

Ensaaios Clínicos

Documentação e Boas Práticas Regulamentares

Unidade de Ensaaios Clínicos
Direção de Avaliação do Medicamento
Infarmed, I.P.

setembro, 2017

Nota Introdutória

Objetivo:

- ☐ Suporte à submissão de pedidos e notificações ao **INFARMED, I.P.**, no âmbito de ensaios clínicos: formato e conteúdo de dossier;
- ☐ Poderá aceder às versões atualizadas dos documentos indicados através da página do **INFARMED**, Volume 10 da EudraLex e RNEC;
- ☐ Para esclarecimentos adicionais: ensaios.clinicos@infarmed.pt

Índice

O processo de submissão ao INFARMED

- ☐ Enquadramento Regulamentar
- ☐ 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;
- ☐ DSURs e SUSARs
- ☐ Interrupção temporária de um EC/ Suspensão
- ☐ Suspensão / Revogação de um EC pela Autoridade Competente (AC);
- ☐ Declaração de conclusão de um EC

A importância dos Ensaios Clínicos

- ❑ Desenhados para melhorar o conhecimento científico ⇒⇒ tratamento, diagnóstico e prevenção de doenças
- ❑ Translação dos resultados da investigação básica e promoção de uma abordagem aos cuidados de saúde baseada na evidência ⇒⇒ melhores *outcomes* em saúde
- ❑ Os resultados ⇒⇒ informação sobre os benefícios de riscos da utilização de produtos nas intervenções ⇒⇒ melhoria dos cuidados em saúde

• Medicamentos

• Dispositivos médicos
• etc...

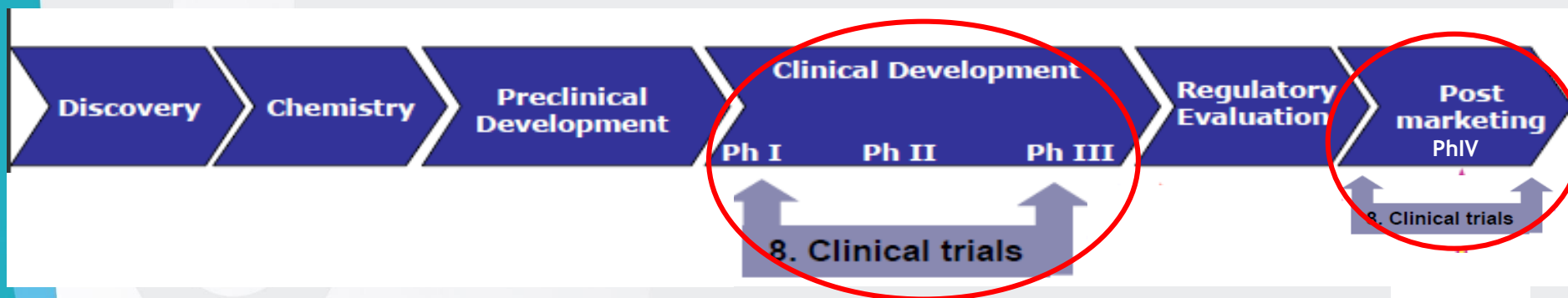
Procedimentos cirúrgicos
etc...

- ✓ inovadores -- → abordagem científica e regulamentar → licenciamento
- ✓ existentes- → divulgação/publicação científica → cuidados de saúde

A importância dos Ensaios Clínicos

Ensaios Clínicos

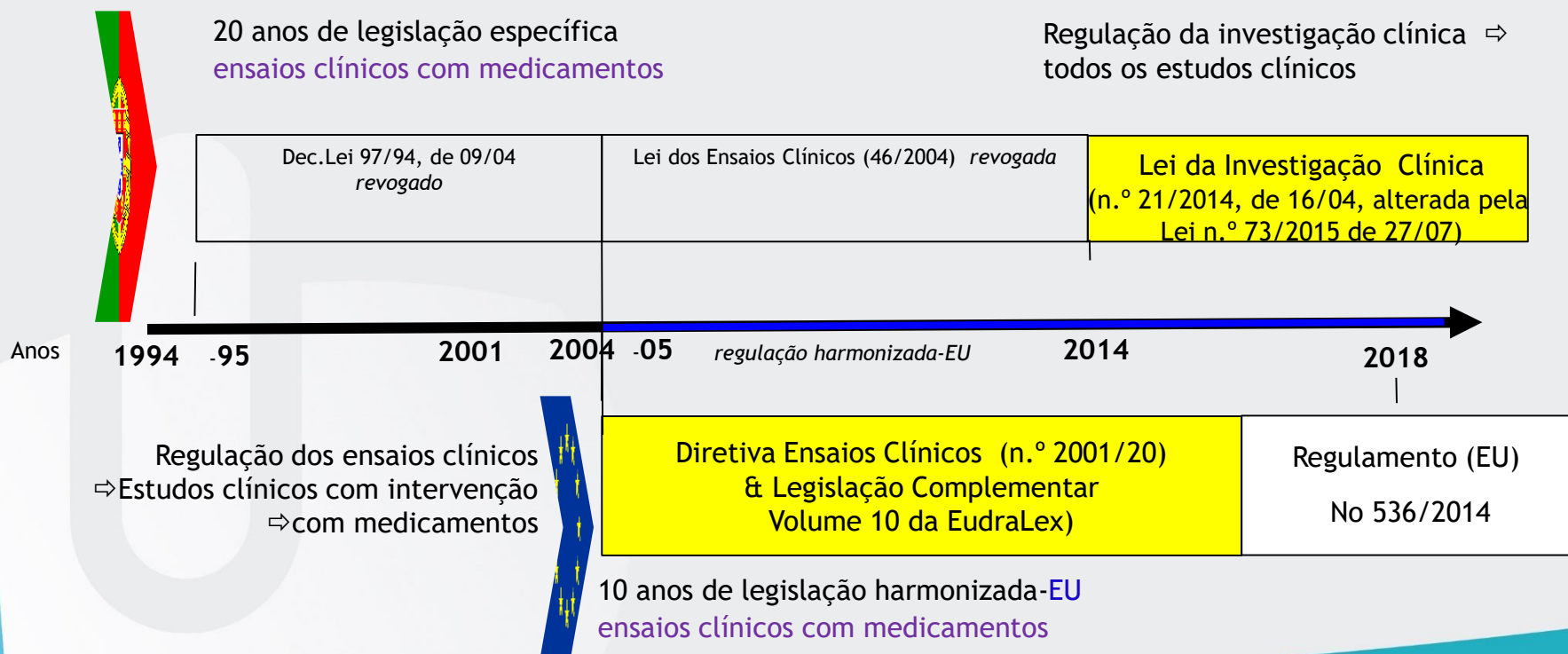
- ❑ Parte essencial do processo regulamentar
- ❑ Base para o desenvolvimento e marketing de novos Medicamentos e Dispositivos Médicos
- ❑ Dados/resultados → evidência → segurança e eficácia do produto → .
- ❑ Suporte à colocação (AIM e marcação CE) e manutenção no Mercado



Desenvolvimento Clínico de Medicamentos

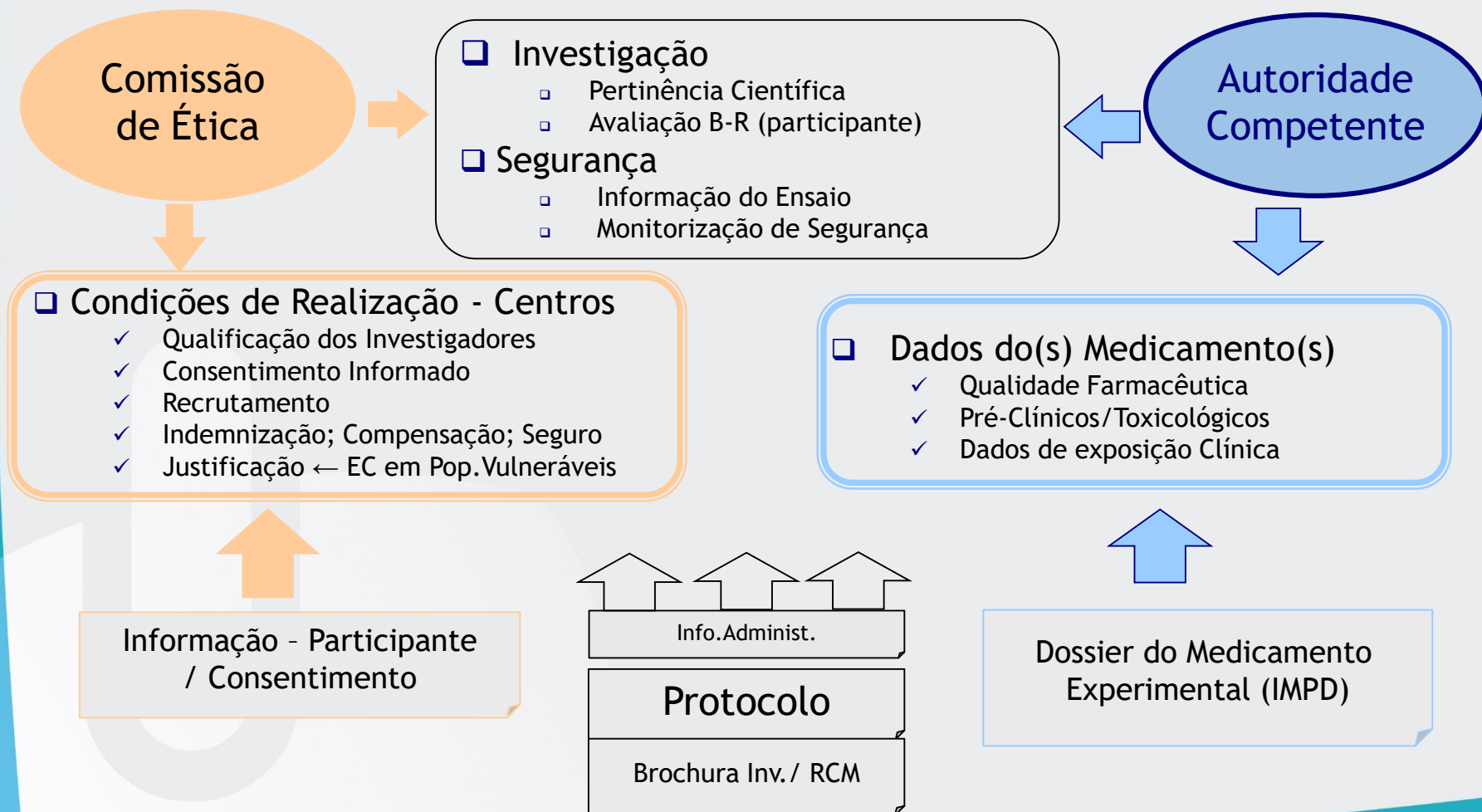
Ensaio Clínicos: Quadro jurídico-legal em Portugal

Atual e Futuro



Sistema de avaliação Independente

Âmbitos de avaliação



Principal documentação avaliada - comum e específica

Papel da Autoridade Competente ⇒ INFARMED em PT Diretiva 2001/20 ⇒ Legislação Nacional

- ❑ Avaliação/Autorização prévia → realização de EC
- ❑ Supervisão da realização
- ❑ Partilha de dados - EU
- ❑ Fiscalização e inspeção
- ❑ Autorização do Fabrico / Importação do Medicamento Experimental

Diplomas legais / Normas Orientadoras

☐ **Volume 10** – incorpora Instruções ao Requerente, formulários, manuais e contempla diferentes áreas de interesse para a investigação clínica

- ☐ Submissão
- ☐ Notificação de informação de segurança
- ☐ Qualidade do Medicamento Experimental
- ☐ Inspeções
- ☐ Informação Adicional
- ☐ Legislação (Directivas)

Página de Ensaios Clínicos da Comissão Europeia (CE)

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

Go back to > Reference documents > EudraLex > Vol 10: Clinical Trials

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)

Medicinal products for human use

Go back to > Medicinal products for human use > Clinical trials

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 9 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 1, point 8 of the Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 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

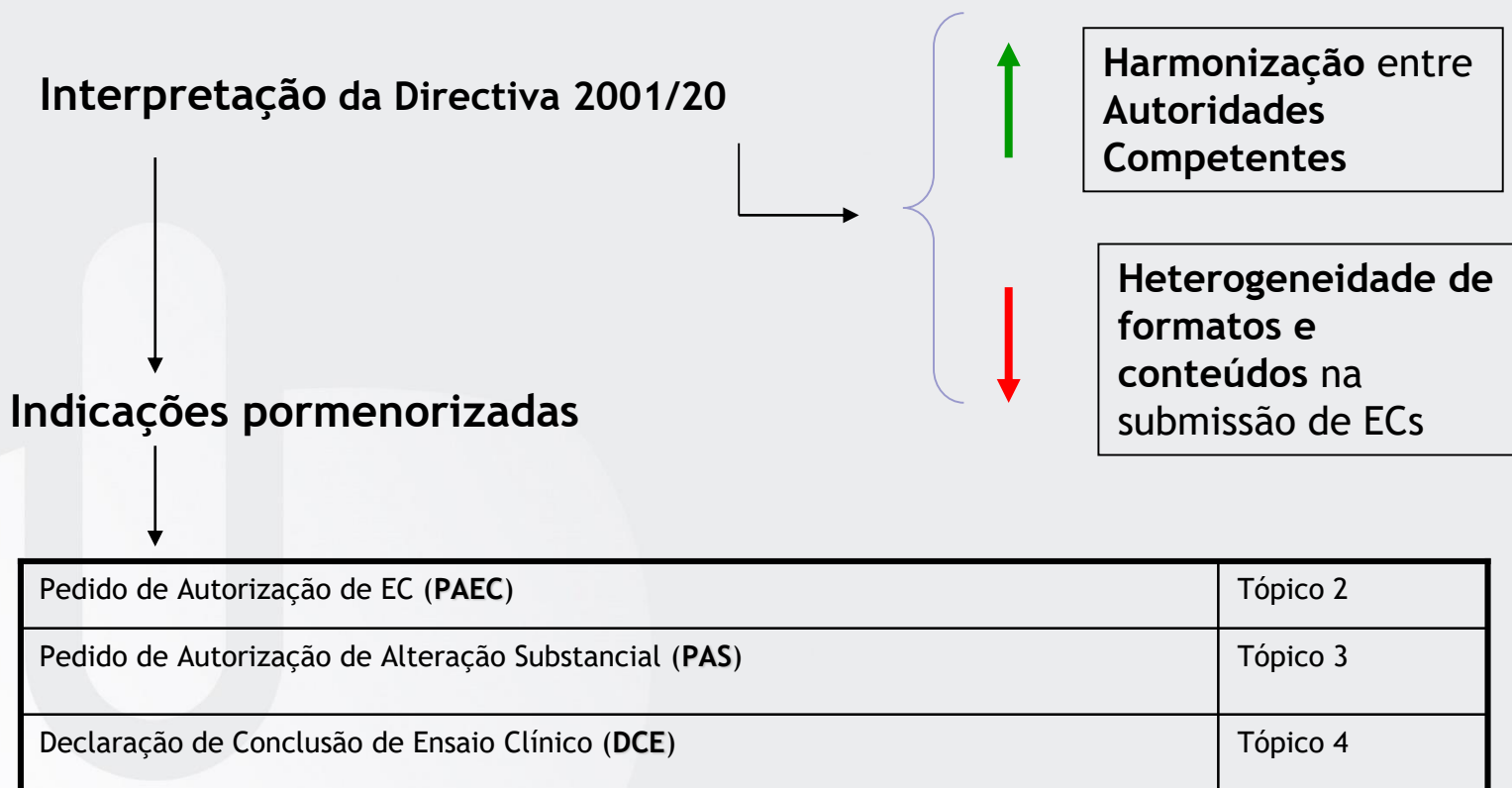
[Key documents](#) [21](#) [Events](#)

Reference documents

EU Legislation - EudraLex
Community Register
Pharmaceutical Committee

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 (PAEC)

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

PAEC: Âmbito

❑ Ensaios 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.

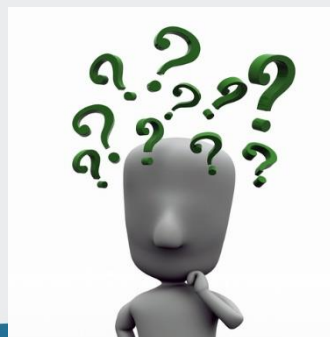
Medicamento experimental: princípio activo sob forma farmacêutica ou de placebo, experimentado ou utilizado como referência num ensaio clínico, incluindo os produtos que beneficiem já de autorização de colocação no mercado, mas sejam utilizados ou formulados (apresentação ou embalagem) de modo diferente 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?

[QUESTIONS & ANSWERS/](#) Vol X Eudralex

Questão nº1

“ANNEX: DECISION TREE TO ESTABLISH A WHETHER A TRIAL IS A CLINICAL TRIAL”



PAEC: Conteúdo do Pedido (1)

Tipo de Documento	Conteúdo	<u>CT-1</u>
Requerimento	Carta de acompanhamento assinada, com indicação: ❖ N° EudraCT ❖ N° Protocolo ❖ Título EC ❖ Particularidades do EC: ✓ características específicas da população ✓ EC é um FIH ✓ existência de pareceres científicos ✓ se faz ou fará parte de um PIP e decisão ✓ características do (s) ME ou MNE ✓ localização das informações de referência sobre segurança ✓ no caso de uma resubmissão identificação das alterações efectuadas ❖ Localização da Informação no dossier	27-29

PAEC: Conteúdo do Pedido (2)

Tipo de Documento	Conteúdo	<u>CT-1</u>
Ficheiro XML <u>EudraCT</u>	EudraCT - base de dados europeia de ECs ❖ Get EudraCT Number ❖ Create a CTA (EEA) Manuais de utilização: ❖ EudraCT v8.1 guidance ❖ EudraCT Frequently Asked Questions ❖ Detailed guidance on the European clinical trials database (EUDRACT Database)	26-37
Formulário de PAEC <u>Annex 1 revised pdf version</u>	❖ Formulário com informação detalhada do EC ❖ Versão PDF do Ficheiro XML ❖ Assinado: □ Veracidade da informação incluída; □ Realização do EC conforme Protocolo; □ Notificação de SUSARs conforme legislação aplicável	34-40

PAEC: Conteúdo do Pedido (3)

Tipo de Documento	Conteúdo	<u>CT-1</u>
Protocolo + Sinopse	Descreve: os objetivos, a concepção, o método, os aspectos estatísticos e a organização de um EC ❑ Identificado pelo título / código / data / versão ❑ Conteúdo e Formato: Community guideline on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95) (secção 6) Deve constar: ❖ definição de conclusão clara; ❖ descrição cuidados adicionais após terminada participação no EC (se diferentes da prática clínica); ❖ Identificação clara sub-estudos; ❖ Análise da pertinência do ensaio clínico e sua concepção ❖ Avaliação dos benefícios e riscos previsíveis ❖ Procedimento de recrutamento e obtenção CI ❖ Notificação de acontecimentos adversos	41-52

PAEC: Conteúdo do Pedido (4)

Tipo de Documento	Conteúdo	<u>CT-1</u>
Brochura do Investigador (BI)	Compilação dos dados clínicos e não clínicos relativos ao medicamento experimental ❖ Conteúdo e Formato: Community guideline on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95) (secção7) ❖ Apresentada sob a forma de resumos/tabelar ❖ BI ou documento que a substitua (RCM) ME utilizado de acordo com a AIM: RCM pode substituir BI (países ICH: doc equivalente ao RCM) ME utilizado com alterações à AIM: RCM + complemento de dados clínicos e não clínicos; ME definido por sa no protocolo: RCM equivalente à BI, para os medicamentos que contenham essa sa ME autorização nacional ≠ RCM EM's :identificar RCM de referência BI ou RCM (ME com AIM): informação de referência de segurança para avaliação de EA	53 -58

PAEC: Conteúdo do Pedido (5)

Tipo de Documento	Conteúdo	<u>CT-1</u>
Dossier do Medicamento Experimental (DME)	Informações sobre: a qualidade dos MEs (incluindo comparadores e placebos sobre o fabrico e controlo), dados não clínicos e clínicos Conteúdo : ❖ índice pormenorizado ❖ Informação concisa / formato tabelar dados : ✓Qualidade (61-63 / 68-70) ✓Não-clínicos (71-76) ✓Clínicos (77-80) ✓Avaliação B/R (81-82) ❖ Descrição pontos mais significativos ❖ RCM substituir o DME (ME com AIM sem alterações) ❖ DME completo ou simplificado (ver Quadro N°1/CT1) ❖ DME Placebo (se aplicável)	59-92

PAEC: Conteúdo do Pedido (6)

Tipo de Documento	Conteúdo	<u>CT-1</u>
Dossier do Medicamento Não Experimental (DMNE)	Medicamentos utilizados no contexto de um ensaio clínico que não se enquadram na definição de ME; ❖ ME vs MNE: <u><i>Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials</i></u> ❖ 5 Categorias: ✓ Medicação de Resgate (Rescue medication) ✓ Indutores de resposta Fisiológica (Challenge Agents) ✓ Medicamentos utilizados para avaliação do end-point do ensaio clínico; ✓ Medicação Concomitante sistematicamente prescrita aos doentes; ✓ Terapêutica de Base Optimizada	92-94

PAEC: Conteúdo do Pedido (7)

Tipo de Documento	<u>CT-1</u>
Cópia do Parecer da CEIC se disponível	95
Cópia do resumo pareceres científicos , se disponível	
Se EC integrar um PIP : cópia da decisão da Agência + parecer do Comité Pediátrico (excepto se disponível na Net - disponibilizar hiperligação);	
Rótulos dos MEs - idioma nacional (conforme Anexo 13) Good manufacturing practices for manufacture of investigational medicinal products	
Pagamento de taxa feito através da plataforma RNEC ❖ Portaria n.º 63/2015 <u>Estudos Académicos</u> : Pedido de Isenção de taxa previamente à submissão do estudo (via requerimento por correio) Apresentação do estatuto do Promotor (entidade sem fins lucrativos) ou doc equivalente, e/ou declaração de estudo sem fins comerciais	

PAEC: Conteúdo do Pedido (8)

Tipo de Documento - Conteúdo		Fonte
Carta de autorização que permite ao requerente representar o Promotor	CV coordenador e Investigadores principais	Lei Nacional art 26º
Identificação das respetivas Autoridades Competentes e pareceres das Comissões de Ética		
		Requisitos nacionais específicos

PAEC: Formato do pedido de submissão

Idioma
PT ou ENG

Tipo de Pedido		
PAEC	 www.rnec.pt	Submissão Via RNEC Para apoio à submissão de estudos/alterações/notificações via RNEC aceda a: Manual do utilizador externo simplificado - Versão 2, outubro 2016 http://www.rnec.pt/submissao-nacional Organização das Pastas : de acordo com estrutura definida Instruções ao requerente - Página INFARMED, I.P. Estrutura de organização das Pastas conforme Instruções ao Requerente http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaio-clinicos/submissao_infarmed

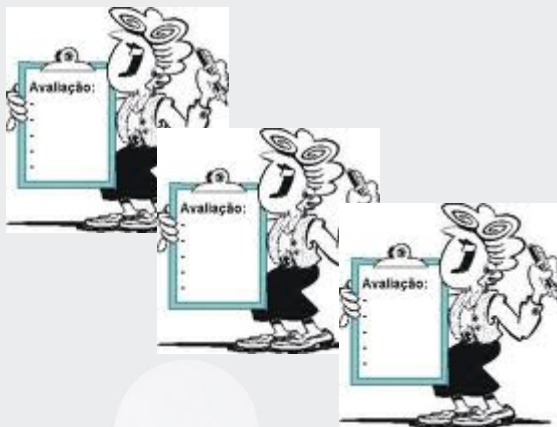
Para processos submetidos via RNEC toda a documentação deverá ser submetida unicamente através desta plataforma (o envio por carta/CD-ROM torna-se obsoleto)

PAEC: Prazos

Tipo pedido	Prazos	Situações
PAEC	Caso Geral Casos Particulares Artigos 25- 27 da <u>Lei 21/2014 de 16 de Abril</u>, alterada pela Lei n.º 73/2015 de 27/07	❖ 30 dias uteis ❖ Ensaaios clínicos com Autorização Expressa: a) De Terapia Génica b) De terapia celular somática c) Que contenha organismos geneticamente modificados d) De terapia Xenogénica Para os casos das alíneas a) e c) prorrogação prazo por mais 20 d e mais 50 d no caso consulta peritos Caso d) não sujeita a prazo

Pedido de Autorização de Ensaio Clínico

❑ Pedido Nacional /EM



❑ Procedimento Voluntário de harmonização



Clinical Trials Facilitation Group (CTFG)

- ❑ Grupo de Trabalho de Facilitação de Ensaios 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

Clinical Trials Facilitation Group (CTFG)

STRUCTURE

WORKING GROUPS

BENCHMARKING OF
EUROPEAN MEDICINES
AGENCIES

EUROPEAN RISK
MANAGEMENT
STRATEGY
FACILITATION GROUP

EUROPEAN
SURVEILLANCE
STRATEGY WORKING
GROUP

EU NETWORK
TRAINING CENTRE (EU
-NTC) - FORMER OTSG

TELEMATICS

WORKING GROUP OF
COMMUNICATION
PROFESSIONALS

WORKING GROUP OF

CLINICAL TRIAL FACILITATION GROUP (CTFG)

Introduction/Overview

+

Mandate

+

Members and Representatives

+

Contact

+

Activities and achievements

+

Key documents list

+

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

Instrução do Pedido	❖ 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. <u>Objectivos comuns:</u> : 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 Harmonised Procedure for the assessment of multinational Clinical Trial Applications**

Disponível em: *HMA/ Clinical Trial Facilitation Group*
<http://www.hma.eu/ctfg.html>

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

Dirigido o pedido	Request for VHP to VHP-CTFG@VHP-CTFG.eu via e-mail/Eudralink Detalhes disponíveis: Guidance document for a Voluntary Harmonised Procedure for the assessment of multinational Clinical Trial Applications
Instrução do Pedido	❖ <i>Covering letter</i> ❖ <i>For all VHPs involving Belgium, Spain and the Netherlands the EC responsible for the single opinion in that MS, for all VHPs involving The Netherlands the ABR number should be given). List of the NCAs the applicant intends to submit a CTA in the national phase. A REF-NCA has to be proposed</i> ❖ <i>Core CTA EudraCT form</i> ❖ <i>Protocol related folder with study protocol including synopsis</i> ❖ <i>Investigator's brochure</i> ❖ <i>IMP dossier, as defined in EudraLex - Volume 10</i> ❖ <i>IMP additional information</i> ❖ <i>NIMPs Dossier according to EU guidance</i> <i>Copy/summary of any scientific advice from any competent authority or EMEA and PIP summary, if applicable</i> Detalhes disponíveis: <u>9.2 Content of a "Request for VHP"</u>

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

VHP	Formato do Pedido
Formato do Pedido	 1 General information  2 Study protocol  3 Investigator's brochure  4 IMPD  5 Additional info Sc Advice or PIP

Calendário do Procedimento disponível: [9.1 Flow-charts](#)

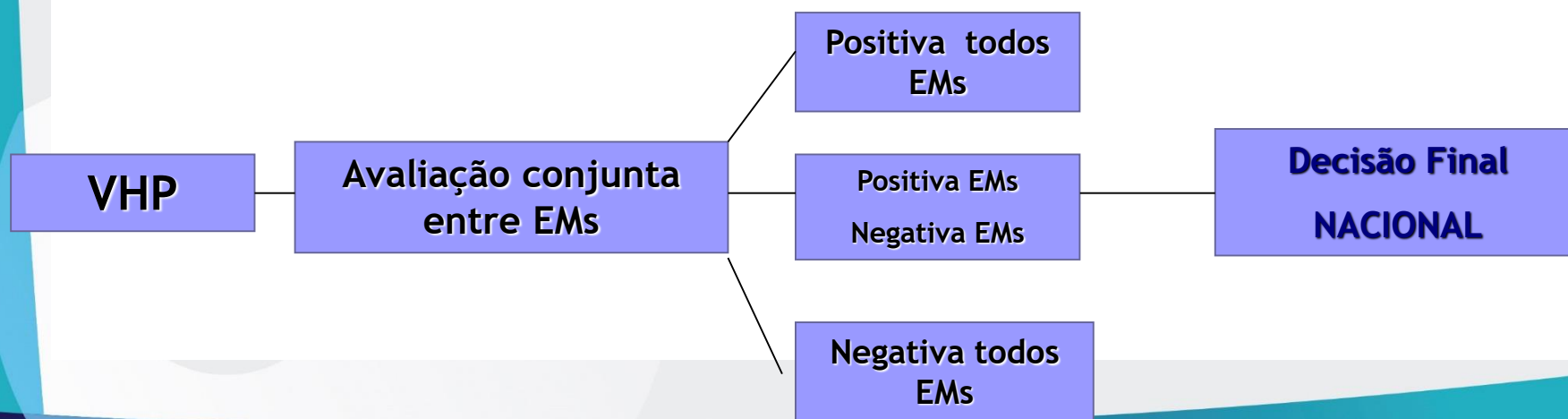
Procedimento Voluntário de Harmonização-UE de Avaliação de EC (VHP)

□ 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.



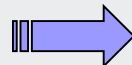
Pedido de Autorização de Alteração Substancial (PAS)

1. Âmbito
2. Alterações Substanciais (AS)
3. Alterações Não substanciais (ANS)
4. Pedido de Autorização de Alteração Substancial:
 - a) Conteúdo do pedido
 - b) Formato
 - c) 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

	Responsabilidade do Promotor	<u>CT-1</u>
Ex: AS	❖ Alteração do objectivo principal do ensaio clínico; ❖ Novos dados toxicológicos ou farmacológicos ou nova interpretação de dados incidência na avaliação dos riscos e benefícios ❖ Alteração da definição da conclusão do ensaio ❖ Alteração dos critérios de inclusão ou de exclusão, por exemplo uma alteração da faixa etária ❖ Alteração da dose dos ME ❖ Retirada de uma comissão de monitorização de dados independente ❖ Redução do número de visitas de monitorização ❖ Revogação ou suspensão da autorização de introdução no mercado do ME ❖ Alteração do promotor ou do seu representante legal ❖ Alterações à informação de referência sobre a segurança destinada ao relatório anual de segurança	105-141 Noção de Substancial

Alterações Não Substanciais

	Responsabilidade do Promotor	<u>CT-1</u>
Ex: ANS	Notificação NÃO OBRIGATÓRIA - Disponíveis mediante solicitação ❖ Ligeiro aumento da duração do ensaio (< 10 % do período global do ensaio); ❖ Alterações à identificação do ensaio (p. ex. modificação do título, etc.); ❖ Monitorização de segurança adicional que seja decidida como medida de precaução e não faça parte de uma medida de segurança urgente; ❖ Clarificações menores do protocolo; ❖ Qualquer alteração relativa a pessoas que não sejam o promotor ou o seu representante legal ❖ Alterações da organização interna do promotor ou das pessoas a quem tenham sido delegadas determinadas tarefas;	105-141 132 Noção de Substancial

Alterações Substanciais

Tipo de Documento	Conteúdo	CT-1
Formulário de PAS	Substantial Amendment Notification Form : PDF version - Word version	133
Descrição da Alteração	❖ Excertos dos documentos alterados: redacção anterior e a nova redacção (track changes) ❖ Excertos apenas com a nova redacção, ❖ Nova versão de todo o documento	
Documentos de apoio (se aplicável)	❖ resumos de dados ❖ avaliação global dos riscos e benefícios actualizada ❖ consequências possíveis para os participantes já incluídos no ensaio ❖ consequências possíveis para a avaliação dos resultados;	
Ficheiro XML actualizado (se aplicável)	❖ AS envolve modificações aos dados inseridos no formulário de PAEC	
Taxa e comprovativo pagamento	❖ Para Ensaio Clínicos submetidos via RNEC - o pagamento de taxas relativas a alterações substanciais a estes processos deverá ser efetuado via RNEC. ❖ Portaria n.º 63/2015 ❖ Estudos Académicos: Pedido de Isenção de taxa	

Alterações Substanciais

Tipo de Documento	Responsabilidade do Promotor	<u>CT-1</u>
Requerimento	Carta de acompanhamento assinada, com: ✓ identificação do EC ✓ identificação da alteração (código) ✓ identificação do requerente ✓ quaisquer questões especiais relacionadas com a alteração ✓ informações não contidas no formulário de notificação de alteração susceptíveis de ter incidência em termos do risco para os participantes no ensaio ✓ lista de todos os ensaios clínicos afectados, com os números EudraCT	133

PAS: Formato do pedido de submissão

**Idioma
PT ou ENG**

Tipo de Pedido		
PAS	ECs submetidos via expediente (não RNEC) Submissão por: requerimento (Papel) + CD- ROM	CD-ROM: ❖ Comprovativo e formulário de pagamento de Taxa ❖ Formulário assinado e datado de pedido de alteração substancial ❖ Elementos informativos alterados e destacados ❖ Informação de suporte às alterações ❖ Ficheiro XML (se aplicável) Organização do CD-ROM: de acordo com estrutura definida Instruções ao requerente Estrutura de organização do CD-ROM conforme Instruções ao Requerente http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos/submissao_infarmed
	ECs submetidos via RNEC Submissão via  www.rnec.pt	Para apoio à submissão de alterações via RNEC aceda a: Manual do utilizador externo simplificado - Versão 2, outubro 2016 http://www.rnec.pt/submissao-nacional Organização das Pastas : de acordo com estrutura definida Instruções ao requerente - Página INFARMED, I.P. Estrutura de organização das Pastas conforme Instruções ao Requerente Taxa paga via RNEC

Notificação de Medidas Urgentes de Segurança (MUS)

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: Ex: interrupção temporária do EC
medidas de monitorização adicionais

Notificação de Medidas Urgentes de Segurança (MUS)

MUS	Conteúdo	<u>CT-1</u>
Medidas Urgentes de Segurança sem notificação prévia	❖ O promotor deve informar <i>ex post</i>, com a maior brevidade possível a AC e a CE; ✓ Factos novos ✓ MUS ✓ Plano de medidas subsequentes previstas ❖ Contacto inicial telefónico, complementado por um fax ou email - seguido de relatório escrito. ❖ A notificação <i>ex post</i> de MUS é independente da obrigação de: ✓ notificar alterações substanciais ✓ notificar a conclusão antecipada do ensaio no prazo de 15 dias, ✓ notificar acontecimentos adversos e efeitos adversos graves.	144-145

MUS: Formato do pedido de submissão

**Idioma
PT ou ENG**

Tipo de Pedido		
MUS	ECs submetidos até dia 31 de Dezembro de 2016 Submissão por: requerimento (Papel) + CD-ROM	CD-ROM: ❖ Comprovativo e formulário de pagamento de Taxa ❖ Formulário assinado e datado de pedido de alteração substancial ❖ Elementos informativos alterados e destacados ❖ Informação de suporte às alterações ❖ Ficheiro XML (se aplicável) Organização do CD-ROM: de acordo com estrutura definida <u>Instruções ao requerente</u> <u>Estrutura de organização do CD-ROM conforme Instruções ao Requerente</u>
	ECs submetidos a partir de dia 1 de Janeiro de 2017 Submissão via  REGISTO NACIONAL ESTUDOS CLÍNICOS www.rnec.pt	Para apoio à submissão de notificações via RNEC aceda a: <u>Manual do utilizador externo simplificado - Versão 2, outubro 2016</u> <u>http://www.rnec.pt/submissao-nacional</u> Organização das Pastas : de acordo com estrutura definida <u>Instruções ao requerente</u> - Página INFARMED, I.P.

Development Safety Update Reports - DSURs e Suspected and Unexpected Serious Adverse Reactions - SUSARs

Legislação

Directiva 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril (Artigos 16 e 17)



Lei 21/2014, 16 de abril (Artigo 22) alterada pela Lei 73/2015, 27 de julho (inclui correção do Artigo 22)

Comunicação da Comissão — Directrizes pormenorizadas relativas à recolha, verificação e apresentação de relatórios sobre os acontecimentos/efeitos adversos decorrentes de ensaios clínicos com medicamentos para uso humano («CT-3») - junho 2011



EudraLex - Volume 10 Clinical trials guidelines

Chapter II: Safety Reporting

- Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ('CT-3')  (2 MB)  (June 2011)
- ICH guideline E2F - Note for guidance on development safety update reports  (September 2010)

Instruções ao Requerente do Infarmed

Formato da documentação a ser apresentada ao INFARMED, I.P.

no âmbito de um pedido de Autorização de Ensaio Clínico,
e de Alteração Substancial, de uma notificação de Conclusão de Ensaio Clínico,
de uma notificação de Suspeita de Reação Adversa Grave Inesperada
e de submissão do relatório anual de segurança

1. Introdução

Este documento apresenta o **formato** em que deverá ser submetido ao INFARMED, I.P.:

- um pedido de autorização de ensaio clínico de medicamentos para uso humano;
- um pedido de alteração substancial de âmbito de avaliação do INFARMED, I.P.;
- uma notificação de declaração de Conclusão de Ensaio Clínico;
- uma notificação de suspeita de reação adversa grave inesperada (SUSAR);
- o relatório anual de segurança.

No que se refere à **apresentação e ao conteúdo** da documentação que deverá instruir os pedidos e notificação acima referidos, aplica-se a **legislação nacional** e as **Normas Orientadoras publicadas pela Comissão Europeia**:

- “Diretrizes pormenorizadas para a apresentação às autoridades competentes do pedido de autorização de um ensaio clínico de medicamentos para uso humano, a notificação de alterações substanciais e a notificação de conclusão de ensaio clínico (CT-1)”

Acessível em:

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2010:082:0001:0019:EN:PDF>

- “Directrices pormenorizadas relativas à recolha, verificação e apresentação de relatórios sobre os acontecimentos/efeitos adversos decorrentes de ensaios clínicos com medicamentos para uso humano («CT-3»)”

Acessível em:

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2011_c172_01/2011_c172_01_pt.pdf

SUSAR - Definição e avaliação

Definição	Avaliação
<u>Acontecimento adverso grave:</u> <i>«o episódio adverso que, qualquer que seja a dose administrada, provoque a morte, ponha em perigo a vida do participante, requeira a hospitalização ou o prolongamento da hospitalização, provoque uma deficiência ou uma incapacidade importantes ou duradouras, ou ainda se traduza numa anomalia ou numa malformação congénitas.»</i>	<u>Gravidade:</u> Classificada habitualmente pelo investigador
<u>Reação Adversa:</u> <i>«qualquer reacção nociva e não desejada a um medicamento experimental, qualquer que seja a dose administrada.»</i> - Contempla também erros de medicação ou utilizações não previstas no protocolo, incluindo a utilização indevida e o abuso do produto. - Implica uma possibilidade razoável de existir uma relação causal entre o acontecimento e o ME	<u>Causalidade:</u> Habitualmente realizada pelo investigador Se investigador não fornecer avaliação, o promotor deve encoraja-lo a este respeito. Promotor não deve desvalorizar a avaliação do investigador. Se discordar, o relatório terá as 2 opiniões.

Fonte: [CT-3](#), pontos 43-47 e 57-59

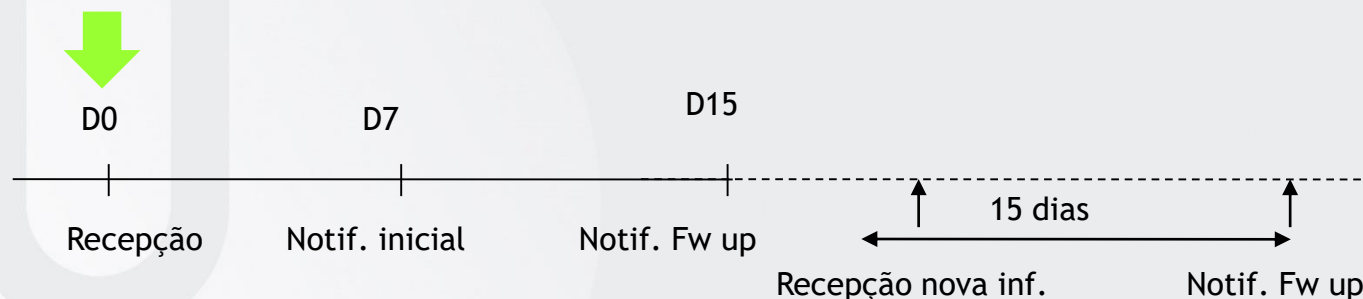
SUSAR - Definição e avaliação

Definição	Avaliação
Reação adversa <u>inesperada</u> <i>«o efeito adverso cuja natureza ou gravidade não esteja de acordo com as informações relativas ao produto (por exemplo, a brochura do investigador para um produto experimental não autorizado ou, no caso de um produto autorizado, na nota informativa anexa ao resumo das características do produto).»</i> Gravidade = intensidade do acontecimento $\neq$ termo «grave» - Incluídos acontecimentos que acrescentem informações significativas sobre a especificidade, o aumento da ocorrência ou a gravidade de uma reação adversa grave conhecida e já documentada	<u>Inesperada vs Esperada:</u> Avaliação habitualmente realizada pelo promotor. (Avaliação do investigador tida em conta, se disponível) Com base na Informação de referência sobre a segurança do ME (<i>Reference safety information</i> – RSI) contida na BI ou RCM  BI - RSI em seção identificada /com frequência e natureza das RAMs. RCM - se ME com AIM em vários EM com RCMs $\neq$s, selecionado o mais adequado em termos de segurança Alteração à RSI » Alteração Substancial

Fonte: [CT-3](#), pontos 48-55 e 60-62

SUSAR - Prazos de notificação

Morte ou Risco de vida	Outra critério gravidade
Notificação inicial ■ ≤ 7 dias após receção dos critérios mínimos de notificação pelo promotor Informação de seguimento (<i>Fw up</i>) ■ no prazo de 8 dias adicionais ■ se informação recebida após D15: 15 dias ■ somente «informação relevante»	Notificação inicial ■ ≤ 15 dias após receção dos critérios mínimos de notificação pelo promotor Informação de seguimento ■ no prazo de 15 dias ■ somente «informação relevante»



SUSAR - Critérios mínimos de notificação

- ☐ 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 s.a.)
- ☐ Avaliação de causalidade

+ informação administrativa (ex. *datas de receção da informação inicial ou da nova informação, n.º identificação do caso, identificação do remetente*)

Fonte: [CT-3](#), pontos 97-99 e 103 a 107

SUSAR - Notificação ao Infarmed

Instruções aos Requerentes

Promotor notifica SUSAR por transmissão eletrónica (TE) - Formato ICH E2B / EudraVigilance business rules

Nos casos excecionais em que a TE não esteja operacional(falta de recursos como ex. estudos não comerciais / iniciativa do Investigador) - SUSAR remetidas em formato CIOMS I para:
farmacovigilancia.ec@infarmed.pt

Apoio à TE com o Infarmed :

- . Página eletrónica de [Transmissão eletrónica de RAM](#)
- . E-mail para transmissao.electronica@infarmed.pt

SUSAR ocorridas em PT → promotor notifica ao **Infarmed** e ao **EVCTM**

SUSAR ocorridas noutro país → promotor notifica só ao **EVCTM**

Relatório Anual de Segurança (RAS)

Submissão anual à Autoridade Competente e Comité de Ética , durante o decorrer do ensaio clínico no Estado-Membro

Formato:

- Norma orientadora *ICH Topic E2F - Development Safety Update Reports (DSUR)*

Anexo ao RAS:

- **Informação de referência sobre a segurança** em vigor no início do período de notificação do RAS (e aplicável ao período de notificação)
- Informação de referência sobre a segurança revista durante o período, se aplicável.

Fonte: [CT-3](#), pontos 124-130

DSUR: Formato do pedido de submissão

Idioma
PT ou ENG

Tipo de Pedido		
DSUR	ECs submetidos via expediente (não RNEC) Submissão por: requerimento (Papel) + CD- ROM	CD-ROM: DSUR Nota: o requerimento <u>deverá</u> identificar o(s) ME(s) e o(s) ensaio(s) clínico(s) aplicável(veis) a Portugal (n.º EudraCT)
	ECs submetidos via RNEC  www.rnec.pt	Para apoio à submissão de notificações via RNEC aceda a: Manual do utilizador externo simplificado - Versão 2, outubro 2016 http://www.rnec.pt/submissao-nacional

RNEC - Ensaios Clínicos: Notificação de SUSARs e DSURs

A notificação de **SUSARs** deverá continuar a ser efetuada de acordo com os procedimentos habituais (Transmissão eletrónica)

SVIG
Eudravigilance
(EV-CTM)

INFARMED - SVIG Home

SVIG

Eudra**Vigilance**
Human



Atenção! e **NÃO via RNEC!**

Para Ensaios submetidos através do RNEC, os respetivos **DSURs** deverão ser submetidos via RNEC

 **RNEC**
REGISTO NACIONAL
ESTUDOS CLÍNICOS

Interrupção temporária de um EC / Suspensão

Interrupção temporária de um EC / Suspensão

Definição:

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

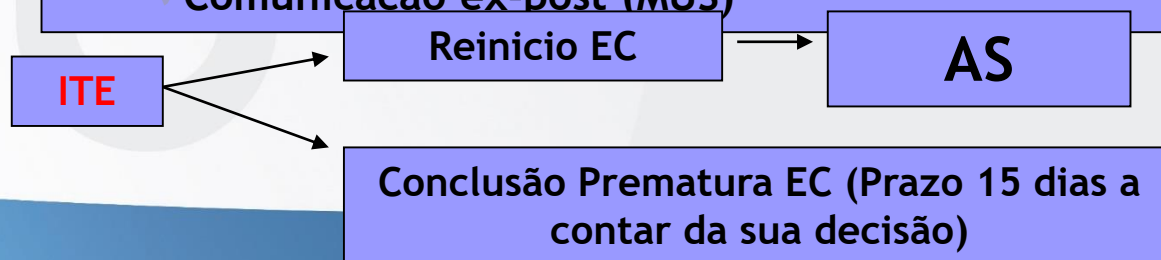
Pode ser:

Alteração Substancial

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

Os **motivos e o âmbito da ITE** (ex: interrupção do tratamento ou interrupção do tratamento de participantes já incluídos no ensaio) deverão constar:

- ✓ **Notificação (AS)**
- ✓ **Comunicação ex-post (MUS)**

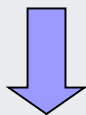


Suspensão / Revogação de um EC pela AC

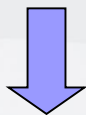
Suspensão / Revogação de um EC pela AC

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 (CT-1: 151-152)



AC pode suspender/ revogar o EC



Comunicação ao Promotor da Decisão



Declaração de Conclusão de um EC (DCE)

Conclusão de um EC (CT-1: 157-163)

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 (CT-1: 164)

EC não pediátricos - após 1 ano a contar da conclusão de EC

EC pediátricos - após 6 meses a contar da conclusão de EC

Notificação de conclusão: Formato

Idioma
PT ou ENG

Tipo de Pedido		
Notificação de conclusão	ECs submetidos via expediente (não RNEC) Submissão por: requerimento (Papel) + CD-ROM	CD-ROM: • Formulário • Outros elementos considerados relevantes (se aplicável)
	ECs submetidos via RNEC Submissão via  www.rnecpt	Para apoio à submissão de notificações via RNEC aceda a: Manual do utilizador externo simplificado - Versão 2, outubro 2016 http://www.rnec.pt/submissao-nacional

Unidade de Ensaios Clínicos do INFARMED, I.P.

Consulte também:

www.infarmed.pt

www.rnec.pt



https://twitter.com/INFARMED_IP



<http://www.linkedin.com/company/infarmed>