

Manual Tripartite Harmonizado
da Conferência Internacional de Harmonização (ICH)
para a Boa Prática Clínica (GCP)

Este manual é recomendado pela ICH para as três instâncias regulatórias. Ele alcançou a etapa 4 do procedimento da ICH na reunião do Comitê Diretivo da ICH em 1º. de maio de 1996 e foi editado em junho de 1996. Foi transmitido para o CPMP – Committee for Proprietary Medicinal Products, em julho de 1996 (CPMP/ICH/135/95). A data proposta para entrar em vigor é 17 de janeiro de 1997 (para estudos iniciados após essa data).

Introdução

As Boas Práticas Clínicas (GCP) são um padrão de qualidade ética e científica para o planejamento, condução, registro e relato de estudos clínicos que envolvam a participação de seres humanos. A adesão a este padrão garante que os direitos, a segurança e o bem-estar dos pacientes estão protegidos, de acordo com os princípios originados da Declaração de Helsinque, e assegura a credibilidade dos dados do estudo clínico.

O objetivo deste Manual é fornecer um padrão único para a União Europeia (UE), Japão e Estados Unidos para facilitar a aceitação mútua de dados clínicos pelas autoridades regulatórias nessas jurisdições. Foi desenvolvido considerando as boas práticas clínicas atuais da União Europeia, Japão e Estados Unidos, bem como as da Austrália, Canadá, países nórdicos e da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Este manual deve ser seguido sempre que sejam gerados dados de estudos clínicos que serão submetidos às autoridades regulatórias.

Os princípios estabelecidos neste manual podem também ser aplicados a outras investigações clínicas que possam ter impacto na segurança e no bem-estar de seres humanos.

1. Glossário

1.1 Reação Adversa à Droga (ADR)

Na fase pré-aprovação da experiência clínica com um novo produto farmacêutico ou com um novo uso para um produto, particularmente se suas doses terapêuticas não puderem ser estabelecidas: todas as reações nocivas ou não planejadas a um produto farmacêutico, relativas a qualquer dose, devem ser consideradas reações adversas à droga. A expressão “reação a um produto farmacêutico” significa que a existência denexo causal entre um produto farmacêutico e um evento adverso é, pelo menos, uma possibilidade razoável, ou seja, que a causalidade não pode ser descartada.

Quanto aos produtos farmacêuticos comercializados: uma reação à droga, que seja nociva e não intencional e que ocorra em doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, ou terapia para doenças ou para modificação das funções psicológicas (vide Manual para Segurança Clínica e Gerenciamento de Dados da ICH: Definições e Padrões para Relatórios Expedidos).

- 1.2 **Evento Adverso (EA)**
Qualquer ocorrência médica inconveniente em um paciente ou em um sujeito de pesquisa clínica com um produto farmacêutico administrado e que não necessariamente tenha uma relação causal com o tratamento. Um evento adverso (EA), portanto, pode ser qualquer sinal desfavorável ou não planejado (incluindo achados laboratoriais anormais), sintoma, ou doença temporariamente associada com o uso de um produto farmacêutico sob investigação, relacionadas ou não ao produto farmacêutico sob investigação (vide Manual para Segurança Clínica e Gerenciamento de Dados da ICH: Definições e Padrões para Relatórios Expedidos).
- 1.3 **Emenda (ao protocolo)**
Vide Emenda ao Protocolo.
- 1.4 **Exigências Regulatórias Aplicáveis**
Quaisquer leis ou regulamentos sobre a condução de estudos clínicos com produtos sob investigação.
- 1.5 **Aprovação (em relação aos Comitês de Ética em Pesquisa)**
A decisão afirmativa do CEP de que o estudo clínico foi analisado e pode ser conduzido no centro da instituição, de acordo com as restrições estabelecidas pelo CEP, pela Instituição, pelas Boas Práticas Clínicas (GCP) e pelas exigências regulatórias aplicáveis.
- 1.6 **Auditoria**
Uma verificação independente e sistemática das atividades e documentos relativos ao estudo para determinar se as atividades relacionadas ao estudo avaliado foram conduzidas, se os dados foram registrados, analisados e corretamente relatados de acordo com o protocolo, com os procedimentos padrões do patrocinador (POPs), as Boas Práticas Clínicas (GCP) e as exigências regulatórias aplicáveis.
- 1.7 **Certificado de Auditoria**
Uma declaração de confirmação do auditor de que a auditoria foi realizada.
- 1.8 **Relatório de Auditoria**
Uma avaliação escrita feita pelo auditor do patrocinador sobre os resultados da auditoria.
- 1.9 **Histórico da Auditoria**
Documentação que permite a reconstrução do curso dos eventos.
- 1.10 **Caráter Cego / Mascaramento**
Um procedimento no qual uma ou mais partes envolvidas no estudo é mantida desinformada sobre as indicações do tratamento. O caráter cego geralmente refere-se aos sujeitos de

pesquisa e o duplo-cego aos sujeitos de pesquisa, investigadores, monitores e, em alguns casos, aos analistas de dados.

1.11 Ficha Clínica (CRF)

Um documento impresso, óptico ou eletrônico elaborado para registrar todas as informações exigidas pelo protocolo a serem relatadas ao patrocinador sobre cada sujeito de pesquisa.

1.12 Estudo Clínico

Qualquer investigação em seres humanos que pretenda descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacêuticos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de um produto(s) sob investigação; e/ou identificar quaisquer reações adversas a um produto(s) sob investigação; e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um produto(s) sob investigação com o objetivo de apurar sua segurança e/ou eficácia. Os termos ensaio clínico e estudo clínico são sinônimos.

1.13 Relatório de Estudo Clínico

Uma descrição escrita do ensaio/estudo de qualquer agente terapêutico, profilático, ou de diagnóstico conduzido em seres humanos, no qual as descrições clínicas e estatísticas, apresentações e análises estão plenamente integradas em um único relatório (vide Manual para Estrutura e Conteúdo de Relatórios de Estudos Clínicos).

1.14 Comparador (Produto)

Um produto sob investigação ou comercializado (isto é, princípio ativo), ou placebo, usado como referência em um estudo clínico.

1.15 Adesão (em relação aos estudos)

Adesão a todas as exigências relativas ao estudo, às Boas Práticas Clínicas e às exigências regulatórias aplicáveis.

1.16 Confidencialidade

Prevenir a divulgação para outros, que não os indivíduos autorizados, de uma informação de propriedade do patrocinador ou da identidade de um sujeito de pesquisa.

1.17 Contrato

Um acordo escrito, datado e assinado entre duas ou mais partes envolvidas que estabeleça quaisquer determinações de delegação e distribuição de tarefas e obrigações e, se apropriado, sobre assuntos financeiros. O protocolo pode servir de base ao contrato.

1.18 Comitê de Coordenação

Um comitê que um patrocinador pode organizar para coordenar a condução de um estudo multicêntrico.

- 1.19 Investigador de Coordenação
Um investigador responsável pela coordenação de investigadores de centros diferentes participantes de um estudo multicêntrico.
- 1.20 Organização de Pesquisa Contratada (CRO)
Uma pessoa ou organização (comercial, acadêmica ou outra) contratada pelo patrocinador para realizar um ou mais de seus deveres e funções relativos a estudos clínicos.
- 1.21 Acesso Direto
Permissão para examinar, analisar, verificar e reproduzir quaisquer registros e relatórios que sejam importantes para avaliar o estudo clínico. Qualquer parte (ex: autoridades regulatórias nacionais e estrangeiras, auditores e monitores do patrocinador) com acesso direto deverá ter o devido cuidado com as restrições estabelecidas pelas exigências regulatórias aplicáveis para manter a confidencialidade das identidades dos sujeitos de pesquisa e das informações de propriedade do patrocinador.
- 1.22 Documentação
Todos os registros, sob qualquer forma (incluindo dados escritos, eletrônicos, magnéticos e ópticos, eletrocardiogramas, raios-X e demais exames de imagem, entre outros), que descrevem ou registram os métodos, conduções e/ou resultados de um estudo, os fatores que o afetam e as ações realizadas.
- 1.23 Documentos Essenciais
Documentos que, individual ou coletivamente, permitem a avaliação da condução de um estudo e da qualidade dos dados produzidos (vide item 8. Documentos Essenciais para a condução de um Estudo Clínico).
- 1.24 Boas Práticas Clínicas (GCP)
Um padrão para o desenho, condução, desenvolvimento, monitoria, auditoria, registro, análise e relatórios de estudos clínicos que asseguram que os dados e os resultados relatados são precisos e possuem credibilidade, bem como que os direitos, integridade e confidencialidade dos sujeitos de pesquisa estão protegidos.
- 1.25 Comitê Independente de Monitoramento de Dados (IDMC) (Conselho de Monitoramento de Dados e Segurança, Comitê de Monitoramento, Comitê de Monitoramento de Dados)
Um comitê independente de monitoramento de dados que pode ser implementado pelo investigador para avaliar periodicamente o desenvolvimento de um estudo clínico, os dados de segurança e os limites críticos de eficácia; e para recomendar ao patrocinador a continuidade, a modificação, ou o encerramento do estudo.
- 1.26 Testemunha Imparcial

Uma pessoa, não relacionada ao estudo, que não possa ser injustamente influenciada pelas pessoas nele envolvidas, que realize o procedimento do termo de consentimento livre e esclarecido se o sujeito de pesquisa ou seu responsável legal não saiba ler, e que leia o termo e qualquer outra informação escrita destinada ao sujeito de pesquisa.

1.27 Comitê de Ética Independente (IEC)

Uma organização independente (um conselho de revisão ou um comitê institucional, regional, nacional ou supranacional) constituído por profissionais da área médica/científica e membros pertencentes a outras áreas, cuja responsabilidade é garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos seres humanos envolvidos em um estudo e assegurar publicamente a sua proteção, através da revisão e aprovação/parecer favorável sobre o protocolo do estudo, adequação dos investigadores, recursos e dos materiais e métodos utilizados para a obtenção e documentação do consentimento dos sujeitos de pesquisa, entre outras atividades.

A situação legal, composição, função, operação e exigências regulatórias pertinentes ao Comitê de Ética Independente podem ser diferentes em cada país, mas devem permitir que ele atue em consonância com as GCP descritas neste manual.

1.28 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Um processo através do qual um sujeito voluntariamente confirma sua intenção de participar de um estudo em particular, após ter sido informado sobre todos os aspectos do estudo que sejam relevantes para a sua decisão de participar do mesmo. O consentimento é documentado por meio de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido preenchido, datado e assinado.

1.29 Inspeção

A atividade de um autoridade regulatória de conduzir uma revisão oficial de documentos, instalações, registros e quaisquer outros recursos que as autoridades entendam relacionados com o estudo clínico que podem estar localizados na instituição do estudo, nas dependências do patrocinador e/ou das organizações de pesquisa contratadas (CROs), ou em outros estabelecimentos tidos como apropriados pelas autoridades regulatórias.

1.30 Instituição (Médica)

Qualquer entidade, agência ou instalação médica ou odontológica onde sejam conduzidos estudos clínicos.

1.31 Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

Uma organização independente constituída por membros médicos, científicos e não científicos, cuja responsabilidade é garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos seres humanos envolvidos em um estudo através, entre outras atividades, da aprovação

e revisão contínua do protocolo de estudo e dos materiais e métodos utilizados para a obtenção e documentação do consentimento dos sujeitos de pesquisa.

1.32 Relatório Interino do Estudo/Ensaio Clínico

Um relatório dos resultados intermediários e sua avaliação baseada em análises realizadas no decorrer de um estudo.

1.33 Produto sob investigação

Uma forma de apresentação farmacêutica de um princípio ativo ou placebo sendo testado ou usado como referência em um estudo clínico, incluindo um produto com autorização comercial / de comercialização quando usado ou apresentado (formulado ou embalado) sob uma forma diferente da aprovada, ou usado para uma indicação não aprovada, ou quando usado para obter maiores informações sobre a forma aprovada.

1.34 Investigador

Pessoa responsável por conduzir o estudo clínico em um centro de pesquisa. Se um estudo é conduzido por uma equipe em um centro de pesquisa, o investigador é o líder da equipe responsável e pode ser chamado de investigador principal. Vide também o item Subinvestigador.

1.35 Investigador / Instituição

Expressão que significa “o investigador e/ou instituição”, quando e onde solicitada pelas exigências regulatórias aplicáveis.

1.36 Brochura do Investigador

Uma compilação dos dados clínicos e não clínicos sobre os produtos sob investigação, relevante para o estudo do(s) produto(s) sob investigação em seres humanos (vide 7. Brochura do Investigador).

1.37 Representante legal

Uma pessoa física, jurídica ou outra autorizada pela legislação aplicável para consentir, em nome do sujeito de pesquisa, a participação de um indivíduo no estudo clínico.

1.38 Monitoria

A atividade de acompanhamento do progresso de um estudo clínico para garantir que ele é conduzido, registrado e relatado de acordo com o protocolo, os Procedimentos Operacionais Padrão (POPs), as Boas Práticas Clínicas (GCP) e as exigências regulatórias aplicáveis.

1.39 Relatório de Monitoria

Relatório escrito feito pelo monitor para o patrocinador após cada visita do estudo e/ou outros comunicados a ele relacionados de acordo com os SOPs do patrocinador.

- 1.40 Estudo Multicêntrico
Um estudo clínico conduzido de acordo com um único protocolo, porém, em mais de um centro e, portanto, desenvolvido por mais de um investigador.
- 1.41 Estudo Não Clínico
Estudos biomédicos que não envolvem seres humanos.
- 1.42 Parecer (em relação ao Comitê de Ética Independente)
O julgamento e/ou o conselho fornecido por um Comitê de Ética Independente (IEC).
- 1.43 Relatório Médico original
Vide Documentos fonte.
- 1.44 Protocolo
Um documento que descreve os objetivos, desenho, metodologia, considerações estatísticas e organização do estudo. O protocolo também contém a base e a justificativa para o estudo, no entanto, esses dados podem ser fornecidos por outros documentos referenciados pelo protocolo. Para o Manual da GCP da ICH o termo protocolo refere-se ao protocolo e às emendas ao protocolo.
- 1.45 Emenda ao Protocolo
Uma descrição escrita das alterações ou esclarecimentos formais feitos ao protocolo.
- 1.46 Garantia de Qualidade
Todas as ações planejadas e sistemáticas realizadas para garantir que o estudo é desenvolvido e os dados são gerados, documentados (registrados) e relatados em conformidade com as Boas Práticas Clínicas (GCP) e as exigências regulatórias aplicáveis.
- 1.47 Controle de Qualidade
Técnicas e atividades operacionais adotadas dentro do sistema de garantia de qualidade para assegurar que todas as exigências de qualidade relacionadas às atividades do estudo sejam atendidas.
- 1.48 Randomização
O processo de designação dos sujeitos de pesquisa ao tratamento ou aos grupos de controle utilizando um sorteio para decidir essas designações, com o propósito de reduzir parcialidades.
- 1.49 Autoridades Regulatórias
Instituições que têm poder regulatório. No manual da GCP da ICH a expressão Autoridades Regulatórias inclui as autoridades que analisam os dados submetidos e as que conduzem

inspeções (vide 1.29). Essas instituições são, às vezes, chamadas de autoridades competentes.

1.50 Evento Adverso Sério (EAS) ou Reação Adversa Séria à Droga (ADR séria)

Qualquer ocorrência médica adversa que, em qualquer dose:

- resulte em morte,
 - represente risco de vida,
 - implique em hospitalização do paciente ou prolongamento de uma hospitalização existente,
 - resulte em persistente inabilidade/incapacidade significativa,
- ou
- seja uma anomalia congênita/defeito de nascimento (vide Manual para Segurança Clínica e Gerenciamento de Dados da ICH: Definições e Padrões para Relatórios Expedidos).

1.51 Dados Fonte

Todas as informações dos registros originais e cópias autenticadas de registros originais de achados clínicos, observações, ou outras atividades de uma pesquisa clínica necessárias para a reconstrução e avaliação do estudo. Os dados fonte estão contidos nos documentos fonte (registros originais ou cópias autenticadas).

1.52 Documentos Fonte

Documentos, dados e registros originais (ex: registros hospitalares, tabelas clínicas e administrativas, anotações laboratoriais, memorandos, diários de paciente ou *checklists* de avaliação, registros de prescrição farmacêutica, dados registrados por documentos automatizados, cópias ou transcrições autenticadas após verificação de sua precisão, microficha, negativos fotográficos, microfilmes ou registros magnéticos, raios-X, arquivos de pacientes e registros arquivados na farmácia, nos laboratórios e nos departamentos médico-técnicos envolvidos no estudo clínico).

1.53 Patrocinador

Um indivíduo, empresa, instituição, ou organização responsável pela implementação, gerenciamento e/ou financiamento de um estudo clínico.

1.54 Patrocinador-Investigador

Um indivíduo que implementa e conduz, sozinho ou em grupo, um estudo clínico e sob cuja imediata direção o produto sob investigação é administrado, fornecido ou utilizado por um paciente. O termo não inclui qualquer pessoa que não um indivíduo (ex: não inclui uma corporação ou uma agência). As obrigações de um patrocinador-investigador incluem tanto as de um patrocinador como as de um investigador.

1.55 Procedimentos Operacionais Padrão (POPs)

Instruções escritas e detalhadas para a uniformidade de desempenho de uma determinada função.

- 1.56 Sub-Investigador
Qualquer membro específico da equipe do estudo clínico, designado e supervisionado pelo investigador no centro de pesquisa para conduzir procedimentos essenciais e/ou tomar decisões importantes relacionadas ao estudo (ex: associados, residentes, bolsistas). Veja também Investigador.
- 1.57 Paciente / Sujeito de Pesquisa
Um indivíduo que participa de um estudo clínico. Pode pertencer ao grupo dos que recebem o produto sob investigação ou ao grupo de controle.
- 1.58 Código de Identificação do Paciente
Um código identificador exclusivo, designado pelo investigador para cada sujeito de pesquisa para proteger sua identidade e utilizado no lugar de seu nome do paciente quando o investigador relata eventos adversos e/ou outros dados relacionados ao estudo.
- 1.59 Centro de Pesquisa
O(s) local(is) onde usualmente as atividades ligadas ao estudo são conduzidas.
- 1.60 Reação Adversa Inesperada à Droga
Uma reação adversa, cuja natureza ou severidade não seja condizente com as informações aplicáveis ao produto (ex: Brochura do Investigador para produtos sob investigação não aprovados ou bula/resumo das características do produto para os aprovados) (vide Manual para Segurança Clínica e Gerenciamento de Dados da ICH: Definições e Padrões para Relatórios Expedidos).
- 1.61 Populações Vulneráveis
Indivíduos cuja vontade de participar do estudo possa ser indevidamente influenciada pela expectativa, justificada ou não, de benefícios associados à participação, ou de uma reação negativa, em caso de recusa, por parte de membros seniores de alguma hierarquia da qual façam parte ou à qual estejam submetidos. Exemplos são indivíduos pertencentes a grupos com uma estrutura hierárquica constituída, como estudantes de medicina, farmácia, odontologia e enfermagem, funcionários de hospitais e laboratórios, da indústria farmacêutica, membros das forças armadas e detentos. Outros sujeitos de pesquisa vulneráveis são aqueles portadores de doenças incuráveis ou que estejam em casas de repouso, pessoas desempregadas ou miseráveis, pacientes em situações de emergência, grupos étnicos minoritários, pessoas sem moradia, nômades, refugiados, menores e aqueles incapazes de atestar o próprio consentimento.
- 1.62 Bem-estar (dos sujeitos de pesquisa)
A integridade física e mental dos sujeitos envolvidos em um estudo clínico.

2. Os princípios de GCP da ICH

- 2.1 Os estudos clínicos devem ser conduzidos de acordo com os princípios éticos originados da Declaração de Helsinque e condizentes com a GCP e as exigências regulatórias aplicáveis.
- 2.2 Antes do início do estudo, riscos e inconveniências inevitáveis devem ser pesados em relação aos benefícios esperados para o paciente como indivíduo e para a sociedade. Um estudo deve ser iniciado somente quando os benefícios esperados justificam os riscos.
- 2.3 Os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos de pesquisa 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 produto sob investigação devem ser adequadas para embasar o estudo clínico proposto.
- 2.5 Os estudos clínicos devem ter bases científicas corretas e sólidas, descritas em protocolos claros e detalhados.
- 2.6 Um estudo deve ser conduzido em consonância com o protocolo que tenha recebido prévia aprovação / parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) / Comitê de Ética Independente (IEC).
- 2.7 O tratamento médico dispensado e as decisões médicas feitas em favor do paciente devem estar sempre sob a responsabilidade de médicos qualificados ou, quando apropriado, de dentistas qualificados.
- 2.8 Cada indivíduo envolvido na condução do estudo deve ser qualificado considerando-se educação, treinamento e experiência para a realização de suas respectivas tarefas.
- 2.9 O consentimento livre e esclarecido deve ser obtido de cada paciente antes de sua participação no estudo clínico.
- 2.10 Todas as informações do estudo clínico devem ser registradas, manuseadas e arquivadas de modo a permitir interpretações e verificações e relatos precisos.
- 2.11 A confidencialidade dos registros que possam identificar os pacientes deve ser protegida, respeitando-se as regras de privacidade e confidencialidade das exigências regulatórias aplicáveis.
- 2.12 Os produtos sob investigação devem ser fabricados, manuseados e armazenados de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (GMP) aplicáveis. Eles devem ser utilizados de acordo com o protocolo aprovado.

2.13 Devem ser implementados sistemas com procedimentos de garantia da qualidade do estudo, sob todos os aspectos.

3. Comitê de Ética em Pesquisa/Comitê de Ética Independente (CEP/IEC)

3.1 Responsabilidades

3.1.1 Um CEP/IEC deve assegurar os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os sujeitos de pesquisa. Deve ser dada uma atenção especial aos estudos que envolvam populações vulneráveis.

3.1.2 O CEP/IEC deve obter os seguintes documentos: protocolo de estudo / emenda, termo de consentimento livre e esclarecido e suas atualizações propostas pelo investigador para utilização no estudo, procedimentos de recrutamento dos sujeitos de pesquisa (ex: anúncios), informações escritas a serem fornecidas aos sujeitos de pesquisa, Brochura do Investigador (IB), informações de segurança disponíveis, informação sobre pagamentos e indenizações devidas aos pacientes, o *curriculum vitae* atual do investigador e/ou outra documentação evidenciando suas qualificações e quaisquer outros documentos necessários para que o CEP/IEC cumpra suas responsabilidades.

O CEP/IEC deve analisar um estudo clínico proposto em um tempo razoável e documentar seu parecer por escrito, identificando claramente o estudo, os documentos analisados e as datas de:

- aprovação / parecer favorável;
- modificações exigidas para a aprovação / parecer favorável;
- não aprovado / parecer desfavorável e
- retirada / suspensão de qualquer aprovação / parecer favorável anterior.

3.1.3 O CEP/IEC deve considerar as qualificações do investigador para o estudo proposto, como documentadas pelo *curriculum vitae* atualizado e/ou por qualquer outra documentação relevante que o CEP/IEC solicite.

3.1.4 O CEP/IEC deve realizar uma análise contínua de cada estudo em andamento em intervalos apropriados ao grau de risco ao qual os sujeitos de pesquisa estão expostos, mas pelo menos uma análise por ano.

3.1.5 Quando julgar que outras informações além daquelas previstas no item 4.8.10 possam aumentar significativamente a proteção aos direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos de pesquisa, o CEP/IEC pode solicitar que essas informações adicionais lhe sejam fornecidas.

3.1.6 Quando um estudo não terapêutico é conduzido com o consentimento do representante legal do sujeito de pesquisa (vide 4.8.12, 4.8.14), o CEP/IEC deve avaliar se o protocolo proposto

e/ou outros documentos atendem adequadamente às diretrizes éticas relevantes e às exigências regulatórias aplicáveis para esse tipo de estudo.

3.1.7 Quando o protocolo indica que o consentimento prévio do sujeito de pesquisa ou de seu representante legal não pode ser obtido (vide 4.8.15), o CEP/IEC deve avaliar se o protocolo proposto e/ou outros documentos atendem adequadamente às diretrizes éticas relevantes e às exigências regulatórias aplicáveis para esse tipo de estudo (ex: em situações de emergência).

3.1.8 O CEP/IEC deve analisar tanto a quantia quanto a forma de pagamento aos pacientes, para assegurar a inexistência de problemas de coação ou influência indevida em relação aos sujeitos de pesquisa. Os pagamentos aos pacientes devem ser parcelados e não inteiramente vinculados a sua permanência até o final do estudo.

3.1.9 O CEP/IEC deve garantir que as informações a respeito dos pagamentos aos pacientes, incluindo as quantias, datas e formas de pagamento aos sujeitos de pesquisa, constam no termo de consentimento livre e esclarecido que lhes será fornecido. O modo pelo qual o pagamento será parcelado deve ser especificado.

3.2 Composição, Funções e Operações

3.2.1 O CEP/IEC deve ser constituído por um número razoável de membros, que coletivamente apresentem qualificações e experiência para analisar e avaliar os aspectos científicos, médicos e éticos do estudo proposto. Recomenda-se que o CEP/IEC seja composto de:

- (a) pelo menos cinco membros.
- (b) pelo menos um membro, cuja área de interesse seja de caráter não-científico.
- (c) pelo menos um membro que seja independente da instituição/centro de pesquisa.

Somente esses membros do CEP/IEC independentes do investigador e do patrocinador do estudo devem votar / emitir parecer sobre os assuntos relacionados ao estudo. Uma lista de membros do CEP/IEC e suas qualificações deve ser mantida.

3.2.2 O CEP/IEC deve exercer suas funções em consonância com os procedimentos de operação escritos, deve manter registros por escrito das suas atividades e minutas das suas reuniões, e deve estar de acordo com a GCP e com as exigências regulatórias aplicáveis.

3.2.3 Um CEP/IEC deve tomar suas decisões em reuniões previamente marcadas, com a presença de quorum mínimo, como estipulado nos seus procedimentos operacionais escritos.

3.2.4 Somente membros que participam da análise e discussão do CEP/IEC devem votar / emitir parecer e/ou conselho.

- 3.2.5 O investigador pode fornecer informações sobre qualquer aspecto do estudo, mas não deve participar das deliberações do CEP/IEC ou do voto / parecer do CEP/IEC.
- 3.2.6 Um CEP/IEC pode convidar não membros peritos em áreas específicas para assessoria científica.
- 3.3 Procedimentos
- O CEP/IEC deve estabelecer, documentar por escrito e seguir seus próprios procedimentos, que devem incluir:
- 3.3.1 Determinar sua composição (nomes e qualificações dos membros) e a autoridade sob a qual ela deverá ser estabelecida.
- 3.3.2 Agendar reuniões, notificar seus membros e conduzi-las.
- 3.3.3 Conduzir e análise inicial e contínua dos estudos.
- 3.3.4 Determinar a frequência das análises contínuas, como apropriado.
- 3.3.5 Fornecer, de acordo com as exigências regulatórias aplicáveis, análises promulgadas e aprovações / pareceres favoráveis de pequenas alterações em estudos em andamento que já obtiveram a aprovação / parecer favorável do CEP/IEC.
- 3.3.6 Especificar que nenhum paciente deve ser admitido no estudo antes da emissão da aprovação / parecer favorável por escrito do CEP/IEC.
- 3.3.7 Especificar que nenhum desvio ou alteração ao protocolo deve ser iniciado sem prévia aprovação / parecer favorável por escrito do CEP/IEC de uma emenda apropriada, exceto quando necessário para eliminar riscos imediatos para os pacientes ou quando a(s) mudança(s) envolvem apenas aspectos logísticos ou administrativos do estudo (ex: mudança de monitor(es), de número(s) de telefone) (vide 4.5.2).
- 3.3.8 Especificar que o investigador deve relatar prontamente ao CEP/IEC:
- (a) Desvios ou alterações ao protocolo para eliminar riscos imediatos para os sujeitos de pesquisa (vide 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4).
 - (b) Alterações que aumentem o risco para os pacientes e/ou afetem significativamente a condução do estudo (vide 4.10.2).
 - (c) Todas as reações adversas à droga (ADRs) que sejam sérias e inesperadas.
 - (d) Novas informações que possam afetar negativamente a segurança dos pacientes ou a condução do estudo.
- 3.3.9 Garantir que o CEP/IEC notifique prontamente e por escrito o investigador / instituição em relação a:

- (a) Decisões / pareceres relativos ao estudo.
- (b) As razões para as decisões / pareceres.
- (c) Procedimentos para recursos de suas decisões / pareceres.

3.4 Registros

O CEP/IEC deve guardar todos os registros relevantes (ex: procedimentos escritos, listas de membros, listas de funções / filiações dos membros, documentos submetidos, minutas de reuniões e correspondências) por um período de pelo menos 3 (três) anos após a conclusão do estudo e disponibilizá-los mediante solicitação das autoridades regulatórias.

Investigadores, patrocinadores ou autoridades regulatórias podem solicitar ao CEP/IEC seus procedimentos escritos e sua lista de membros.

4. Investigador

4.1 Qualificações e Acordos relativos ao Investigador

4.1.1 O investigador deve ser qualificado em termos de educação, treinamento e experiência para assumir a responsabilidade pela adequada condução do estudo, deve atender a todas as qualificações especificadas pelas exigências regulatórias e deve comprová-las através de *curriculum vitae* atualizado e/ou outra documentação relevante exigida pelo patrocinador, pelo CEP/IEC e/ou pelas autoridades regulatórias.

4.1.2 O investigador deve estar totalmente familiarizado com o uso apropriado dos produtos sob investigação, como descrito no protocolo, na Brochura do Investigador vigente, na bula do produto e em outras fontes de informação fornecidas pelo patrocinador.

4.1.3 O investigador deve conhecer agir de acordo com a GCP e as exigências regulatórias aplicáveis.

4.1.4 O investigador/instituição deve permitir a monitoria e a auditoria pelo patrocinador e a inspeção pelas autoridades regulatórias aplicáveis.

4.1.5 O investigador deve manter uma lista de pessoas adequadamente qualificadas para as quais o investigador delegou deveres significativos relacionados ao estudo.

4.2 Recursos Adequados

4.2.1 O investigador deve poder demonstrar (com base em dados retrospectivos, por exemplo) a capacidade para recrutar o número exigido de pacientes apropriados, dentro do período de recrutamento acordado.

4.2.2 O investigador deve dispor de tempo suficiente para conduzir adequadamente e concluir o tratamento dentro do período acordado.

- 4.2.3 O investigador deve dispor de um número adequado de pessoal qualificado e instalações adequadas para a duração prevista do estudo, para conduzi-lo apropriadamente e com segurança.
- 4.2.4 O investigador deve garantir que todas as pessoas envolvidas no estudo estejam adequadamente informadas sobre o protocolo, os produtos sob investigação e sobre seus deveres e funções relacionados ao estudo.
- 4.3 Assistência Médica para os sujeitos de pesquisa
- 4.3.1 Um médico (ou dentista, quando apropriado) qualificado, que seja investigador ou sub-investigador do estudo, deve ser responsável por todas as decisões médicas (ou odontológicas) relativas ao estudo.
- 4.3.2 Durante e após a participação de um paciente em um estudo, o investigador / instituição deve garantir que o tratamento médico adequado seja dispensado ao paciente em qualquer evento adverso, incluindo valores laboratoriais clinicamente significativos, relacionados ao estudo. O investigador/instituição deve informar o paciente quando a assistência médica é necessária para doença(s) intercorrente(s) das quais ele tenha conhecimento.
- 4.3.3 Recomenda-se que o investigador informe o médico particular do paciente (se houver) sobre sua participação no estudo, se o paciente concordar que esta informação seja fornecida.
- 4.3.4 Embora o paciente não seja obrigado a explicar as razões de sua retirada prematura do estudo, o investigador deve esforçar-se para conhecê-las, respeitando os direitos do paciente.
- 4.4 Comunicação com o CEP/IEC
- 4.4.1 Antes de iniciar um estudo, o investigador/instituição deve obter aprovação/parecer favorável do CEP/IEC datado e por escrito para o protocolo em estudo, termo de consentimento livre e esclarecido por escrito e suas atualizações, procedimentos de recrutamento de pacientes (ex: anúncios) e qualquer outra informação a ser fornecida por escrito para os pacientes.
- 4.4.2 Como parte da documentação a ser submetida ao CEP/IEC, o investigador / instituição deve fornecer ao CEP/IEC uma cópia atualizada da Brochura do Investigador. Se a Brochura do Investigador for atualizada no decorrer do estudo, o investigador/instituição deve fornecer ao CEP/IEC uma cópia ao dessa Brochura atualizada.
- 4.4.3 Durante o estudo o investigador/instituição deve fornecer ao CEP/IEC todos os documentos sujeitos à análise.
- 4.5 Adesão ao Protocolo

- 4.5.1 O investigador / instituição deve conduzir o estudo em conformidade com o protocolo com parecer favorável / aprovado pelo CEP/IEC acordado com o patrocinador e, quando necessário, com as autoridades regulatórias. 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 alterações ao protocolo sem o consentimento do patrocinador e análise prévia e parecer favorável / aprovação documentada do CEP/IEC para uma emenda, exceto quando necessário para eliminar riscos imediatos para os sujeitos de pesquisa, ou quando as alterações envolvam apenas aspectos lógicos ou administrativos do estudo (ex: mudança de monitores, de números de telefone).
- 4.5.3 O investigador, ou uma pessoa por ele designada, deve documentar e explicar qualquer desvio ao protocolo aprovado.
- 4.5.4 O investigador pode implementar um desvio ou uma alteração ao protocolo para eliminar um risco imediato para os sujeitos de pesquisa sem prévia autorização/parecer favorável do CEP/IEC. Assim que possível, o desvio ou alteração implementada, as suas razões e, se apropriado, as emendas ao protocolo propostas devem ser submetidas:
- (a) ao CEP/IEC para análise e aprovação / parecer favorável,
 - (b) ao patrocinador para autorização e, se necessário,
 - (c) às autoridades regulatórias.
- 4.6 Produtos sob Investigação
- 4.6.1 A responsabilidade pela contagem dos produtos sob investigação nos centros de pesquisa pertence ao investigador/instituição.
- 4.6.2 Quando permitido/necessário, o investigador/instituição pode/deve designar alguns ou todos os deveres do investigador/instituição em relação à contagem dos produtos sob investigação nos centros de pesquisa para um farmacêutico ou outro indivíduo apropriado que esteja sob a supervisão do investigador/instituição.
- 4.6.3 O investigador/instituição e/ou farmacêutico ou outro indivíduo apropriado, designado pelo investigador/instituição, deve manter o registro das entregas dos produtos feitas aos centros de pesquisa, o estoque no centro, o uso feito por cada paciente e a devolução ao patrocinador ou a destinação alternativa de produtos não utilizados. Esses registros devem incluir datas, quantidades, número de série/lote, datas de expiração (se aplicável) além dos códigos exclusivos designados aos produtos sob investigação e aos sujeitos de pesquisa. Os investigadores devem manter registros que documentem adequadamente que foram administradas aos pacientes as doses especificadas pelo protocolo e restituídos todos os produtos sob investigação recebidos pelo patrocinador.

- 4.6.4 Os produtos sob investigação devem ser armazenados como especificado pelo patrocinador (vide 5.13.2 e 5.14.3) e de acordo com as exigências regulatórias aplicáveis.
- 4.6.5 O investigador deve garantir que os produtos sob investigação sejam utilizados em conformidade com o protocolo aprovado.
- 4.6.6 O investigador, ou uma pessoa designada por ele ou pela instituição, deve explicar a cada paciente o uso correto dos produtos sob investigação e deve checar, nos intervalos apropriados ao estudo, se os pacientes estão seguindo as instruções adequadamente.
- 4.7 Processo de Randomização e Quebra do Modo Cego
- O investigador deve seguir os procedimentos de randomização, se aplicável, e deve garantir que o modo cego seja quebrado apenas de acordo com o protocolo. Se o regime é cego, o investigador deve documentar e justificar prontamente ao patrocinador qualquer revelação prematura (ex: quebra acidental, quebra relacionada a um evento adverso sério) do produto sob investigação.
- 4.8 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- 4.8.1 Quando da obtenção e documentação do termo de consentimento livre e esclarecido, o investigador deve estar de acordo com as exigências regulatórias aplicáveis, a GCP e os princípios éticos originados da Declaração de Helsinque. Antes do início do estudo, o investigador deve obter o parecer favorável/aprovação escrita do CEP/IEC do termo de consentimento livre e esclarecido escrito a ser fornecido aos pacientes.
- 4.8.2 O termo de consentimento livre e esclarecido e qualquer outra informação escrita a ser fornecida aos sujeitos deve ser analisada sempre que novas informações importantes tornem-se disponíveis e possam ser relevantes para o consentimento do paciente. Qualquer termo de consentimento livre e esclarecido revisado e informações escritas devem receber o parecer favorável / aprovação do CEP/IEC antes de sua utilização. O paciente ou seu representante legal deve ser informado a tempo se novas informações forem disponibilizadas e possam ser relevantes para a intenção do sujeito de continuar participando do estudo. A comunicação dessas informações deve ser documentada.
- 4.8.3 Nem o investigador, nem a equipe do estudo devem coagir ou influenciar indevidamente um paciente a participar ou continuar participando do estudo.
- 4.8.4 Nenhuma das informações orais ou escritas relativas ao estudo, incluindo o termo de consentimento livre e esclarecido, devem ser feitas em qualquer linguagem que faça com que o paciente ou seu representante legal desista ou pareça estar desistindo de quaisquer dos seus direitos ou que dispense ou pareça dispensar o investigador, o patrocinador ou seus agentes da responsabilidade por atitudes negligentes.

- 4.8.5 O investigador, ou uma pessoa por ele designada, deve informar o paciente ou seu representante legal, sobre todos os aspectos pertinentes ao estudo incluindo a informação escrita contida na aprovação/parecer favorável do CEP/IEC.
- 4.8.6 A linguagem utilizada nas informações orais ou escritas sobre o estudo, incluindo o termo de consentimento livre e esclarecido, deve ser prática, não técnica e de fácil entendimento para o sujeito de pesquisa ou seu representante legal e para as testemunhas imparciais, quando aplicável.
- 4.8.7 Antes da obtenção do consentimento, o investigador, ou uma pessoa por ele designada, deve oferecer ao paciente ou seu representante legal tempo e oportunidade suficiente para questionar sobre o estudo e decidir participar dele ou não. Todas as questões sobre o estudo devem ser respondidas até que todas as dúvidas do paciente ou do seu representante legal sejam esclarecidas.
- 4.8.8 Antes da participação do sujeito de pesquisa no estudo, o termo de consentimento livre e esclarecido deve ser assinado e datado pessoalmente por ele ou seu representante legal e pela pessoa que conduziu a discussão sobre o documento.
- 4.8.9 Se um sujeito de pesquisa ou seu representante legal não for capaz de ler, uma testemunha imparcial deve estar presente durante toda a discussão sobre o documento. Após fornecer o termo de consentimento livre e esclarecido e qualquer outra informação escrita ao paciente ou seu representante legal, o mesmo deve ser lido e explicado ao paciente ou ao seu representante legal. Após o consentimento oral para a participação do sujeito na pesquisa ser obtido e, se este for capaz, o termo de consentimento livre e esclarecido tenha sido assinado e datado pessoalmente, a testemunha deve assinar e datar pessoalmente o termo de consentimento. Assinando o termo de consentimento, a testemunha atesta que a informação nele contida e qualquer outra informação escrita foram devidamente explicadas e aparentemente entendidas pelo paciente ou seu representante legal e que seu consentimento foi voluntário.
- 4.8.10 Tanto a discussão sobre o consentimento quanto o termo de consentimento livre e esclarecido e qualquer outra informação escrita a ser dada aos pacientes devem incluir explicações sobre o seguinte:
- (a) o estudo envolve pesquisa.
 - (b) a finalidade do estudo.
 - (c) os tratamentos do estudo e a probabilidade da designação por randomização para cada tratamento.

- (d) os procedimentos do estudo a serem seguidos, incluindo todos os procedimentos invasivos.
- (e) as responsabilidades do paciente.
- (f) os aspectos experimentais do estudo.
- (g) os riscos ou inconveniências razoáveis de curto prazo para o paciente e, quando aplicável, para um embrião, feto ou recém-nascido.
- (h) os benefícios razoavelmente esperados. Quando houver um benefício clínico intencional ao paciente, este deverá ser informado.
- (i) os procedimentos ou tratamentos que estarão disponíveis para o paciente e seus principais riscos e benefícios potenciais.
- (j) a compensação e/ou tratamento disponível para o sujeito no caso de dano relacionado ao estudo.
- (k) o pagamento parcelado antecipado, se aplicável, ao paciente pela sua participação no estudo.
- (l) as despesas antecipadas, se aplicável, ao paciente pela sua participação no estudo.
- (m) o caráter voluntário da participação do sujeito na pesquisa e a faculdade deste de se recusar a participar ou se retirar do estudo, a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefícios aos quais teria direito se continuasse no estudo.
- (n) a garantia de acesso direto para os monitores, auditores e para o CEP/IEC e autoridades regulatórias aos registros médicos originais do paciente para verificação dos procedimentos do estudo clínico e/ou dados, sem violar a confidencialidade, na extensão permitida pelas leis e regulamentos aplicáveis aos quais, através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, o paciente ou seu representante legal autoriza o acesso.
- (o) a manutenção da confidencialidade dos registros que identificam o paciente e a sua não disponibilização pública, na extensão permitida pelas leis e regulamentos aplicáveis. Se os resultados forem publicados, a identidade do paciente permanecerá oculta.
- (p) o paciente ou seu representante legal será informado a tempo se surgirem novas informações que possam ser relevantes para a decisão do paciente de continuar a participar do estudo.
- (q) quem contatar para a obtenção de maiores informações a respeito do estudo e dos direitos dos sujeitos de pesquisa e quem contatar em caso de dano relacionado ao estudo.

- (r) as circunstâncias possíveis e/ou razões que ensejam o encerramento da participação do sujeito no estudo.
- (s) a duração esperada da participação do sujeito no estudo.
- (t) o número aproximado de pacientes envolvidos no estudo.

4.8.11 Antes de iniciar sua participação no estudo, o paciente ou seu representante legal deve receber uma cópia do termo de consentimento livre e esclarecido assinado e datado e de qualquer outra informação escrita dada aos pacientes. Durante sua participação no estudo, o paciente ou seu representante legal deverá receber uma cópia das atualizações do termo de consentimento assinadas e datadas e uma cópia de quaisquer emendas às informações escritas fornecidas aos pacientes.

4.8.12 Quando um estudo clínico (terapêutico ou não terapêutico) inclui pacientes que só podem participar do estudo com o consentimento de seu representante legal (ex.: menores, ou pacientes com demência severa), este paciente deve ser informado sobre o estudo de um modo compatível com sua capacidade de entendimento e, se puder, o paciente deverá assinar e datar pessoalmente o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.8.13 Com exceção do descrito no item 4.8.14, um estudo não terapêutico (isto é, um estudo no qual não há previsão de benefício clínico direto para o paciente) deve ser conduzido em pacientes que declarem o consentimento pessoalmente e que assinem e datem o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.8.14 Estudos não terapêuticos podem ser conduzidos em pacientes com o consentimento de seu respectivo representante legal contanto que as seguintes condições sejam preenchidas:

- (a) os objetivos do estudo não podem ser atingidos utilizando pacientes capazes de fornecer o consentimento pessoalmente.
- (b) os riscos previstos para os pacientes são baixos.
- (c) o impacto no bem-estar do paciente é minimizado e baixo.
- (d) o estudo não é proibido por lei.
- (e) a necessidade de aprovação/parecer favorável do CEP/IEC é expressamente prevista para a inclusão destes pacientes e a aprovação/parecer favorável declarada englobe este aspecto.

Tais estudos devem ser conduzidos em pacientes portadores da doença ou que estejam na situação para a qual o produto sob investigação é desenvolvido. Qualquer exceção deve ser

justificada. Pacientes nesses estudos devem ser monitorados de perto e devem ser retirados se parecerem estar sofrendo algum dano indevido.

4.8.15 Em situações de emergência, quando a obtenção do prévio consentimento do paciente não é possível, o consentimento de seu representante legal, se este estiver presente, deve ser exigido. Quando a obtenção do prévio consentimento do paciente não é possível e seu representante legal não está disponível, a inclusão do paciente deve estar de acordo com medidas descritas no protocolo e/ou outros documentos, com a aprovação/parecer favorável documentada do CEP/IEC para proteger os direitos, a segurança e o bem-estar do paciente e para garantir a adequação às exigências regulatórias aplicáveis. O paciente ou seu representante legal deve ser informado sobre o estudo o mais cedo possível e, nesse momento, deve declarar seu consentimento para continuar no estudo e outro termo de consentimento apropriado (vide 4.8.10) deve ser solicitado.

4.9 Registros e Relatórios

4.9.1 O investigador deve garantir que os dados relatados ao patrocinador nas CRFs e em todos os relatórios exigidos sejam precisos, completos, legíveis e oportunos.

4.9.2 Os dados derivados dos documentos fonte, relatados na CRF, devem ser coerentes com esses documentos. Caso contrário, as discrepâncias devem ser explicadas.

4.9.3 Qualquer alteração ou correção na CRF deve ser datada, rubricada e explicada (se necessário). Os dados originais não devem ser apagados (isto é, uma trilha de auditoria deve ser mantida); isso se aplica tanto às alterações ou correções escritas como para as eletrônicas (vide 5.18.4 (n)). Os patrocinadores devem orientar os investigadores e/ou os representantes por eles designados na elaboração destas correções. Os patrocinadores devem ter procedimentos escritos para garantir que as alterações ou correções nas CRFs feitas pelos representantes designados pelo patrocinador sejam necessárias, documentadas e endossadas pelo investigador. O investigador deve manter os registros das alterações e correções.

4.9.4 O investigador/instituição deve conservar os documentos do estudo como especificado no item Documentos Essenciais para a Condução de um Estudo Clínico (vide 8.) e como requerido pelas exigências regulatórias aplicáveis. O investigador/instituição deve impedir a destruição acidental ou prematura desses documentos.

4.9.5 Os documentos essenciais devem ser conservados por até 2 (dois) anos, contados a partir da última aprovação de uma aplicação comercial numa região da ICH e até que não haja aplicações comerciais pendentes ou contempladas numa região da ICH ou até que 2 (dois) anos tenham se passado desde a descontinuação formal do desenvolvimento clínico de um produto sob investigação. Entretanto, esses documentos devem ser conservados por um

período maior, se requerido pelas exigências regulatórias aplicáveis ou por um contrato com o patrocinador. É responsabilidade do patrocinador informar o investigador/instituição quando esses documentos não forem mais necessários (vide 5.5.12).

4.9.6 Os aspectos financeiros do estudo devem ser documentados em um contrato entre o patrocinador e o investigador/instituição.

4.9.7 Mediante requerimento do monitor, auditor, CEP/IEC, ou autoridades regulatórias, o investigador/instituição deve disponibilizar para acesso direto todos os registros relacionados ao estudo solicitados.

4.10 Relatórios de Progresso

4.10.1 O investigador deve submeter resumos escritos do status do estudo ao CEP/IEC anualmente, ou com maior frequência, se requisitado pelo CEP/IEC.

4.10.2 O investigador deve prontamente fornecer relatórios escritos ao patrocinador, ao CEP/IEC (vide 3.3.8) e, se aplicável, à instituição informando quaisquer alterações que afetem a condução do estudo e/ou aumentem o risco para os pacientes.

4.11 Relatórios de Segurança

4.11.1 Todos os eventos adversos sérios (EASs) devem ser imediatamente relatados ao patrocinador, com exceção dos EASs para os quais o protocolo ou outro documento (ex: Brochura do Investigador) não exige comunicação imediata. Essas comunicações imediatas devem ser seguidas por relatórios escritos e detalhados. O relatório imediato e o relatório de acompanhamento devem identificar cada paciente por um único código de números designado aos sujeitos de pesquisa no lugar de seus nomes, números de identificação pessoal e/ou endereços. O investigador deve também atender às exigências regulatórias aplicáveis relativas aos relatos de reações adversas sérias à droga comunicando as autoridades regulatórias e o CEP/IEC.

4.11.2 Eventos adversos e/ou anormalidades laboratoriais identificadas no protocolo como críticas para as avaliações de segurança devem ser relatados ao patrocinador segundo as regras e os momentos especificados no protocolo pelo patrocinador.

4.11.3 Em relação aos relatos de mortes, o investigador deve fornecer ao patrocinador e ao CEP/IEC quaisquer informações adicionais solicitadas (ex: relatórios de autópsia e relatórios médicos terminais).

4.12 Encerramento Prematuro ou Suspensão de um Estudo

Se o estudo for encerrado prematuramente ou suspenso por qualquer motivo, o investigador/instituição deve prontamente informar os sujeitos de pesquisa, deve garantir

terapia apropriada e acompanhamento para os pacientes e, onde requerido pelas exigências regulatórias aplicáveis, deve informar as autoridades regulatórias. Além disso:

- 4.12.1 Se o investigador encerra ou suspende um estudo sem prévia concordância do patrocinador, o investigador deve informar a instituição, onde aplicável, e o investigador/instituição deve informar prontamente o patrocinador e o CEP/IEC e fornecer-lhes uma justificativa escrita e detalhada para a suspensão.
- 4.12.2 Se o patrocinador encerra ou suspende um estudo (vide 5.21), o investigador deve prontamente informar a instituição, onde aplicável, e o investigador/instituição deve prontamente informar o CEP/IEC e fornecer-lhe uma justificativa escrita e detalhada para o encerramento ou suspensão do estudo.
- 4.12.3 Se o CEP/IEC retira ou suspende sua aprovação/parecer favorável para um estudo (vide 3.1.2 e 3.3.9), o investigador deve informar a instituição, onde aplicável, e o investigador/instituição deve prontamente notificar e fornecer ao patrocinador uma justificativa escrita e detalhada para o encerramento ou suspensão.

4.13 Relatório(s) Final(is) elaborados pelo Investigador

No encerramento do estudo, o investigador, onde aplicável, deve informar a instituição; o investigador/instituição deve fornecer ao CEP/IEC um resumo do resultado do estudo e às autoridades regulatórias os relatórios exigidos.

5. Patrocinador

5.1 Garantia de Qualidade e Controle de Qualidade

- 5.1.1 O patrocinador é responsável por implementar e manter os sistemas de garantia de qualidade e do controle de qualidade com os POPs para assegurar que os estudos sejam conduzidos e os dados sejam gerados, documentados (registrados) e relatados de acordo com o protocolo, a GCP e as exigências regulatórias aplicáveis.
- 5.1.2 O patrocinador é responsável por firmar acordos entre todas as partes envolvidas para garantir acesso direto (vide 1.21) a todos os centros de pesquisa do estudo, dados/documentos fonte, relatórios para monitoria e auditoria do patrocinador e inspeção das autoridades regulatórias nacionais e estrangeiras.
- 5.1.3 O controle de qualidade deve ser aplicado a cada estágio do manuseio dos dados para garantir que todos os dados são fidedignos e foram processados corretamente.
- 5.1.4 Os acordos, feitos pelo patrocinador com o investigador/instituição e com quaisquer outras partes envolvidas no estudo clínico, devem ser feitos por escrito, como parte do protocolo ou em um contrato separado.

5.2 Organização de Pesquisa Contratada (CRO)

5.2.1 Um patrocinador pode transferir alguns ou todos os seus deveres e funções relativos ao estudo para uma CRO, mas a responsabilidade final pela qualidade e integridade dos dados do estudo sempre pertence ao patrocinador. A CRO deve implantar os sistemas de garantia de qualidade e de controle de qualidade.

5.2.2 Quaisquer deveres ou funções relacionados ao estudo transferidos e assumidos pela CRO devem ser especificados por escrito.

5.2.3 Quaisquer deveres ou funções não especificamente transferidos e assumidos pela CRO continuam a pertencer ao patrocinador.

5.2.4 Todas as referências ao patrocinador neste manual também se aplicam a CRO na extensão dos deveres e funções do patrocinador por ela assumidos.

5.3 Perícia Médica

O patrocinador deve designar uma equipe médica devidamente qualificada que estará prontamente disponível para assessorar em questões ou problemas médicos relacionados ao estudo. Se necessário, consultores externos podem ser designados para esse propósito.

5.4 Desenho do Estudo

5.4.1 O patrocinador deve utilizar-se de indivíduos qualificados (ex: bioestatísticos, farmacologistas clínicos e médicos), conforme apropriado, em todos os estágios da pesquisa, desde a elaboração do protocolo e das CRFs e planejamento das análises até a preparação e a análise dos relatórios clínicos parciais e finais.

5.4.2 Para maiores informações: Protocolo de Estudo Clínico e Emenda(s) ao Protocolo (vide 6.), Manual da ICH para Estrutura e Conteúdo dos Relatórios de Estudos Clínicos e outras orientações da ICH apropriadas sobre desenho, protocolo e condução do estudo.

5.5 Gerenciamento do Estudo, Manuseio dos Dados e Armazenamento de Registros

5.5.1 O patrocinador deve utilizar-se de indivíduos apropriadamente qualificados para supervisionar a condução global do estudo, manusear e verificar os dados, conduzir as análises estatísticas e preparar os relatórios do estudo.

5.5.2 O patrocinador pode considerar a possibilidade de estabelecer um Comitê Independente de Monitoramento de Dados (IDMC) para avaliar o progresso de um estudo clínico, incluindo os dados de segurança e a eficácia crítica dos *endpoints* nos intervalos e recomendar ao patrocinador o prosseguimento, a modificação ou a interrupção do estudo. O IDMC deve ter procedimentos operacionais escritos e manter registros escritos de todas as suas reuniões.

- 5.5.3. No manuseio de dados eletrônicos de estudos e/ou de sistemas eletrônicos de dados de estudos à distância, o patrocinador deve:
- (a) Documentar e assegurar que os sistemas de processamento de dados eletrônicos sejam completos, corretos, confiáveis e com desempenho consistente com o previsto (isto é, validade) como exigido pelo patrocinador.
 - (b) Manter POPs para a utilização desses sistemas.
 - (c) Assegurar que os sistemas sejam elaborados para permitir alterações de dados de modo que essas alterações sejam documentadas e que os dados anteriores não sejam apagados (isto é, mantenham uma trilha de auditoria, de dados, de edição).
 - (d) Manter um sistema de segurança que impeça o acesso não autorizado aos dados.
 - (e) Manter uma lista de indivíduos autorizados a realizar alterações de dados (vide 4.1.5 e 4.9.3).
 - (f) Manter o *back-up* adequado dos dados.
 - (g) Proteger o caráter cego, se aplicável (ex: manter o caráter cego durante a entrada e o processamento dos dados).
- 5.5.4 Se os dados forem modificados durante o processamento, deve ser sempre possível comparar os dados, as observações originais com os dados processados.
- 5.5.5 O patrocinador deve utilizar um código único de identificação do paciente (vide 1.58) que permita a identificação de todos os dados relatados para cada paciente.
- 5.5.6 O patrocinador, ou outros proprietários dos dados, deve reter todos os documentos essenciais específicos do patrocinador relativos ao estudo (vide 8. Documentos Essenciais para a Condução de um Estudo Clínico).
- 5.5.7 O patrocinador deve reter todos os documentos específicos do patrocinador em consonância com as exigências regulatórias aplicáveis dos países onde o produto é aprovado e/ou nos quais o patrocinador pretende submeter para aprovação.
- 5.5.8 Se o patrocinador descontinua o desenvolvimento clínico de um produto sob investigação (isto é, para uma ou todas as indicações, vias de administração ou formas de dosagem), ele deve manter todos os documentos essenciais específicos do patrocinador por pelo menos 2 (dois) anos a partir da descontinuação formal ou em conformidade com as exigências regulatórias aplicáveis.
- 5.5.9 Se o patrocinador descontinua o desenvolvimento clínico de um produto sob investigação, o patrocinador deve notificar todos os investigadores/instituições do estudo e todas as autoridades regulatórias.

- 5.5.10 Qualquer transferência de propriedade dos dados deve ser relatada às autoridades regulatórias, como requerido pelas exigências regulatórias aplicáveis.
- 5.5.11 Os documentos essenciais específicos do patrocinador devem ser retidos por pelo menos 2 (dois) anos a partir da última aprovação de uma aplicação comercial em uma região da ICH e até que não existam aplicações planejadas ou pendentes em uma região da ICH ou tenha decorrido 2(dois) anos da descontinuação formal do desenvolvimento clínico de um produto sob investigação. Entretanto, esses documentos devem ser retidos por um maior período se requerido pelas exigências regulatórias aplicáveis ou se pelo patrocinador.
- 5.5.12 O patrocinador deve informar o investigador/instituição por escrito se necessária a retenção dos dados e deve notificá-los quando os registros não forem mais necessários.

5.6 Seleção do Investigador

- 5.6.1 O patrocinador é responsável por selecionar os investigadores/instituições. Cada investigador deve ser qualificado por treinamento e experiência e deve possuir recursos adequados (vide 4.1, 4.2) para conduzir apropriadamente o estudo para o qual o investigador foi selecionado. Se a organização de um comitê de coordenação e/ou a seleção de um investigador coordenador for utilizada em estudos multicêntricos, essa organização ou seleção são de responsabilidade do patrocinador.
- 5.6.2 Antes de realizar um acordo com um investigador/instituição para a condução de um estudo, o patrocinador deve lhe fornecer o protocolo e a Brochura do Investigador atualizada, bem como tempo suficiente para que ele analise as informações sobre o estudo.
- 5.6.3 O patrocinador deve fazer um acordo com o investigador/instituição para:
- (a) Conduzir o estudo de acordo com a GCP, com as exigências regulatórias aplicáveis (vide 4.1.3) e com protocolo admitido pelo patrocinador e com aprovação/parecer favorável do CEP /IEC (vide 4.5.1);
 - (b) Seguir os procedimentos para registro/relato de dados;
 - (c) Permitir a monitoria, auditoria e inspeção (vide 4.1.4) e
 - (d) Reter os documentos essenciais relativos ao estudo até que o patrocinador informe que eles não são mais necessários (vide 4.9.4 e 5.5.12).

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

5.7 Alocação de Deveres e Funções

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

5.8 Indenização para Pacientes e Investigadores

5.8.1 Se requerido pelas exigências regulatórias aplicáveis, o patrocinador deve providenciar um seguro ou indenização (cobertura legal e financeira) para o investigador/instituição contra reclamações provenientes do estudo, exceto aquelas resultantes de prática profissional inadequada e/ou negligência.

5.8.2 As políticas e procedimentos do patrocinador devem considerar os custos de tratamento dos pacientes de estudo, no caso de danos relacionados ao estudo, de acordo com as exigências regulatórias aplicáveis.

5.8.3 Quando os sujeitos de pesquisa recebem indenização, o método e a maneira de efetuar-la devem estar de acordo com as exigências regulatórias aplicáveis.

5.9 Financiamento

Os aspectos financeiros do estudo devem ser documentados através de um contrato entre o patrocinador e o investigador/instituição.

5.10 Notificação/Submissão às Autoridades Regulatórias

Antes de iniciar o estudo clínico, o patrocinador (ou o patrocinador e o investigador, se requerido pelas exigências regulatórias aplicáveis) deve submeter quaisquer aplicações requeridas à autoridade apropriada para análise, aceitação e/ou permissão (como requerido pelas exigências regulatórias aplicáveis) para iniciar o estudo. Qualquer notificação/submissão deve ser datada e conter informações suficientes para identificar o protocolo.

5.11 Confirmação da Revisão CEP/IEC

O patrocinador deve obter do investigador/instituição:

- (a) O nome e o endereço do CEP/IEC do investigador/instituição.
- (b) Uma declaração do CEP/IEC informando que ele é organizado e opera em consonância com a GCP e com as leis e regulamentos aplicáveis.
- (c) Aprovação/parecer favorável do CEP/IEC e, se requisitado pelo patrocinador, uma cópia atualizada do protocolo; termos de consentimento livre e esclarecido e quaisquer outras informações a serem fornecidas aos pacientes; procedimentos de recrutamento dos pacientes e documentos relacionados a pagamentos e indenizações feitas aos pacientes e quaisquer outros documentos que o CEP/IEC possa ter requisitado.

5.11.2 Se o CEP/IEC condiciona sua aprovação/parecer favorável a alterações em qualquer aspecto do estudo, como modificações no protocolo, no termo de consentimento livre e esclarecido e quaisquer outras informações escritas fornecidas aos pacientes, e/ou outros procedimentos, o patrocinador deve obter do investigador/instituição uma cópia das alterações feitas e a data da aprovação/parecer favorável do CEP/IEC.

5.11.3 O patrocinador deve obter do investigador/instituição a documentação e as datas de quaisquer reprovações/reavaliações favoráveis do CEP/IEC e de qualquer cancelamento ou suspensão de aprovação/parecer favorável.

5.12 Informações sobre os Produtos sob Investigação

5.12.1 Ao planejar um estudo, o patrocinador deve assegurar que dados suficientes de segurança e eficácia de estudos clínicos e/ou não clínicos estejam disponíveis para servir de base à exposição humana em relação a via, dosagens, duração e população a ser incluída no estudo.

5.12.2 O patrocinador deve atualizar a Brochura do Investigador à medida que novas informações forem disponibilizadas (vide 7. Brochura do Investigador).

5.13 Fabricação, Embalagem, Rotulagem e Codificação dos Produtos sob Investigação

5.13.1 O patrocinador deve assegurar que os produtos sob investigação (incluindo comparadores ativos e placebo, se aplicável) são apropriados ao estágio de desenvolvimento dos mesmos, são fabricados de acordo com a GMP e são codificados e rotulados de modo a proteger o caráter cego, se aplicável. Além disso, a rotulagem deve estar de acordo com as exigências regulatórias aplicáveis.

5.13.2 O patrocinador deve determinar, para os produtos sob investigação, temperaturas de armazenamento aceitáveis, condições de armazenamento (ex: proteção contra a luz) e tempo de armazenamento, reconstituição dos líquidos e procedimentos e aparelhos para infusão dos produtos, se aplicável. O patrocinador deve informar todas as partes envolvidas (ex: monitores, investigadores, farmacêuticos, gerentes de armazenamento) a respeito dessas determinações.

5.13.3 Os produtos sob investigação devem ser embalados de modo a impedir a contaminação e a deterioração durante o transporte e o armazenamento.

5.13.4 Em tratamentos de caráter cego, o sistema de codificação para os produtos sob investigação deve incluir um mecanismo que permita a rápida identificação do produto em caso de emergência médica, mas que não permita quebras indetectáveis do modo cego.

5.13.2 Se forem feitas alterações significativas na formulação do produto sob investigação, ou no produto comparador durante o curso do desenvolvimento clínico, os resultados de quaisquer estudos adicionais sobre os produtos formulados (ex: estabilidade, grau de dissolução e biodisponibilidade) realizados para avaliar se tais mudanças podem alterar de forma significativa o perfil farmacocinético do produto devem estar disponíveis antes do uso desta nova formulação em estudos clínicos.

5.14 Suprimento e Manuseio dos Produtos sob investigação

5.14.1 O patrocinador é responsável pelo fornecimento dos produtos sob investigação para o investigador/instituição.

5.14.2 O patrocinador não deve fornecer os produtos sob investigação para o investigador/instituição até que tenha recebido toda a documentação requerida (ex: aprovação/parecer favorável do CEP/IEC e das autoridades regulatórias).

5.14.3 O patrocinador deve assegurar que os procedimentos escritos incluam instruções destinadas ao investigador/instituição para o manuseio e armazenamento dos produtos sob investigação para o estudo e sua documentação. Os procedimentos devem instruir sobre o recebimento adequado e seguro do produto sob investigação, manuseio, armazenamento, administração, resgate do produto não utilizado pelos pacientes e sua devolução ao patrocinador (ou administração alternativa, se autorizado pelo patrocinador, e em consonância com as exigências regulatórias aplicáveis).

5.14.4 O patrocinador deve:

- (a) Assegurar que a entrega dos produtos sob investigação ao investigador seja feita dentro do prazo.
- (b) Manter registros que documentem envio, recebimento, administração, devolução e destruição dos produtos sob investigação (vide 8. Documentos Essenciais para a Condução de um Estudo Clínico).
- (c) Manter um sistema para recuperação dos produtos sob investigação e documentar essa recuperação (ex: devolução de produtos com defeito e restituição dos remanescentes da conclusão do estudo ou com prazo de validade expirado).
- (d) Manter um sistema para a administração dos produtos sob investigação não utilizados e documentar essa administração.

5.14.5 O patrocinador deve:

- (a) Assegurar que os produtos sob investigação permaneçam estáveis durante o período de uso.
- (b) Manter quantidades suficientes dos produtos sob investigação utilizados nos estudos para reconfirmar as especificações, caso necessário, e manter registros das análises e características das amostras dos lotes. Dentro do período de estabilidade, as amostras devem ser retidas até que as análises dos dados do estudo sejam concluídas, ou de acordo com o requerido pelas exigências regulatórias aplicáveis, considerando-se aquele que representar um maior período de retenção.

5.15 Acesso aos Registros

5.15.1 O patrocinador deve garantir que esteja especificado no protocolo ou em outro acordo escrito que o investigador/instituição deve permitir acesso direto aos dados/documentos para a monitoria, auditoria e análise do estudo pelo CEP/IEC e inspeção regulatória.

5.15.2 O patrocinador deve conferir se cada paciente consentiu, por escrito, o acesso direto aos seus registros médicos originais para a monitoria, auditoria e análise do CEP/IEC do estudo e inspeção regulatória.

5.16 Informações de Segurança

5.16.1 O patrocinador é responsável pela avaliação contínua de segurança dos produtos sob investigação.

5.16.2 O patrocinador deve notificar prontamente todos os investigadores/instituições relacionados a autoridades regulatórias sobre os achados que possam afetar a segurança dos pacientes, ter algum impacto na condução do estudo ou alterar a aprovação/parecer favorável do CEP/IEC para a continuidade do estudo.

5.17 Relatório de Reação Adversa à Droga

5.17.1 O patrocinador deve expedir o relatório sobre todas as reações adversas à droga (ADRs) sérias e inesperadas para todos os investigadores/instituições relacionados para o CEP/IEC, quando requerido, e para as autoridades regulatórias.

5.17.2 Esses relatórios expedidos devem estar de acordo com as exigências regulatórias aplicáveis e com o Manual para o Gerenciamento de Dados de Segurança: Definições e Padrões para Relatórios Expedidos da ICH.

5.17.3 O patrocinador deve submeter às autoridades regulatórias todas as atualizações e relatórios periódicos, como requerido pelas exigências regulatórias aplicáveis.

5.18 Monitoria

5.18.1 Finalidade

A finalidade da monitoria do estudo é garantir que:

- (a) Os direitos e o bem-estar dos seres humanos estão protegidos.
- (b) Os dados do estudo relatados são corretos, completos e verificáveis através dos documentos fonte.
- (c) A condução do estudo está de acordo com o protocolo e suas respectivas emendas aprovados e vigentes e atende às exigências regulatórias aplicáveis.

5.18.2 Seleção e Qualificações dos Monitores

- (a) Os monitores devem ser indicados pelo patrocinador.

- (b) Os monitores devem ser treinados apropriadamente e devem possuir conhecimentos científicos e/ou clínicos necessários para monitorar o estudo adequadamente. As qualificações do monitor devem ser documentadas.
- (c) Os monitores devem estar totalmente familiarizados com: o(s) produto(s) sob investigação, o protocolo, o termo de consentimento livre e esclarecido, quaisquer outras informações escritas fornecidas aos pacientes, os POPs do patrocinador, a GCP e as exigências regulatórias aplicáveis.

5.18.3 Extensão e Natureza da Monitoria

O patrocinador deve assegurar que os estudos sejam adequadamente monitorados. O patrocinador deve determinar a extensão apropriada e a natureza da monitoria que deve basear-se em considerações como objetivos, finalidade, desenho, complexidade, presença do caráter cego, tamanho e *endpoints* do estudo. Em geral, é necessária a monitoria no centro de pesquisa, antes, durante e após o estudo; embora, em circunstâncias excepcionais, o patrocinador possa determinar que a monitoria central em conjunção com alguns procedimentos como treinamento de investigadores, reuniões e orientações escritas extensivas pode assegurar a condução apropriada do estudo em consonância com a GCP. A amostragem estatisticamente controlada pode ser um método aceitável para a seleção dos dados a serem verificados.

5.18.4 Responsabilidades do Monitor

O monitor, de acordo com as exigências do patrocinador, deve assegurar que o estudo é conduzido e documentado adequadamente através da realização das seguintes atividades, quando relevantes e necessárias para o estudo e para o centro de pesquisa:

- (a) Atuar como principal meio de comunicação entre o patrocinador e o investigador.
- (b) Verificar se o investigador possui qualificações adequadas e recursos (vide 4.1, 4.2, 5.6) e se elas continuam adequadas durante todo o período do estudo; se as instalações, incluindo laboratórios, equipamentos e equipe são adequados à segurança e à condução apropriada do estudo e se elas continuam adequadas durante todo o período do estudo.
- (c) Verificar, para o produto sob investigação:
 - I) Se o tempo de armazenamento e as condições são aceitáveis e os materiais são suficientes para todo o estudo
 - II) Se os produtos sob investigação são fornecidos somente aos pacientes triados para recebê-los e se a dose administrada é a especificada pelo protocolo.
 - III) Se os pacientes receberam instruções necessárias a respeito do uso, manuseio, armazenamento e devoluções adequados dos produtos sob investigação.
 - IV) Se o recebimento, uso e devolução dos produtos sob investigação nos centros de pesquisa são controlados e documentados adequadamente.

V) Se a disposição dos produtos sob investigação não utilizados está de acordo com as exigências regulatórias aplicáveis e com o patrocinador.

- (d) Verificar se o investigador segue o protocolo e as emendas aprovadas, se aplicável.
- (e) Verificar se o consentimento livre e esclarecido foi obtido antes da participação do paciente no estudo.
- (f) Garantir o recebimento, pelo Investigador, da Brochura do Investigador vigente, de todos os documentos e materiais necessários para a condução adequada do estudo e obediência às exigências regulatórias aplicáveis.
- (g) Garantir que o investigador e sua equipe estejam adequadamente informados sobre o estudo.
- (h) Verificar se o investigador e sua equipe estão desempenhando suas respectivas funções, de acordo com o protocolo e qualquer outro acordo escrito estabelecido entre o patrocinador e o investigador/instituição, e se não há delegações dessas funções a indivíduos não autorizados.
- (i) Verificar se o investigador está admitindo apenas sujeitos elegíveis.
- (j) Relatar índice de recrutamento dos pacientes.
- (k) Verificar se os documentos fonte e outros registros do estudo estão corretos, completos, atualizados e arquivados.
- (l) Verificar se o investigador fornece todos os relatórios requeridos, notificações, aplicações e submissões e se esses documentos são precisos, completos, legíveis, datados, identificam o estudo e são entregues dentro do prazo.
- (m) Checar se os dados da CRF, dos documentos fonte e outros relacionados ao estudo são precisos e coerentes entre si. O monitor deve verificar especificamente se:
 - I) os dados requeridos pelo protocolo são relatados com precisão nas CRFs e são coerentes com os documentos fonte.
 - II) quaisquer modificações de dose e/ou terapia são bem documentadas para cada sujeito de pesquisa.
 - III) eventos adversos, medicamentos concomitantes e doenças intercorrentes são relatados de acordo com o protocolo nas CRFs.
 - IV) não comparecimento de pacientes nas visitas, testes que não foram conduzidos e exames que não foram realizados são claramente relatados nas CRFs.
 - V) todas as retiradas e desistências de pacientes admitidos no estudo são relatados e explicados nas CRFs.

- (n) Informar o investigador sobre erro, omissão ou ilegibilidade de quaisquer dados da CRF. O monitor deve garantir que as correções, adições e exclusões apropriadas sejam feitas, datadas, explicadas (se necessário) e rubricadas pelo investigador ou por um membro da sua equipe autorizado a rubricar as alterações na CRF para o investigador. Essa autorização deve ser documentada.
- (o) Determinar se todos os eventos adversos (EAs) são apropriadamente relatados dentro dos prazos requeridos pela GCP, pelo protocolo, pelo CEP/IEC, pelo patrocinador e pelas exigências regulatórias aplicáveis.
- (p) Determinar se o investigador mantém os documentos essenciais (vide 8. Documentos Essenciais para a Condução de um Estudo Clínico).
- (q) Comunicar desvios ao protocolo, aos POPs, à GCP e às exigências regulatórias aplicáveis ao investigador e prevenir a repetição dos desvios detectados.

5.18.5 Procedimentos de Monitoria

O monitor deve seguir os POPs estabelecidos pelo patrocinador, assim como os procedimentos determinados por ele para a monitoria de um estudo específico.

5.18.6 Relatório de Monitoria

- (a) O monitor deve submeter um relatório escrito ao patrocinador após cada visita ao centro de pesquisa ou contato relacionado ao estudo.
- (b) Os relatórios devem incluir a data, o centro, o nome do monitor e o nome do investigador ou outros indivíduos contatados.
- (c) Os relatórios devem incluir um resumo do que o monitor analisou e as declarações do monitor a respeito de achados/fatos significativos, desvios e deficiências, conclusões, ações tomadas ou a serem tomadas e/ou ações recomendadas para garantir a adesão.
- (d) A análise e o acompanhamento do relatório de monitoria com o patrocinador devem ser documentados por um representante por ele designado.

5.19 Auditoria

Se, ou quando os patrocinadores realizarem auditorias, como parte da implementação da garantia de qualidade, deve ser considerado:

5.19.1 Finalidade

A finalidade de uma auditoria do patrocinador, que é separada da monitoria de rotina ou das funções relacionadas ao controle de qualidade, deve ser a de avaliar a condução do estudo e a adesão ao protocolo, aos POPs, à GCP e às exigências regulatórias aplicáveis.

5.19.2 Seleção e Qualificação dos Auditores

- (a) O patrocinador deve indicar profissionais, que sejam independentes dos estudos/sistemas clínicos, para conduzir auditorias.
- (b) O patrocinador deve assegurar que os auditores sejam qualificados por treinamento e experiência para conduzir as auditorias adequadamente. As qualificações do auditor devem ser documentadas.

5.19.3 Procedimentos de Auditoria

- (a) O auditor deve assegurar-se de que a auditoria dos estudos/sistemas clínicos seja conduzida de acordo com os procedimentos escritos do patrocinador a respeito do seu objeto, como realizá-la, com qual frequência, bem como a forma e o conteúdo dos relatórios de auditoria.
- (b) O plano de auditoria do patrocinador e os procedimentos para a realização de uma trilha de auditoria deve ser norteado pela importância do estudo para as submissões às autoridades regulatórias, o número de pacientes no estudo, o tipo e a complexidade do estudo, o grau de risco para os sujeitos de pesquisa e quaisquer outros problemas identificados.
- (c) As observações e os achados dos auditores devem ser documentados.
- (d) Para preservar a independência e o valor da função da auditoria, as autoridades regulatórias não devem solicitar os relatórios de auditoria rotineiramente. As autoridades regulatórias podem procurar acessar um relatório de auditoria de acordo com cada caso, quando presente uma não adesão séria à GCP, ou no curso dos procedimentos legais.
- (e) Quando requerido por lei ou regulamento aplicável, o patrocinador deve fornecer um relatório de auditoria.

5.20 Não adesão

5.20.1 A não adesão ao protocolo, aos POPs, à GCP e/ou às exigências regulatórias pelo investigador/instituição ou pelos membros da equipe do patrocinador deve ensejar uma ação imediata do patrocinador, no sentido de garantir o cumprimento dessas regras.

5.20.2 Se a monitoria e/ou a auditoria identificar descumprimento sério e/ou persistente das regras por parte do investigador/instituição, o patrocinador deve encerrar sua participação no estudo. Quando a participação do investigador/instituição é encerrada pela não adesão às regras, o patrocinador deve notificar imediatamente as autoridades regulatórias.

5.21 Encerramento Prematuro ou Suspensão do Estudo

Se o estudo é suspenso ou encerrado prematuramente, o patrocinador deve informar imediatamente os investigadores/instituições e as autoridades regulatórias. As razões para o encerramento ou suspensão devem ser explicadas. O CEP/IEC deve ser informado pelo patrocinador ou pelo investigador/instituição, como especificado pelas exigências regulatórias aplicáveis.

5.22 Relatórios de Estudo Clínico

Independente do estudo ter sido concluído ou encerrado prematuramente, o patrocinador deve garantir que os relatórios de estudo clínico sejam preparados e fornecidos às agências

regulatórias de acordo com as exigências regulatórias aplicáveis. O patrocinador deve garantir também que os relatórios de estudo clínico sobre aplicações comerciais estejam adequados aos padrões do Manual para Estrutura e Conteúdo de Relatórios de Estudos Clínicos da ICH. (NOTA: O Manual para Estrutura e Conteúdo de Relatórios de Estudos Clínicos da ICH especifica que relatórios de estudo resumidos são aceitáveis em certos casos.)

5.23 Estudo Multicêntricos

Para os estudos multicêntricos, o patrocinador deve garantir que:

- 5.23.1 Todos os investigadores conduzam o estudo em restrito cumprimento ao protocolo aceito pelo patrocinador e, se requerido, pelas autoridades regulatórias e com aprovação/parecer favorável do CEP/IEC.
- 5.23.2 As CRFs sejam elaboradas para coletar os dados necessários em todos os centros do estudo multicêntrico. Para os investigadores que estejam coletando dados adicionais, CRFs suplementares, elaboradas para a coleta de dados adicionais, também devem ser fornecidas.
- 5.23.3 As responsabilidades dos investigadores coordenadores e de outros investigadores participantes sejam documentadas antes do início do estudo.
- 5.23.4 Todos os investigadores sejam orientados a seguir o protocolo, cumprir um conjunto uniforme de padrões na avaliação dos achados clínicos e laboratoriais e no preenchimento das CRFs.
- 5.23.5 A comunicação entre os investigadores seja facilitada.

6. Protocolo de Estudo Clínico e Emendas ao Protocolo

O conteúdo do protocolo de estudo deve, geralmente, incluir os seguintes tópicos. Entretanto, as informações específicas do centro devem ser fornecidas em páginas separadas do protocolo ou em um contrato separado. Algumas das informações listadas abaixo podem estar contidas em outros documentos referidos no protocolo, como a Brochura do Investigador.

6.1 Informações Gerais

- 6.1.1 Título do Protocolo, número de identificação do protocolo e data. Quaisquer emendas também devem ter um número de identificação e data.
- 6.1.2 Nome e endereço do patrocinador e do monitor (se diferente do patrocinador).
- 6.1.3 Nome e título das pessoas autorizadas pelo patrocinador a assinar o protocolo e as emendas ao protocolo.
- 6.1.4 Nome, título, endereço e telefones do médico (ou dentista, quando apropriado) especialista do patrocinador.

- 6.1.5 Nome e título dos investigadores responsáveis pela condução do estudo e o endereço e telefones dos centros de pesquisa.
- 6.1.6 Nome, título, endereço e telefones do médico (ou odontologista, quando apropriado) qualificado (se não for o próprio investigador) responsável por todas as decisões médicas (ou odontológicas) relativas ao estudo.
- 6.1.7 Nomes e endereços dos laboratórios clínicos e de outros departamentos médicos e/ou técnicos e/ou instituições envolvidas no estudo.
- 6.2 Informações de Base
 - 6.2.1 Nome e descrição dos produtos sob investigação
 - 6.2.2 Um resumo dos achados de estudos clínicos e de estudos não clínicos que têm, potencialmente, significado clínico relevantes para o estudo.
 - 6.2.3 Resumos dos riscos e benefícios potenciais e conhecidos para seres humanos.
 - 6.2.4 Descrição e justificativa para a via de administração, dosagem, regime de dosagem e períodos de tratamento.
 - 6.2.5 Uma declaração de que o estudo será conduzido de acordo com o protocolo, a GCP e as exigências regulatórias aplicáveis.
 - 6.2.6 Descrição da população a ser estudada.
 - 6.2.7 Referências à bibliografia e aos dados relevantes que embasam o estudo.
- 6.3 Objetivos e Finalidade do Estudo

Uma descrição detalhada dos objetivos e da finalidade do estudo.
- 6.4 Desenho do Estudo

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

 - 6.4.1 Uma declaração específica dos *endpoints* primários e secundários, se existirem, a serem medidos durante o estudo.
 - 6.4.2 Uma descrição do tipo/desenho do estudo a ser conduzido (ex: duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelo), um diagrama esquemático do desenho do estudo, procedimentos e estágios.

- 6.4.3 Uma descrição das medidas utilizadas para minimizar/evitar escolhas tendenciosas, incluindo:
- (a) Randomização
 - (b) Caráter cego
- 6.4.4 Uma descrição dos tratamentos do estudo, da dosagem e do regime da dosagem dos produtos sob investigação. Também inclui uma descrição da forma da dosagem, empacotamento e rotulagem dos produtos sob investigação.
- 6.4.5 A duração esperada da participação de um paciente e a descrição da sequência e da duração de todos os períodos do estudo, incluindo o acompanhamento, se houver.
- 6.4.6 Uma descrição das “regras para interrupção” ou “critérios de descontinuação” para pacientes, partes do estudo ou para o estudo como um todo.
- 6.4.7 Procedimentos de contagem de produtos sob investigação, incluindo placebos e comparadores, se houver.
- 6.4.8 Manutenção dos códigos de randomização do tratamento do estudo e procedimentos para quebra dos códigos.
- 6.4.9 Identificação de qualquer dado a ser registrado diretamente nas CRFs (isto é, sem prévio registro escrito ou eletrônico) e de qualquer dado a ser considerado como fonte.
- 6.5 Seleção e Retirada dos Pacientes
- 6.5.1 Critérios de inclusão de pacientes
- 6.5.2 Critérios de exclusão de pacientes
- 6.5.3 Critérios para de retirada de pacientes (isto é, encerramento do tratamento com o produto sob investigação/tratamento do estudo) e procedimentos, especificando:
- (a) quando e como retirar pacientes do estudo/tratamento com o produto sob investigação
 - (b) o tipo e o momento de coleta de dados de pacientes retirados do estudo
 - (c) se e como os pacientes devem ser substituídos
 - (d) o acompanhamento para pacientes retirados do tratamento com o produto sob investigação/tratamento do estudo.
- 6.6 Tratamento dos Pacientes
- 6.6.1 Os tratamentos a serem administrados, incluindo os nomes de todos os produtos, doses, calendário de doses, via/modo de administração e períodos de tratamento, incluindo períodos de acompanhamento de pacientes para cada tratamento com o produto sob investigação / grupo de tratamento do estudo / braço de tratamento.
- 6.6.2 Medicamentos/tratamentos permitidos (incluindo medicamentos de resgate) e não permitidos antes e/ou durante o estudo.

- 6.6.3 Procedimentos para monitorar o cumprimento das regras pelo paciente.
- 6.7 Avaliações de Eficácia
 - 6.7.1 Especificação dos parâmetros de eficácia
 - 6.7.2 Métodos e momentos para avaliar, registrar e analisar a eficácia dos parâmetros.
- 6.8 Avaliações de Segurança
 - 6.8.1 Especificação dos parâmetros de segurança.
 - 6.8.2 Métodos e momentos para avaliar, registrar e analisar os parâmetros de segurança.
 - 6.8.3 Procedimentos para enviar relatórios e para registrar e relatar eventos adversos e doenças intercorrentes.
 - 6.8.4 O tipo e a duração do acompanhamento de pacientes após a ocorrência de eventos adversos.
- 6.9 Estatística
 - 6.9.1 Uma descrição dos métodos estatísticos a serem empregados, incluindo quaisquer análises intermediárias planejadas.
 - 6.9.2 O número planejado de pacientes a serem incluídos. Em estudos multicêntricos, o número de pacientes a serem incluídos em cada centro de pesquisa deve ser especificado. A razão para a escolha do tamanho da amostra, incluindo os reflexos sobre a (ou o cálculo da) potência do estudo e sua justificativa clínica deve ser explicada.
 - 6.9.3 O nível de significância a ser utilizado.
 - 6.9.4 Critérios para o encerramento do estudo.
 - 6.9.5 Procedimento para a contabilidade dos dados ausentes, não utilizados ou falsos.
 - 6.9.6 Procedimentos para relatar quaisquer desvios ao plano estatístico original (quaisquer desvios do plano estatístico original devem estar descritos e justificados no protocolo e/ou no relatório final, como apropriado).
 - 6.9.7 A seleção dos pacientes a serem incluídos nas análises (ex: todos os pacientes randomizados, todos os tratados, todos os elegíveis e todos os passíveis de avaliação).
- 6.10 Acesso Direto aos Dados/Documents Fonte

O patrocinador deve garantir que esteja especificado no protocolo, ou em outro acordo escrito, que o investigador/instituição permitirá a monitoria, auditoria, a análise do CEP/IEC e

as inspeções regulatórias relacionadas ao estudo, por meio do acesso direto aos dados/documentos fonte.

6.11 Controle de Qualidade e Garantia de Qualidade

6.12 Ética

Descrição das questões éticas relacionadas ao estudo.

6.13 Manuseio de Dados e Armazenamento de Registros

6.14 Financiamento e Seguro

Financiamento e seguro, se não tratados em contratos separados.

6.15 Política de Publicação

Política de publicação, se não tratada em contrato separado.

6.16 Suplementos

(NOTA: Já que o protocolo e o relatório do estudo estão intimamente ligados, informações adicionais relevantes podem ser encontradas no Manual para Estrutura e Conteúdo de Relatórios de Estudos Clínicos da ICH).

7. Brochura do Investigador

7.1 Introdução

A Brochura do Investigador (IB) é uma compilação de dados clínicos e não clínicos sobre o(s) produto(s) sob investigação relevantes ao estudo do(s) produto(s) em seres humanos. Sua finalidade é fornecer aos investigadores e outros envolvidos no estudo informações, para facilitar seu entendimento e sua concordância com muitas características chave do protocolo, como: dose, intervalo/frequência da dosagem, métodos de administração e procedimentos de monitoramento de segurança. A IB também fornece esclarecimentos para embasar o gerenciamento clínico dos sujeitos de pesquisa durante o estudo clínico. As informações devem ser apresentadas de maneira concisa, simples, objetiva, equilibrada e não promocional que possibilite que o clínico ou o potencial investigador as entenda e elabore uma avaliação de risco-benefício própria e não tendenciosa sobre a conveniência do estudo proposto. Por esse motivo, um profissional médico qualificado deve participar da edição de uma Brochura do Investigador, mas seu conteúdo deve ser aprovado pelas disciplinas que geraram os dados descritos.

Este manual descreve o conteúdo mínimo de informação que deve constar numa IB e apresenta sugestões para a sua estrutura. Espera-se que o tipo e a extensão das informações disponíveis variem de acordo com o estágio de desenvolvimento do produto sob investigação. Se o produto sob investigação é comercializado e a sua farmacologia é bem compreendida pelos profissionais da área médica, uma IB extensa torna-se desnecessária.

Quando permitido pelas autoridades regulatórias, uma brochura sobre as informações básicas do produto, a bula ou a rotulagem podem ser alternativas apropriadas, contanto que inclua informações atualizadas, compreensíveis e detalhadas sobre todos os aspectos do produto sob investigação que possam ser importantes para o investigador. Se um produto comercializado está sendo estudado para um novo uso (ex: uma nova indicação), uma IB específica para esse novo uso deve ser elaborada. A IB deve ser analisada pelo menos anualmente e revisada de acordo com os procedimentos escritos do patrocinador, conforme necessário. Uma revisão mais frequente pode ser apropriada, dependendo do estágio de desenvolvimento e das novas informações relevantes que tiverem sido geradas. Entretanto, de acordo com as Boas Práticas Clínicas, novas informações podem ser tão importantes que devam ser comunicadas aos investigadores e, possivelmente, ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)/Comitê de Ética independente e/ou autoridades regulatórias antes de serem incluídas em uma IB revisada.

Geralmente, o patrocinador é responsável por assegurar que uma IB atualizada seja disponibilizada aos investigadores e estes são responsáveis por fornecer a IB atualizada aos respectivos CEPs/IECs. Nos casos de estudos patrocinados por investigadores, o patrocinador-investigador deve determinar se a brochura está disponível para o fabricante comercial. Se o produto sob investigação é fornecido pelo patrocinador-investigador, ele deve fornecer as informações necessárias para a equipe do estudo. Em casos nos quais a elaboração formal da IB é impraticável, o patrocinador-investigador deve incluir no protocolo uma seção expandida de informações de base que contenha as informações vigentes mínimas descritas neste manual.

7.2 Considerações Gerais

A Brochura do Investigador deve conter:

7.2.1 Página de Título

Inclui o nome do patrocinador, a identidade de cada produto sob investigação (isto é, número da pesquisa, nome genérico químico ou aprovado e nome(s) comercial(is) se legalmente permitido e desejado pelo patrocinador) e a data de liberação. Sugere-se também que o número da edição e uma referência ao número e a data da edição que está sendo substituída sejam fornecidos. Há um modelo no Apêndice 1.

7.2.2 Declaração de Confidencialidade

O patrocinador pode querer incluir uma declaração instruindo o investigador/destinatários a tratar a Brochura do Investigador como um documento confidencial a ser utilizado somente pelo investigador, pela sua equipe e pelo CEP/IEC.

7.3 Conteúdo da Brochura do Investigador

A Brochura deve conter as seguintes seções, cada uma com referências bibliográficas quando apropriado:

7.3.1 Índice

Um exemplo de índice é dado no Apêndice 2.

7.3.2 Resumo

Deve ser feito um breve resumo (com até duas páginas, de preferência), ressaltando as informações físicas, químicas, farmacêuticas, farmacológicas, toxicológicas, farmacocinéticas, metabólicas e clínicas significativas disponíveis, que sejam relevantes ao estágio/grau de desenvolvimento clínico do produto sob investigação.

7.3.3 Introdução

Uma breve declaração introdutória contendo o nome químico (mais o genérico e o(s) comercial(is) quando aprovado) do(s) produto(s) sob investigação, todos os ingredientes ativos, a classe farmacológica e sua posição esperada dentro da classe (ex: vantagens), a justificativa para a realização da pesquisa com o(s) produto(s) sob investigação, e a(s) indicação(ões) profiláticas, terapêuticas ou de diagnóstico antecipadas. Finalmente, a declaração introdutória deve fornecer as diretrizes gerais a serem seguidas na avaliação do produto sob investigação.

7.3.4 Propriedades Físicas, Químicas e Farmacêuticas e Formulação

Devem ser fornecidos ao investigador uma descrição das substâncias fornecidas (incluindo as fórmulas químicas e/ou estruturais) e um breve sumário das propriedades físicas, químicas e farmacêuticas relevantes.

Para permitir que medidas seguras sejam tomadas durante o estudo, deve ser fornecida, se clinicamente relevante, uma descrição das formulações a serem utilizadas, incluindo os excipientes.

Quaisquer semelhanças estruturais a outros compostos conhecidos devem ser mencionadas.

7.3.5 Estudos não clínicos

Introdução:

Os resultados de todos os estudos relevantes de farmacologia, toxicologia, farmacocinética e de metabolismo do produto sob investigação devem ser fornecidos de forma resumida. Esse resumo deve indicar a metodologia utilizada, os resultados e a discussão sobre a relevância dos achados na terapia investigada e os possíveis efeitos desfavoráveis e não intencionais em seres humanos.

As informações fornecidas podem incluir o seguinte, se apropriado, se conhecidas/disponíveis:

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

- Resultados, incluindo os seguintes aspectos:
 - Natureza e frequência dos efeitos farmacológicos ou tóxicos
 - Severidade ou intensidade dos efeitos farmacológicos ou tóxicos
 - Tempo para o início dos efeitos
 - Reversibilidade dos efeitos
 - Duração dos efeitos
 - Resposta da dose

Tabelas/listagens devem ser utilizadas sempre que possível para tornar mais clara a apresentação.

As seções a seguir devem discutir os achados mais importantes dos estudos, incluindo a resposta à dose de efeitos observados, a relevância para seres humanos e quaisquer aspectos a serem estudados em seres humanos. Se aplicável, os achados de dosagens eficazes e não tóxicas na mesma espécie animal devem ser comparados (isto é, o índice terapêutico deve ser discutido). A relevância dessa informação para a dosagem em seres humanos deve ser citada. Sempre que possível, devem ser feitas, preferencialmente, comparações em termos de concentrações séricas/teciduais, ao invés de comparações com base em mg/kg.

a) Farmacologia não clínica

Deve ser incluído um resumo dos aspectos farmacológicos do produto sob investigação e, quando apropriado, de seus metabólitos significativos estudados em animais. Esse resumo deve incorporar estudos que avaliem a atividade terapêutica potencial (ex: modelos de eficácia, ligação a receptores e especificidade), assim como aqueles que avaliem a segurança (ex: estudos especiais para avaliar as outras ações farmacológicas além dos efeitos terapêuticos pretendidos).

b) Farmacocinética e Metabolismo do Produto em Animais

Um resumo das transformações farmacocinéticas e biológicas e da administração do produto sob investigação em todas as espécies estudadas deve ser elaborado. A discussão sobre os achados deve considerar a absorção, o local e biodisponibilidade sistêmica do produto sob investigação, 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 de animais devem ser descritos através dos seguintes tópicos, quando apropriado:

- Dose única
- Dose repetida
- Carcinogenicidade
- Estudos especiais (ex: irritação e sensibilidade)
- Toxicidade reprodutiva

- Genotoxicidade (mutagenicidade)

7.3.6 Efeitos em Humanos

Introdução:

Uma discussão abrangente sobre os efeitos conhecidos dos produtos sob investigação em seres humanos deve ser realizada, incluindo informações sobre farmacocinética, metabolismo, farmacodinâmica, resposta à dose, segurança, eficácia e outras atividades farmacológicas. Quando possível, um resumo de cada estudo clínico concluído deve ser elaborado. Também devem ser providenciadas informações a respeito dos resultados de quaisquer usos dos produtos sob investigação não relacionados a estudos clínicos, como, por exemplo, a experiência durante sua comercialização.

a) Farmacocinética e Metabolismo em Seres Humanos

- Um resumo das informações sobre a farmacocinética dos produtos sob investigação deve ser elaborado, incluindo o seguinte, se disponível:
- Farmacocinética (incluindo metabolismo, se apropriado, absorção, ligação às proteínas plasmáticas, distribuição e eliminação).
- Biodisponibilidade do produto sob investigação (absoluta, quando possível e/ou relativa) utilizando-se uma forma de dosagem de referência.
- Subgrupos de população (ex: gênero, idade e funções orgânicas comprometidas).
- Interações (ex: interações produto-produto e efeitos da alimentação).
- Outros dados farmacocinéticos (ex: resultados de estudos populacionais realizados dentro de estudos clínicos)

b) Segurança e Eficácia

Deve ser elaborado um resumo das informações sobre o produto sob investigação, a segurança do produto (incluindo metabólitos, quando apropriado), farmacodinâmica, eficácia e resposta às doses obtida a partir de estudos anteriores em humanos (voluntários saudáveis e/ou pacientes). As implicações dessas informações devem ser discutidas. Quando existirem vários estudos concluídos sobre o produto, a elaboração de resumos sobre a segurança e eficácia considerando-se múltiplos estudos por indicações em subgrupos pode fornecer uma clara apresentação dos dados. Tabelas resumindo as reações adversas à droga para todos os estudos clínicos (incluindo todas as indicações estudadas) serão úteis. Diferenças importantes nos eventos/incidências de reação adversa à droga entre as indicações ou subgrupos devem ser discutidas.

A IB deve fornecer uma descrição dos possíveis riscos e reações adversas à droga previstas com base em experiências anteriores com o produto sob investigação e outros produtos relacionados. Uma descrição das precauções necessárias ou da monitoria a ser realizada como parte do uso dos produtos sob investigação também deve ser elaborada.

c) Experiência de Comercialização

A IB deve identificar os países nos quais o produto sob investigação foi comercializado ou aprovado. Qualquer informação significativa proveniente do uso comercial deve ser resumida (ex: formulações, dosagens, vias de administração e reações adversas ao produto). A IB deve também identificar todos os países nos quais o produto sob investigação não recebeu aprovação/licença para comercialização ou nos quais a aprovação/licença foi retirada/cassada.

7.3.7 Resumo dos Dados e Orientação para o Investigador

Esta seção deve fornecer uma discussão global a respeito dos dados clínicos e não clínicos e deve resumir as informações provenientes de diversas fontes sobre diferentes aspectos dos produtos sob investigação, sempre que possível. Dessa forma, o investigador poderá receber interpretações informativas de dados disponíveis, além de uma avaliação das implicações dessas informações para estudos clínicos futuros.

Quando apropriado, os relatórios publicados sobre produtos relacionados com o produto sob investigação devem ser discutidos. Essa discussão pode ajudar o investigador a prever reações adversas à droga ou outros problemas nos estudos clínicos.

O objetivo geral desta seção é possibilitar ao investigador um entendimento claro dos possíveis riscos e reações adversas além dos testes específicos, observações e precauções que possam ser necessárias para um estudo clínico. Esse entendimento deve ser baseado em informações físicas, químicas, farmacêuticas, farmacológicas, toxicológicas e clínicas disponíveis a respeito dos produtos sob investigação. Orientações sobre o reconhecimento e tratamento de possíveis superdosagens e reações adversas à droga baseadas em experiências anteriores com seres humanos e na farmacologia do produto sob investigação também devem ser fornecidas ao investigador clínico.

7.4 Apêndice 1:

Página de Título da Brochura do Investigador (*exemplo*)

NOME DO PATROCINADOR

Produto:

Número da pesquisa:

Nomes: Químicos, Genéricos (se aprovado)

Comerciais (se legalmente permitido e desejado pelo patrocinador)

Brochura do Investigador

Número da edição:

Data de liberação:

Número da edição substituída:

Data:

7.5 Apêndice 2:

Índice da Brochura do Investigador (*exemplo*)

- Declaração de Confidencialidade (opcional)
- Página de Assinaturas (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 Produto em Animais
 - 5.3 Toxicologia
- 6. Efeitos em Humanos
 - 6.1 Farmacocinética e Metabolismo do Produto em Seres Humanos
 - 6.2 Segurança e Eficácia
 - 6.3 Experiência Comercial
- 7. Resumo dos Dados e Orientações ao Investigador

NB: Referências sobre:

- 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 Estudo Clínico

8.1 Introdução

Documentos essenciais são aqueles que individualmente permitem a avaliação da condução de um estudo e da qualidade dos dados produzidos. Esses documentos servem para

demonstrar a adesão do investigador, do patrocinador e do monitor às Boas Práticas Clínicas (GCP) e às exigências regulatórias aplicáveis.

Os Documentos Essenciais também são necessários para outras importantes finalidades. O adequado preenchimento dos documentos essenciais nos centros de pesquisa do investigador/instituição e nas instalações do patrocinador pode contribuir amplamente para o bom gerenciamento do um estudo pelo investigador, pelo patrocinador e pelo monitor. Esses documentos também são aqueles geralmente analisados pela função independente de auditoria do patrocinador e inspecionados pelas autoridades regulatórias como parte do processo de validação da condução do estudo e da integridade dos dados coletados.

Uma lista mínima de documentos essenciais encontra-se na tabela abaixo. Os diversos documentos estão agrupados em três seções de acordo com os estágios do estudo nos quais eles normalmente são gerados: (1) antes do início da fase clínica do estudo; (2) durante a condução clínica do estudo e (3) após a conclusão ou encerramento do estudo. É dada a descrição da finalidade de cada documento e do local onde cada um deles deve ser encontrado, se nos arquivos do investigador/instituição, no do patrocinador ou em ambos. A combinação de alguns documentos é aceitável, desde que seja possível identificar os elementos individuais.

Os Arquivos Principais devem ser definidos no início do estudo, tanto nos centros de pesquisa como nas instalações do investigador. Uma conclusão final do estudo só poderá ser elaborada quando o monitor analisar os arquivos do investigador/instituição e do patrocinador e confirmar que todos os documentos necessários estão nos arquivos apropriados.

Alguns ou todos os documentos listados nesse manual devem estar disponíveis para auditoria pelo patrocinador e inspeção pelas autoridades regulatórias.

	Título do Documento	Objetivo	Localizados nos arquivos do	
			Pesquisador / Instituição	Patrocinador
8.2.1	Brochura do Pesquisador	Documentar que informações científicas relevantes e atuais sobre o produto investigado foram fornecidas ao pesquisador	X	X
8.2.2	Protocolo e emendas assinados (se houver), e modelo de ficha clínica (CRF)	Documentar o acordo entre pesquisador e patrocinador sobre o protocolo/emendas e a ficha clínica	X	X

8.2.3	<p>Informações dadas ao sujeito da pesquisa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Termo de consentimento livre e esclarecido (incluindo todas as traduções aplicáveis) - Quaisquer outras informações escritas - Publicidade para recrutamento do sujeito de pesquisa (se utilizada) 	<ul style="list-style-type: none"> -Documentar o consentimento livre e esclarecido -Documentar que os sujeitos de pesquisa receberam informações apropriadas por escrito (conteúdo e linguagem) para confirmar sua capacidade de fornecer o consentimento plenamente livre e esclarecido -Documentar que os procedimentos de recrutamento são apropriadas e não coercitivas 	X X X	X X X
8.2.4	Aspectos financeiros do estudo clínico	Documentar o contrato financeiro entre o pesquisador/instituição e o patrocinador para o estudo clínico	X	X
8.2.5	Declaração de seguro (quando exigida)	Documentar que haverá disponibilidade de indenização ao(s) sujeito(s) de pesquisa que sofrer algum dano relacionado ao estudo	X	X
8.2.6	<p>Contrato assinado entre as partes envolvidas, ex. :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Investigador/ Instituição e Patrocinador -Investigador/ Instituição e ORPC -Patrocinador e ORPC -Pesquisador/ Instituição e autoridade(s) (quando necessário) 	Documentar acordos	X X X X	X X X X
8.2.7	<p>Opinião favorável datada e documentada do CEI/CEP dos seguintes itens:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Protocolo e quaisquer emendas - CRF (se aplicável) -Termo de consentimento livre e esclarecido -Quaisquer outras informações escritas a serem fornecidas ao(s) sujeito(s) -Publicidade para recrutamento de sujeitos (se usado) -Indenização ao sujeito (se houver) - Quaisquer outros documentos com aprovação/parecer favorável 	Documentar que o estudo clínico foi sujeito à revisão do CEI/CEP e recebeu aprovação/parecer favorável. Identificar o número da versão e a data do(s) documento(s)	X	X
8.2.8	Composição do Comitê de Ética Independente/Comitê de Ética em Pesquisa	Documentar que o CEI/CEP está constituído de acordo com as BPC	X	X (quando exigido)
8.2.9	Autorização/ Aprovação/ Notificação de Protocolo das autoridades regulatórias (quando exigido)	Documentar que foi obtida a autorização/aprovação/notificação apropriada, emitida por parte das autoridades regulatórias antes do início do estudo clínico, em cumprimento das exigências aplicáveis	X (quando exigido)	X (quando exigido)
8.2.10	Curriculum vitae e/ ou outros documentos relevantes que evidenciem as qualificações do(s) investigador(es) e subinvestigador(es)	Documentar as qualificações e a elegibilidade para conduzir o ensaio clínico e/ou fazer a supervisão médica dos sujeitos de pesquisa	X	X
8.2.11	Valores normais/ média(s) para procedimento(s) e/ ou exame(s) médicos/ laboratoriais/ técnicos incluídos no protocolo	Documentar valores normais e/ou médias dos exames	X	X

8.2.12	Procedimentos/Exames médicos/ laboratoriais/técnicos -Certificação ou -Credenciado ou -Controle de qualidade estabelecido e/ ou avaliação externa de qualidade -Outra validação (quando exigido)	Documentar a competência do estabelecimento para realizar o(s) exame(s) exigido(s) e confirmar a confiabilidade dos resultados	X (quando exigido)	X
8.2.13	Modelo da etiqueta afixada no recipiente do produto em investigação	Documentar o cumprimento das normas aplicáveis de rotulagem e adequação das instruções fornecidas aos sujeitos de pesquisa		X
8.2.14	Instruções sobre o manuseio do(s) produto(s) sob investigação e materiais relativos ao estudo clínico (se não incluídos no protocolo ou na brochura do Pesquisador)	Documentar as instruções necessárias para garantir o armazenamento, a embalagem, a dispensação e a disposição apropriada dos produtos sob investigação e dos materiais relativos ao estudo clínico	X	X
8.2.15	Registros de envio de produto(s) sob investigação e materiais relativos ao estudo clínico	Documentar datas de envio, números de lotes e método de envio de produto(s) sob investigação e materiais relativos ao estudo clínico para permitir o acompanhamento da localização do lote do produto, a análise das condições de transporte e a responsabilização	X	X
8.2.16	Certificado(s) de análise de produto(s) sob investigação enviado(s)	Documentar a identidade, pureza e concentração dos produtos sob investigação a serem usados no estudo clínico		X
8.2.17	Procedimentos de decodificação para estudos clínicos cegos	Documentar como, no caso de emergência, o código da identidade do produto sob investigação cega pode ser aberto sem quebrar o cegamento para o tratamento dos demais sujeitos	X	X (terceiro s, se aplicável)
8.2.18	Lista principal de randomização	Documentar o método de randomização da população do estudo clínico		X (terceiro s, se aplicável)
8.2.19	Relatório de monitoria pré-estudo	Documentar que o centro é adequado para a condução do estudo		X
8.2.20	Relatório de monitoramento de início do ensaio clínico	Documentar que os procedimentos do ensaio clínico foram revistos com o pesquisador e com sua equipe de estudo	X	X

8.3 Durante a Condução Clínica do Estudo Clínico

Além de ter em arquivo os documentos acima mencionados, os seguintes devem ser acrescentados aos arquivos durante o ensaio clínico, como prova de que todas as novas informações relevantes são documentadas à medida que se tornam disponíveis.

	Título do Documento	Objetivo	Localizado no Arquivo do	Localizado no Arquivo do
			Pesquisador / Instituição	Patrocinador

8.3.1	Atualizações da Brochura do Investigador	Documentar que o investigador recebeu em tempo oportuno as informações relevantes à medida que foram disponibilizadas	X	X
8.3.2	Quaisquer revisões de: - Protocolo/ emenda(s) e CRF - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (incluindo todas as traduções aplicáveis) - Quaisquer outras informações escritas fornecidas aos sujeitos - Publicidade para recrutamento de sujeitos (se usado)	Documentar revisões desses documentos relacionados ao estudo clínico que entram em vigor durante o estudo	X	X
8.3.3	Aprovação/parecer favorável, datada e documentada do CEI/CEP dos seguintes itens: - Emenda(s) ao protocolo - Revisão(ões) do(s) Termo de consentimento livre e esclarecido - Quaisquer outras informações escritas a serem fornecidas ao(s) sujeito(s) de pesquisa - Publicidade para recrutamento de sujeitos (se usado) - Quaisquer outros documentos com aprovação/parecer favorável - Revisão contínua do estudo clínico (quando exigido)	Documentar que as emendas e/ou revisão(ões) foram sujeitas à revisão do CEI/CEP e receberam aprovação/parecer favorável. Identificar o número da versão e a data do(s) documento(s)	X	X
8.3.4	Autorização/ Aprovação/ Notificação emitidas por pelas autoridades regulatórias (quando exigido) para: - Emenda(s) ao protocolo e outros documentos	Documentar o cumprimento das exigências regulatórias aplicáveis	X (quando exigido)	X
8.3.5	<i>Curriculum vitae</i> de novo(s) investigador(es) e/ ou subinvestigador(es)	Documentar as qualificações e a elegibilidade para conduzir o ensaio clínico e/ou fazer a supervisão médica dos sujeitos de pesquisa	X	X
8.3.6	Atualizações de valores normais/ média(s) para procedimento(s) e/ ou exame(s) médicos/ laboratoriais/ técnicos incluídos no protocolo	Documentar valores normais e/ou médias revistos durante o estudo clínico	X	X
8.3.7	Atualizações de valores normais para procedimentos/ exames médicos/ laboratoriais/ técnicos - Certificação ou - Registro ou - Avaliação do controle de qualidade estabelecido e/ ou qualidade externa - Outra validação (quando exigido)	Documentar que os testes permanecem adequados durante todo o período do estudo clínico	X (quando exigido)	X
8.3.8	Documentação de envio de produto(s) sob investigação e materiais relativos ao estudo clínico	Consulte 8.2.15	X	X
8.3.9	Certificado(s) de análise para novos lotes de produto(s) sob investigação	Consulte 8.2.16		X
8.3.10	Relatórios de visitas de monitoria	Documentar as visitas do monitor no centro onde o estudo é conduzido e seus relatórios		X

8.3.11	Comunicações relevantes além das visitas ao local -cartas -apontamentos de reuniões -apontamentos de telefonemas	Documentar quaisquer acordos ou discussões significativas em relação à administração do estudo clínico, violações ao protocolo, condução do estudo, relatos de eventos adversos (EA)	X	X
8.3.12	Termos de consentimento livre e esclarecido assinados	Documentar que o consentimento foi obtido em consonância com as BPC e o protocolo, e datado antes da participação de cada sujeito na pesquisa. Também para documentar a permissão ao acesso direto aos documentos	X	
8.3.13	Documentos fonte	Documentar a existência do sujeito e substanciar a integridade dos dados do estudo clínico coletados. Incluir documentos originais relativos ao estudo, ao tratamento médico e à história do sujeito de pesquisa	X	
8.3.14	Formulários de relato de caso (CRFs) preenchidos, assinados e datados	Documentar que o pesquisador ou membro autorizado da equipe do pesquisador confirma as observações registradas	X (cópia)	X (original)
8.3.15	Documentação de correções nos CRFs	Documentar todas as alterações/adições ou correções feitas ao CRF após o registro dos dados iniciais	X (cópia)	X (original)
8.3.16	Notificação pelo pesquisador de origem ao patrocinador sobre eventos adversos graves e relatórios afins	Notificação por parte do pesquisador de origem ao patrocinador sobre eventos adversos graves e relatórios afins	X	X
8.3.17	Notificação por parte do patrocinador e/ ou pesquisador, quando aplicável, às autoridades regulatórias e CEI/ CEP sobre reações adversas inesperadas a medicamentos e outras informações sobre segurança	Notificação por parte do patrocinador e/ou pesquisador, quando aplicável, às autoridades regulatórias e CEI/CEP sobre reações adversas inesperadas a medicamentos e outras informações sobre segurança	X (quando exigido)	X
8.3.18	Notificação por parte do patrocinador aos pesquisadores de informações sobre segurança	Notificação por parte do patrocinador aos pesquisadores de informações sobre segurança	X	X
8.3.19	Relatórios provisórios ou anuais ao CEI/CEP e autoridades	Notificação por parte do patrocinador aos pesquisadores de informações sobre segurança	X	X (quando exigido)
8.3.20	Registro de seleção de sujeitos de pesquisa	Documentar a identificação de sujeitos que participaram da seleção pré-estudo	X	X (quando exigido)
8.3.21	Lista de códigos de identificação de sujeitos de pesquisa	Documentar que o pesquisador/instituição mantém uma lista confidencial de nomes de todos os sujeitos alocados a números de protocolos ao se inscrever no estudo clínico. Permitir ao pesquisador/instituição revelar a identidade de qualquer sujeito de pesquisa	X	
8.3.22	Registro de inclusão do sujeito	Documentar a inclusão cronológica dos sujeitos por número de protocolo clínico	X	

8.3.23	Responsabilização pelo(s) produto(s) sob investigação no local	Documentar que o(s) produto(s) sob investigação foi (foram) usado(s) de acordo com o protocolo	X	X
8.3.24	Folha de assinaturas	Documentar as assinaturas e rubricas de todas as pessoas autorizadas a fazer entradas e/ou correções nos CRFs	X	X
8.2.25	Registro de fluidos corporais/amostras de tecido retidos (se houver)	Documentar a localização e a identificação de amostras retidas, caso os ensaios precisem ser repetidos	X	X

8.4 Após a conclusão ou término do ensaio clínico

	Título do Documento	Objetivo	Localizado nos arquivos do	
			Pesquisador / Instituição	Patrocinador
8.4.1	Responsabilização do(s) produto(s) sob investigação no local	Documentar que o(s) produto(s) sob investigação foi (foram) usado(s) de acordo com o protocolo. Documentar a contagem final do(s) produto(s) sob investigação recebido(s) no local, dispensado(s) aos sujeitos, devolvido(s) pelos sujeitos e devolvido(s) ao patrocinador	X	X
8.4.2	Documentação da destruição de produto(s) sob investigação	Documentar a destruição de produto(s) sob investigação não utilizado, por parte do patrocinador ou no local	X (se destruído no local)	X
8.4.3	Lista completa de códigos de identificação dos sujeitos	Permitir a identificação de todos os sujeitos envolvidos no ensaio clínico, caso seja necessário um acompanhamento. A lista deve ser mantida de forma confidencial e por tempo acordado	X	
8.4.4	Certificado de auditoria (se exigido)	Documentar que a auditoria foi realizada (se exigido)		X
8.4.5	Relatório final de fechamento do ensaio clínico	Documentar que todas as atividades exigidas para o fechamento do estudo clínico foram concluídas e que as cópias dos documentos essenciais estão mantidas nos arquivos apropriados		X
8.4.6	Documentação de alocação de tratamento e decodificação	Devolvida ao patrocinador para documentar qualquer decodificação que possa ter ocorrido		X

8.4.7	Relatório final por parte do pesquisador/ instituição ao CEI/ CEP quando exigido, e quando aplicável, às autoridades regulatórias	Documentar a conclusão do ensaio clínico	X	
8.4.8	Relatório de Estudo Clínico	Documentar os resultados e a interpretação do ensaio clínico	X (se aplicável)	X

Após a conclusão ou término do estudo clínico, todos os documentos identificados nas seções 8.2 e 8.3 devem ser arquivados juntamente com os seguintes itens: