

A Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, exige que os ME fornecidos pelos promotores para ensaios clínicos sejam fabricados em conformidade com os princípios das Boas Práticas de Fabrico (BPF) estabelecidas na Directiva 2003/94/CE e nas Normas Orientadoras relativas às directrizes estabelecidas no anexo 13 do Vol. 4 do NTA.

6.7.1.2. Dados de Toxicologia e Farmacologia não-clínica

O promotor deve fornecer resumos dos dados de toxicologia e farmacologia não-clínica, para qualquer ME a ser utilizado no ensaio clínico ou justificar a razão da sua omissão.

Deve igualmente fornecer uma listagem de referência aos estudos realizados e à bibliografia apropriada. Os relatórios completos dos estudos e cópias da literatura referenciada devem igualmente ser disponibilizados pelo promotor mediante solicitação.

Quando apropriado, é preferível apresentar os dados em formato tabelar, acompanhados de descrições sintéticas realçando os aspectos principais. Os resumos dos estudos realizados, devem conter informação que permita avaliar a adequação dos mesmos e a coerência com o protocolo de ensaio proposto. O promotor deve, sempre que possível, fornecer a informação não-clínica no DME completo, estruturada de acordo com os capítulos para os dados toxicológicos e farmacológicos não-clínicos, fornecidos no Anexo III. É de notar que os capítulos sugeridos para estruturação não são obrigatórios, nem constituem uma lista exaustiva.

Para além da descrição factual dos dados disponíveis, esta secção deve fornecer uma análise crítica desses mesmos dados - incluindo justificações para os desvios e omissões às Normas Orientadoras - e a avaliação da segurança do produto, no contexto do ensaio clínico proposto.

Os estudos não-clínicos a apresentar ou referenciar no DME completo devem estar de acordo com as Normas Orientadoras Comunitárias relevantes, que estão disponíveis em www.emea.eu.int. Neste contexto, é aplicada em particular a Norma Orientadora CPMP/ICH/286/95⁵.

⁵ Note for Guidance on Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals

Todos os estudos devem ser conduzidos de acordo com os padrões de referência mais actuais em matéria de protocolos. Sempre que aplicável, devem igualmente, respeitar-se os requisitos das orientações das Boas Práticas de Laboratório (BPL). O promotor deve sempre justificar qualquer desvio a estas Normas Orientadoras e fornecer uma declaração de conformidade com as BPL em todos os estudos.

As substâncias de teste utilizadas em qualquer estudo de toxicidade devem ser representativas das que são usadas no ensaio clínico, no que diz respeito aos perfis qualitativos e quantitativos de impurezas. A preparação das substâncias de teste deve ser sujeita a um controlo apropriado, por forma a assegurar a validade do estudo.

6.7.1.3. Ensaio clínico e dados de exposição humana prévios

Esta secção deve fornecer resumos de todos os dados disponíveis de ensaios clínicos e de exposição humana prévia, com o ME em estudo. Sempre que possível, esta informação deve ser apresentada de acordo com os capítulos indicados no Anexo IV. Os capítulos sugeridos para estruturação não são obrigatórios, nem constituem uma lista exaustiva.

Todos os estudos devem ter sido conduzidos em conformidade com os princípios de BPC. Esta conformidade deve ser atestada pelo promotor, numa declaração de conformidade com as BPC para todos os estudos e, sempre que tal não se tenha verificado, deve ser fornecida uma explicação ou justificação, caso possível.

Não existem requisitos específicos para os dados dos estudos clínicos que têm que ser fornecidos para que seja concedida uma AEC. No entanto, o requerente deve ter em conta a Norma Orientadora CPMP/ICH/291/95⁶.

Estas e outras Normas Orientadoras relevantes estão disponíveis em www.emea.eu.int.

6.7.1.4. Avaliação do benefício-risco

Esta secção deve constituir um resumo integrado e conciso que transmita uma análise crítica dos dados clínicos e não-clínicos no que respeita aos potenciais riscos e benefícios do ensaio proposto.

O texto deve identificar quaisquer estudos que tenham sido prematuramente terminados e discutir as razões que o determinaram. Qualquer avaliação de possíveis riscos e de benefícios previsíveis para estudos em menores ou adultos incapazes deve ter em conta as disposições da Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto.

O objectivo dos estudos toxicológicos e farmacológicos não-clínicos consiste em identificar os principais riscos de um novo medicamento. Assim, o promotor deve utilizar os resultados farmacológicos, toxicológicos e farmacocinéticos relevantes como base de extrapolação para indicar possíveis riscos em humanos.

Como orientação para o que poderá ocorrer em humanos, o promotor deve integrar todos os dados disponíveis, analisar as acções tóxicas e farmacológicas do ME e utilizar os resultados para sugerir possíveis mecanismos de acção, bem como a exposição necessária para os produzir. Quando apropriado, devem ser discutidas as margens de segurança, em termos de exposição sistémica relativa ao ME, preferencialmente com base nos valores de AUC e C_{max} e não na dose administrada.

⁶ *Note for Guidance on General Considerations for Clinical Trials*

Deve também ser discutida a importância clínica de novos dados que surjam dos estudos clínicos e não-clínicos, acompanhados de quaisquer recomendações para monitorização futura da eficácia e segurança em ensaios clínicos.

6.7.2. DME simplificado

6.7.2.1. Quando utilizar um DME simplificado

É possível submeter um DME simplificado quando a informação relativa ao ME tiver sido avaliada previamente no âmbito de uma AIM em qualquer Estado membro ou como parte do pedido de AEC ao INFARMED. A informação sobre um placebo pode também ser fornecida através de DME simplificado. O texto deve incluir uma análise dos potenciais riscos e benefícios do ensaio proposto (ver secção 6.7.1.4).

A tabela 1 fornece orientação quanto aos tipos de avaliação prévia e às categorias de informação necessárias que lhe estão associadas. Tal pode requerer uma carta de autorização para referência cruzada de dados submetidos por outros promotores. A utilização de um DME com conteúdos ajustados e adaptados, pode ainda ser ocasionalmente permitida pelo INFARMED, desde que nesse sentido justificado e acordado previamente à submissão do pedido.

Tabela I - Critérios para submissão de informação relativa ao ME em formato abreviado

Situação Regulamentar	Dados / Informação	Qualidade (Q)	Não clínicos	Clínicos
Com AIM em qualquer dos EM	Utilização do ME no ensaio em indicações aprovadas no RCM	RCM	RCM	RCM
	Utilização do ME no ensaio em indicações não aprovadas no RCM		Sim (se adequado)	Sim (se adequado)
	Alteração no Fabrico ou no Fabricante da Substância Activa	Dados da Substância Activa + Dados do Produto + Anexos do DME	RCM *	RCM
	Alteração para efeitos de ocultação	Dados do Produto + Anexos do DME	RCM	RCM
Sem AIM em qualquer dos EM	Outra forma farmacêutica ou dosagem do ME detém AIM num EM e o ME é fornecido pelo detentor dessa AIM	Dados do Produto + Anexos do DME	Sim	Sim
	A Substância Activa detém AIM num EM e é fornecida pelo mesmo Fabricante	Dados do Produto + Anexos do DME	Sim	Sim
	A substância activa detém AIM num EM e é fornecida por outro Fabricante	Dados do Produto + Dados da Substância Activa + Anexos do DME		
Com AEC-ME em Portugal**	Sem novos dados disponíveis desde AEC	Não	Não	Não
	Com novos dados disponíveis desde AEC	Novos Dados	Novos Dados	Novos Dados
O ME é um placebo		Dados do Produto + Anexos do DME	Não	Não

Legenda: AEC – Autorização de ensaio clínico; ME – Medicamento experimental; DME – *Dossiê* do ME

(*) Se a alteração no fabrico da substância activa produzir uma nova substância potencialmente tóxica, tal como uma impureza ou um produto de degradação, ou introduzir um novo material na produção do produto biológico, pode ser requerida informação não clínica adicional.

(**) Tal pode requerer uma carta de autorização do promotor para permitir o cruzamento de informação com os dados previamente submetidos por outro requerente.

6.7.2.2. Medicamentos com Autorização de Introdução no Mercado (AIM)

O promotor pode submeter a versão actualizada do Resumo das Características do Medicamento (RCM) em vez do DME, quando o ME possuir uma AIM em qualquer Estado membro da União Europeia e estiver a ser utilizado na mesma forma farmacêutica, para as mesmas indicações e com a mesma posologia considerada no RCM.

A submissão do RCM pode também ser suficiente para estudos de dose que nele não se encontrem abrangidos, desde que o promotor possa demonstrar que a informação aí disponibilizada justifica a segurança do novo regime proposto.

Caso contrário, é necessária a submissão de dados não-clínicos e/ou clínicos adicionais, que justifiquem a segurança da utilização do ME numa nova indicação, numa nova população de doentes ou num novo regime terapêutico, conforme apropriado.

Se o requerente for o detentor da AIM e tiver submetido um pedido de alteração do RCM que ainda não tenha sido autorizado, a razão e o teor dessa alteração devem ser explicados no requerimento.

Caso o ME tenha AIM a nível da União Europeia, em pelo menos um dos Estados membros envolvidos no ensaio e o protocolo permita a administração aos participantes de qualquer das marcas autorizadas, pode ser aceitável que os nomes comerciais dos ME a serem utilizados no ensaio não sejam identificados, como por exemplo:

- a) O promotor pode desejar conduzir um ensaio com uma substância activa que esteja disponível na União Europeia em vários medicamentos com AIM e diferentes nomes comerciais. Neste caso, o protocolo pode definir o tratamento em função unicamente da substância activa e não especificar o nome comercial de cada produto. Tal permite aos investigadores administrarem os produtos que contenham essa substância activa na forma farmacêutica requerida, em qualquer marca comercial para a qual exista AIM num dos Estados membros envolvidos. Neste caso deve completar-se a secção D1b do formulário do pedido de AEC e, na secção D2, deve indicar-se o nome habitualmente utilizado para descrever o produto no protocolo sob o capítulo 'Nome do produto' e o nome da substância activa.
- b) Em alguns casos o promotor pode desejar permitir aos investigadores do mesmo ensaio multicêntrico que administrem regimes diferentes do ME, como por exemplo, administrar grupos de fármacos anti-neoplásicos de acordo com a prática clínica local de cada centro de investigação, no Estado membro. Para tal, os regimes de tratamento aceitáveis devem ser definidos no protocolo e notificados na secção D1b do formulário do pedido e, na secção D2, deve ser fornecido o nome habitualmente utilizado para descrever o regime no protocolo sob o capítulo 'Nome do produto' e o nome da(s) substância(s) activa(s).
- c) Noutros ensaios o promotor pode desejar estudar o efeito de vários tratamentos para uma doença específica, sem discriminar quais os ME que serão utilizados. Para este efeito deve identificar o tratamento utilizando o seu código ATC (nível 3-5) no protocolo e completar a secção D1b e D2 do formulário do pedido.

ANEXOS

Anexo I

Informação requerida pelo INFARMED para pedido de AEC.

Parte desta informação pode ser fornecida no formulário do pedido.

INFORMAÇÃO REQUERIDA PELO INFARMED PARA PEDIDO DE AEC

INFORMAÇÃO ESSENCIAL

- Documento de confirmação do número EudraCT
- Requerimento (carta de apresentação redigida em português)
- Formulário do pedido
- Ficheiro XML relativo à base de dados EudraCT (*full data set*)
- Versão actualizada do Protocolo
- Brochura do Investigador
- *Dossiê* do medicamento experimental (DME)
(DME simplificado para medicamentos conhecidos - ver tabela I)
- Resumo das Características do Medicamento (RCM) (para produtos com AIM na Comunidade)
- Lista das Autoridades Competentes dos Estados-membros às quais foi submetido o pedido e decisão resultante (se aplicável)
- Cópia do parecer da Comissão de Ética (CEIC/CES), quando disponível

INFORMAÇÃO ADICIONAL PARA SITUAÇÕES ESPECIAIS

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

INFORMAÇÃO ESPECÍFICA PARA O PEDIDO EM PORTUGAL

Em relação aos participantes:

- Formulário de consentimento esclarecido
- Folheto informativo para os participantes

Em relação ao protocolo:

- Descrição geral de todos os ensaios activos com o mesmo ME
- Avaliação do ensaio por especialistas externos, quando disponível

Em relação ao ME:

- Caso o ME seja fabricado na UE e não possua AIM na UE:
 - Cópia da autorização do fabricante referida no n.º1 do artigo 13º da Directiva que define o âmbito da autorização
- Caso o ME não seja fabricado na UE e não possua AIM na UE:
 - Declaração do farmacêutico qualificado de que o local de fabrico labora em conformidade com as BPF's da UE (se aplicável)

- Cópia da autorização do importador tal como referido no n.º1 do artigo 13º da Directiva
- Certificado de análise do produto experimental quando as impurezas não são justificadas pela especificação ou quando são detectadas impurezas inesperadas (não abrangidas pela especificação)
- Estudos de segurança viral
- Amostras do rótulo no idioma nacional
- Autorizações aplicáveis para ensaios ou produtos com características especiais (se disponíveis), por exemplo, OGM's, medicamentos radiofarmacêuticos
- Certificado de conformidade TSE, quando aplicável
- Declaração de conformidade com BPF da substância activa biológica

Em relação às instalações e ao pessoal:

- CV do investigador coordenador em Portugal (no caso de ensaios multicêntricos)
- CV de cada um dos investigadores responsáveis pela condução do ensaio nos centros em Portugal (investigadores principais)
- Informação sobre os colaboradores

Em relação a assuntos financeiros:

- Disposições previstas com vista à reparação e indemnização por danos ou por morte imputáveis ao ensaio clínico
- Todos os seguros ou indemnizações que cubram a responsabilidade do investigador e do promotor
- Retribuição aos investigadores
- Retribuição aos participantes
- Contrato entre o promotor e os centros de ensaio

Anexo II

Capítulos para dados de qualidade do ME

- 2.1.S SUBSTÂNCIA ACTIVA
 - 2.1.S.1 Informação geral:
 - 2.1.S.1.1. Nomenclatura
 - 2.1.S.1.2. Estrutura
 - 2.1.S.1.3. Propriedades gerais
 - 2.1.S.2. Fabrico:
 - 2.1.S.2.1. Fabricantes
 - 2.1.S.2.2. Descrição do processo de fabrico e do controlo em processos
 - 2.1.S.2.3. Controlo dos materiais
 - 2.1.S.2.4. Controlo das etapas críticas e dos produtos intermédios
 - 2.1.S.2.5. Validação do processo e/ou avaliação
 - 2.1.S.2.6. Desenvolvimento do processo de fabrico
 - 2.1.S.3. Caracterização:
 - 2.1.S.3.1. Elucidação da estrutura e outras características
 - 2.1.S.3.2. Impurezas
 - 2.1.S.4. Controlo da substância activa:
 - 2.1.S.4.1. Especificações
 - 2.1.S.4.2. Procedimentos analíticos
 - 2.1.S.4.3. Validação dos procedimentos analíticos
 - 2.1.S.4.4. Análises de lotes
 - 2.1.S.4.5. Justificação das especificações
 - 2.1.S.5. Substâncias de referência ou materiais
 - 2.1.S.6. Sistema recipiente-fecho
 - 2.1.S.7. Estabilidade
- 2.1.P. PRODUTO ACABADO
 - 2.1.P.1. Descrição e composição do produto acabado
 - 2.1.P.2. Desenvolvimento galénico:
 - 2.1.P.2.1. Componentes do produto acabado
 - 2.1.P.2.1.1. Substância activa
 - 2.1.P.2.1.2. Excipientes
 - 2.1.P.2.2. Produto acabado
 - 2.1.P.2.2.1. Desenvolvimento da formulação
 - 2.1.P.2.2.2. Sobrecargas
 - 2.1.P.2.2.3. Propriedades biológicas e físico-químicas
 - 2.1.P.2.3. Desenvolvimento do processo de fabrico
 - 2.1.P.2.4. Sistema recipiente-fecho
 - 2.1.P.2.5. Perfil microbiológico

- 2.1.P.2.6. Compatibilidade

- 2.1.P.3. Fabrico:
 - 2.1.P.3.1. Fabricante(s)
 - 2.1.P.3.2. Dimensão do lote
 - 2.1.P.3.3. Descrição do processo de fabrico e do controlo em processo
 - 2.1.P.3.4. Controlo das etapas críticas e dos produtos intermédios
 - 2.1.P.3.5. Validação do processo e/ou avaliação

- 2.1.P.4. Controlo dos excipientes:
 - 2.1.P.4.1. Especificações:
 - 2.1.P.4.2. Procedimentos analíticos
 - 2.1.P.4.3. Validações analíticas
 - 2.1.P.4.4. Justificação das especificações
 - 2.1.P.4.5. Excipientes de origem humana ou animal
 - 2.1.P.4.6. Excipientes novos

- 2.1.P.5. Controlo do medicamento:
 - 2.1.P.5.1. Especificação(s)
 - 2.1.P.5.2. Procedimentos analíticos
 - 2.1.P.5.3. Validações analíticas
 - 2.1.P.5.4. Análise de lotes
 - 2.1.P.5.5. Caracterização das impurezas
 - 2.1.P.5.6. Justificação de especificação(s)

- 2.1.P.6. Substâncias de referência ou materiais

- 2.1.P.7. Sistema recipiente-fecho

- 2.1.P.8. Estabilidade:

- 2.1.A ANEXOS
 - 2.1.A.1. Instalações e equipamento:
 - 2.1.A.2. Agentes adventícios – Avaliação de segurança:
 - 2.1.A.3. Novos excipientes:
 - 2.1.A.4. Solventes para reconstituição e diluição:

Anexo III

Capítulos para os dados toxicológicos e farmacológicos não-clínicos

- 2.2.1. Farmacodinâmica:
 - 2.2.1.1. Breve resumo
 - 2.2.1.2. Farmacodinâmica primária
 - 2.2.1.3. Farmacodinâmica secundária
 - 2.2.1.4. Farmacologia de segurança
 - 2.2.1.5. Interações farmacodinâmicas
 - 2.2.1.6. Discussão e conclusão

- 2.2.2. Farmacocinética
 - 2.2.2.1. Breve resumo
 - 2.2.2.2. Métodos de análise

 - 2.2.2.3. Absorção
 - 2.2.2.4. Distribuição
 - 2.2.2.5. Metabolismo
 - 2.2.2.6. Excreção
 - 2.2.2.7. Interações farmacocinéticas
 - 2.2.2.8. Outros estudos de farmacocinética
 - 2.2.2.9. Discussão e conclusões incluindo avaliações toxicocinéticas

- 2.2.3. Toxicologia:
 - 2.2.3.1. Breve resumo
 - 2.2.3.2. Toxicidade de dose única
 - 2.2.3.3. Toxicidade de dose repetida*
 - 2.2.3.4. Genotoxicidade:
 - 2.2.3.4.1. In vitro
 - 2.2.3.4.2. In vivo
 - 2.2.3.5. Carcinogenicidade*
 - 2.2.3.6. Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento*
 - 2.2.3.7. Tolerância local
 - 2.2.3.8. Outros estudos de toxicidade
 - 2.2.3.9. Discussão e conclusões

* Estas secções devem incluir, também, os dados toxicocinéticos

Anexo IV

Capítulos para dados de ensaios clínicos e de exposição prévia em humanos

- 2.3.1. Farmacologia clínica
 - 2.3.1.1. Breve resumo
 - 2.3.1.2. Mecanismo de acção primário
 - 2.3.1.3. Efeitos farmacológicos secundários
 - 2.3.1.4. Interações farmacodinâmicas

- 2.3.2. Farmacocinética clínica
 - 2.3.2.1. Breve resumo
 - 2.3.2.2. Absorção
 - 2.3.2.3. Distribuição
 - 2.3.2.4. Eliminação
 - 2.3.2.5. Farmacocinética dos metabolitos activos
 - 2.3.2.6. Relação entre o efeito e concentração plasmática
 - 2.3.2.7. Dependências de tempo e dose
 - 2.3.2.8. Populações especiais
 - 2.3.2.9. Interações

- 2.3.3. Exposição em humanos
 - 2.3.3.1. Breve resumo
 - 2.3.3.2. Revisão da segurança e eficácia
 - 2.3.3.3. Estudos em sujeitos saudáveis
 - 2.3.3.4. Estudos com pacientes
 - 2.3.3.5. Exposição prévia em humanos

- 2.3.4. Definição da relação benefício-risco

- 4. Anexos