

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

**GUIA HARMONIZADO DO ICH**

**ADENDO INTEGRADO AO ICH E6(R1):  
GUIA DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS  
E6(R2)**

Versão vigente do  
*Passo 4* de 9 de  
novembro de 2016

**E6(R1)**  
**Histórico do Documento**

Primeira Codificação	Histórico	Data	Nova Codificação <b>Novembro de 2005</b>
E6	Aprovação pelo Comitê Diretor segundo o <i>Passo 2</i> e liberação para consulta pública.	27 de abril de 1995	E6
E6	Aprovação pelo Comitê Diretor segundo o <i>Passo 4</i> e recomendado para adoção para os três órgãos reguladores do ICH.	1 de maio de 1996	E6

**Versão do Passo 4 do E6(R1)**

E6	Aprovação pelo Comitê Diretor das correções editoriais <i>Pós-Passo 4</i>	10 de junho de 1996	E6(R1)
----	---	---------------------	--------

**Versão atual do Passo 4 do Adendo ao E6(R2)**

Código	Histórico	Data
E6(R2)	Adoção pelos Membros Reguladores da Assembleia do ICH segundo o <i>Passo 4</i> . Adendo Integrado ao documento ICH E6(R1). As mudanças são integradas diretamente às seguintes seções do Guia original: <a href="#">Introdução</a> , <a href="#">1.63</a> , <a href="#">1.64</a> , <a href="#">1.65</a> , <a href="#">2.10</a> , <a href="#">2.13</a> , <a href="#">4.2.5</a> , <a href="#">4.2.6</a> , <a href="#">4.9.0</a> , <a href="#">5.0</a> , <a href="#">5.0.1</a> , <a href="#">5.0.2</a> , <a href="#">5.0.3</a> , <a href="#">5.0.4</a> , <a href="#">5.0.5</a> , <a href="#">5.0.6</a> , <a href="#">5.0.7</a> , <a href="#">5.2.2</a> , <a href="#">5.5.3 (a)</a> , <a href="#">5.5.3 (b)</a> , <a href="#">5.5.3 (h)</a> , <a href="#">5.18.3</a> , <a href="#">5.18.6 (e)</a> , <a href="#">5.18.7</a> , <a href="#">5.20.1</a> , <a href="#">8.1</a>	9 de novembro de 2016

**Aviso legal:** Este documento é protegido por direitos autorais e poderá ser usado, reproduzido, incorporado a outros trabalhos, adaptado, modificado, traduzido ou distribuído segundo uma licença pública desde que os direitos autorais do ICH sobre o documento sejam reconhecidos a todo instante. No caso de qualquer adaptação, modificação ou tradução do documento, passos razoáveis devem ser adotados para rotular claramente, demarcar ou de qualquer outro modo identificar quais mudanças foram feitas no ou com base no documento original. Qualquer impressão de que a adaptação, modificação ou tradução do documento original é endossada ou patrocinada pelo ICH deve ser evitada. O documento é fornecido "tal como é/as is" sem nenhuma garantia de qualquer espécie. Em nenhuma hipótese o ICH ou os autores do documento original devem ser responsáveis por qualquer reivindicação, indenização ou qualquer outra obrigação decorrente do uso do documento. As permissões citadas acima não se aplicam a conteúdos fornecidos por terceiros. Portanto, para documentos onde o direito autoral couber a um terceiro, a permissão para reprodução deve ser obtida junto a esse detentor do direito autoral.

**GUIA HARMONIZADO DO ICH**  
**ADENDO INTEGRADO AO ICH E6(R1): GUIA DE BOAS**  
**PRÁTICAS CLÍNICAS DO ICH**

**E6(R2)**

**Guia Consensual do ICH**

**ÍNDICE**

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>1. GLOSSÁRIO .....</b>	<b>2</b>
<b>2. OS PRINCÍPIOS DE BPC DO ICH .....</b>	<b>9</b>
<b>3. COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/COMITÊ DE ÉTICA INDEPENDENTE (CEP/CEI) .....</b>	<b>10</b>
3.1 Responsabilidades .....	10
3.2 Composição, Funções e Operações .....	11
3.3 Procedimentos .....	11
3.4 Registros .....	12
<b>4. INVESTIGADOR.....</b>	<b>13</b>
4.1 Qualificações e Acordos do Investigador .....	13
4.2 Recursos Adequados.....	13
4.3 Cuidados Médicos para Participantes do Ensaio .....	14
4.4 Comunicação com CEP/CEI.....	14
4.5 Cumprimento do Protocolo .....	14
4.6 Medicamento(s) Experimental(ais) .....	15
4.7 Procedimentos de Randomização e Quebra do Cegamento .....	15
4.8 Consentimento Livre e Esclarecido de Participantes do Ensaio.....	16
4.9 Registros e Relatórios .....	19
4.10 Relatórios de Progresso .....	20
4.11 Relatórios de Segurança .....	20
4.12 Encerramento Prematuro ou Suspensão de um Ensaio.....	20
4.13 Relatório(s) Final(ais) do Investigador .....	21
<b>5. PATROCINADOR.....</b>	<b>21</b>
5.0 Gestão da Qualidade.....	21
5.1 Garantia da Qualidade e Controle de Qualidade.....	22
5.2 Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) .....	23
5.3 Especialidade Médica .....	23

5.4	Desenho do Ensaio .....	23
5.5	Gerenciamento do Ensaio, Processamento de Dados e Manutenção de Registros.....	23
5.6	Seleção de Investigadores.....	25
5.7	Atribuição de Responsabilidades.....	26
5.8	Indenização aos Participantes e Investigadores .....	26
5.9	Financiamento .....	26
5.10	Notificação/Apresentação para a(s) Autoridade(s) Regulatória(s).....	26
5.11	Confirmação da Revisão pelo CEP/CEI.....	26
5.12	Informações sobre Medicamento(s) Experimental(ais).....	27
5.13	Fabricação, Embalagem, Rotulagem e Codificação de Medicamento(s) Experimental(ais).....	27
5.14	Suprimento e Manuseio de Medicamento(s) Experimental(ais).....	28
5.15	Acesso a Registros.....	28
5.16	Informações de Segurança.....	29
5.17	Notificação de Reação Adversa a Medicamento .....	29
5.18	Monitoria .....	29
5.18.1	Finalidade.....	29
5.18.2	Seleção e Qualificação de Monitores .....	29
5.18.3	Extensão e Natureza da Monitoria .....	30
5.18.4	Responsabilidades do Monitor.....	30
5.18.5	Procedimentos de Monitoria .....	32
5.18.6	Relatório de Monitoria.....	32
5.18.7	Plano de Monitoria.....	33
5.19	Auditoria.....	33
5.19.1	Finalidade.....	33
5.19.2	Seleção e Qualificação de Auditores.....	33
5.19.3	Procedimentos de Auditoria.....	33
5.20	Descumprimento.....	34
5.21	Encerramento Prematuro ou Suspensão de um Ensaio .....	34
5.22	Relatórios do Ensaio/Estudo Clínico .....	34
5.23	Ensaio Multicêntricos .....	34
<b>6.</b>	<b>PROTOCOLO DO ENSAIO CLÍNICO E EMENDA(S) AO PROTOCOLO .....</b>	<b>35</b>
6.1	Informações Gerais.....	35
6.2	Informações Básicas .....	35
6.3	Objetivos e Finalidade do Ensaio .....	36
6.4	Desenho do Ensaio .....	36
6.5	Seleção e Retirada de Participantes .....	36
6.6	Tratamento de Participantes .....	37
6.7	Avaliação da Eficácia .....	37

6.8	Avaliação de Segurança.....	37
6.9	Estatística.....	37
6.10	Acesso Direto a Dados/Documents Fonte .....	38
6.11	Controle de Qualidade e Garantia da Qualidade .....	38
6.12	Ética.....	38
6.13	Manuseio de Dados e Manutenção de Registros .....	38
6.14	Financiamento e Seguro .....	38
6.15	Política de Publicação.....	38
6.16	Suplementos .....	38
<b>7.</b>	<b>BROCHURA DO INVESTIGADOR.....</b>	<b>38</b>
7.1	Introdução.....	38
7.2	Considerações Gerais .....	39
7.2.1	Folha de Rosto .....	39
7.2.2	Declaração de Confidencialidade.....	39
7.3	Conteúdo da Brochura do Investigador .....	39
7.3.1	Índice.....	39
7.3.2	Resumo .....	40
7.3.3	Introdução .....	40
7.3.4	Propriedades Físicas, Químicas, e Farmacêuticas e Formulação.....	40
7.3.5	Estudos Não Clínicos .....	40
7.3.6	Efeitos em Seres Humanos .....	41
7.3.7	Resumo dos Dados e Orientações para o Investigador .....	42
7.4	APÊNDICE 1: .....	44
7.5	APÊNDICE 2: .....	45
<b>8.</b>	<b>DOCUMENTOS ESSENCIAIS PARA A CONDUÇÃO DE UM ENSAIO CLÍNICO</b>	<b>45</b>
8.1	Introdução.....	45
8.2	Antes de Iniciar a Fase Clínica do Ensaio .....	46
8.3	Durante a Condução Clínica do Ensaio .....	53
8.4	Após a Conclusão ou Encerramento do Ensaio .....	59

# **ADENDO INTEGRADO AO ICH E6(R1): GUIA DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS DO ICH**

## **E6(R2)**

### **INTRODUÇÃO**

Boas Práticas Clínicas (BPC) é um padrão internacional de ética e qualidade científica para desenhar, conduzir, registrar e reportar ensaios que envolvam a participação de seres humanos. O cumprimento desse padrão oferece uma garantia pública de que os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes do ensaio estão protegidos, de forma consistente com os princípios que têm sua origem na Declaração de Helsinque, e que os dados do ensaio clínico têm credibilidade.

O objetivo deste Guia de BPC do ICH é estabelecer um padrão unificado para a União Europeia (EU), o Japão e os Estados Unidos para facilitar a aceitação mútua de dados clínicos pelas autoridades regulatórias em tais jurisdições.

O guia foi desenvolvido levando em consideração as boas práticas clínicas atuais da União Europeia, Japão, e Estados Unidos, assim como aquelas da Austrália, Canadá, países nórdicos e a Organização Mundial de Saúde (OMS).

Este guia deve ser seguido sempre que forem gerar dados de ensaios clínicos para serem apresentados às autoridades regulatórias.

Os princípios estabelecidos neste guia também poderão ser aplicados a outras investigações clínicas que possam ter algum impacto sobre a segurança e o bem-estar dos participantes.

### **ADENDO**

Desde o desenvolvimento do Guia de BPC do ICH, a escala, complexidade e custo dos ensaios clínicos têm aumentado. Evoluções tecnológicas e nos processos de gerenciamento de riscos oferecem novas oportunidades para aumentar a eficiência e o foco nas atividades relevantes. Quando o texto original ICH E6(R1) foi preparado, ensaios clínicos eram realizados em processo baseado essencialmente em papel. Os avanços no uso de dados eletrônicos para registro e relato facilitam a implementação de outras abordagens. Por exemplo, a monitoria centralizada pode agora oferecer uma vantagem maior, para uma gama maior de ensaios do que é sugerido no texto original. Portanto, este guia foi emendado para encorajar a implementação de abordagens melhores e mais eficientes para o desenho, condução, supervisão, registro e notificação de ensaios clínicos, continuando ao mesmo tempo a garantir a proteção dos participantes e a confiabilidade dos resultados do ensaio. Os padrões associados a registros eletrônicos e documentos essenciais destinados a aumentar a qualidade e a eficiência de ensaios clínicos também foram atualizados.

Este guia deve ser lido juntamente com os outros guias do ICH relevantes para a condução de ensaios clínicos (ex., E2A (gerenciamento de dados de segurança clínica), E3 (notificação de estudos clínicos), E7 (populações geriátricas), E8 (considerações gerais para ensaios clínicos), E9 (princípios estatísticos) e E11 (populações pediátricas)).

Este Adendo Integrado ao Guia de BPC do ICH estabelece um padrão unificado para a União Europeia, Japão, Estados Unidos, Canadá, e Suíça para facilitar a aceitação mútua de dados de ensaios clínicos pelas autoridades regulatórias em tais jurisdições. No caso de qualquer conflito entre o texto E6(R1) e o texto do adendo ao E6(R2), o texto do adendo ao E6(R2) deve prevalecer.

## **1. GLOSSÁRIO**

### **1.1 Reação Adversa ao Medicamento (ADR)**

Na experiência clínica anterior à aprovação com um novo produto medicinal ou seus novos usos, particularmente devido ao fato da(s) dose(s) terapêutica(s) talvez não ter(em) sido estabelecida(s): todas as respostas prejudiciais e indesejadas a um produto medicinal associadas a qualquer dose devem ser consideradas reações adversas ao medicamento. A frase “respostas a um produto medicinal” significa que uma relação causal entre um produto medicinal e um evento adverso é pelo menos uma possibilidade razoável, isto é, a relação não pode ser descartada.

Com relação a produtos medicinais comercializados: uma resposta a um medicamento que for prejudicial e indesejada e que ocorre nas doses normalmente usadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico, ou terapia de doenças ou para modificação da função fisiológica (veja o Guia do ICH para Gerenciamento de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para Relatórios Expedidos).

### **1.2 Evento Adverso (EA)**

Qualquer ocorrência médica desfavorável em um paciente ou participante de investigação clínica a quem um produto farmacêutico foi administrado e que não tenha necessariamente uma relação causal com tal tratamento. Portanto, um evento adverso (EA) pode ser qualquer sinal desfavorável e indesejado (incluindo um achado laboratorial anormal), sintoma ou doença temporariamente associada ao uso de um medicamento (experimental), seja relacionada ou não com o medicamento (experimental) (veja o Guia do ICH para Gerenciamento de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para Relatórios Expedidos).

### **1.3 Emenda (ao protocolo)**

Veja o termo Emenda ao Protocolo.

### **1.4 Exigência(s) Regulatória(s) Aplicável(eis)**

Qualquer lei e regulamentação relativa à condução de ensaios clínicos de medicamentos experimentais.

### **1.5 Aprovação (com relação aos Conselhos de Revisão Institucional)**

A decisão afirmativa do CEP de que o ensaio clínico foi revisado e pode ser conduzido em um centro de estudo da instituição segundo as condicionantes estabelecidas pelo CEP, pela instituição, pelas Boas Práticas Clínicas (BPC), e pelas exigências regulatórias aplicáveis.

### **1.6 Auditoria**

Um exame sistemático e independente das atividades e documentos associados ao ensaio para determinar se as atividades avaliadas e associadas ao ensaio foram realizadas, e os dados foram registrados, analisados e rigorosamente notificados de acordo com o protocolo, com os procedimentos operacionais padrão (POPs) do patrocinador, com as Boas Práticas Clínicas (BPC) e com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).

### **1.7 Certificado de Auditoria**

Uma declaração de confirmação do auditor de que uma auditoria foi realizada.

### **1.8 Relatório de Auditoria**

Uma avaliação por escrito feita pelo auditor do patrocinador sobre os resultados da auditoria.

## **1.9 Trilha de Auditoria**

Documentação que permite reconstruir o curso dos eventos.

## **1.10 Cegamento/Mascaramento**

Um procedimento no qual uma ou mais partes do ensaio não são informadas da(s) designação(ões) do tratamento. O simples-cego geralmente é quando os participantes não são informados e o duplo-cego geralmente é quando o(s) participante(s), investigador(es), monitor e, em alguns casos, analista(s) de dados não são informados da(s) designação(ões) do tratamento.

## **1.11 Formulário de Relato de Casos (CRF)**

Um documento impresso, ótico ou eletrônico concebido para registrar todas as informações exigidas pelo protocolo para que sejam notificadas ao patrocinador sobre cada participante do ensaio.

## **1.12 Ensaio/Estudo Clínico**

Qualquer investigação com seres humanos destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de um medicamento experimental, e/ou identificar qualquer reação adversa a um medicamento experimental, e/ou para estudar a absorção, distribuição, metabolismo, e excreção de um medicamento experimental com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia. Os termos ensaio clínico e estudo clínico são sinônimos.

## **1.13 Relatório de Ensaio/Estudo Clínico**

Uma descrição por escrito de um ensaio/estudo de qualquer agente terapêutico, profilático, ou de diagnóstico conduzido em seres humanos, no qual a descrição, as apresentações, e as análises clínicas e estatísticas são completamente integradas em um único relatório (veja o Guia do ICH para Estrutura e Conteúdo de Relatórios de Estudos Clínicos).

## **1.14 Comparador (Produto)**

Um medicamento experimental ou comercializado (isto é, controle ativo) ou placebo, usado como referência em um ensaio clínico.

## **1.15 Cumprimento (com relação aos ensaios)**

Aderência a todas as exigências relacionadas ao ensaio, aos requisitos de Boas Práticas Clínicas (BPC), e às exigências regulatórias aplicáveis.

## **1.16 Confidencialidade**

Prevenção da divulgação, para outras partes além dos indivíduos autorizados, das informações de propriedade de um patrocinador ou da identidade de um participante.

## **1.17 Contrato**

Um acordo por escrito, datado e assinado entre duas ou mais partes envolvidas que estabelece todo e qualquer arranjo relativo à delegação e distribuição de tarefas e obrigações e, conforme o caso, sobre questões financeiras. O protocolo pode servir de base para um contrato.

## **1.18 Comitê de Coordenação**

Um comitê que um patrocinador pode organizar para coordenar a realização de um ensaio multicêntrico.

## **1.19 Investigador Coordenador**

Um investigador ao qual é atribuída a responsabilidade pela coordenação dos investigadores em diferentes centros participantes de um ensaio multicêntrico.



### **1.20 Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC)**

Uma pessoa ou uma organização (comercial, acadêmica ou outra) contratada pelo patrocinador para realizar um ou mais dos deveres e funções de um patrocinador relacionados ao ensaio.

### **1.21 Acesso Direto**

Permissão para examinar, analisar, verificar e reproduzir qualquer registro e relatório que for importante para a avaliação de um ensaio clínico. Todas as partes (ex., autoridades regulatórias nacionais e estrangeiras, monitores e auditores do patrocinador) com acesso direto devem tomar todas as precauções razoáveis segundo as condicionantes da(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis) para manter a confidencialidade das identidades dos participantes e das informações de propriedade do patrocinador.

### **1.22 Documentação**

Todos os registros, em qualquer forma (incluindo, mas sem se limitar a, registros escritos, eletrônicos, magnéticos e óticos e imagens, raios-X e eletrocardiogramas) que descrevam ou registrem os métodos, a condução, e/ou os resultados de um ensaio, os fatores que afetam um ensaio, e as ações adotadas.

### **1.23 Documentos Essenciais**

Documentos que individual e coletivamente permitem avaliar a condução de um estudo e a qualidade dos dados produzidos (veja a seção 8. Documentos Essenciais para a Condução de um Ensaio Clínico).

### **1.24 Boas Práticas Clínicas (BPC)**

Um padrão para o desenho, condução, execução, monitoria, auditoria, registro, análises e relato de ensaios clínicos que assegura a credibilidade e a precisão dos dados e resultados relatados, e a proteção dos direitos, integridade e confidencialidade dos participantes do ensaio.

### **1.25 Comitê Independente de Monitoramento de Dados (IDMC) (Conselho de Monitoramento de Dados e de Segurança, Comitê de Monitoramento, Comitê de Monitoramento de Dados)**

Um comitê independente de monitoramento de dados que pode ser estabelecido pelo patrocinador para avaliar em intervalos regulares o progresso de um ensaio clínico, os dados de segurança, e os parâmetros críticos de eficácia, e recomendar ao patrocinador se deve continuar, modificar, ou interromper um ensaio.

### **1.26 Testemunha Imparcial**

Uma pessoa, que seja independente do ensaio, que não possa ser indevidamente influenciada pelas pessoas envolvidas com o ensaio, que participe do processo de consentimento livre e esclarecido se o participante ou o representante legal do participante não puder ler, e que leia o termo de consentimento livre e esclarecido e qualquer outra informação por escrito fornecida ao participante.

### **1.27 Comitê de Ética Independente (CEI)**

Um órgão independente (um conselho de revisão ou um comitê, institucional, regional, nacional ou supranacional), constituído de profissionais médicos e membros não-médicos, cuja responsabilidade é garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes envolvidos com um ensaio e oferecer garantia pública de tal proteção, ao, dentre outras atividades, revisar e aprovar/fornecer um parecer favorável sobre o protocolo do ensaio, a adequação do(s) investigador(es), as instalações e os métodos e materiais a serem usados para obter e documentar o consentimento livre e esclarecido dos participantes do ensaio.

A situação legal, composição, função, operações e exigências regulatórias relativos aos Comitês de Ética Independente pode diferir entre os países, mas deve permitir que o Comitê de Ética

Independente atue de acordo com as BPC conforme descrito neste guia.

### **1.28 Consentimento Livre e Esclarecido**

Um processo através do qual um participante confirma voluntariamente sua intenção de participar em um ensaio em particular, após ter sido informado de todos os aspectos do ensaio que forem relevantes para a decisão do participante de entrar no ensaio. O consentimento livre e esclarecido é documentado através de um termo de consentimento livre e esclarecido, por escrito, assinado e datado.

### **1.29 Inspeção**

O ato de uma autoridade regulatória de conduzir uma revisão oficial dos documentos, instalações, registros, e qualquer outro recurso que seja considerado pela(s) autoridade(s) como estando relacionado ao ensaio clínico e que possa estar localizado no centro de pesquisa, nas instalações do patrocinador e/ou da organização representativa de pesquisa clínica (ORPCs), ou em outros estabelecimentos considerados apropriados pela(s) autoridade(s) regulatória(s).

### **1.30 Instituição (médica)**

Qualquer entidade ou agência, ou instalação médica ou odontológica, pública ou privada, onde ensaios clínicos são conduzidos.

### **1.31 Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)**

Um órgão independente constituído de membros das áreas médica, científica, e não científica, cuja responsabilidade é garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes envolvidos com um ensaio ao, entre outros meios, revisar, aprovar e prover uma revisão contínua do protocolo e das emendas ao protocolo do ensaio, e dos métodos e materiais a serem usados para obter e documentar o consentimento livre e esclarecido dos participantes do ensaio.

### **1.32 Relatório Preliminar de Ensaio/Estudo Clínico**

Um relatório dos resultados intermediários e sua avaliação com base nas análises realizadas durante o curso de um ensaio.

### **1.33 Medicamento Experimental**

Uma forma farmacêutica de um princípio ativo ou placebo que está sendo testado ou usado como referência em um ensaio clínico, incluindo um produto com uma autorização para comercialização quando usado ou manipulado (formulado ou embalado) de um modo diferente da forma aprovada, ou quando usado para uma indicação não aprovada, ou quando usado para adquirir maiores informações sobre um uso aprovado.

### **1.34 Investigador**

Uma pessoa responsável pela condução do ensaio clínico em um centro de pesquisa. Se um ensaio for conduzido por uma equipe de indivíduos em um centro de pesquisa, o investigador será o líder responsável pela equipe e poderá ser denominado investigador principal. Veja também Subinvestigador.

### **1.35 Investigador/Instituição**

Uma expressão que significa "o investigador e/ou instituição, quando solicitado pelas exigências regulatórias aplicáveis".

### **1.36 Brochura do Investigador**

Uma compilação de dados clínicos e não clínicos sobre o(s) medicamento(s) experimental(ais) que é(são) relevante(s) para o estudo do(s) medicamento(s) experimental(ais) em seres humanos (veja seção 7. Brochura do Investigador).

### **1.37 Representante Legal**

Um indivíduo, ente jurídico ou outro organismo autorizado segundo as leis em vigor a consentir, em nome de um potencial participante, com a participação do participante no ensaio clínico.

### **1.38 Monitoria**

O ato de supervisionar o progresso de um ensaio clínico e de assegurar que ele é conduzido, registrado e relatado em conformidade com o protocolo, com os Procedimentos Operacionais Padrão (POPs), com as Boas Práticas Clínicas (BPC) e com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).

### **1.39 Relatório de Monitoria**

Um relatório escrito do monitor para o patrocinador após cada visita ao centro e/ou outra comunicação relacionado ao ensaio de acordo com os POPs do patrocinador.

### **1.40 Ensaio Multicêntrico**

Um ensaio clínico conduzido de acordo com um único protocolo, mas em mais de um centro, e, portanto, realizado por mais de um investigador.

### **1.41 Estudo Não Clínico**

Estudos biomédicos não realizados em seres humanos.

### **1.42 Parecer (com relação ao Comitê de Ética Independente)**

O julgamento e/ou orientação fornecido por um Comitê de Ética Independente (CEI).

### **1.43 Registro Médico Original**

Veja o termo Documentos Fonte.

### **1.44 Protocolo**

Um documento que descreve o(s) objetivo(s), o desenho, a metodologia, as considerações estatísticas e a organização de um ensaio. O protocolo também costuma fornecer o contexto e a fundamentação do ensaio, mas estes podem ser abordados em outros documentos de referência do protocolo. Em todo o Guia de BPC do ICH o termo protocolo se refere ao protocolo e às emendas ao protocolo.

### **1.45 Emenda ao Protocolo**

Uma descrição por escrito de alteração(ões) no protocolo ou o esclarecimento formal referente ao protocolo.

### **1.46 Garantia da Qualidade (GQ)**

Todas aquelas ações planejadas e sistemáticas que são estabelecidas para garantir que o ensaio seja realizado e os dados sejam gerados, documentados (registrados) e relatados em conformidade com as Boas Práticas Clínicas (BPC) e a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).

### **1.47 Controle de Qualidade (CQ)**

As técnicas e atividades operacionais realizadas no sistema de garantia da qualidade para verificar se os requisitos de qualidade das atividades relacionadas ao ensaio foram cumpridos.

### **1.48 Randomização**

O processo de alocar participantes do ensaio ao grupo de tratamento ou ao grupo de controle utilizando um elemento do acaso para determinar as alocações, visando reduzir o viés.

### **1.49 Autoridades Regulatórias**

Órgãos com o poder de regulamentar. No Guia de BPC do ICH a expressão Autoridades Regulatórias inclui as autoridades que revisam os dados clínicos apresentados e aquelas que realizam inspeções (veja seção 1.29). Esses órgãos às vezes são denominados autoridades competentes.

### **1.50 Evento Adverso Grave (EAG) ou Reação Adversa Grave a Medicamento (ADR Grave)**

Qualquer ocorrência médica desfavorável que em qualquer dose:

- resultar em morte,
- representar um risco para a vida,
- requerer internação hospitalar ou prolongamento de hospitalização já existente,
- resultar em deficiência/incapacidade persistente ou significativa, ou
- representar uma anomalia congênita/defeito de nascença

(veja o Guia do ICH para Gerenciamento de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para Relatórios Expedidos).

### **1.51 Dados Fonte**

Todas as informações disponíveis em registros originais e em cópias certificadas de registros originais de achados clínicos, observações ou outras atividades de um ensaio clínico necessários para a reconstrução e avaliação do ensaio. Os dados fonte estão contidos nos documentos fonte (registros originais ou cópias certificadas).

### **1.52 Documentos Fonte**

Documentos, dados e registros originais (ex., registros hospitalares, prontuários clínicos e de consultório, anotações laboratoriais, memorandos, diários dos participantes ou *checklists* de avaliação, registros farmacêuticos de dispensação de medicamentos, dados registrados por instrumentos automatizados, cópias ou transcrições certificadas após verificação de que são cópias exatas, microfichas, negativos fotográficos, microfilme ou mídias magnéticas, raios-X, arquivos dos participantes e registros arquivados na farmácia, nos laboratórios e nos departamentos médicos-técnicos envolvidos com o ensaio clínico).

### **1.53 Patrocinador**

Um indivíduo, empresa, instituição, ou organização que assume responsabilidade pela implementação, gerenciamento e/ou financiamento de um ensaio clínico.

### **1.54 Patrocinador-Investigador**

Um indivíduo que tanto implementa quanto conduz, sozinho ou com outras partes, um ensaio clínico e sob cuja direção imediata o medicamento experimental é administrado, fornecido ou usado por um participante. O termo não inclui nenhuma pessoa além de um indivíduo (ex., ele não inclui uma corporação ou uma agência). As obrigações de um patrocinador-investigador incluem tanto as de um patrocinador quanto as de um investigador.

### **1.55 Procedimentos Operacionais Padrão (POPs)**

Instruções detalhadas e por escrito para garantir uniformidade no desempenho de uma função específica.

### **1.56 Subinvestigador**

Qualquer membro individual da equipe do ensaio clínico, designado e supervisionado pelo investigador em um centro de pesquisa para realizar procedimentos críticos associados ao ensaio e/ou para tomar decisões importantes relativas ao ensaio (ex., associados, residentes, bolsistas). Veja também o termo Investigador.

### **1.57 Participante/Participante do Ensaio**

Um indivíduo que participa de um ensaio clínico, seja como receptor do(s) medicamento(s) experimental(ais) ou como controle.

### **1.58 Código de Identificação dos Participantes**

Um identificador exclusivo atribuído pelo investigador a cada participante do ensaio para proteger sua identidade e para ser utilizado no lugar do nome do participante quando o investigador notificar eventos adversos e/ou outros dados relativos ao ensaio.

### **1.59 Centro de Pesquisa**

A(s) instalação(ões) onde atividades relacionadas ao ensaio são efetivamente realizadas.

### **1.60 Reação Adversa Inesperada a Medicamento**

Uma reação adversa, cuja natureza ou gravidade não é consistente com as informações aplicáveis ao produto (ex., Brochura do Investigador para um medicamento experimental não aprovado ou bula/resumo das características do produto para um produto aprovado) (veja o Guia do ICH para Gerenciamento de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para Relatórios Expeditos).

### **1.61 Participantes Vulneráveis**

Indivíduos cuja intenção de voluntariar-se para participar em um ensaio clínico possa ser indevidamente influenciada pela expectativa, justificada ou não, dos benefícios associados à sua participação, ou de uma resposta retaliatória dos membros sênior de uma hierarquia no caso de sua recusa em participar. Exemplos são os membros de um grupo com uma estrutura hierárquica, tal como estudantes de medicina, farmácia, odontologia, e enfermagem, pessoal subordinado de hospitais e laboratórios, funcionários da indústria farmacêutica, membros das Forças Armadas, e detentos. Outros participantes vulneráveis incluem pacientes com doenças incuráveis, pessoas que estejam em casas de repouso, pessoas desempregadas ou pobres, pacientes em situações de emergência, grupos étnicos minoritários, pessoas sem moradia, nômades, refugiados, menores de idade, e aquelas pessoas incapazes de atestar seu consentimento.

### **1.62 Bem-estar (dos participantes do ensaio)**

A integridade física e mental dos participantes que estão envolvidos em um ensaio clínico.

## **ADENDO**

### **1.63 Cópia Certificada**

Uma cópia (independentemente do tipo de mídia usada) do registro original que foi verificado (i.e., através de uma assinatura datada ou geração através de um processo validado) contendo as mesmas informações do documento original, incluindo dados descrevendo o contexto, conteúdo e estrutura.

### **1.64 Plano de Monitoria**

Um documento que descreve a estratégia, métodos, responsabilidades e requisitos para monitorar o ensaio.

### **1.65 Validação de Sistemas Computadorizados**

Um processo para estabelecer e documentar que os requisitos especificados de um sistema computadorizado podem ser atendidos de forma consistente desde a concepção até a desativação do sistema ou transição para um novo sistema. A abordagem para validação deve basear-se em uma avaliação de risco que leve em consideração o uso pretendido do sistema e o potencial do sistema de afetar a proteção dos participantes e a confiabilidade dos resultados do ensaio.

## **2. OS PRINCÍPIOS DE BPC DO ICH**

- 2.1** Ensaios clínicos devem ser conduzidos em conformidade com os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque e de forma consistente com as BPC e a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).
- 2.2** Antes que um ensaio seja iniciado, os riscos e inconveniências previsíveis devem ser ponderados em função do benefício esperado para cada participante do ensaio e para a sociedade. Um ensaio só deve ser iniciado e continuado se os benefícios esperados justificarem os riscos.
- 2.3** Os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes do ensaio são as considerações mais importantes e devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.
- 2.4** As informações clínicas e não clínicas disponíveis sobre um medicamento experimental devem ser adequadas para consubstanciar o ensaio clínico proposto.
- 2.5** Ensaios clínicos devem ser cientificamente robustos e descritos em um protocolo claro e detalhado.
- 2.6** Um ensaio deve ser conduzido em conformidade com o protocolo que tenha recebido a aprovação prévia/parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)/Comitê de Ética Independente (CEI).
- 2.7** Os cuidados médicos concedidos ao participante e as decisões médicas tomadas em seu nome devem estar sempre sob responsabilidade de um médico qualificado ou, conforme o caso, de um dentista qualificado.
- 2.8** Cada indivíduo envolvido com a condução de um ensaio deve ser academicamente qualificado, treinado, e com experiência para realizar sua(s) respectiva(s) tarefa(s).
- 2.9** Consentimento livre e esclarecido deve ser obtido para cada participante antes da sua participação no ensaio clínico.
- 2.10** Todas as informações do ensaio clínico devem ser registradas, manuseadas e arquivadas de uma forma que permita sua notificação, interpretação e verificação exatas.

### **ADENDO**

Esse princípio aplica-se a todos os registros citados neste guia, independentemente do tipo de mídia usada.

- 2.11** A confidencialidade dos registros que possam identificar os participantes deve ser protegida, respeitando as regras de privacidade e confidencialidade e em conformidade com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).
- 2.12** Medicamentos experimentais devem ser fabricados, manuseados e armazenados em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (BPF) aplicáveis. Eles devem ser usados em conformidade com o protocolo aprovado.

- 2.13** Devem ser implementados sistemas com procedimentos que garantam a qualidade de cada aspecto do ensaio.

## **ADENDO**

Os aspectos do ensaio que forem essenciais para garantir a proteção dos participantes e a confiabilidade dos resultados do ensaio devem ser o foco de tais sistemas.

### **3. COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/COMITÊ DE ÉTICA INDEPENDENTE (CEP/CEI)**

#### **3.1 Responsabilidades**

- 3.1.1** Um CEP/CEI deve proteger os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes do ensaio. Atenção especial deve ser dada aos ensaios que possam incluir participantes vulneráveis.

- 3.1.2** O CEP/CEI deve obter os seguintes documentos:

Protocolo(s) do ensaio/emenda(s) ao(s) protocolo(s), termo(s) de consentimento livre e esclarecido por escrito e atualizações do termo de consentimento que o investigador propor para uso no ensaio, procedimentos para recrutamento de participantes (ex., anúncios publicitários), informações por escrito a serem fornecidas aos participantes, Brochura do Investigador (BI), informações disponíveis sobre segurança, informações sobre pagamentos e indenizações disponíveis para os participantes, o currículo atualizado do investigador e/ou outros documentos que comprovam suas qualificações e qualquer outro documento que o CEP/CEI possa precisar para cumprir suas responsabilidades.

O CEP/CEI deve revisar um ensaio clínico proposto durante um prazo razoável e documentar seu parecer por escrito, identificando claramente o ensaio, os documentos revisados e as datas das seguintes condições:

- aprovação/parecer favorável;
- modificações requeridas antes da sua aprovação/parecer favorável;
- reprovação / parecer desfavorável; e
- encerramento/suspensão de qualquer aprovação/parecer favorável anterior.

- 3.1.3** O CEP/CEI deve considerar as qualificações do investigador para o ensaio proposto, conforme documentadas por um currículo atualizado e/ou por qualquer outra documentação relevante que o CEP/CEI vier a solicitar.

- 3.1.4** O CEP/CEI deve conduzir uma revisão contínua de cada ensaio em andamento em intervalos regulares proporcionais ao grau de risco envolvido aos participantes, mas pelo menos uma vez por ano.

- 3.1.5** O CEP/CEI pode solicitar que mais informações do que o estabelecido no parágrafo 4.8.10 sejam fornecidas aos participantes quando, na opinião do CEP/CEI, as informações adicionais puderem contribuir de forma significativa para a proteção dos direitos, segurança e/ou bem-estar dos participantes.

- 3.1.6** Quando um ensaio não terapêutico for realizado com o consentimento do representante legal do participante (veja 4.8.12, 4.8.14), o CEP/CEI deve determinar que o protocolo proposto e/ou outro(s) documento(s) trate(m) de forma adequada as questões éticas relevantes e

cumpra(m) as exigências regulatórias aplicáveis a tais ensaios.

- 3.1.7 Quando o protocolo indicar que não é possível obter o consentimento prévio do participante do ensaio ou do representante legal do participante (veja 4.8.15), o CEP/CEI deve determinar que o protocolo proposto e/ou outro(s) documento(s) trate(m) de forma adequada as questões éticas relevantes e cumpra(m) as exigências regulatórias aplicáveis a tais ensaios (ex., em situações de emergência).
- 3.1.8 O CEP/CEI deve revisar tanto a quantia quanto a forma de pagamento dos participantes para garantir que nenhum dos mesmos apresente problemas de coerção ou influência indevida sobre os participantes do ensaio. Os pagamentos a um participante devem ser pré-fixados e não depender inteiramente da participação do participante até a conclusão no ensaio.
- 3.1.9 O CEP/CEI deve garantir que as informações relativas ao pagamento dos participantes, incluindo os métodos, quantias e cronograma de pagamento dos participantes do ensaio, sejam indicadas no termo de consentimento livre e esclarecido, incluindo qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos participantes. O modo como o pagamento será pré-fixado deve ser especificado.

## **3.2 Composição, Funções e Operações**

3.2.1 O CEP/CEI deve consistir em um número razoável de membros, que possuam coletivamente as qualificações e experiência para revisar e avaliar os aspectos científicos, médicos e éticos do ensaio proposto. Recomenda-se que o CEP/CEI inclua:

- (a) Pelo menos cinco membros.
- (b) Pelo menos um membro cuja principal área de interesse seja uma área não científica.
- (c) Pelo menos um membro que seja independente da instituição/centro de pesquisa.

Apenas aqueles membros do CEP/CEI que forem independentes do investigador e do patrocinador do ensaio devem votar/se pronunciar com relação a uma questão relacionada ao ensaio.

Uma lista de membros do CEP/CEI e suas qualificações deve ser arquivada.

3.2.2 O CEP/CEI deve desempenhar suas funções de acordo com os procedimentos operacionais escritos, deve manter registros escritos de suas atividades e minutas das suas reuniões e deve cumprir as BPC e a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).

3.2.3 Um CEP/CEI deve tomar suas decisões nas reuniões anunciadas nas quais pelo menos um quórum esteja presente, conforme estipulado em seus procedimentos operacionais escritos.

3.2.4 Apenas os membros que participarem das revisões e discussões do CEP/CEI devem votar/se pronunciar e/ou aconselhar.

3.2.5 O investigador pode fornecer informações sobre qualquer aspecto do ensaio, mas não deve participar nas deliberações do CEP/CEI ou do voto/parecer do CEP/CEI.

3.2.6 Um CEP/CEI pode convidar não membros com expertise em áreas especiais para prover assistência.

## **3.3 Procedimentos**



O CEP/CEI deve estabelecer, documentar por escrito e seguir seus procedimentos, que devem incluir:

- 3.3.1 Determinar sua composição (nomes e qualificações dos membros) e a autoridade sob a qual ele foi estabelecido.
- 3.3.2 Agendar, notificar seus membros e realizar suas reuniões.
- 3.3.3 Conduzir revisão inicial e contínua dos ensaios.
- 3.3.4 Determinar a frequência da revisão contínua, conforme seja apropriado.
- 3.3.5 Providenciar, de acordo com as exigências regulatórias aplicáveis, revisão e aprovação/parecer favorável acelerados para mudança(s) menor(es) nos ensaios em andamento que tiveram aprovação prévia/parecer favorável do CEP/CEI.
- 3.3.6 Especificar que nenhum participante deve ser admitido em um ensaio antes do CEP/CEI emitir sua aprovação/parecer favorável por escrito do ensaio.
- 3.3.7 Especificar que nenhum desvio ou mudança no protocolo deve ser iniciado sem a aprovação prévia/parecer favorável por escrito do CEP/CEI da devida emenda, exceto quando necessário para eliminar riscos imediatos para os participantes, ou quando a(s) mudança(s) só envolver(em) aspectos logísticos ou administrativos do ensaio (ex., mudança de monitor(es), número(s) de telefone) (veja a seção 4.5.2).
- 3.3.8 Especificar que o investigador deve notificar prontamente o CEP/CEI de:
  - (a) Desvios ou mudanças no protocolo para eliminar riscos imediatos para os participantes do ensaio (veja 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4).
  - (b) Mudanças que aumentem o risco para participantes e/ou que afetem significativamente a condução do ensaio (veja 4.10.2).
  - (c) Todas as reações adversas ao medicamento (ADRs) que forem tanto graves quanto inesperadas.
  - (d) Novas informações que possam afetar adversamente a segurança dos participantes ou a condução do ensaio.
- 3.3.9 Assegurar que o CEP/CEI notifique prontamente por escrito o investigador/instituição com relação a:
  - (a) Suas decisões/pareceres relativos ao ensaio.
  - (b) Os motivos para suas decisões/pareceres.
  - (c) Procedimentos para recorrer contra suas decisões/pareceres.

### **3.4 Registros**

O CEP/CEI deve arquivar todos os registros relevantes (ex., procedimentos escritos, listas de membros, listas de profissões/afiliações de membros, documentos submetidos, minutas das reuniões e correspondências) por um período de pelo menos 3 anos após a conclusão do ensaio, e disponibilizá-los quando solicitado pela(s) autoridade(s) regulatória(s).

O CEP/CEI pode ser solicitado por investigadores, patrocinadores ou autoridades regulatórias a fornecer seus procedimentos escritos e listas de membros.

## **4. INVESTIGADOR**

### **4.1 Qualificações e Acordos do Investigador**

- 4.1.1 O(s) investigador(es) deve(m) ser academicamente qualificado(s), treinado(s) e com experiência para assumir responsabilidade pela condução adequada do ensaio, deve(m) cumprir todas as qualificações especificadas pela(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis), e deve(m) fornecer comprovação de tais qualificações por meio de currículo atualizado e/ou outros documentos relevantes solicitados pelo patrocinador, pelo CEP/CEI, e/ou pela(s) autoridade(s) regulatória(s).
- 4.1.2 O investigador deve estar minuciosamente familiarizado com o uso adequado do(s) medicamento(s) experimental(ais), conforme descrito no protocolo, na Brochura do Investigador vigente, nas informações do medicamento e em outras fontes de informação fornecidas pelo patrocinador.
- 4.1.3 O investigador deve estar ciente e deve cumprir as BPC e as exigências regulatórias aplicáveis.
- 4.1.4 O investigador/instituição deve permitir a monitoria e auditoria por parte do patrocinador e inspeção pela(s) devida(s) autoridade(s) regulatória(s).
- 4.1.5 O investigador deve manter uma lista de pessoas devidamente qualificadas às quais o investigador tenha delegado tarefas relevantes relacionadas ao ensaio.

### **4.2 Recursos Adequados**

- 4.2.1 O investigador deve ser capaz de demonstrar (ex., com base em dados retrospectivos) o potencial de recrutar o número necessário de participantes aptos durante o período de recrutamento estabelecido.
- 4.2.2 O investigador deve ter tempo suficiente para conduzir e concluir adequadamente o ensaio durante o período estabelecido do ensaio.
- 4.2.3 O investigador deve ter disponível um número adequado de funcionários qualificados e instalações adequadas para a duração prevista do ensaio de modo a conduzir o ensaio de forma apropriada e segura.
- 4.2.4 O investigador deve garantir que todas as pessoas que proverem assistência para o ensaio estejam adequadamente informadas sobre o protocolo, o(s) medicamento(s) experimental(ais) e seus deveres e funções relativos ao ensaio.

#### **ADENDO**

- 4.2.5 O investigador é responsável por supervisionar qualquer indivíduo ou parte a quem o investigador delegar deveres e funções relacionados ao ensaio, realizados no centro de pesquisa.
- 4.2.6 Se o investigador/instituição contratar serviços de qualquer indivíduo ou parte para realizar deveres e funções relacionados ao ensaio, o investigador/instituição deve garantir que esse indivíduo ou parte é qualificado para realizar aqueles deveres e funções relacionados ao ensaio, e deve implementar procedimentos para garantir a integridade dos deveres e funções desempenhados e relacionados ao ensaio e de todos os dados gerados.

### **4.3 Cuidados Médicos para Participantes do Ensaio**

- 4.3.1 Um médico qualificado (ou dentista, conforme o caso), que for um investigador ou um subinvestigador do ensaio, deve ser responsável por todas as decisões médicas (ou odontológicas) relacionadas ao ensaio.
- 4.3.2 Durante e após a participação de um participante em um ensaio, o investigador/instituição deve garantir que cuidados médicos adequados sejam fornecidos ao participante para tratar qualquer evento adverso, incluindo valores laboratoriais clinicamente significativos, relacionado ao ensaio. O investigador/instituição deve informar o participante quando cuidados médicos forem necessários para a(s) doença(s) intercorrente(s) da(s) qual(ais) o investigador vier a tomar conhecimento.
- 4.3.3 Recomenda-se que o investigador informe o médico particular do participante sobre o envolvimento do participante no ensaio, se o participante possuir um médico particular e se o participante concordar que o médico particular seja informado.
- 4.3.4 Embora um participante não seja obrigado a informar seu(s) motivo(s) para retirar-se prematuramente de um ensaio, o investigador deve fazer um esforço razoável para apurar o(s) motivo(s), respeitando integralmente ao mesmo tempo os direitos do participante.

### **4.4 Comunicação com o CEP/CEI**

- 4.4.1 Antes de iniciar um ensaio, o investigador/instituição deve contar com a aprovação/parecer favorável por escrito e datado do CEP/CEI para o protocolo do ensaio, para o termo de consentimento livre e esclarecido, para as atualizações do termo de consentimento, para os procedimentos para recrutamento de participantes (ex., anúncios publicitários), e para qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos participantes.
- 4.4.2 Como parte do pedido por escrito do investigador/da instituição ao CEP/CEI, o investigador/instituição deve fornecer ao CEP/CEI uma cópia atualizada da Brochura do Investigador. Se a Brochura do Investigador for atualizada durante o ensaio, o investigador/instituição deve fornecer uma cópia da Brochura do Investigador atualizada para o CEP/CEI.
- 4.4.3 Durante o ensaio o investigador/instituição deve fornecer ao CEP/CEI todos os documentos sujeitos à revisão.

### **4.5 Cumprimento do Protocolo**

- 4.5.1 O investigador/instituição deve conduzir o ensaio em conformidade com o protocolo acordado com o patrocinador e, se necessário, com a(s) autoridade(s) regulatória(s) e que tenha recebido a aprovação/parecer favorável do CEP/CEI. O investigador/instituição e o patrocinador devem assinar o protocolo, ou um contrato alternativo, para confirmar o acordo.
- 4.5.2 O investigador não deve implementar nenhum desvio ou mudanças no protocolo sem o consentimento do patrocinador e revisão prévia e aprovação/parecer favorável documentado do CEP/CEI para uma emenda, exceto quando for necessário para eliminar um risco imediato para os participantes do ensaio, ou quando a(s) mudança(s) só envolver(em) aspectos logísticos ou administrativos do ensaio (ex., mudança de monitor(es), mudança no(s) número(s) de telefone).

- 4.5.3 O investigador, ou pessoa designada pelo investigador, deve documentar e explicar qualquer desvio com relação ao protocolo aprovado.
- 4.5.4 O investigador pode implementar um desvio ou uma mudança no protocolo para eliminar um risco imediato para os participantes do ensaio sem aprovação prévia/parecer favorável do CEP/CEI. Assim que possível, o desvio ou mudança implementada, os motivos para o desvio/mudança, e, conforme o caso, a(s) emenda(s) proposta(s) ao protocolo devem ser apresentados:
- (a) para o CEP/CEI para revisão e aprovação/parecer favorável,
  - (b) para o patrocinador para obter sua concordância e, se necessário,
  - (c) para a(s) autoridade(s) regulatória(s).

#### **4.6 Medicamento(s) Experimental(ais)**

- 4.6.1 A responsabilidade pela contabilidade do(s) medicamento(s) experimental(ais) no(s) centro(s) de pesquisa cabe ao investigador/instituição.
- 4.6.2 Quando permitido/requerido, o investigador/instituição pode/deve atribuir alguns ou todos os deveres do investigador/da instituição pela contabilidade do(s) medicamento(s) experimental(ais) no(s) centro(s) de pesquisa a um farmacêutico qualificado ou a outro indivíduo apropriado que seja supervisionado pelo investigador/instituição.
- 4.6.3 O investigador/instituição e/ou um farmacêutico ou outro indivíduo apropriado, que for designado pelo investigador/instituição, deve manter registros de recebimento do medicamento para o centro de pesquisa, o inventário no local, o uso do medicamento por cada participante e a devolução do(s) medicamento(s) não utilizado(s) para o patrocinador ou descarte alternativo. Esses registros devem incluir datas, quantidades, números de lote/de série, datas de validade (se aplicável) e os números dos códigos exclusivos atribuídos ao(s) medicamento(s) experimental(ais) e aos participantes do ensaio. Os investigadores devem manter registros que documentem adequadamente que os participantes receberam as doses especificadas pelo protocolo, e reconciliar todo(s) o(s) medicamento(s) experimental(ais) recebido(s) do patrocinador.
- 4.6.4 O(s) medicamento(s) experimental(ais) deve(m) ser armazenado(s) conforme especificado pelo patrocinador (veja seções 5.13.2 e 5.14.3) e em conformidade com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).
- 4.6.5 O investigador deve garantir que o(s) medicamento(s) experimental(ais) só seja(m) usado(s) em conformidade com o protocolo aprovado.
- 4.6.6 O investigador, ou uma pessoa designada pelo investigador/instituição, deve explicar o uso correto do(s) medicamento(s) experimental(ais) para cada participante e deve verificar, em intervalos regulares apropriados para o ensaio, se cada participante está seguindo adequadamente as instruções.

#### **4.7 Procedimentos de Randomização e Quebra do Cegamento**

O investigador deve seguir os procedimentos de randomização do ensaio, se houver, e deve garantir que o código só seja quebrado em conformidade com o protocolo. Se o ensaio for cego, o investigador deve prontamente documentar e explicar para o patrocinador qualquer quebra prematura do cegamento (ex., quebra acidental do cegamento, quebra do cegamento devido a um evento adverso grave) do(s) medicamento(s) experimental(ais).

## **4.8 Consentimento Livre e Esclarecido de Participantes do Ensaio**

- 4.8.1 Ao obter e documentar o consentimento livre e esclarecido, o investigador deve cumprir a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis), e deve aderir às BPC e aos princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque. Antes de iniciar o ensaio, o investigador deve contar com a aprovação/parecer favorável por escrito do CEP/CEI para o termo de consentimento livre e esclarecido e qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos participantes.
- 4.8.2 O termo de consentimento livre e esclarecido e qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos participantes devem ser revisados sempre que novas informações importantes forem disponibilizadas que possam ser relevantes para o consentimento do participante. Todo e qualquer termo de consentimento livre e esclarecido revisado, e informação por escrito, deve receber a aprovação/parecer favorável do CEP/CEI antes da sua utilização. O participante ou o representante legal do participante deve ser tempestivamente informado se novas informações forem disponibilizadas que possam ser relevantes para a intenção do participante de continuar no ensaio. A comunicação dessas informações deve ser documentada.
- 4.8.3 Nem o investigador, nem sua equipe do ensaio, deve coagir ou influenciar indevidamente um participante a entrar ou a continuar em um ensaio.
- 4.8.4 Nenhuma das informações verbais e por escrito relativas ao ensaio, incluindo o termo de consentimento livre e esclarecido, deve conter qualquer linguagem que faça com que o participante ou o representante legal do participante renuncie ou pareça renunciar a qualquer direito legal, ou que isente ou pareça isentar o investigador, a instituição, o patrocinador, ou seus agentes de qualquer responsabilidade por atos de negligência.
- 4.8.5 O investigador, ou uma pessoa designada pelo investigador, deve informar integralmente o participante ou, se o participante for incapaz de fornecer o consentimento livre e esclarecido, seu representante legal, sobre todos os aspectos pertinentes ao ensaio, incluindo as informações por escrito e a aprovação/parecer favorável do CEP/CEI.
- 4.8.6 A linguagem usada nas informações verbais e por escrito sobre o ensaio, incluindo o termo de consentimento livre e esclarecido, deve ser tão leiga quanto possível e deve ser compreensível para o participante ou seu representante legal e para a testemunha imparcial, conforme o caso.
- 4.8.7 Antes que o consentimento livre e esclarecido possa ser obtido, o investigador, ou uma pessoa designada pelo investigador, deve oferecer ao participante ou ao seu representante legal todo o tempo necessário e a oportunidade de inquirir sobre detalhes do ensaio para decidir participar ou não do ensaio. Todas as perguntas sobre o ensaio devem ser respondidas de forma plenamente satisfatória para o participante ou seu representante legal.
- 4.8.8 Antes da participação de um participante no ensaio, o termo de consentimento livre e esclarecido deve ser assinado e datado pessoalmente pelo participante ou pelo seu representante legal e pela pessoa que conduziu a discussão sobre o consentimento livre e esclarecido.
- 4.8.9 Se um participante não puder ler, ou se um representante legal não puder ler, uma testemunha imparcial deve estar presente durante toda a discussão sobre o consentimento livre e esclarecido. Após o termo de consentimento livre e esclarecido e qualquer outra

informação por escrito a ser fornecida aos participantes ter sido lido e explicado ao participante ou ao seu representante legalmente aceitável, e após o participante ou o seu representante legal ter verbalmente consentido com a entrada do participante no ensaio e, se ele for capaz de fazê-lo, tiver assinado e datado pessoalmente o termo de consentimento livre e esclarecido, a testemunha deve assinar e datar pessoalmente o termo de consentimento. Ao assinar o termo de consentimento, a testemunha atesta que as informações contidas no termo de consentimento e em qualquer outra informação por escrito, foram rigorosamente explicadas para o participante ou seu representante legal, e aparentemente compreendidas por ele, e que o consentimento livre e esclarecido foi concedido livremente pelo participante ou pelo seu representante legal.

- 4.8.10 Tanto a discussão sobre o consentimento quanto o termo de consentimento livre e esclarecido, e qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos participantes, devem incluir explicações sobre os seguintes itens:
- (a) Que o ensaio envolve uma pesquisa.
  - (b) A finalidade do ensaio.
  - (c) O(s) tratamento(s) do ensaio e a probabilidade de alocação aleatória para cada tratamento.
  - (d) Os procedimentos do ensaio a serem seguidos, incluindo todos os procedimentos invasivos.
  - (e) As responsabilidades do participante.
  - (f) Aqueles aspectos do ensaio que são experimentais.
  - (g) Os riscos ou inconveniências razoavelmente previsíveis para o participante e, quando aplicável, para um embrião, feto ou lactente.
  - (h) Os benefícios razoavelmente esperados. Quando não houver nenhum benefício clínico pretendido para o participante, o participante deve ser informado disso.
  - (i) O(s) procedimento(s) ou curso(s) de tratamento alternativo(s) que possam estar disponíveis para o participante e seus benefícios e riscos potencialmente importantes.
  - (j) A indenização e/ou tratamento disponível para o participante no caso de dano associado ao ensaio.
  - (k) O pagamento pré-fixado previsto, se houver, para o participante por participar no ensaio.
  - (l) As despesas previstas, se houver, para o participante por participar no ensaio.
  - (m) Que a participação do participante no ensaio é voluntária e que o participante poderá se recusar a participar ou retirar-se do ensaio, a qualquer momento, sem nenhuma penalidade ou perda dos benefícios aos quais o participante tenha direito.
  - (n) Que o(s) monitor(es), o(s) auditor(es), o CEP/CEI, e a(s) autoridade(s) regulatória(s) terão acesso direto aos registros médicos originais do participante para verificar os procedimentos e/ou dados do ensaio clínico, sem violar a confidencialidade do participante, na medida do permitido pelas leis e regulamentações em vigor e que, ao assinar um termo de consentimento livre e esclarecido, o participante ou o seu representante legal está autorizando tal acesso.
  - (o) Que os registros que identificam o participante serão mantidos em sigilo e, na medida do permitido pelas leis e/ou regulamentações em vigor, não serão disponibilizados para o público em geral. Se os resultados do ensaio forem publicados, a identidade do participante permanecerá em sigilo.

- (p) Que o participante ou o seu representante legal será informado tempestivamente se forem disponibilizadas informações que possam ser relevantes para a intenção do participante de continuar a participar no ensaio.
- (q) A(s) pessoa(s) a ser(em) contatada(s) para obter mais informações sobre o ensaio e os direitos dos participantes do ensaio e quem contatar no caso de um dano associado ao ensaio.
- (r) As circunstâncias e/ou motivos previstos segundo os quais a participação do participante no ensaio poderá ser encerrada.
- (s) A duração esperada da participação do participante no ensaio.
- (t) O número aproximado de participantes envolvidos no ensaio.

4.8.11 Antes de participar no ensaio, o participante ou o seu representante legal deve receber uma cópia do termo de consentimento livre e esclarecido assinado e datado e de qualquer outra informação por escrito fornecida aos participantes. Durante a participação de um participante no ensaio, o participante ou seu representante legal deve receber uma cópia das atualizações assinadas e datadas do termo de consentimento e uma cópia de qualquer emenda às informações por escrito fornecidas aos participantes.

4.8.12 Quando um ensaio clínico (terapêutico ou não terapêutico) incluir participantes que só possam ser incluídos no ensaio com o consentimento do representante legal do participante (ex., menores de idade ou pacientes com demência grave), o participante deve ser informado sobre o ensaio conforme compatibilidade com o nível de compreensão do participante e, se o mesmo for capaz, o participante deve assinar e datar pessoalmente o consentimento livre e esclarecido por escrito.

4.8.13 Com exceção ao descrito na seção 4.8.14, um ensaio não terapêutico (isto é, um ensaio no qual não haja nenhum benefício clínico direto previsto para o participante) deve ser realizado em participantes que concederem pessoalmente seu consentimento e assinarem e datarem o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.8.14 Ensaio não terapêuticos podem ser conduzidos em participantes com o consentimento de um representante legal desde que as seguintes condições sejam cumpridas:

- (a) Os objetivos do ensaio não possam ser alcançados por meio de um ensaio com participantes que possam conceder pessoalmente seu consentimento livre e esclarecido.
- (b) Os riscos previsíveis para os participantes forem baixos.
- (c) O impacto negativo sobre o bem-estar do participante for minimizado e baixo.
- (d) O ensaio não for proibido por lei.
- (e) A aprovação/parecer favorável do CEP/CEI for expressamente solicitada quando da inclusão de tais participantes e a aprovação por escrito/parecer favorável cobrir esse aspecto.

Tais ensaios, a menos que uma exceção seja justificada, devem ser conduzidos em pacientes que possuam uma doença ou condição para a qual se destina o medicamento experimental. Os participantes desses ensaios devem ser individualmente e rigorosamente monitorados e devem ser retirados se parecerem estar indevidamente perturbados.

4.8.15 Em situações de emergência, quando não for possível obter o consentimento prévio do participante, o consentimento do representante legal do participante, se presente, deve ser solicitado. Quando não for possível obter o consentimento prévio do participante e o representante legal do participante não estiver disponível, a inclusão do participante deve seguir as medidas descritas no protocolo e/ou em qualquer outro documento, com aprovação/parecer favorável documentado do CEP/CEI, para proteger os direitos, segurança e bem-estar do participante, e para garantir o cumprimento das exigências regulatórias aplicáveis. O participante ou o seu representante legal deve ser informado sobre o ensaio o mais rapidamente possível e o consentimento para continuar e outros consentimentos conforme o caso (veja seção 4.8.10) devem ser solicitados.

## 4.9 Registros e Relatórios

### ADENDO

- 4.9.0 O investigador/instituição deve manter adequados e exatos os documentos fonte e registros do ensaio que incluam todas as observações pertinentes sobre cada participante do ensaio do centro de pesquisa. Os dados fonte devem ser atribuíveis, legíveis, contemporâneos, originais, exatos e completos. As alterações nos dados fonte devem ser rastreáveis, não devem encobrir os dados originais e devem ser explicadas se necessário (ex., por meio de uma trilha de auditoria).
- 4.9.1 O investigador deve garantir a exatidão, integralidade, legibilidade e pontualidade dos dados reportados ao patrocinador nos CRFs e em todos os relatórios requeridos.
- 4.9.2 Os dados reportados no CRF, oriundos dos documentos fonte, devem ser consistentes com os documentos fonte ou as discrepâncias devem ser explicadas.
- 4.9.3 Qualquer alteração ou correção em um CRF deve ser datada, rubricada e explicada (se necessário) e não deve encobrir os dados originais (isto é, uma trilha de auditoria deve ser mantida); isso aplica-se tanto às alterações ou correções manuais quanto às eletrônicas (veja seção 5.18.4 (n)). Os patrocinadores devem prover orientações aos investigadores e/ou aos representantes designados dos investigadores para efetuar tais correções. Os patrocinadores devem ter procedimentos por escrito para garantir que as alterações ou correções nos CRFs feitas pelos representantes designados do patrocinador sejam documentadas, sejam necessárias e sejam endossadas pelo investigador. O investigador deve manter registros das alterações e correções.
- 4.9.4 O investigador/instituição deve arquivar os documentos do ensaio conforme o especificado em Documentos Essenciais para a Condução de um Ensaio Clínico (veja seção 8) e conforme exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis). O investigador/instituição deve adotar medidas para prevenir a destruição acidental ou prematura de tais documentos.
- 4.9.5 Documentos essenciais devem ser arquivados por até pelo menos 2 anos após a última aprovação de um pedido de comercialização em uma região do ICH e até que não haja nenhum pedido de comercialização pendente ou contemplado em uma região do ICH, ou após pelo menos 2 anos da descontinuação formal do desenvolvimento clínico do medicamento experimental. Porém, esses documentos devem ser arquivados por um período mais longo se requerido pelas exigências regulatórias aplicáveis ou por um acordo com o patrocinador. Será responsabilidade do patrocinador informar o investigador/instituição sobre quando esses documentos não precisarem mais permanecer arquivados (veja seção 5.5.12).



- 4.9.6 Os aspectos financeiros do ensaio devem ser documentados em um acordo entre o patrocinador e o investigador/instituição.
- 4.9.7 Mediante solicitação do monitor, auditor, CEP/CEI ou autoridade regulatória, o investigador/instituição deve disponibilizar para acesso direto todos os registros solicitados relacionados ao ensaio.

#### **4.10 Relatórios de Progresso**

- 4.10.1 O investigador deve apresentar anualmente resumos por escrito sobre o status do ensaio para o CEP/CEI ou com maior frequência, se assim solicitado pelo CEP/CEI.
- 4.10.2 O investigador deve fornecer prontamente relatórios por escrito ao patrocinador, ao CEP/CEI (veja seção 3.3.8) e, conforme o caso, à instituição sobre qualquer mudança que afete significativamente a condução do ensaio e/ou que aumente o risco para os participantes.

#### **4.11 Relatórios de Segurança**

- 4.11.1 Todos os eventos adversos graves (EASs) devem ser imediatamente notificados ao patrocinador exceto para aqueles EASs que o protocolo ou qualquer outro documento (ex., Brochura do Investigador) identificar como não passíveis de notificação imediata. As notificações imediatas devem ser prontamente seguidas de relatórios detalhados e por escrito. Os relatórios imediatos e de acompanhamento devem identificar os participantes por meio de números de códigos exclusivos atribuídos aos participantes do ensaio e não por meio dos nomes, números de identificação pessoal, e/ou endereços dos participantes. O investigador também deve cumprir a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis) relacionada(s) à notificação de reações adversas graves e inesperadas ao medicamento para a(s) autoridade(s) regulatória(s) e para o CEP/CEI.
- 4.11.2 Eventos adversos e/ou anormalidades laboratoriais identificados no protocolo como críticos para as avaliações de segurança devem ser notificados ao patrocinador de acordo com as exigências de notificação e dentro do período especificado pelo patrocinador no protocolo.
- 4.11.3 Para notificação de mortes, o investigador deve fornecer ao patrocinador e ao CEP/CEI qualquer informação adicional solicitada (ex., relatórios de autópsia e relatórios médicos terminais).

#### **4.12 Encerramento Prematuro ou Suspensão de um Ensaio**

Se o ensaio for encerrado ou suspenso prematuramente por qualquer motivo, o investigador/instituição deve informar prontamente os participantes do ensaio, deve assegurar terapia e acompanhamento adequados para os participantes, e, quando solicitado pela(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis), deve informar a(s) autoridade(s) regulatória(s). Além disso:

- 4.12.1 Se o investigador encerrar ou suspender um ensaio sem a concordância prévia do patrocinador, o investigador deve informar a instituição, quando aplicável, e informar prontamente o patrocinador e o CEP/CEI, fornecendo uma explicação detalhada por escrito do encerramento ou suspensão.

4.12.2 Se o patrocinador encerrar ou suspender um ensaio (veja seção 5.21), o investigador deve informar prontamente a instituição, quando aplicável, e o CEP/CEI, fornecendo uma explicação detalhada por escrito do encerramento ou suspensão.

4.12.3 Se o CEP/CEI encerrar ou suspender sua aprovação/parecer favorável para um ensaio (veja seções 3.1.2 e 3.3.9), o investigador deve informar a instituição, quando aplicável, e notificar prontamente o patrocinador, fornecendo uma explicação detalhada por escrito do encerramento ou suspensão.

#### **4.13 Relatório(s) Final(ais) do Investigador**

Quando da conclusão do ensaio, o investigador, se aplicável, deve informar a instituição; o investigador/instituição deve fornecer para o CEP/CEI um resumo do resultado do ensaio e para a(s) autoridade(s) regulatória(s), qualquer relatório solicitado.

### **5. PATROCINADOR**

#### **ADENDO**

#### **5.0 Gestão da Qualidade**

O patrocinador deve implementar um sistema para gerir a qualidade durante todos os estágios do processo do ensaio.

Os patrocinadores devem focar nas atividades essenciais do ensaio para assegurar a proteção dos participantes e a confiabilidade dos resultados do ensaio. A gestão da qualidade inclui o desenho de protocolos de ensaio clínico eficientes e ferramentas e procedimentos para a coleta e processamento de dados, assim como para a coleta de informações que forem essenciais para tomada de decisões.

Os métodos utilizados para garantir e controlar a qualidade do ensaio devem ser proporcionais aos riscos inerentes ao ensaio e à importância das informações coletadas. O patrocinador deve garantir que todos os aspectos do ensaio sejam operacionalmente viáveis e deve evitar complexidade, procedimentos e coleta de dados desnecessários. Protocolos, formulários de relato de casos e outros documentos operacionais devem ser claros, concisos e consistentes.

O sistema de gestão da qualidade deve usar uma abordagem baseada em riscos conforme descrita abaixo.

##### *5.0.1 Identificação de Processos e Dados Críticos*

Durante o desenvolvimento do protocolo, o patrocinador deve identificar aqueles processos e dados que são críticos para garantir a proteção dos participantes e a confiabilidade dos resultados do ensaio.

##### *5.0.2 Identificação do Risco*

O patrocinador deve identificar os riscos para os processos e dados críticos do ensaio. Os riscos devem ser considerados em nível tanto do sistema (ex., procedimentos operacionais padrão, sistemas computadorizados, pessoal) quanto em nível do ensaio clínico (ex., desenho do ensaio, coleta de dados, processos de consentimento livre e esclarecido).

##### *5.0.3 Avaliação de Risco*

O patrocinador deve avaliar os riscos identificados com relação aos controles de riscos já existentes, considerando:

- (a) A probabilidade da ocorrência de erros.
- (b) A extensão em que tais erros seriam detectáveis.
- (c) O impacto de tais erros sobre a proteção dos participantes e a confiabilidade dos resultados do ensaio.

#### 5.0.4 *Controle do Risco*

O patrocinador deve decidir quais riscos devem ser reduzidos e/ou quais riscos devem ser aceitos. A abordagem usada para reduzir o risco a um nível aceitável deve ser proporcional à relevância do risco. As atividades para redução dos riscos podem ser incorporadas ao desenho e implementação do protocolo, aos planos de monitoria, acordos entre as partes para definir papéis e responsabilidades, medidas de proteção sistemáticas para garantir aderência aos procedimentos operacionais padrão e treinamento em processos e procedimentos.

Limites de tolerância da qualidade predefinidos devem ser estabelecidos, levando em consideração as características médicas e estatísticas das variáveis, assim como o desenho estatístico do ensaio, para identificar questões sistemáticas que possam afetar a segurança dos participantes ou a confiabilidade dos resultados do ensaio.

A detecção de desvios a partir dos limites de tolerância da qualidade predefinidos deve acionar uma avaliação para determinar se alguma ação é necessária.

#### 5.0.5 *Comunicação do Risco*

O patrocinador deve documentar as atividades de gestão da qualidade. O patrocinador deve comunicar as atividades de gestão da qualidade para os envolvidos ou os que forem afetados por tais atividades, para facilitar a revisão dos riscos e a melhoria contínua durante a execução do ensaio clínico.

#### 5.0.6 *Revisão do Risco*

O patrocinador deve revisar periodicamente as medidas de controle de riscos para averiguar se as atividades de gestão da qualidade implementadas continuam a ser eficazes e relevantes, levando em conta os conhecimentos e a experiência recém adquiridos.

#### 5.0.7 *Notificação do Risco*

O patrocinador deve descrever a abordagem de gestão da qualidade implementada no ensaio e resumir os desvios importantes dos limites de tolerância da qualidade predefinidos e as ações de remediação adotadas no relatório do estudo clínico (ICH E3, Seção 9.6 Garantia da Qualidade dos Dados).

### **5.1 Garantia da Qualidade e Controle de Qualidade**

5.1.1 O patrocinador é responsável por implementar e manter sistemas de garantia da qualidade e controle de qualidade de acordo com os POPs por escrito para garantir que os ensaios sejam conduzidos e os dados sejam gerados, documentados (registrados) e relatados em conformidade com o protocolo, as BPC e a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).

5.1.2 O patrocinador é responsável por garantir a concordância de todas as partes envolvidas para garantir o acesso direto (veja seção 1.21) a todos os centros, dados/documentos fonte e relatórios relacionados ao ensaio para fins de monitoria e auditoria pelo patrocinador, e inspeção pelas autoridades regulatórias nacionais e estrangeiras.

5.1.3 O controle de qualidade deve ser aplicado em cada estágio do manuseio de dados para garantir que todos os dados sejam confiáveis e tenham sido processados corretamente.

5.1.4 Os acordos, celebrados entre o patrocinador e o investigador/instituição e qualquer outra parte envolvida com o ensaio clínico, devem ser feitos por escrito, como parte do protocolo ou em um acordo separado.

## **5.2 Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC)**

5.2.1 Um patrocinador pode transferir qualquer um ou todos os deveres e funções do patrocinador relacionados ao ensaio para uma ORPC, mas a responsabilidade final pela qualidade e integridade dos dados do ensaio sempre caberá ao patrocinador. A ORPC deve implementar procedimentos de garantia da qualidade e controle de qualidade.

5.2.2 Qualquer dever e função relacionado ao ensaio que for transferido para ORPC e assumido por ela deve ser especificado por escrito.

### **ADENDO**

O patrocinador deve garantir a supervisão de todos os deveres e funções relacionados ao ensaio realizados em seu nome, incluindo os deveres e funções relacionados ao ensaio que forem subcontratados junto a uma outra parte pela(s) ORPC(s) contratada(s) pelo patrocinador.

5.2.3 Todos os deveres e funções relacionados ao ensaio não especificamente transferidos para a ORPC e assumidos por ela serão mantidos pelo patrocinador.

5.2.4 Todas as referências a um patrocinador contidas neste guia também se aplicam a uma ORPC na medida em que uma ORPC tenha assumido os deveres e funções de um patrocinador relacionados com o ensaio.

## **5.3 Especialidade Médica**

O patrocinador deve designar pessoal médico devidamente qualificado que esteja prontamente disponível para aconselhar em questões ou problemas médicos relacionados ao ensaio. Se necessário, consultor(es) externo(s) poderá(ão) ser nomeados para este fim.

## **5.4 Desenho do Ensaio**

5.4.1 O patrocinador deve utilizar profissionais qualificados (ex., bioestatísticos, farmacologistas clínicos e médicos) conforme seja apropriado, durante todos os estágios do processo do ensaio, desde a elaboração do protocolo e dos CRFs e planejamento das análises até a análise e preparação dos relatórios preliminar e final do ensaio clínico.

5.4.2 Para obter mais orientações: Protocolo do Ensaio Clínico e Emenda(s) ao Protocolo (veja seção 6.), Guia do ICH para Estrutura e Conteúdo de Relatórios de Estudos Clínicos, e outras eventuais orientações do ICH para desenho, protocolo e condução de ensaios.

## **5.5 Gerenciamento do Ensaio, Processamento de Dados e Manutenção de Registros**

5.5.1 O patrocinador deve utilizar funcionários devidamente qualificados para supervisionar a condução geral do ensaio, para processar os dados, para verificar os dados, para conduzir as análises estatísticas e para preparar os relatórios do ensaio.

5.5.2 O patrocinador pode considerar estabelecer um Comitê Independente de Monitoramento de Dados (IDMC) para avaliar o progresso de um ensaio clínico, incluindo os dados de

segurança e os parâmetros críticos de eficácia em intervalos regulares e para recomendar se o patrocinador deve continuar, modificar ou interromper um ensaio. O IDMC deve contar com procedimentos operacionais por escrito e manter registros por escrito de todas as suas reuniões.

5.5.3 Ao usar processamento eletrônico de dados do ensaio e/ou sistemas eletrônicos remotos para os dados do ensaio, o patrocinador deve:

- (a) Assegurar e documentar que o(s) sistema(s) eletrônico(s) de processamento de dados cumpre(m) os requisitos estabelecidos pelo patrocinador para integralidade, exatidão, confiabilidade e desempenho consistente pretendido (isto é, validação).

**ADENDO**

O patrocinador deve basear sua abordagem para validação de tais sistemas em uma avaliação de risco que leve em consideração o uso pretendido do sistema e o potencial do sistema de afetar a proteção dos participantes e a confiabilidade dos resultados do ensaio.

- (b) Manter POPs para utilização desses sistemas.

**ADENDO**

Os POPs devem cobrir a configuração, instalação e uso do sistema. Os POPs devem descrever a validação do sistema e os testes de funcionalidade, coleta e processamento de dados, manutenção do sistema, medidas de segurança para o sistema, controle de mudanças, cópia de segurança e recuperação de dados, planejamento de contingências e desativação. As responsabilidades do patrocinador, investigador e outras partes pelo uso de tais sistemas computadorizados devem ser claras e os usuários devem receber treinamento para seu uso.

- (c) Assegurar que os sistemas sejam projetados para permitir mudanças nos dados de tal forma que as mudanças nos dados sejam documentadas, e que não haja nenhuma deleção dos dados inseridos (isto é, manter uma trilha de auditoria, trilha de dados, trilha de edições).
- (d) Manter um sistema de segurança que previna o acesso não autorizado aos dados.
- (e) Manter uma lista dos indivíduos que são autorizados a efetuar mudanças nos dados (veja seções 4.1.5 e 4.9.3).
- (f) Manter uma cópia de segurança adequada dos dados.
- (g) Preservar o cegamento, se houver (ex., manter o cegamento durante a inserção e processamento de dados).

**ADENDO**

- (h) Assegurar a integridade dos dados incluindo qualquer dado que descreva o contexto, conteúdo e estrutura. Isso é particularmente importante ao fazer mudanças nos sistemas computadorizados, tais como atualizações de softwares ou migração de dados.

5.5.4 Se os dados forem transformados durante o processamento, deve sempre ser possível comparar os dados originais e observações com os dados processados.

5.5.5 O patrocinador deve usar um código de identificação dos participantes que não permita ambiguidades (veja seção 1.58), permitindo identificar todos os dados relatados para cada participante.

- 5.5.6 O patrocinador, ou outros proprietários dos dados, deve arquivar todos os documentos essenciais específicos do patrocinador relacionados ao ensaio (veja seção 8. Documentos Essenciais para a Condução de um Ensaio Clínico).
- 5.5.7 O patrocinador deve arquivar todos os documentos essenciais específicos do patrocinador em conformidade com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis) do(s) país(es) onde o medicamento foi aprovado, e/ou onde o patrocinador pretender solicitar aprovação(ões).
- 5.5.8 Se o patrocinador descontinuar o desenvolvimento clínico de um medicamento experimental (isto é, para qualquer ou todas as indicações, vias de administração ou formas farmacêuticas), o patrocinador deve manter todos os documentos essenciais específicos do patrocinador por pelo menos 2 anos após a descontinuação formal ou em conformidade com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).
- 5.5.9 Se o patrocinador descontinuar o desenvolvimento clínico de um medicamento experimental, o patrocinador deve notificar todos os investigadores/instituições do ensaio e todas as autoridades regulatórias.
- 5.5.10 Qualquer transferência da propriedade dos dados deve ser notificada para a(s) devida(s) autoridade(s), conforme exigido pela(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).
- 5.5.11 Os documentos essenciais específicos do patrocinador devem ser arquivados por até pelo menos 2 anos após a última aprovação de um pedido de comercialização em uma região do ICH e até que não haja nenhum pedido de comercialização pendente ou contemplado em uma região do ICH, ou após pelo menos 2 anos da descontinuação formal do desenvolvimento clínico do medicamento experimental. Porém, esses documentos devem ser arquivados por um período mais longo se requerido pela(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis) ou se for considerado necessário pelo patrocinador.
- 5.5.12 O patrocinador deve informar o(s) investigador(es)/instituição(ões) por escrito sobre a necessidade da retenção de registros e deve notificar o(s) investigador(es)/instituição(ões) por escrito quando os registros relacionados ao ensaio não forem mais necessários.

## **5.6 Seleção de Investigadores**

- 5.6.1 O patrocinador é responsável por selecionar o(s) investigador(es)/instituição(ões). Cada investigador deve ser qualificado por meio de treinamento e experiência e deve possuir recursos adequados (veja seções 4.1, 4.2) para conduzir adequadamente o ensaio para o qual o investigador foi selecionado. Se a organização de um comitê de coordenação e/ou a seleção de investigador(es) coordenador(es) for utilizada em ensaios multicêntricos, sua organização e/ou seleção será responsabilidade do patrocinador.
- 5.6.2 Antes de celebrar um acordo com um investigador/instituição para conduzir um ensaio, o patrocinador deve fornecer ao(s) investigador(es)/instituição(ões) o protocolo e uma Brochura do Investigador atualizada, e deve oferecer tempo suficiente para que o investigador/instituição revise o protocolo e as informações fornecidas.
- 5.6.3 O patrocinador deve obter a concordância do investigador/da instituição:
- (a) para conduzir o ensaio em conformidade com as BPC, com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis) (veja seção 4.1.3) e com o protocolo acordado pelo patrocinador e participante à aprovação/parecer favorável do CEP/CEI (veja seção 4.5.1);

- (b) para cumprir os procedimentos para registro/notificação de dados;
- (c) para permitir monitoria, auditoria e inspeção (veja seção 4.1.4) e
- (d) para arquivar os documentos essenciais relacionados ao ensaio até que o patrocinador informe o investigador/instituição que esses documentos não são mais necessários (veja seções 4.9.4 e 5.5.12).

O patrocinador e o investigador/instituição devem assinar o protocolo, ou um documento alternativo, para confirmar tal acordo.

## **5.7 Atribuição de Responsabilidades**

Antes de iniciar um ensaio, o patrocinador deve definir, estabelecer e alocar todos os deveres e funções relacionados ao ensaio.

## **5.8 Indenização aos Participantes e Investigadores**

- 5.8.1 Se requerido pela(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis), o patrocinador deve contratar seguro ou deve indenizar (cobertura legal e financeira) o investigador/a instituição contra reivindicações decorrentes do ensaio, exceto para as reivindicações decorrentes de improbidade e/ou negligência
- 5.8.2 As políticas e procedimentos do patrocinador devem abordar os custos do tratamento dos participantes do ensaio no caso de danos relacionados ao ensaio em conformidade com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).
- 5.8.3 Quando os participantes do ensaio receberem indenização, o método e o modo da indenização devem cumprir a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).

## **5.9 Financiamento**

Os aspectos financeiros do ensaio devem ser documentados em um acordo entre o patrocinador e o investigador/instituição.

## **5.10 Notificação/Apresentação para a(s) Autoridade(s) Regulatória(s)**

Antes de iniciar o(s) ensaio(s) clínico(s), o patrocinador (ou o patrocinador e o investigador, se requerido pela(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis)) deve apresentar todas as solicitações exigidas à(s) devida(s) autoridade(s) para revisão, aceitação e/ou permissão (conforme o solicitado pela(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis)) para iniciar o(s) ensaio(s). Todas as notificações/pedidos devem ser datados e conter informações suficientes para identificar o protocolo.

## **5.11 Confirmação da Revisão pelo CEP/CEI**

- 5.11.1 O patrocinador deve obter junto ao investigador/instituição:
  - (a) O nome e endereço do CEP/CEI do investigador/da instituição.
  - (b) Uma declaração do CEP/CEI de que ele está organizado e opera de acordo com as BPC e com as leis e regulamentações em vigor.
  - (c) Aprovação/parecer favorável documentado do CEP/CEI e, se solicitado pelo patrocinador, uma cópia atualizada do protocolo, do(s) termo(s) de consentimento livre e esclarecido e qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos participantes,

procedimentos para recrutamento de participantes e documentos relacionados a pagamentos e indenizações disponíveis para os participantes, e qualquer outro documento que o CEP/CEI possa ter solicitado.

- 5.11.2 Se o CEP/CEI condicionar sua aprovação/parecer favorável a mudanças em qualquer aspecto do ensaio, tais como modificação(ões) no protocolo, no termo de consentimento livre e esclarecido e em qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos participantes, e/ou outros procedimentos, o patrocinador deve obter junto ao investigador/instituição uma cópia da(s) modificação(ões) efetuada(s) e a data na qual a aprovação/parecer favorável foi concedido pelo CEP/CEI.
- 5.11.3 O patrocinador deve obter do investigador/instituição a documentação e datas de todas as renovações da aprovação/reavaliações com parecer favorável do CEP/CEI, e de todas as retiradas ou suspensões da aprovação/parecer favorável.

## **5.12 Informações sobre Medicamento(s) Experimental(ais)**

- 5.12.1 Ao planejar ensaios, o patrocinador deve garantir que dados suficientes sobre segurança e eficácia de estudos não clínicos e/ou ensaios clínicos estejam disponíveis para corroborar a exposição humana em relação à via de administração, às dosagens, à duração e à população do ensaio a ser estudada.
- 5.12.2 O patrocinador deve atualizar a Brochura do Investigador conforme novas informações significativas forem disponibilizadas (veja seção 7. Brochura do Investigador).

## **5.13 Fabricação, Embalagem, Rotulagem e Codificação de Medicamento(s) Experimental(ais)**

- 5.13.1 O patrocinador deve garantir que o(s) medicamento(s) experimental(ais) (incluindo comparador(es) ativo(s) e placebo, se aplicável) esteja caracterizado como apropriado para o estágio de desenvolvimento do(s) medicamento(s), é fabricado em conformidade com qualquer Boas Práticas de Fabricação (BPF) aplicável, e é codificado e rotulado de uma forma que proteja o cegamento, se aplicável. Além disso, a rotulagem deve cumprir a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).
- 5.13.2 O patrocinador deve determinar, para o(s) medicamento(s) experimental(ais), temperaturas aceitáveis de armazenamento, condições de armazenamento (ex., proteção contra luz), tempos de armazenamento, fluidos e procedimentos de reconstituição, e dispositivos para infusão do(s) medicamento(s), se houver. O patrocinador deve informar todas as partes envolvidas (ex., monitores, investigadores, farmacêuticos, gerentes de armazenamento) sobre tais determinações.
- 5.13.3 O(s) medicamento(s) experimental(ais) deve(m) ser embalado(s) para evitar contaminação e deterioração inaceitável durante o transporte e armazenamento.
- 5.13.4 Em ensaios cegos, o sistema de codificação do(s) medicamento(s) experimental(ais) deve incluir um mecanismo que permita identificar rapidamente o(s) medicamento(s) em caso de emergência médica, mas que não permita quebras não detectáveis do cegamento.
- 5.13.5 Se alterações significativas na formulação forem feitas no(s) medicamento(s) experimental(ais) ou comparador(es) durante o curso do desenvolvimento clínico,



os resultados de todos os estudos adicionais do(s) medicamento(s) formulado(s) (ex., estabilidade, taxa de dissolução, biodisponibilidade) necessários para avaliar se essas mudanças poderão alterar significativamente o perfil farmacocinético do medicamento devem estar disponíveis antes de usar a nova formulação em ensaios clínicos.

#### **5.14 Suprimento e Manuseio de Medicamento(s) Experimental(ais)**

5.14.1 O patrocinador é responsável por fornecer o(s) medicamento(s) experimental(ais) para o(s) investigador(es)/instituição(ões).

5.14.2 O patrocinador não deve fornecer o(s) medicamento(s) experimental(ais) para um investigador/instituição até que o patrocinador obtenha toda a documentação necessária (ex., aprovação/parecer favorável do CEP/CEI e da(s) autoridade(s) regulatória(s)).

5.14.3 O patrocinador deve garantir que os procedimentos por escrito incluam instruções que o investigador/instituição deve seguir para o manuseio e armazenamento de medicamento(s) experimental(ais) para o ensaio e a documentação do(s) mesmo(s). Os procedimentos devem abordar o recebimento, manuseio, armazenamento, dispensação e retorno adequados e seguros de medicamentos não utilizados pelos participantes, e a devolução de medicamentos(s) experimental(ais) não utilizado(s) para o patrocinador (ou descarte alternativo se autorizado pelo patrocinador e em conformidade com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis)).

5.14.4 O patrocinador deve:

- (a) Assegurar a entrega tempestiva de medicamento(s) experimental(ais) para o(s) investigador(es).
- (b) Manter registros que documentem o envio, recebimento, destino, devolução e destruição do(s) medicamento(s) experimental(ais) (veja seção 8. Documentos Essenciais para a Condução de um Ensaio Clínico).
- (c) Manter um sistema para recolhimento dos medicamentos experimentais e para documentar esse recolhimento (ex., retirada de medicamentos com defeito, devolução após a conclusão do ensaio, devolução de medicamentos vencidos).
- (d) Manter um sistema para o descarte de medicamento(s) experimental(ais) não utilizado(s) e para a documentação de tal descarte.

5.14.5 O patrocinador deve:

- (a) Adotar medidas para garantir que o medicamento experimental se mantenha estável durante o período de uso.
- (b) Manter quantidades suficientes do(s) medicamento(s) experimental(ais) usado(s) nos ensaios para reconfirmar suas especificações, caso necessário, e manter registros das análises e características das amostras dos lotes. Dependendo do período de estabilidade, as amostras devem ser guardadas até que as análises dos dados do ensaio sejam concluídas, ou conforme requerido pela(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis), o que representar o período de retenção mais longo.

#### **5.15 Acesso a Registros**

5.15.1 O patrocinador deve garantir que esteja especificado no protocolo ou em outro acordo por escrito que o(s) investigador(es)/instituição(ões) concederá(ão) acesso direto aos

dados/documentos fonte para monitoria, auditoria, revisão pelo CEP/CEI, e inspeção regulatória relacionados ao ensaio.

5.15.2 O patrocinador deve verificar se cada participante consentiu, por escrito, com o acesso direto aos seus registros médicos originais para monitoria, auditoria, revisão pelo CEP/CEI e inspeção regulatória relacionados ao ensaio.

## **5.16 Informações de Segurança**

5.16.1 O patrocinador é responsável pela avaliação contínua da segurança do(s) medicamento(s) experimental(ais).

5.16.2 O patrocinador deve notificar prontamente todos os investigadores/instituições envolvidos e a(s) autoridade(s) regulatória(s) sobre achados que possam afetar adversamente a segurança dos participantes, impactar a realização do ensaio, ou alterar a aprovação/parecer favorável do CEP/CEI para continuar o ensaio.

## **5.17 Notificação de Reação Adversa a Medicamento**

5.17.1 O patrocinador deve expedir a notificação para todos os investigadores/instituições envolvidos, para o(s) CEP(s)/CEI(s), onde exigido, e para a(s) autoridade(s) regulatória(s) sobre todas as reações adversas ao medicamento (ADRs) que forem tanto graves quanto inesperadas.

5.17.2 Tais relatórios expeditos devem cumprir a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis) e o Guia do ICH para Gerenciamento de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para Relatórios Expeditos.

5.17.3 O patrocinador deve apresentar à(s) autoridade(s) regulatória(s) todas as atualizações e relatórios periódicos de segurança, conforme requerido pela(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).

## **5.18 Monitoria**

### *5.18.1 Finalidade*

As finalidades da monitoria do ensaio são verificar se:

- (a) Os direitos e o bem-estar dos participantes estão protegidos.
- (b) Os dados relatados do ensaio são exatos, completos e verificáveis nos documentos fonte.
- (c) A condução do ensaio está em conformidade com o(a) protocolo/emenda(s) atualmente aprovado/aprovada(s), com as BPC e com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).

### *5.18.2 Seleção e Qualificação de Monitores*

- (a) Os monitores devem ser nomeados pelo patrocinador.
- (b) Os monitores devem ser devidamente treinados e possuir os conhecimentos científicos e/ou clínicos necessários para monitorar adequadamente o ensaio. As qualificações de um monitor devem ser documentadas.
- (c) Os monitores devem estar minuciosamente familiarizados com o(s) medicamento(s) experimental(ais), o protocolo, o termo de consentimento livre e esclarecido e qualquer

outra informação por escrito a ser fornecida aos participantes, os POPs do patrocinador, as BPC e a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).

### 5.18.3 Extensão e Natureza da Monitoria

O patrocinador deve garantir que os ensaios sejam adequadamente monitorados. O patrocinador deve determinar a devida extensão e natureza da monitoria. A determinação da extensão e natureza da monitoria deve basear-se em considerações tais como objetivo, finalidade, desenho, complexidade, cegamento, tamanho e desfechos do ensaio. Em geral é necessário realizar monitoria *in loco*, antes, durante e após o ensaio; porém, em circunstâncias excepcionais o patrocinador pode determinar que a monitoria centralizada, juntamente com procedimentos tais como treinamento e reuniões com os investigadores, e amplas orientações por escrito, pode garantir a condução apropriada do ensaio em conformidade com as BPC. Amostragem estatisticamente controlada pode ser um método aceitável para selecionar os dados a serem verificados.

## ADENDO

O patrocinador deve desenvolver uma abordagem sistemática, priorizada e baseada em riscos, para monitorar ensaios clínicos. A flexibilidade da extensão e natureza da monitoria descrita nesta seção pretende permitir diferentes abordagens que melhorem a eficácia e eficiência da monitoria. O patrocinador pode optar por monitoria *in loco*, uma combinação de monitoria *in loco* e centralizada, ou, se justificável, monitoria centralizada. O patrocinador deve documentar a fundamentação da estratégia de monitoria escolhida (ex., no plano de monitoria).

A monitoria *in loco* é realizada nos locais nos quais o ensaio clínico está sendo realizado. A monitoria centralizada é uma avaliação remota dos dados acumulados, realizada tempestivamente e apoiada por pessoas devidamente qualificadas e treinadas (ex., gerentes de dados, bioestatísticos).

Os processos de monitoria centralizada oferecem recursos de monitoria adicionais que podem complementar e reduzir a extensão e/ou frequência da monitoria *in loco* e ajudar a distinguir entre dados confiáveis e dados potencialmente duvidosos.

A revisão, que pode incluir análises estatísticas, de dados acumulados da monitoria centralizada, pode ser usada para:

- (a) identificar dados faltantes, dados inconsistentes, dados aberrantes, ausência inesperada de variabilidade e desvios do protocolo.
- (b) examinar as tendências dos dados, tais como a variação, consistência e variabilidade dos dados nos centros e entre centros.
- (c) avaliar erros sistemáticos ou significativos na coleta e relato de dados em um centro ou entre diferentes centros; ou a potencial manipulação de dados ou problemas com a integridade dos dados.
- (d) analisar as características e métricas de desempenho do centro.
- (e) selecionar centros e/ou processos para monitoria direcionada *in loco*.

### 5.18.4 Responsabilidades do Monitor

O(s) monitor(es), em conformidade com os requisitos do patrocinador, deve(m) garantir que o ensaio seja adequadamente conduzido e documentado realizando as seguintes

atividades quando relevantes e necessárias para o ensaio e para o centro de pesquisa:

- (a) Atuar como a principal linha de comunicação entre o patrocinador e o investigador.
- (b) Verificar se o investigador possui as qualificações e recursos adequados (veja seções 4.1, 4.2, 5.6) e que as mesmas permaneçam adequadas durante todo o período do ensaio, que as instalações, incluindo laboratórios, equipamentos, e pessoal, sejam apropriados para conduzir o ensaio de forma segura e adequada, e permaneçam apropriados durante todo o período do ensaio.
- (c) Verificar, para o(s) medicamento(s) experimental(ais):
  - (i) Se os tempos e condições de armazenamento são aceitáveis e se os suprimentos são suficientes durante todo o ensaio.
  - (ii) Se os medicamentos experimentais são fornecidos apenas aos participantes elegíveis para recebê-los e na(s) dose(s) especificada(s) pelo protocolo.
  - (iii) Se os participantes recebem as orientações necessárias para usar, manusear, armazenar e devolver adequadamente o(s) medicamento(s) experimental(ais).
  - (iv) Se o recebimento, uso e devolução do(s) medicamento(s) experimental(ais) nos centros de pesquisa são adequadamente controlados e documentados.
  - (v) Se o descarte de medicamento(s) experimental(ais) não utilizado(s) nos centros de pesquisa cumpre a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis) e está em conformidade com o patrocinador.
- (d) Verificar se o investigador segue o protocolo aprovado e toda(s) a(s) emenda(s) aprovada(s), se houver.
- (e) Verificar se o consentimento livre e esclarecido por escrito foi obtido antes da participação de cada participante no ensaio.
- (f) Assegurar que o investigador receba a Brochura do Investigador atualizada, todos os documentos e todos os suprimentos do ensaio necessários para conduzir adequadamente o ensaio e cumprir o(s) requisito(s) regulatório(s) aplicável(eis).
- (g) Assegurar que o investigador e sua equipe do ensaio estejam adequadamente informados sobre o ensaio.
- (h) Verificar se o investigador e sua equipe do ensaio estão desempenhando as funções especificadas para o ensaio, em conformidade com o protocolo e qualquer outro acordo por escrito entre o patrocinador e o investigador/instituição, e não delegaram essas funções para indivíduos não autorizados.
- (i) Verificar se o investigador só está recrutando participantes elegíveis.
- (j) Relatar a taxa de recrutamento de participantes.
- (k) Verificar se os documentos fonte e outros registros do ensaio são exatos, completos, mantidos atualizados e arquivados.
- (l) Verificar se o investigador fornece todos os relatórios, notificações, pedidos e submissões exigidos, e se esses documentos são exatos, completos, tempestivos, legíveis, datados e identificam o ensaio.
- (m) Checar a exatidão e integralidade entre si dos dados inseridos no CRF, documentos fonte e outros registros relacionados ao ensaio. O monitor deve especificamente verificar se:

- (i) Os dados requeridos pelo protocolo são relatados com precisão nos CRFs e são consistentes com os documentos fonte.
- (ii) Todas as modificações nas doses e/ou terapias estão bem documentadas para cada participante do ensaio.
- (iii) Eventos adversos, medicações concomitantes e doenças intercorrentes estão relatados em conformidade com o protocolo nos CRFs.
- (iv) As visitas que os participantes deixam de fazer, os testes que não são realizados e os exames que não são realizados estão claramente relatados como tais nos CRFs.
- (v) Todas as retiradas e desistências de participantes incluídos no ensaio estão relatadas e explicadas nos CRFs.
- (n) Informar o investigador de qualquer erro, omissão ou ilegibilidade nos dados inseridos no CRF. O monitor deve garantir que as devidas correções, acréscimos ou deleções são feitas adequadamente, datadas, explicadas (se necessário) e rubricadas pelo investigador ou por um membro da sua equipe do ensaio autorizado a rubricar mudanças nos CRFs para o investigador. Essa autorização deve ser documentada.
- (o) Determinar se todos os eventos adversos (EAs) são devidamente notificados durante os períodos requeridos pelas BPC, pelo protocolo, pelo CEP/CEI, pelo patrocinador, e pelo(s) requisito(s) regulatório(s) aplicável(eis).
- (p) Determinar se o investigador está arquivando os documentos essenciais (veja seção 8. Documentos Essenciais para a Condução de um Ensaio Clínico).
- (q) Comunicar desvios do protocolo, dos POPs, das BPC, e das exigências regulatórias aplicáveis para o investigador e adotar ação apropriada para prevenir a recorrência dos desvios detectados.

#### 5.18.5 Procedimentos de Monitoria

O(s) monitor(es) deve(m) seguir os POPs por escrito estabelecidos pelo patrocinador, assim como aqueles procedimentos que forem especificados pelo patrocinador para monitorar um ensaio específico.

#### 5.18.6 Relatório de Monitoria

- (a) O monitor deve apresentar um relatório por escrito para o patrocinador após cada visita ao centro de pesquisa ou comunicação relacionada ao ensaio.
- (b) Os relatórios devem incluir a data, centro de pesquisa, nome do monitor e nome do investigador ou outro(s) indivíduo(s) contatado(s).
- (c) Os relatórios devem incluir um resumo do que o monitor revisou e as declarações do monitor relativas aos achados/fatos significativos, desvios e deficiências, conclusões, ações tomadas ou a serem tomadas e/ou ações recomendadas para garantir o cumprimento.
- (d) A revisão e o acompanhamento do relatório de monitoria junto ao patrocinador devem ser documentados pelo representante designado do patrocinador.

### ADENDO

- (e) Relatórios de monitoria *in loco* e/ou centralizada devem ser fornecidos tempestivamente para o patrocinador (incluindo a gerência e pessoal responsável pela supervisão do ensaio e do centro) para revisão e acompanhamento. Os resultados das

atividades de monitoria devem ser documentados de forma suficientemente detalhada para permitir verificar o cumprimento do plano de monitoria. Os relatórios das atividades de monitoria centralizada devem ser regulares e podem ser independentes das visitas aos centros.

## **ADENDO**

### *5.18.7 Plano de Monitoria*

O patrocinador deve elaborar um plano de monitoria desenvolvido especificamente para garantir a proteção dos participantes e contra os riscos à integridade dos dados do ensaio. O plano deve descrever a estratégia de monitoria, as responsabilidades de monitoria para todas as partes envolvidas, os vários métodos de monitoria a serem usados e a fundamentação do seu uso. O plano também deve enfatizar a monitoria de dados e processos críticos. Atenção especial deve ser dada àqueles aspectos que não forem práticas clínicas rotineiras e que requeiram treinamento adicional. O plano de monitoria deve fazer referência às políticas e procedimentos aplicáveis.

## **5.19 Auditoria**

Se ou quando patrocinadores realizarem auditorias, como parte da implementação da garantia da qualidade, eles devem considerar:

### *5.19.1 Finalidade*

A finalidade da auditoria de um patrocinador, que é independente e separada das funções rotineiras de monitoria ou controle de qualidade, deve ser a de avaliar a condução do ensaio e o cumprimento do protocolo, dos POPs, das BPC e das exigências regulatórias aplicáveis.

### *5.19.2 Seleção e Qualificação de Auditores*

- (a) O patrocinador deve designar indivíduos que sejam independentes dos ensaios clínicos/sistemas para realizar as auditorias.
- (b) O patrocinador deve garantir que os auditores sejam qualificados por meio de treinamento e experiência para conduzir adequadamente as auditorias. As qualificações de um auditor devem ser documentadas.

### *5.19.3 Procedimentos de Auditoria*

- (a) O patrocinador deve garantir que a auditoria de ensaios clínicos/sistemas seja realizada em conformidade com os procedimentos por escrito do patrocinador sobre o que auditar, como auditar, a frequência das auditorias e a forma e conteúdo dos relatórios de auditoria.
- (b) O plano e os procedimentos de auditoria do patrocinador para uma auditoria do ensaio devem ser guiados pela importância do ensaio para as apresentações às autoridades regulatórias, o número de participantes no ensaio, o tipo e a complexidade do ensaio, o nível de riscos para os participantes do ensaio e qualquer problema identificado.
- (c) As observações e achados do(s) auditor(es) devem ser documentadas.
- (d) Para preservar a independência e o valor da função de auditoria, a(s) autoridade(s) regulatória(s) não deve(m) solicitar rotineiramente os relatórios de auditoria. A(s) autoridade(s) regulatória(s) pode(m) solicitar acesso a um relatório de auditoria caso a caso quando houver indícios de não cumprimento grave de BPC ou no curso de procedimentos legais.

- (e) Quando exigido pelas leis ou regulamentações em vigor, o patrocinador deve fornecer um certificado de auditoria.

## **5.20 Descumprimento**

- 5.20.1 O descumprimento do protocolo, dos POPs, das BPC e/ou da(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis) por um investigador/instituição ou por um membro da equipe do patrocinador deve gerar uma ação imediata do patrocinador para garantir seu cumprimento.

### **ADENDO**

Se um descumprimento que afetar significativamente ou tiver o potencial de afetar significativamente a proteção dos participantes ou a confiabilidade dos resultados do ensaio for descoberto, o patrocinador deve desempenhar uma análise de causas-raízes e implementar as devidas ações corretivas e preventivas.

- 5.20.2 Se a monitoria e/ou auditoria identificar um descumprimento grave e/ou persistente por parte de um investigador/instituição, o patrocinador deve encerrar a participação do investigador/da instituição no ensaio. Quando a participação de um investigador/instituição for encerrada devido a um descumprimento, o patrocinador deve notificar prontamente a(s) autoridade(s) regulatória(s).

## **5.21 Encerramento Prematuro ou Suspensão de um Ensaio**

Se um ensaio for prematuramente encerrado ou suspenso, o patrocinador deve informar prontamente o(s) investigadores/instituições e a(s) autoridade(s) regulatória(s) sobre o encerramento ou suspensão e o(s) motivo(s) para o encerramento ou suspensão. O CEP/CEI também deve ser informado prontamente e notificado do(s) motivo(s) para o encerramento ou suspensão pelo patrocinador ou pelo investigador/instituição, conforme o especificado pela(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).

## **5.22 Relatórios do Ensaio/Estudo Clínico**

Se o ensaio for concluído ou prematuramente encerrado, o patrocinador deve garantir que os relatórios do ensaio clínico sejam preparados e fornecidos à(s) agência(s) regulatória(s) conforme o requerido pela(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis). O patrocinador também deve garantir que os relatórios do ensaio clínico incluídos nos pedidos de comercialização atendam aos padrões do Guia do ICH para Estrutura e Conteúdo de Relatórios de Estudos Clínicos. (NOTA: O Guia do ICH para Estrutura e Conteúdo de Relatórios de Estudos Clínicos especifica que relatórios abreviados de estudos podem ser aceitos em certos casos.)

## **5.23 Ensaio Multicêntricos**

Para ensaios multicêntricos, o patrocinador deve garantir que:

- 5.23.1 Todos os investigadores conduzam o ensaio em estrito cumprimento do protocolo acordado pelo patrocinador e, se necessário, pela(s) autoridade(s) regulatória(s), e sujeito à aprovação/parecer favorável do CEP/CEI.
- 5.23.2 Os CRFs sejam concebidos para capturar os dados requeridos em todos os centros do ensaio multicêntrico. Para aqueles investigadores que estiverem coletando dados adicionais, CRFs complementares também devem ser fornecidos e projetados para capturar os dados adicionais.

- 5.23.3 As responsabilidades do(s) investigador(es) coordenador(es) e dos outros investigadores participantes estejam documentadas antes de iniciar o ensaio.
- 5.23.4 Todos os investigadores recebam instruções sobre como cumprir o protocolo, sobre como cumprir um conjunto uniforme de padrões para a avaliação de achados clínicos e laboratoriais e sobre como preencher os CRFs.
- 5.23.5 A comunicação entre investigadores seja facilitada.

## **6. PROTOCOLO DO ENSAIO CLÍNICO E EMENDA(S) AO PROTOCOLO**

O conteúdo de um protocolo do ensaio deve em geral incluir os seguintes tópicos. Porém, informações específicas sobre o centro poderão ser fornecidas em páginas separadas do protocolo, ou tratadas em um acordo separado, e algumas das informações listadas abaixo poderão ser incluídas em outros documentos de referência do protocolo, tais como a Brochura do Investigador.

### **6.1 Informações Gerais**

- 6.1.1 Título do protocolo, número de identificação do protocolo e data. Todas as emendas também devem portar o(s) número(s) e data(s) da(s) emenda(s).
- 6.1.2 Nome e endereço do patrocinador e do monitor (se outro que não o patrocinador).
- 6.1.3 Nome e cargo da(s) pessoa(s) autorizada(s) a assinar o protocolo e a(s) emenda(s) ao protocolo para o patrocinador.
- 6.1.4 Nome, cargo, endereço e número(s) de telefone do especialista médico do patrocinador (ou dentista, conforme o caso) para o ensaio.
- 6.1.5 Nome e cargo do(s) investigador(es) que é(são) responsável(eis) por realizar o ensaio e o endereço e número(s) de telefone do(s) centro(s) de pesquisa.
- 6.1.6 Nome, cargo, endereço e número(s) de telefone do médico qualificado (ou dentista, conforme o caso), que é responsável por todas as decisões médicas (ou odontológicas) relacionadas ao centro de pesquisa (se outro que não o investigador).
- 6.1.7 Nome(s) e endereço(es) do(s) laboratório(s) clínico(s) e outro(s) departamento(s) médico(s) e/ou técnico(s) e/ou instituições envolvidas com o ensaio.

### **6.2 Informações Básicas**

- 6.2.1 Nome e descrição do(s) medicamento(s) experimental(ais).
- 6.2.2 Um resumo dos achados de estudos não clínicos que potencialmente tenham alguma relevância clínica e dos ensaios clínicos que são relevantes para o ensaio.
- 6.2.3 Resumo dos riscos e benefícios potenciais e conhecidos, se houver, para os participantes.
- 6.2.4 Descrição e justificativa para a via de administração, dosagem, regime de dosagem e período(s) de tratamento.
- 6.2.5 Uma declaração de que o ensaio será realizado em conformidade com o protocolo, com as BPC e com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).



6.2.6 Descrição da população a ser estudada.

6.2.7 Referências à literatura e aos dados que são relevantes para o ensaio e que estabelecem os fundamentos para o ensaio.

### **6.3 Objetivos e Finalidade do Ensaio**

Uma descrição detalhada dos objetivos e da finalidade do ensaio.

### **6.4 Desenho do Ensaio**

A integridade científica do ensaio e a credibilidade dos dados do ensaio dependem substancialmente do desenho do ensaio. Uma descrição do desenho do ensaio deve incluir:

6.4.1 Uma declaração específica dos desfechos primários e dos desfechos secundários, se houver, a ser mensurados durante o ensaio.

6.4.2 Uma descrição do tipo/desenho do ensaio a ser realizado (ex., duplo cego, controlado por placebo, desenho paralelo) e um diagrama esquemático do desenho, procedimentos e estágios do ensaio.

6.4.3 Uma descrição das medidas adotadas para minimizar/evitar viés, incluindo:

(a) Randomização.

(b) Cegamento.

6.4.4 Uma descrição do(s) tratamento(s) do ensaio e da dosagem e regime de dosagem do(s) medicamento(s) experimental(ais). Também incluir uma descrição da forma farmacêutica, da embalagem e da rotulagem do(s) medicamento(s) experimental(ais).

6.4.5 A duração esperada da participação dos participantes e uma descrição da sequência e duração de todos os períodos do ensaio, incluindo acompanhamento, se houver.

6.4.6 Uma descrição da "regras de interrupção" ou dos "critérios de descontinuação" para participantes individuais, partes do ensaio e todo o ensaio.

6.4.7 Os procedimentos de contabilidade para o(s) medicamento(s) experimental(ais), incluindo placebo(s) e comparador(es), se houver.

6.4.8 Manutenção dos códigos de randomização do tratamento do ensaio e procedimentos para a quebra dos códigos.

6.4.9 A identificação de qualquer dado que deva ser registrado diretamente nos CRFs (isto é, nenhum registro prévio de dados manuais ou eletrônicos) e a ser considerado como um dado fonte.

### **6.5 Seleção e Retirada de Participantes**

6.5.1 Os critérios de inclusão de participantes.

6.5.2 Os critérios de exclusão de participantes.

6.5.3 Os critérios (isto é, encerramento do tratamento com o medicamento experimental/tratamento do ensaio) e procedimentos para retirada de participantes, especificando:

- (a) Quando e como retirar participantes do ensaio/tratamento com o medicamento experimental.
- (b) O tipo e periodicidade dos dados a serem coletados para os participantes retirados.
- (c) Se e como, os participantes devem ser substituídos.
- (d) O acompanhamento dos participantes retirados do tratamento do ensaio/medicamento experimental.

## **6.6 Tratamento de Participantes**

- 6.6.1 O(s) tratamento(s) a ser(em) administrado(s), incluindo o(s) nome(s) de todos os produtos, a(s) dose(s), o(s) esquema(s) de dosagem, a(s) via(s)/modo(s) de administração e o(s) período(s) de tratamento, incluindo os período(s) de acompanhamento dos participantes para cada tratamento com o medicamento experimental/grupo de tratamento do ensaio/braço do ensaio.
- 6.6.2 Medicamento(s)/tratamento(s) permitido(s) (incluindo medicação de resgate) e não permitido(s) antes e/ou durante o ensaio.
- 6.6.3 Os procedimentos para monitoramento da aderência dos participantes.

## **6.7 Avaliação da Eficácia**

- 6.7.1 Especificação dos parâmetros de eficácia.
- 6.7.2 Os métodos e a periodicidade para avaliação, registro e análise dos parâmetros de eficácia.

## **6.8 Avaliação de Segurança**

- 6.8.1 Especificação dos parâmetros de segurança.
- 6.8.2 Os métodos e a periodicidade para avaliação, registro e análise dos parâmetros de segurança.
- 6.8.3 Procedimentos para elaborar relatórios sobre eventos adversos e para registrar e notificar eventos adversos e doenças intercorrentes.
- 6.8.4 O tipo e a duração do acompanhamento de participantes após eventos adversos.

## **6.9 Estatística**

- 6.9.1 Uma descrição dos métodos estatísticos a serem empregados, incluindo a periodicidade de qualquer análise interina planejada.
- 6.9.2 O número de participantes planejados para inclusão. Em ensaios multicêntricos, os números de participantes planejados para serem incluídos em cada centro de pesquisa devem ser especificados. O motivo para escolha do tamanho da amostra, incluindo reflexões sobre (ou cálculos do) poder do ensaio e sua justificativa clínica.
- 6.9.3 O nível de significância a ser usado.
- 6.9.4 Os critérios para encerramento do ensaio.

- 6.9.5 Procedimento para contabilizar dados faltantes, não utilizados e espúrios.
- 6.9.6 Procedimentos para notificar qualquer desvio do plano estatístico original (todos os desvios do plano estatístico original devem ser descritos e justificados no protocolo e/ou no final relatório, conforme o caso).
- 6.9.7 A seleção dos participantes a serem incluídos nas análises (ex., todos os participantes randomizados, todos os participantes tratados, todos os participantes elegíveis, participantes avaliáveis).

#### **6.10 Acesso Direto a Dados/Documents fonte**

O patrocinador deve garantir que seja especificado no protocolo ou em um outro acordo por escrito que o(s) investigador(es)/instituição(ões) permitirão a monitoria, auditorias, revisão pelo CEP/CEI e inspeção(ões) regulatória(s) relacionados ao ensaio, concedendo acesso direto aos dados/documentos fonte.

#### **6.11 Controle de Qualidade e Garantia da Qualidade**

#### **6.12 Ética**

Descrição das considerações éticas relativas ao ensaio.

#### **6.13 Manuseio de Dados e Manutenção de Registros**

#### **6.14 Financiamento e Seguro**

Financiamento e seguro se não abordados em um acordo separado.

#### **6.15 Política de Publicação**

Política de publicação, se não abordada em um acordo separado.

#### **6.16 Suplementos**

(NOTA: Como o protocolo e o ensaio clínico/relatório do estudo estão estreitamente relacionados, outras informações relevantes podem ser encontradas no Guia do ICH para Estrutura e Conteúdo de Relatórios de Estudos Clínicos.)

### **7. BROCHURA DO INVESTIGADOR**

#### **7.1 Introdução**

A Brochura do Investigador (BI) é uma compilação de dados clínicos e não clínicos sobre o(s) medicamento(s) experimental(ais) que são relevantes para o estudo do(s) medicamento(s) em seres humanos. Sua finalidade é fornecer aos investigadores e outras partes envolvidas com o ensaio informações para facilitar sua compreensão da fundamentação e cumprimento dos elementos fundamentais do protocolo, tais como a dose, a frequência/intervalo entre as doses, métodos de administração e procedimentos de monitoramento da segurança. A BI também fornece elementos para apoiar o gerenciamento clínico dos participantes do estudo no decorrer do ensaio clínico. As informações devem ser apresentadas de forma concisa, simples, objetiva, equilibrada e não promocional que possibilite que um médico, ou potencial investigador, as compreenda e faça sua própria avaliação imparcial dos riscos e benefícios e da adequação do ensaio proposto. Por esse motivo, uma pessoa com qualificação médica deve participar de forma geral da edição de uma BI, mas os conteúdos da BI devem ser aprovados pelas disciplinas que geraram os dados descritos.

Este guia estabelece as informações mínimas que devem ser incluídas em uma BI e fornece sugestões para sua formatação. Espera-se que o tipo e a quantidade das informações disponíveis variem conforme o estágio de desenvolvimento do medicamento experimental. Se o medicamento experimental for comercializado e sua farmacologia for amplamente compreendida por profissionais médicos, uma BI extensa talvez não seja necessária. Quando permitido pelas autoridades regulatórias, uma brochura com informações básicas sobre o medicamento, bula ou rotulagem poderá ser uma alternativa apropriada, desde que ela inclua informações atualizadas, abrangentes e detalhadas sobre todos os aspectos do medicamento experimental que possam ser relevantes para o investigador. Se um medicamento comercializado estiver sendo estudado para avaliar um novo uso (isto é, uma nova indicação), uma BI específica para esse novo uso deve ser preparada. A BI deve ser verificada pelo menos anualmente e revisada conforme seja necessário em conformidade com procedimentos por escrito do patrocinador. Revisões mais frequentes podem ser apropriadas dependendo do estágio de desenvolvimento e da geração de novas informações relevantes. Porém, em conformidade com as Boas Práticas Clínicas, novas informações relevantes talvez sejam tão importantes que devam ser comunicadas aos investigadores, e possivelmente aos Comitês de Ética em Pesquisa/Comitê de Ética Independente (CEP/CEIs) e/ou autoridades regulatórias antes de serem incluídas em uma BI revisada.

Geralmente, o patrocinador é responsável por assegurar que uma BI atualizada seja disponibilizada para o(s) investigador(es), e o investigadores são responsáveis por fornecer a BI atualizada para os CEP/CEIs responsáveis. No caso de um ensaio patrocinado por um investigador, o investigador-patrocinador deve verificar se uma brochura do fabricante comercial está disponível. Se o medicamento experimental for fornecido pelo investigador-patrocinador, então ele ou ela deve fornecer as informações necessárias para a equipe do ensaio. Nos casos onde a elaboração de uma BI formal for impraticável, o investigador-patrocinador deve incluir, como alternativa, uma seção ampliada do histórico do medicamento no protocolo do ensaio contendo as informações mínimas atualizadas descritas neste guia.

## **7.2 Considerações Gerais**

A BI deve incluir:

### *7.2.1 Folha de Rosto*

Ela deve conter o nome do patrocinador, a identidade de cada medicamento experimental (i.e., número de pesquisa, nome químico ou genérico aprovado e nome(s) comercial(ais) onde for permitido por lei e desejado pelo patrocinador) e a data de liberação. Sugere-se também que um número de edição e uma referência ao número e data da edição que ela substitui, sejam fornecidos. Um exemplo é dado no Apêndice 1.

### *7.2.2 Declaração de Confidencialidade*

O patrocinador poderá optar por incluir uma declaração instruindo o investigador/destinatários a tratar a BI como um documento confidencial para informação e uso exclusivos da equipe do investigador e do CEP/CEI.

## **7.3 Conteúdo da Brochura do Investigador**

A BI deve conter as seguintes seções, cada uma com referências à literatura onde for apropriado:

### *7.3.1 Índice*

Um exemplo do Índice é dado no Apêndice 2

### *7.3.2 Resumo*

Um breve resumo (preferencialmente sem exceder duas páginas) deve ser fornecido, realçando as informações físicas, químicas, farmacêuticas, farmacológicas, toxicológicas, farmacocinéticas, metabólicas e clínicas mais significativas disponíveis e que sejam relevantes para o estágio do desenvolvimento clínico do medicamento experimental.

### *7.3.3 Introdução*

Uma breve declaração introdutória deve ser fornecida contendo o nome químico (e o(s) nome(s) genérico(s) e comercial(ais) quando aprovado(s)) do(s) medicamento(s) experimental(ais), todos os princípios ativos, a classe farmacológica do(s) medicamento(s) experimental(ais) e sua posição esperada nessa classe (ex., vantagens), a justificativa para realizar a pesquisa com o(s) medicamento(s) experimental(ais), e a(s) indicação(ões) profilática(s), terapêutica(s) ou de diagnóstico prevista(s). Finalmente, a declaração introdutória deve fornecer a abordagem geral a ser seguida ao avaliar o medicamento experimental.

### *7.3.4 Propriedades Físicas, Químicas e Farmacêuticas e Formulação*

Uma descrição deve ser fornecida da(s) substância(s) contida(s) no medicamento experimental (incluindo a(s) fórmula(s) química(s) e/ou estrutural(ais)), e um breve resumo deve ser fornecido das propriedades físicas, químicas e farmacêuticas relevantes.

Para permitir que as devidas medidas de segurança sejam adotadas no decorrer do ensaio, uma descrição da(s) formulação(ões) a ser(em) usada(s), incluindo os excipientes, deve ser fornecida e justificada se clinicamente relevante(s). Instruções para o armazenamento e processamento da(s) forma(s) farmacêutica também devem ser fornecidas.

Qualquer similaridade estrutural com outros compostos conhecidos deve ser mencionada.

### *7.3.5 Estudos Não Clínicos*

#### *Introdução:*

Os resultados de todos os estudos relevantes não clínicos sobre farmacologia, toxicologia, farmacocinética e metabolismo do medicamento experimental devem ser fornecidos de forma resumida. Esse resumo deve abordar a metodologia utilizada, os resultados e uma discussão sobre a relevância dos achados para os efeitos terapêuticos investigados e os possíveis efeitos desfavoráveis e indesejados em seres humanos.

As informações fornecidas podem incluir os seguintes itens, conforme o caso, se conhecidos/disponíveis:

- Espécies testadas
- Número e sexo dos animais em cada grupo
- Dose unitária (ex., miligrama/quilograma (mg/kg))
- Intervalo entre as doses
- Via de administração
- Duração da dosagem
- Informações sobre distribuição sistêmica
- Duração do acompanhamento pós-exposição
- Resultados, incluindo os seguintes aspectos:

- Natureza e frequência dos efeitos farmacológicos ou tóxicos
- Gravidade ou intensidade dos efeitos farmacológicos ou tóxicos
- Tempo para o início dos efeitos
- Reversibilidade dos efeitos
- Duração dos efeitos
- Resposta às doses

Um formato de tabela/listagem deve ser usado sempre que possível para aumentar a clareza da apresentação.

As seções seguintes devem discutir os achados mais importantes dos estudos, incluindo a resposta à dose dos efeitos observados, a relevância para seres humanos e todos os aspectos a serem estudados em seres humanos. Se aplicável, os achados sobre doses eficazes e não tóxicas na mesma espécie animal devem ser comparados (isto é, o índice terapêutico deve ser discutido). A relevância dessas informações para a dosagem proposta para seres humanos deve ser abordada. Sempre que possível, comparações devem ser feitas em termos de níveis sanguíneos/teciduais e não em mg/kg.

(a) *Farmacologia Não Clínica*

Um resumo dos aspectos farmacológicos do medicamento experimental e, quando apropriado, seus metabólitos significativos estudados em animais, deve ser incluído. Tal resumo deve incorporar estudos que avaliem a atividade terapêutica potencial (ex., modelos de eficácia, ligação com o receptor e especificidade) assim como aqueles que avaliem a segurança (ex., estudos especiais para avaliar outras ações farmacológicas além do(s) efeito(s) terapêutico(s) pretendido(s)).

(b) *Farmacocinética e Metabolismo do Medicamento em Animais*

Um resumo da farmacocinética e da transformação biológica e eliminação do medicamento experimental em todas as espécies estudadas deve ser fornecido. A discussão sobre os achados deve abordar a absorção e a biodisponibilidade local e sistêmica do medicamento experimental e seus metabólitos, e sua relação com os achados farmacológicos e toxicológicos em espécies animais.

(c) *Toxicologia*

Um resumo dos efeitos toxicológicos encontrados em estudos relevantes conduzidos em diferentes espécies animais deve ser fornecido com os seguintes tópicos, conforme o caso:

- Dose única
- Doses repetidas
- Carcinogenicidade
- Estudos especiais (ex., irritabilidade e sensibilização)
- Toxicidade reprodutiva
- Genotoxicidade (mutagenicidade)

### 7.3.6 *Efeitos em Seres Humanos*

*Introdução:*

Uma discussão minuciosa dos efeitos conhecidos do(s) medicamento(s) experimental(ais) em seres humanos deve ser fornecida, incluindo informações sobre farmacocinética, metabolismo, farmacodinâmica, resposta à dose, segurança, eficácia e outras atividades farmacológicas. Quando possível, um resumo de cada ensaio clínico concluído deve ser fornecido. Informações também devem ser fornecidas com relação aos resultados de qualquer outro uso do(s) medicamento(s) experimental(ais) que não em ensaios clínicos, tal como a experiência durante a comercialização.

*(a) Farmacocinética e Metabolismo do Medicamento em Seres Humanos*

- Um resumo das informações sobre a farmacocinética do(s) medicamento(s) experimental(ais) deve ser apresentado, incluindo os seguintes itens, se disponíveis:
- Farmacocinética (incluindo metabolismo, conforme o caso, e absorção, ligação a proteínas plasmáticas, distribuição e eliminação).
- Biodisponibilidade do medicamento experimental (absoluta, quando possível, e/ou relativa) usando uma forma farmacêutica de referência.
- Subgrupos da população (ex., gênero, idade e função do órgão afetado).
- Interações (ex., interações produto-produto e efeitos da alimentação).
- Outros dados farmacocinéticos (ex., resultados dos estudos populacionais realizados em ensaio(s) clínico(s)).

*(b) Segurança e Eficácia*

Deve ser fornecido um resumo das informações sobre segurança, farmacodinâmica, eficácia e resposta à dose do(s) medicamento(s) experimental(ais) (incluindo metabólitos, conforme o caso) que foram obtidas de ensaios anteriores com seres humanos (voluntários saudáveis e/ou pacientes). As implicações dessas informações devem ser discutidas. Nos casos onde um número expressivo de ensaios clínicos tiver sido concluído, o uso de resumos de segurança e eficácia obtidos de vários ensaios por indicações em subgrupos poderá proporcionar uma apresentação clara dos dados. Resumos tabulados das reações adversas ao medicamento em todos os ensaios clínicos (incluindo aquelas para todas as indicações estudadas) podem ser úteis. Devem ser discutidas as diferenças importantes nos padrões/incidências das reações adversas ao medicamento entre as diferentes indicações ou subgrupos.

A BI deve fornecer uma descrição dos possíveis riscos e reações adversas ao medicamento previstas com base nas experiências prévias com o medicamento investigado e com produtos relacionados. Uma descrição das precauções ou monitoramento especial a ser realizado como parte do uso experimental do(s) medicamento(s) também deve ser fornecida.

*(c) Experiência de Comercialização*

A BI deve identificar os países onde o medicamento experimental tem sido comercializado ou já foi aprovado. Todas as informações relevantes oriundas do uso comercial devem ser resumidas (ex., formulações, dosagens, vias de administração e reações adversas ao medicamento). A BI também deve identificar todos os países onde o medicamento experimental não recebeu aprovação/registro para comercialização, ou teve sua comercialização/registro suspensa.

*7.3.7 Resumo dos Dados e Orientações para o Investigador*

Esta seção deve fornecer uma discussão geral dos dados clínicos e não clínicos, e deve resumir as informações de várias fontes sobre diferentes aspectos do(s) medicamento(s) experimental(ais), sempre que possível. Desse modo, o investigador poderá receber a interpretação mais informativa dos dados disponíveis e com uma avaliação das implicações das informações para futuros ensaios clínicos.

Quando apropriado, os relatórios publicados sobre produtos relacionados devem ser discutidos. Isso poderá ajudar o investigador a antever reações adversas ao medicamento ou outros problemas em ensaios clínicos.

**A finalidade geral desta seção é fornecer ao investigador uma clara compreensão dos possíveis riscos e reações adversas, e dos testes, observações e precauções específicas que talvez sejam necessárias em um ensaio clínico. Essa compreensão deve basear-se nas**

**informações físicas, químicas, farmacêuticas, farmacológicas, toxicológicas e clínicas disponíveis sobre o(s) medicamento(s) experimental(ais). Orientações também devem ser fornecidas ao investigador clínico quanto ao reconhecimento e tratamento de possíveis superdosagens e reações adversas ao medicamento, com base em experiências anteriores com seres humanos e na farmacologia do medicamento experimental.**



**7.4 APÊNDICE 1:**

**FOLHA DE ROSTO** (*Exemplo*)

**NOME DO PATROCINADOR**

**Medicamento:**

**Número de Pesquisa:**

**Nome(s):** Químico, Genérico (se aprovado)

Nome(s) Comercial(ais) (se permitido por lei e desejado pelo patrocinador)

**BROCHURA DO INVESTIGADOR**

Número da Edição:

Data de Liberação:

Substitui a Edição Anterior Número:

Data:

## 7.5 APÊNDICE 2:

### ÍNDICE DA BROCHURA DO INVESTIGADOR (*Exemplo*)

-	Declaração de Confidencialidade (opcional) .....
-	Página de Assinatura (opcional).....
1	Índice .....
2	Resumo .....
3	Introdução .....
4	Propriedades Físicas, Químicas, e Farmacêuticas e Formulação .....
5	Estudos Não Clínicos .....
5.1	Farmacologia Não Clínica .....
5.2	Farmacocinética e Metabolismo do Medicamento em Animais .....
5.3	Toxicologia .....
6	Efeitos em Seres Humanos .....
6.1	Farmacocinética e Metabolismo do Medicamento em Seres Humanos .....
6.2	Segurança e Eficácia .....
6.3	Experiência de Comercialização .....
7	Resumo dos Dados e Orientações para o Investigador .....

NB: Referências a            1. Publicações  
                                      2. Relatórios

Essas referências devem ser encontradas no final de cada capítulo

Apêndices (se houver)

## **8. DOCUMENTOS ESSENCIAIS PARA A CONDUÇÃO DE UM ENSAIO CLÍNICO**

### **8.1 Introdução**

Documentos Essenciais são aqueles documentos que individual e coletivamente permitem avaliar a condução de um ensaio e a qualidade dos dados produzidos. Esses documentos servem para demonstrar o cumprimento pelo investigador, patrocinador e monitor dos padrões de Boas Práticas Clínicas e de todas as exigências regulatórias aplicáveis.

Documentos Essenciais também servem para várias outras finalidades importantes. Arquivar tempestivamente documentos essenciais nos centros do investigador/instituição e no patrocinador poderá ajudar muito no gerenciamento bem-sucedido de um ensaio pelo investigador, patrocinador e monitor. Esses documentos também são aqueles que costumam ser auditados pela auditoria independente do patrocinador e inspecionados pela(s) autoridade(s) regulatória(s) como parte do processo para confirmar a validade da condução do ensaio e a integridade dos dados coletados.

A lista mínima de documentos essenciais que foi desenvolvida é apresentada abaixo. Os vários documentos são agrupados em três seções de acordo com o estágio do ensaio durante o qual eles costumam ser gerados: 1) antes de iniciar a fase clínica do ensaio, 2) durante a condução clínica do ensaio e 3) após a conclusão ou encerramento do ensaio. Uma descrição é fornecida da finalidade de cada documento, e se ele deve ser mantido nos arquivos do investigador/instituição ou do patrocinador, ou em ambos. É permitido combinar alguns documentos, desde que os elementos individuais sejam prontamente identificáveis.

Arquivos mestre do ensaio devem ser estabelecidos no início do ensaio, tanto no centro do investigador/instituição quanto nas instalações do patrocinador. O encerramento final de um ensaio só poderá ocorrer quando o monitor tiver revisado os arquivos tanto do investigador/instituição quanto do patrocinador e confirmado que todos os documentos necessários estão nos devidos arquivos.

Todo e qualquer documento citado neste guia pode ser solicitado e deve estar disponível para auditoria contratada pelo patrocinador e inspeção pela(s) autoridade(s) regulatória(s).

### **ADENDO**

O patrocinador e o investigador/instituição devem manter um registro da(s) localização(ões) de seus respectivos documentos essenciais, incluindo os documentos fonte. O sistema de armazenamento usado durante o ensaio e para arquivamento (independentemente do tipo de mídia usada) deve propiciar a identificação dos documentos, histórico de versões, busca e recuperação.

Os documentos essenciais do ensaio devem ser complementados ou podem ser reduzidos quando justificado (antes do início do ensaio) com base na importância e relevância dos documentos específicos do ensaio.

O patrocinador deve garantir que o investigador tenha controle e acesso contínuo aos dados dos CRFs relatados ao patrocinador. O patrocinador não deve deter o controle exclusivo de tais dados.

Quando uma cópia for usada para substituir um documento original (ex., documentos fonte, CRF), a cópia deve cumprir os requisitos para cópias certificadas.

O investigador/instituição deve ter controle sobre todos os documentos e registros essenciais gerados pelo investigador/instituição antes, durante e após o ensaio.

## 8.2 Antes de Iniciar a Fase Clínica do Ensaio

Durante esse estágio de planejamento os seguintes documentos devem ser gerados e arquivados antes que o ensaio seja formalmente iniciado

	Título do Documento	Finalidade	Localizado nos Arquivos do	
			Investigador/ Instituição	Patrocinador
8.2.1	<b>BROCHURA DO INVESTIGADOR</b>	Documentar que informações científicas atualizadas e relevantes sobre o medicamento experimental foram fornecidas ao investigador	X	X
8.2.2	<b>PROTOCOLO E EMENDAS ASSINADAS, SE HOVER, E MODELO DO FORMULÁRIO DE RELATO DE CASOS (CRF) ASSINADOS</b>	Documentar a concordância do investigador e do patrocinador com o protocolo/emenda(s) e o CRF	X	X
8.2.3	<b>INFORMAÇÕES FORNECIDAS AO PARTICIPANTE DO ENSAIO</b> <b>- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> (incluindo todas as traduções aplicáveis)	Documentar o consentimento livre e esclarecido	X	X
	<b>- QUALQUER OUTRA INFORMAÇÃO POR ESCRITO</b>	Documentar que os participantes receberão as devidas informações por escrito (conteúdo e redação) para apoiar sua capacidade de conceder integralmente o consentimento livre e esclarecido	X	X

	Título do Documento	Finalidade	Localizado nos Arquivos do	
			Investigador/ Instituição	Patrocinador
	<b>- PUBLICIDADE PARA RECRUTAMENTO DE PARTICIPANTES</b> (se for usada)	Documentar que as medidas de recrutamento são apropriadas e não coercivas	X	
<b>8.2.4</b>	<b>ASPECTOS FINANCEIROS DO ENSAIO</b>	Documentar o acordo financeiro entre o investigador/instituição e o patrocinador para o ensaio	X	X
<b>8.2.5</b>	<b>DECLARAÇÃO DE SEGURO</b> (quando exigido)	Documentar que a indenização para o(s) participante(s) pelo dano relacionado ao ensaio estará disponível	X	X
<b>8.2.6</b>	<b>ACORDO ASSINADOS ENTRE AS PARTES ENVOLVIDAS, ex.:</b> - investigador/instituição e patrocinador - investigador/instituição e ORPC  - patrocinador e ORPC - investigador/instituição e autoridade(s) (quando exigido)	Documentar os acordos	X X  X	X X (quando exigido) X X

	Título do Documento	Finalidade	Localizado nos Arquivos do	
			Investigador/Instituição	Patrocinador
8.2.7	<p><b>APROVAÇÃO/PARECER FAVORÁVEL DATADO E DOCUMENTADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)/COMITÊ DE ÉTICA INDEPENDENTE (CEI) PARA OS SEGUINTE ITENS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- protocolo e todas as emendas</li> <li>- CRF (se aplicável)</li> <li>- termo(s) de consentimento livre e esclarecido</li> <li>- qualquer outra informação por escrito a ser fornecida ao(s) participante(s)</li> <li>- publicidade para recrutamento de participantes (se usada)</li> <li>- indenização para os participantes (se houver)</li> <li>- qualquer outro documento que tenha recebido aprovação/parecer favorável</li> </ul>	Documentar se o ensaio foi submetido ao CEP/CEI para revisão CEP/CEI e recebeu aprovação/parecer favorável. Identificar o número da versão e a data do(s) documento(s)	X	X

	Título do Documento	Finalidade	Localizado nos Arquivos do	
			Investigador/ Instituição	Patrocinador
8.2.8	<b>COMPOSIÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/COMITÊ DE ÉTICA INDEPENDENTE</b>	Documentar que o CEP/CEI está constituído de acordo com as BPC	X	X (quando exigido)
8.2.9	<b>AUTORIZAÇÃO/APROVAÇÃO/NOTIFICAÇÃO DO PROTOCOLO PELA(S) AUTORIDADE(S) REGULATÓRIA(S)</b> (quando exigido)	Documentar que a devida autorização/aprovação/notificação pela(s) autoridade(s) regulatória(s) foi obtida antes da implementação do ensaio em conformidade com o(s) requisito(s) regulatório(s) aplicável(eis)	X (quando exigido)	X (quando exigido)
8.2.10	<b>CURRÍCULO E/OU OUTROS DOCUMENTOS RELEVANTES COMPROVANDO AS QUALIFICAÇÕES DO(S) INVESTIGADOR(ES) E SUBINVESTIGADOR(ES)</b>	Documentar as qualificações e a elegibilidade para conduzir o ensaio e/ou prover supervisão médica aos participantes	X	X
8.2.11	<b>VALOR(ES)/VARIÇÃO(ÕES) NORMAL(AIS) DE PROCEDIMENTO(S) MÉDICO(S)/ LABORATORIAL(AIS)/TÉCNICO(S) E/OU TESTE(S) INCLUÍDOS NO PROTOCOLO</b>	Documentar os valores/variações normais dos testes	X	X

	Título do Documento	Finalidade	Localizado nos Arquivos do	
			Investigador/ Instituição	Patrocinador
8.2.12	<p><b>PROCEDIMENTOS/TESTES MÉDICOS/LABORATORIAIS/TÉCNICOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- certificação ou</li> <li>- credenciamento ou</li> <li>- controle de qualidade estabelecido e/ou avaliação externa de qualidade ou</li> <li>- outra validação (quando exigida)</li> </ul>	Documentar a competência do estabelecimento para realizar o(s) teste(s) requerido(s) e corroborar a confiabilidade dos resultados	X  (quando exigido)	X
8.2.13	<p><b>MODELO DO(S) RÓTULO(S) AFIXADO(S) NO(S) RECIPIENTE(S) DO MEDICAMENTO EXPERIMENTAL</b></p>	Documentar cumprimento das regulamentações aplicáveis de rotulagem e adequação de instruções fornecidas para os participantes		X
8.2.14	<p><b>INSTRUÇÕES PARA MANUSEAR MEDICAMENTO(S) EXPERIMENTAL(AIS) E MATERIAIS RELACIONADOS AO ENSAIO</b> (se não incluídas no protocolo ou na Brochura do Investigador)</p>	Documentar as instruções necessárias para assegurar o devido armazenamento, embalagem, dispensação e descarte de medicamentos experimentais e materiais relacionados ao ensaio	X	X
8.2.15	<p><b>REGISTROS DE ENVIO DE MEDICAMENTO(S) EXPERIMENTAL(AIS) E MATERIAIS RELACIONADOS AO ENSAIO</b></p>	Documentar as datas de envio, números dos lotes e método de envio de medicamento(s) experimental(ais) e materiais relacionados ao ensaio. Permite rastrear o lote do produto, revisar as condições de envio e contabilidade	X	X



	Título do Documento	Finalidade	Localizado nos Arquivos do	
			Investigador/ Instituição	Patrocinador
8.2.16	<b>CERTIFICADO(S) DE ANÁLISE DO(S) MEDICAMENTO(S) EXPERIMENTAL(AIS) ENVIADOS</b>	Documentar a identidade, pureza e potência do(s) medicamento(s) experimental(ais) a ser(em) usado(s) no ensaio		X
8.2.17	<b>PROCEDIMENTOS PARA DECODIFICAÇÃO EM ENSAIOS CEGOS</b>	Documentar como, no caso de uma emergência, a identidade do medicamento experimental de um ensaio cego poderá ser revelada sem quebrar o cegamento para os demais tratamentos dos participantes	X	X (terceiro se aplicável)

	Título do Documento	Finalidade	Localizado nos Arquivos do	
			Investigador/ Instituição	Patrocinador
8.2.18	<b>LISTA MESTRE DE RANDOMIZAÇÃO</b>	Documentar o método de randomização da população do ensaio		X (terceiro se aplicável)
8.2.19	<b>RELATÓRIO DE MONITORIA PRÉ-ENSAIO</b>	Documentar que o centro é adequado para o ensaio (pode ser combinado com 8.2.20)		X
8.2.20	<b>RELATÓRIO DE MONITORIA DO INÍCIO DO ENSAIO</b>	Documentar que os procedimentos do ensaio foram revisados com o investigador e sua equipe do ensaio (pode ser combinado com 8.2.19)	X	X

### 8.3 Durante a Condução Clínica do Ensaio

Além de manter em arquivo os documentos citados acima, os seguintes documentos devem ser acrescentados aos arquivos durante o ensaio para comprovar que todas as novas informações relevantes são documentadas conforme se tornem disponíveis.

	Título do Documento	Finalidade	Localizado nos Arquivos do	
			Investigador/ Instituição	Patrocinador
8.3.1	<b>ATUALIZAÇÕES DA BROCHURA DO INVESTIGADOR</b>	Documentar que o investigador é tempestivamente informado das informações relevantes conforme elas se tornam disponíveis	X	X
8.3.2	<b>QUALQUER REVISÃO DE:</b> - protocolo/emenda(s) e CRF - termo de consentimento livre e esclarecido - qualquer outra informação por escrito fornecida aos participantes - publicidade para recrutamento de participantes (se usado)	Documentar as revisões de tais documentos relacionados ao ensaio que entram em vigor durante o ensaio	X	X

	Título do Documento	Finalidade	Localizado nos Arquivos do	
			Investigador/ Instituição	Patrocinador
8.3.3	<p><b>APROVAÇÃO/PARECER FAVORÁVEL DATADO E DOCUMENTADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)/COMITÊ DE ÉTICA INDEPENDENTE (CEI) PARA OS SEGUINTE ITENS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- emenda(s) ao protocolo</li> <li>- revisão(ões) de: <ul style="list-style-type: none"> <li>- termo de consentimento livre e esclarecido</li> <li>- qualquer outra informação por escrito a ser fornecida ao participante</li> <li>- publicidade para recrutamento de participantes (se usado)</li> </ul> </li> <li>- qualquer outro documento que tenha recebido a aprovação/parecer favorável</li> <li>- revisão contínua do ensaio (quando exigido)</li> </ul>	Documentar que a(s) emenda(s) e/ou revisão(ões) foi(foram) submetida(s) ao CEP/CEI para revisão e recebeu(receberam) aprovação/parecer favorável. Identificar o número da versão e a data do(s) documento(s).	X	X
8.3.4	<p><b>AUTORIZAÇÕES/APROVAÇÕES/NOTIFICAÇÕES DA(S) AUTORIDADE(S) REGULATÓRIA(S) ONDE FOR EXIGIDO PARA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- emenda(s) ao protocolo e outros documentos</li> </ul>	Documentar o cumprimento das exigências regulatórias aplicáveis	X (quando exigido)	X
8.3.5	<b>CURRÍCULO DE NOVO(S) INVESTIGADOR(ES) E/OU SUB-INVESTIGADOR(ES)</b>	(veja seção 8.2.10)	X	X

	Título do Documento	Finalidade	Localizado nos Arquivos do	
			Investigador/ Instituição	Patrocinador
8.3.6	<b>ATUALIZAÇÕES DO(S) VALOR(ES)/VARIÇÃO(ÕES) NORMAL(AIS) DE PROCEDIMENTO(S)/TESTE(S) MÉDICO(S)/ LABORATORIAL(AIS)/ TÉCNICO(S) INCLUÍDOS NO PROTOCOLO</b>	Documentar os valores e variações normais que são revisados durante o ensaio (veja seção 8.2.11)	X	X
8.3.7	<b>ATUALIZAÇÕES DOS PROCEDIMENTOS/TESTES MÉDICOS/ LABORATORIAIS/ TÉCNICOS</b> - certificação ou - credenciamento ou - controle de qualidade estabelecido e/ou avaliação externa da qualidade ou - outra validação (quando exigida)	Documentar que os testes continuam a ser apropriados durante todo o período do ensaio (veja seção 8.2.12)	X (quando exigido)	X
8.3.8	<b>DOCUMENTAÇÃO DO ENVIO DO(S) MEDICAMENTO(S) EXPERIMENTAL(AIS) E MATERIAIS RELACIONADOS AO ENSAIO</b>	(veja seção 8.2.15)	X	X
8.3.9	<b>CERTIFICADO(S) DE ANÁLISE PARA NOVOS LOTES DOS MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS</b>	(veja seção 8.2.16)		X
8.3.10	<b>RELATÓRIOS DAS VISITAS DE MONITORIA</b>	Documentar as visitas aos centros feitas pelo monitor e os achados identificados por ele		X

	Título do Documento	Finalidade	Localizado nos Arquivos do	
			Investigador/ Instituição	Patrocinador
8.3.11	<b>COMUNICAÇÕES RELEVANTES ALÉM DAS RELACIONADAS ÀS VISITAS AO CENTRO DE PESQUISA</b> - cartas - notas das reuniões - notas de chamadas telefônicas	Documentar todos os acordos ou discussões relevantes relativas à administração do ensaio, violações do protocolo, condução do ensaio, notificação de eventos adversos (EA)	X	X
8.3.12	<b>TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ASSINADOS</b>	Documentar que o consentimento foi obtido em conformidade com as BPC e o protocolo, e datado antes da entrada de cada participante no ensaio. Também documentar a permissão de acesso direto (veja seção 8.2.3)	X	
8.3.13	<b>DOCUMENTOS FONTE</b>	Documentar a existência do participante e consubstanciar a integridade dos dados coletados do ensaio. Incluir os documentos fonte relacionados ao ensaio, ao tratamento médico e ao histórico do participante	X	
8.3.14	<b>FORMULÁRIOS DE RELATO DE CASOS (CRF) PREENCHIDOS, ASSINADOS E DATADOS</b>	Documentar que o investigador ou membro autorizado da sua equipe confirma as observações registradas	X (cópia)	X (original)
8.3.15	<b>DOCUMENTAÇÃO DE CORREÇÕES NO CRF</b>	Documentar todas as alterações/acréscimos ou correções feitas no CRF após os dados iniciais terem sido registrados	X (cópia)	X (original)

	Título do Documento	Finalidade	Localizado nos Arquivos do	
			Investigador/ Instituição	Patrocinador
8.3.16	<b>NOTIFICAÇÃO DO INVESTIGADOR DE ORIGEM AO PATROCINADOR SOBRE EVENTOS ADVERSOS GRAVES E RELATOS RELACIONADOS</b>	Notificação do investigador de origem para o patrocinador sobre eventos adversos graves e relatos relacionados em conformidade com a seção 4.11	X	X
8.3.17	<b>NOTIFICAÇÃO DO PATROCINADOR E/OU INVESTIGADOR, CONFORME O CASO, PARA A(S) AUTORIDADE(S) REGULATÓRIA(S) E CEP(S)/CEI(S) SOBRE REAÇÕES ADVERSAS GRAVES E INESPERADAS AO MEDICAMENTO E OUTRAS INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA</b>	Notificação do patrocinador e/ou investigador, conforme o caso, para as autoridades regulatórias e CEP(s)/CEI(s) das reações adversas graves e inesperadas ao medicamento em conformidade com as seções 5.17 e 4.11.1 e de outras informações de segurança em conformidade com as seções 5.16.2 e 4.11.2	X (quando exigido)	X
8.3.18	<b>NOTIFICAÇÃO DO PATROCINADOR PARA OS INVESTIGADORES DE INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA</b>	Notificação do patrocinador para os investigadores de informações de segurança em conformidade com a seção 5.16.2	X	X
8.3.19	<b>RELATÓRIOS PRELIMINARES OU ANUAIS PARA O CEP/CEI E AUTORIDADE(S)</b>	Relatórios preliminares ou anuais fornecidos ao CEP/CEI em conformidade com a seção 4.10 e para a(s) autoridade(s) em conformidade com a seção 5.17.3	X	X (quando exigido)
8.3.20	<b>LISTA DE REGISTRO DE TRIAGEM DE PARTICIPANTES</b>	Documentar a identificação dos participantes que participaram da triagem pré-ensaio	X	X (quando exigido)

	Título do Documento	Finalidade	Localizado nos Arquivos do	
			Investigador/ Instituição	Patrocinador
8.3.21	<b>LISTA DOS CÓDIGOS DE IDENTIFICAÇÃO DE PARTICIPANTES</b>	Documentar que o investigador/instituição mantém uma lista confidencial com os nomes de todos os participantes alocados aos números do ensaio na inclusão no ensaio. Permite que o investigador/instituição revele a identidade de qualquer participante	X	
8.3.22	<b>LISTA DE REGISTRO DA INCLUSÃO DE PARTICIPANTES</b>	Documentar a ordem cronológica de inclusão dos participantes pelo seu número no ensaio	X	
8.3.23	<b>CONTABILIDADE DO(S) MEDICAMENTO(S) EXPERIMENTAL(AIS) NO CENTRO DE PESQUISA</b>	Documentar que o(s) medicamento(s) experimental(ais) foi(foram) usado(s) de acordo com o protocolo	X	X
8.3.24	<b>FOLHA DE ASSINATURAS</b>	Documentar as assinaturas e rubricas de todas as pessoas autorizadas a inserir dados e/ou fazer correções nos CRFs	X	X
8.3.25	<b>REGISTRO DE RETENÇÃO DE AMOSTRAS DE FLUIDOS /TECIDOS CORPORAIS (SE HOVER)</b>	Documentar a localização e identificação das amostras arquivadas se os ensaios precisarem ser repetidos	X	X



#### 8.4 Após a Conclusão ou Encerramento do Ensaio

Após a conclusão ou encerramento do ensaio, todos os documentos identificados nas Seções 8.2 e 8.3 devem estar arquivados juntamente com os seguintes itens

	Título do Documento	Finalidade	Localizado nos Arquivos do	
			Investigador/ Instituição	Patrocinador
8.4.1	<b>CONTABILIDADE DO(S) MEDICAMENTO(S) EXPERIMENTAL(AIS) NO CENTRO DE PESQUISA</b>	Documentar que o(s) medicamento(s) experimental(ais) foi(foram) usado(s) de acordo com o protocolo. Documentar a contabilidade final do(s) medicamento(s) experimental(ais) recebido(s) no centro, dispensado(s) aos participantes, devolvido(s) pelos participantes e devolvidos ao patrocinador	X	X
8.4.2	<b>DOCUMENTAÇÃO DA DESTRUIÇÃO DOS MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS</b>	Documentar a destruição pelo patrocinador ou no centro dos medicamentos experimentais não utilizados	X (se destruídos no centro)	X
8.4.3	<b>LISTA COMPLETA DOS CÓDIGOS DE IDENTIFICAÇÃO DOS PARTICIPANTES</b>	Permitir a identificação de todos os participantes incluídos no ensaio caso o acompanhamento seja necessário. A lista deve ser mantida em sigilo e durante o período de tempo acordado	X	
8.4.4	<b>CERTIFICADO DE AUDITORIA</b> (se disponível)	Documentar que a auditoria foi realizada		X
8.4.5	<b>RELATÓRIO FINAL DE MONITORIA REFERENTE AO ENCERRAMENTO DO ENSAIO</b>	Documentar que todas as atividades requeridas para o encerramento do ensaio foram concluídas e que cópias dos documentos essenciais estão mantidas nos devidos arquivos		X

	Título do Documento	Finalidade	Localizado nos Arquivos do	
			Investigador/ Instituição	Patrocinador
8.4.6	<b>ALOCAÇÃO DOS TRATAMENTOS E DOCUMENTAÇÃO DE DECODIFICAÇÃO</b>	Devolvida ao patrocinador para documentar qualquer decodificação que possa ter ocorrido		X
8.4.7	<b>RELATÓRIO FINAL DO INVESTIGADOR PARA O CEP/CEI SE NECESSÁRIO, E, QUANDO APLICÁVEL, PARA A(S) AUTORIDADE(S) REGULATÓRIA(S)</b>	Documentar a conclusão do ensaio	X	
8.4.8	<b>RELATÓRIO DO ESTUDO CLÍNICO</b>	Documentar os resultados e a interpretação do ensaio	X (se aplicável)	X