

MANUAL PARA BOA PRÁTICA CLÍNICA (GCP)
Manual Tripartite Harmonizado ICH (Conferência Internacional de Harmonização)
[Situação EMEA em junho de 1996]

ÍNDICE

INTRODUÇÃO

1. GLOSSÁRIO

- 1.1 Reação Adversa a Droga (ADR)**
- 1.2 Evento Adverso (AE)**
- 1.3 Emenda (ao protocolo)**
- 1.4 Exigência(s) regulatória(s) aplicável(is)**
- 1.5 Aprovações (em relação ao Conselho de Revisão Institucional).**
- 1.6 Auditoria**
- 1.7 Certificado de Auditoria**
- 1.8 Relatório de Auditoria**
- 1.9 Trilha de Auditoria**
- 1.10 Mascaramento / Implementação de Caráter Cego**
- 1.11 Formulário de Caso Clínico (CRF)**
- 1.12 Estudo / Estudo Clínico**
- 1.13 Relatório de Estudo / Estudo Clínico**
- 1.14 Produto de Comparação**
- 1.15 Aderência (em relação a estudos)**
- 1.16 Confidencialidade**
- 1.17 Contrato**
- 1.18 Comitê de Coordenação**
- 1.19 Investigador Coordenador**
- 1.20 Organização de Pesquisa Contratada (CRO)**
- 1.21 Acesso Direto**
- 1.22 Documentação**
- 1.23 Documentos Essenciais**
- 1.24 Boa Prática Clínica**
- 1.25 Comitê Independente para Monitorização de Dados (IDMC) (Conselho de Monitorização de Dados e Segurança, Comitê de Monitorização, Comitê de Monitorização de Dados).**
- 1.26 Testemunha Imparcial**
- 1.27 Comitê de Ética Independente (IEC)**
- 1.28 Consentimento Informado**
- 1.29 Inspeção**
- 1.30 Instituição (Médica)**
- 1.31 Conselho de Revisão Institucional (IRB)**

- 1.32 Relatório Interino de Estudo / Ensaio Clínico**
- 1.33 Produto sob investigação**
- 1.34 Investigador**
- 1.35 Investigador / Instituição**
- 1.36 Brochura do Investigador**
- 1.37 Representante Legalmente Aceitável**
- 1.38 Monitorização**
- 1.39 Relatório de Monitorização**
- 1.40 Estudo Multicêntrico**
- 1.41 Estudo não clínico**
- 1.42 Opinião (em relação ao Comitê de Ética Independente)**
- 1.43 Registro Médico Original**
- 1.44 Protocolo**
- 1.45 Emendas (correções) ao Protocolo**
- 1.46 Garantia de Qualidade (QA)**
- 1.47 Controle de Qualidade (QC)**
- 1.48 Randomização**
- 1.49 Autoridades Regulatórias**
- 1.50 Evento Adverso Grave (SAE) ou Reação Adversa Grave a um Medicamento (ADR Grave)**
 - 1.51. Dados de Origem**
 - 1.52. Documentos de Origem**
 - 1.53. Patrocinador**
 - 1.54. Investigador Principal**
 - 1.55. Procedimentos Operacionais Padronizados (SOPs)**
 - 1.56. Sub-Investigador**
 - 1.57. Paciente / Paciente do Estudo**
 - 1.58. Código de Identificação do Paciente**
 - 1.59. Centro de Estudo**
 - 1.60. Reação Adversa Inesperada à Droga**
 - 1.61. Pacientes Vulneráveis**
 - 1.62. Bem-estar (dos pacientes do estudo)**

2. OS PRINCÍPIOS DE GCP DO ICH

3. CONSELHO DE REVISÃO INSTITUCIONAL / COMITÊ INDEPENDENTE DE ÉTICA (IRB/IEC)

- 3.1. Responsabilidades**
- 3.2. Composição, Funções e Operações.**
- 3.3 Procedimentos.**
- 3.4. Registros**

4. INVESTIGADOR.

- 4.1. Qualificações e Acordos Referentes ao Investigador**
- 4.2. Recursos Adequados**
- 4.3. Cuidado Médico dos Pacientes do Estudo**
- 4.4. Comunicação com o IRB/IEC.**
- 4.5. Aderência ao protocolo.**
- 4.6. Produto(s) sob Investigação.**
- 4.7. Procedimentos de Randomização e de Quebra do Caráter Cego**
- 4.8 Consentimento Informado dos Pacientes do Estudo.**
- 4.9. Registros e Relatórios**
- 4.10. Relatórios de Evolução**
- 4.11. Relatório de Segurança.**
- 4.12. Término Prematuro ou Suspensão de um Estudo.**
- 4.13. Relatório Final do Investigador.**

5. PATROCINADOR.

- 5.1. Garantia de Qualidade e Controle de Qualidade.**
- 5.2. Organização de Pesquisa Contratada (CRO).**
- 5.3. Consultoria Médica Especializada**
- 5.4. Desenho do Estudo.**
- 5.5. Gerenciamento do Estudo, Manuseio de Dados e Arquivamento de Registros.**
- 5.6. Seleção do Investigador.**
- 5.7. Alocação de Obrigações e Funções.**
- 5.8. Indenização aos Pacientes e Investigadores.**
- 5.9. Financiamento.**
- 5.10 Notificação / Submissão às Autoridades Regulatórias.**
- 5.11. Confirmação de Revisão pelo IRB/IEC.**
- 5.12. Informações sobre Produto(s) sob Investigação**
- 5.13 Fabricação, Embalagem, Rotulagem e Codificação de Produto(s) em Investigação**
- 5.14. Suprimento e Manuseio de Produto(s) sob Investigação**
- 5.15. Acesso aos Registros.**
- 5.16. Informações de Segurança.**
- 5.17. Relato de Reações Adversas à Droga.**
- 5.18. Monitoria.**
- 5.19. Auditoria.**
- 5.20. Não Aderência.**
- 5.21. Término Prematuro ou Suspensão de um Estudo.**
- 5.22. Relatórios do Estudo / Ensaio Clínico**

5.23. Estudos Multicêntricos**6. PROTOCOLO DE ESTUDO CLÍNICO E EMENDAS AO PROTOCOLO.****6.1. Informações Gerais.****6.2. Informações de retaguarda.****6.3. Objetivos e Finalidade do Estudo.****6.4. Desenho do Estudo.****6.5. Seleção e Retirada de Pacientes.****6.6. Tratamento dos Pacientes.****6.7. Avaliação da Eficácia.****6.8. Avaliação da Segurança.****6.9. Estatística.****6.10. Acesso Direto aos Dados / Documentos de Origem.****6.11. Controle de Qualidade e Garantia de Qualidade.****6.12. Ética.****6.13. Manuseio de Dados e Manutenção de Registros.****6.14. Financiamento e Seguro.****6.15. Política de Publicação.****6.16. Suplementos.****7. BROCHURA DO INVESTIGADOR.****7.1. Introdução****7.2. Considerações Gerais.****7.3. Conteúdo da Brochura do Investigador.****7.4. Anexo 1:****7.5. Anexo 2:****8. DOCUMENTOS ESSENCIAIS PARA A CONDUÇÃO DE UM ESTUDO CLÍNICO****8.1. Introdução.****8.2 Antes do início da fase clínica do estudo****8.3 Condução Durante a Evolução Clínica do Estudo****8.4 Após Conclusão ou Término do Estudo****1.45 MANUAL PARA BOA PRÁTICA CLÍNICA (GCP)**

Guia Tripartite Harmonizado ICH (Conferência Internacional de Harmonização)
[Situação EMEA em junho de 1996]

INTRODUÇÃO

A Boa Prática Clínica é um padrão de qualidade científica e ética internacional para o desenho, condução, registro e

relato de estudos que envolvam a participação de seres humanos. A aderência a este padrão assegura a garantia pública de que os direitos, a segurança e o bem-estar dos pacientes participantes destes estudos estão protegidos, consistentes com os princípios que têm sua origem na Declaração de Helsinki, bem como a credibilidade dos dados do estudo clínico.

O objetivo deste Manual é fornecer um padrão unificado para a União Européia, Japão e E.U.A., para facilitar a aceitação mútua de dados clínicos pelas autoridades regulatórias nestas jurisdições.

O Manual foi desenvolvido considerando a Boa Prática Clínica atual da União Européia, Japão e E.U.A., bem como da Austrália, Canadá, Países Nórdicos e a Organização Mundial da Saúde (WHO).

Este Manual deve ser seguido sempre que sejam gerados dados de estudos clínicos que se pretende devam ser submetidos às autoridades regulatórias.

Os princípios estabelecidos neste Manual podem também ser aplicadas a outras investigações clínicas que possam ter impacto sobre a segurança e o bem-estar de seres humanos.

1. GLOSSÁRIO

1.1 Reação Adversa a Droga (ADR)

Durante a experiência clínica pré-aprovação com um novo produto medicinal ou uma nova indicação do mesmo, particularmente se a(s) dose(s) terapêutica(s) não estiver(em) estabelecida(s): todas as respostas nocivas ou não intencionais a um produto medicinal, relacionadas a qualquer dose, devem ser consideradas como reações adversas à droga. A frase "respostas a um produto medicinal" significa que uma relação causal entre este produto e um evento adverso é, pelo menos, uma possibilidade razoável, isto é, a relação não pode ser excluída.

Em relação a produtos medicinais comercializados: uma resposta nociva e não intencional a uma droga e que ocorre quando utilizada em doses normalmente indicadas para a profilaxia, diagnóstico ou terapia de doenças ou modificação de função fisiológica (Vide Manual ICH para o Gerenciamento de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para Relatórios Expedidos).

1.2 Evento Adverso (AE)

Qualquer ocorrência médica inconveniente, sofrida por um paciente ou indivíduo em investigação clínica com produto farmacêutico e que não apresenta, necessariamente, uma relação causal com este tratamento. Um evento adverso (AE) pode então ser qualquer sinal desfavorável e não intencional (incluindo um achado anormal de laboratório), sintoma ou doença temporariamente associada ao uso de um produto medicinal (em investigação), seja ele relacionado ou não a este produto (Vide Manual ICH para o Gerenciamento de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para Relatórios Expedidos).

1.3 Emenda (ao protocolo)

Vide emendas (correções) do protocolo.

1.4 Exigência(s) regulatória(s) aplicável(is)

Qualquer legislação(ões) e regulamento(s) referindo-se à condução de estudos clínicos com produtos sob investigação.

1.5 Aprovações (em relação ao Conselho de Revisão Institucional).

A decisão afirmativa do IRB que o estudo clínico foi revisto e pode ser conduzido em uma instituição, conforme as restrições estabelecidas pelo IRB, pela Instituição, a Boa Prática Clínica e pelas exigências regulatórias aplicáveis.

1.6 Auditoria

Exame sistemático e independente das atividades e documentos relacionados ao estudo para determinar se as atividades relacionadas ao estudo avaliado foram conduzidas e que os dados tenham sido registrados, analisados e relatados com total precisão de acordo com o protocolo, os procedimentos operacionais padronizados do patrocinador (SOPs), a Boa Prática Clínica (GCP) e exigências regulatórias aplicáveis.

1.7 Certificado de Auditoria

Uma declaração de confirmação, pelo auditor, de que uma auditoria foi realizada.

1.8 Relatório de Auditoria

Avaliação escrita, pelo auditor do patrocinador, relatando os resultados da auditoria.

1.9 Trilha de Auditoria

Documentação que permite a reconstrução do curso dos eventos.

1.10 Mascaramento / Implementação de Caráter Cego

Procedimento no qual uma ou mais partes do estudo não é informada quanto às designações para tratamento. O caráter cego simples normalmente refere-se ao fato de cada paciente não ser informado quanto ao tratamento a ele designado. O caráter duplo cego normalmente refere-se ao desconhecimento quanto à designação do tratamento pelo paciente, investigador(es), monitor(es) e, em alguns casos, o(s) analista(s) dos dados.

1.11 Formulário de Caso Clínico (CRF)

Documento impresso, óptico ou eletrônico destinado a registrar toda informação requerida em protocolo, a ser relatada ao patrocinador sobre cada paciente envolvido no estudo.

1.12 Estudo / Estudo Clínico

Qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produto(s) investigado(s), e/ou identificar reações adversas ao(s) produto(s) em investigação, e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do(s) produto(s) em investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia. Os termos ensaio clínico e estudo clínico são sinônimos.

1.13 Relatório de Estudo / Estudo Clínico

Descrição escrita do ensaio/estudo de qualquer agente terapêutico, profilático ou diagnóstico conduzido em seres humanos, incluindo de forma integrada a descrição clínica e estatística, apresentações e análises em um único relatório (Vide o Guia ICH para Estrutura e Conteúdo dos Relatórios de Estudo Clínico).

1.14 Produto de Comparação

Produto sob investigação ou comercializado (i.e., controle ativo) ou placebo utilizado como referência em estudos clínicos.

1.15 Aderência (em relação a estudos)

Aderência a todas as exigências referentes ao estudo, à Boa Prática Clínica (GCP) e às normas regulatórias aplicáveis.

1.16 Confidencialidade

Prevenção contra a divulgação a indivíduos não autorizados sobre informações de propriedade do patrocinador ou da identidade de um paciente.

1.17 Contrato

Acordo escrito, datado e assinado entre duas ou mais partes envolvidas, que estabelece quaisquer acordos sobre delegação e distribuição de tarefas e obrigações e, se for o caso, sobre assuntos financeiros. O protocolo pode ser utilizado como base de um contrato.

1.18 Comitê de Coordenação

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

1.19 Investigador Coordenador

Um investigador responsável pela coordenação dos investigadores de diferentes centros participantes em um estudo multicêntrico.

1.20 Organização de Pesquisa Contratada (CRO)

Pessoa ou organização (comercial, acadêmica ou outras) contratada pelo patrocinador para executar um ou mais dos deveres e das funções do patrocinador relacionadas ao estudo.

1.21 Acesso Direto

Permissão para examinar, analisar, verificar e reproduzir quaisquer registros e relatórios importantes para a avaliação de um estudo clínico. Qualquer parte (ex. autoridades regulatórias nacionais ou estrangeiras, monitores e auditores do patrocinador) com acesso direto deve tomar todas as precauções razoáveis, dentro das restrições das exigências regulatórias aplicáveis, para manter a confidencialidade da identidade dos pacientes e das informações de propriedade do patrocinador.

1.22 Documentação

Todos os registros, sob qualquer forma (incluindo, mas não limitado a, dados escritos, eletrônicos, magnéticos, registros óticos, ultra-sonografias, raios-x e eletrocardiogramas), que descrevam ou registrem os métodos, conduções e/ou resultados de um estudo, os fatores que o afetam e as ações tomadas.

1.23 Documentos Essenciais

Documentos que, individual ou coletivamente, permitem a avaliação da condução de um estudo e da qualidade dos dados produzidos (Vide 8. Documentos Essenciais para a Condução de um Estudo Clínico).

1.24 Boa Prática Clínica

Um padrão para o desenho, condução, desempenho, monitorização, auditoria, registro, análise e relatório de estudos clínicos, que assegura a credibilidade e a precisão dos dados e dos resultados relatados, bem como a proteção dos direitos, integridade e confidencialidade dos pacientes participantes dos estudos.

1.25 Comitê Independente para Monitorização de Dados (IDMC) (Conselho de Monitorização de Dados e Segurança, Comitê de Monitorização, Comitê de Monitorização de Dados).

Um Comitê independente para monitorização de dados, que pode ser estabelecido pelo patrocinador para avaliar periodicamente o progresso de um estudo clínico, os dados de segurança e os limites críticos de eficácia, podendo também recomendar a continuidade, a modificação ou a interrupção de um estudo.

1.26 Testemunha Imparcial

Uma pessoa, independente do estudo, que não possa ser indevidamente influenciada por pessoas envolvidas no estudo, que atenda ao processo de consentimento informado caso o paciente ou seu representante legal aceite não saibam ler, sendo então responsável pela leitura do formulário de consentimento informado e qualquer outra informação fornecida ao paciente.

1.27 Comitê de Ética Independente (IEC)

Organização independente (Conselho ou Comitê de Revisão, institucional, regional, nacional ou internacional), constituído por profissionais médicos / científicos e membros não médicos / não científicos responsáveis por assegurar a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos pacientes envolvidos em um estudo, bem como pela garantia da segurança pública desta proteção, através, dentre outras atividades, da revisão, aprovação / fornecimento de opinião favorável sobre o protocolo do estudo, adequação dos investigadores, recursos, métodos e material a ser utilizado na obtenção da documentação de consentimento informado dos pacientes do estudo.

A situação legal, composição, função, operações e exigências regulatórias pertinentes ao Comitê de Ética Independente pode diferir em países diferentes, devendo no entanto permitir a participação do Comitê de Ética Independente no sentido de atuar em conformidade com as normas de GCP, como descritas neste Manual.

1.28 Consentimento Informado

Processo pelo qual um paciente confirma voluntariamente sua disposição em participar de um estudo científico, após ter sido informado sobre todos os aspectos relevantes à sua decisão de participação. O consentimento informado é documentado através de um formulário de consentimento informado a ser preenchido, assinado e datado.

1.29 Inspeção

Revisão oficial conduzida por autoridade(s) regulatória(s) abrangendo documentos, instalações, registros e quaisquer outros recursos julgados relevantes pela(s) autoridade(s) para a prática de estudos clínicos, que podem estar no centro do estudo, nas instalações do patrocinador e/ou em organizações de pesquisas contratadas (CROs) ou quaisquer outros estabelecimentos julgados apropriados pela(s) autoridade(s) regulatória(s).

1.30 Instituição (Médica)

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

1.31 Conselho de Revisão Institucional (IRB) (ou Comitê de Ética em Pesquisa)

Organização independente constituída de membros médicos, científicos e não científicos, responsáveis por garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos pacientes envolvidos em um estudo, através, entre outros meios, de revisão, aprovação e contínua revisão do protocolo do estudo e de suas emendas e dos métodos e materiais a serem utilizados na obtenção e documentação do consentimento informado dos pacientes do estudo.

1.32 Relatório Interino de Estudo / Ensaio Clínico

Relatório dos resultados parciais e de sua avaliação, baseada na análise realizada durante o curso do estudo.

1.33 Produto sob investigação

Apresentação farmacêutica de um ingrediente ativo ou placebo, o qual está sendo testado ou utilizado como referência em um estudo clínico, incluindo um produto comercializado, quando utilizado ou apresentado (formulado ou embalado) de forma distinta daquela já aprovada, ou quando utilizado em uma nova indicação não aprovada ou, ainda, quando utilizado para obter maiores informações sobre uma indicação já aprovada.

1.34 Investigador

Pessoa responsável pela condução do estudo clínico em uma instituição/centro de estudo. Se o estudo for conduzido por um grupo de pessoas em um centro de estudo, o investigador será o coordenador responsável pelo grupo e poderá ser denominado como investigador principal. (Vide também Sub-investigador).

1.35 Investigador / Instituição

Expressão significando "o investigador e/ou a instituição, onde solicitados pelas exigências regulatórias aplicáveis".

1.36 Brochura do Investigador

Compilação de dados clínicos e não clínicos sobre o(s) produto(s) sob investigação que sejam relevantes ao estudo do(s) produto(s) sob investigação, em seres humanos (Vide 7. Brochura do Investigador).

1.37 Representante Legalmente Aceitável

Indivíduo, organização jurídica ou outro corpo autorizado pela legislação aplicável, responsável pelo consentimento, em nome do paciente, para viabilizar sua participação no estudo clínico.

1.38 Monitorização

Ato de supervisionar o progresso de um estudo clínico, garantindo que este seja conduzido, registrado e relatado de acordo com o protocolo, com os procedimentos operacionais padronizados (SOPs), com as normas de Boa Prática Clínica (GCP) e outras exigências regulatórias aplicáveis.

1.39 Relatório de Monitorização

Relatório escrito elaborado pelo monitor para o patrocinador, após cada visita ao centro de estudo e/ou outros contatos relacionados ao estudo, de acordo com as SOPs do patrocinador.

1.40 Estudo Multicêntrico

Estudo clínico conduzido seguindo um único protocolo, porém em vários locais e, conseqüentemente, executado por mais de um investigador.

1.41 Estudo não clínico

Estudos biomédicos não realizados em seres humanos.

1.42 Opinião (em relação ao Comitê de Ética Independente)

O julgamento e/ou sugestões emanadas de Comitê de Ética Independente (IEC).

1.43 Registro Médico Original

(Vide documentos de origem).

1.44 Protocolo

Documento que descreve os objetivos, desenho, metodologia, considerações estatísticas e organização de um estudo. O protocolo geralmente fornece os antecedentes e o racional para o estudo, embora estes itens possam ser abordados em outros documentos referendados no mesmo. Em toda a extensão do Manual de GCP do ICH, o termo protocolo se refere simultaneamente ao protocolo e às emendas (correções) ao protocolo.

1.45 Emendas (correções) ao Protocolo

Uma descrição escrita de uma ou mais alterações no protocolo ou um esclarecimento formal referente ao protocolo.

1.46 Garantia de Qualidade (QA)

Todas as ações sistemáticas e planejadas que são estabelecidas para assegurar que um estudo seja executado e que os dados por ele gerados sejam documentados (registrados) e relatados de conformidade com as normas de Boa Prática Clínica (GCP) e as exigências regulatórias aplicáveis.

1.47 Controle de Qualidade (QC)

Técnicas e atividades operacionais adotadas dentro do sistema de garantia de qualidade, utilizadas para assegurar que todos os parâmetros de qualidade relacionados ao estudo tenham sido observados.

1.48 Randomização

O processo de designar tratamentos específicos aos pacientes envolvidos no estudo ou aos grupos de controle, utilizando-se elementos aleatórios para determinar estas designações, visando reduzir a probabilidade de interferências estatísticas.

1.49 Autoridades Regulatórias

Organizações dotadas de poderes de regulamentação. No Manual de GCP do ICH a expressão "Autoridades Regulatórias" inclui as autoridades que fazem a revisão de dados clínicos submetidos, bem como autoridades que conduzem inspeções (Vide 1.29). Estas entidades são eventualmente chamadas de "Autoridades Competentes".

1.50 Evento Adverso Grave (SAE) ou Reação Adversa Grave a um Medicamento (ADR Grave)

Qualquer ocorrência médica indesejável que, em qualquer dose administrada:

- Resulte em óbito;
- Represente risco de vida;
- Requeira hospitalização do paciente, ou prolongamento de uma hospitalização pré-existente;
- Resulte em incapacitação / incapacidade significativa ou persistente;
- Promova malformação / anomalia congênita.

(Vide o Manual do ICH sobre Gerenciamento de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para os Relatórios Emitidos).

1.51. Dados de Origem

Toda a informação contida em registros originais e em cópias autenticadas de registros originais dos achados clínicos, observações, ou outras atividades ocorridas durante um estudo clínico que sejam necessárias para a reconstrução e a avaliação do estudo. Os dados de origem estão contidos nos documentos de origem (registros originais ou suas cópias autenticadas).

1.52. Documentos de Origem

Documentos, dados e registros originais (isto é, registros hospitalares, tabelas clínicas e administrativas, registros de laboratório, memorandos, fichas de evolução diária de pacientes ou listas de avaliação, registros de prescrição farmacêutica, dados registrados por instrumentos automatizados, cópias ou transcrições validadas após a verificação de sua autenticidade e precisão, microfichas, negativos fotográficos, microfilmes ou registros magnéticos, raios-X, arquivos de pacientes e registros arquivados nas farmácias, nos laboratórios e nos departamentos médicos/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. Investigador Principal

Um profissional que inicia e conduz, isoladamente ou em grupo, um estudo clínico no qual, mediante sua direção imediata, o produto sob investigação é administrado, fornecido ou utilizado pelo paciente. O termo se aplica somente a um profissional (não incluindo, portanto, uma corporação ou uma agência). As obrigações do investigador principal incluem tanto aquelas do patrocinador, como aquelas do investigador.

1.55. Procedimentos Operacionais Padronizados (SOPs)

Instruções detalhadas, por escrito, para a obtenção de uniformidade de desempenho relativo a uma função específica.

1.56. Sub-Investigador

Qualquer membro individual do grupo envolvido no estudo clínico, o qual é designado e supervisionado pelo investigador principal no centro de estudo para conduzir procedimentos essenciais e/ou tomar decisões importantes relacionadas ao estudo (inclui associados, residentes, bolsistas de pesquisa). Vide também Investigador.

1.57. Paciente / Paciente do Estudo

Um paciente que participa em um estudo clínico, quer como recipiente de um produto sob investigação quer como controle.

1.58. Código de Identificação do Paciente

Um código identificador exclusivo, designado pelo investigador para cada paciente do estudo, para proteger sua identidade e ser utilizado como um substituto para o nome do paciente em situações onde o investigador relatar eventos adversos e/ou outros dados relacionados ao estudo.

1.59. Centro de Estudo

O local onde as atividades relacionadas ao estudo são conduzidas.

1.60. Reação Adversa Inesperada à Droga

Uma reação adversa de natureza ou gravidade não consistente com a informação aplicável ao produto em questão (ex.: Brochura do Investigador para produtos sob investigação não aprovados ou bula/resumo das características do produto para produtos aprovados) (Vide o Manual do ICH para o Gerenciamento de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para os Relatórios Emitidos).

1.61. Pacientes Vulneráveis

Pacientes cuja disposição de voluntariedade pode ser indevidamente influenciada por expectativas, justificadas ou não, de benefícios associados à sua participação, ou por temor de reações críticas de alguma cúpula hierárquica, no caso de sua recusa de participação. Pode-se citar como exemplos os membros de um grupo com estrutura hierárquica, tais como estudantes de medicina, farmácia, odontologia ou enfermagem, empregados subordinados à hospitais e laboratórios, empregados da indústria farmacêutica, membros das forças armadas e detentos. Outros pacientes vulneráveis são os pacientes com doenças incuráveis, pessoas em casas de repouso, desempregados, mendigos, pacientes em situações de emergência, grupos de minorias étnicas, desabrigados, nômades, refugiados, menores e todos aqueles incapazes de fornecerem conscientemente seu consentimento de participação.

1.62 Bem-estar (dos pacientes do estudo)

A integridade física e mental de pacientes participantes em estudos clínicos.

2. OS PRINCÍPIOS DE GCP DO ICH

2.1 Estudos clínicos devem ser conduzidos de acordo com os princípios éticos originados na "Declaração de Helsinki" e devem ser consistentes com as normas de GCP e com as exigências regulatórias aplicáveis.

2.2 Antes do início do estudo, os riscos e as inconveniências previsíveis devem ser pesados em relação ao benefício esperado para o paciente em investigação e para a sociedade. Um estudo somente deve ser iniciado e continuado se os benefícios esperados justificarem os riscos envolvidos.

2.3 Os direitos, a segurança e o bem-estar dos pacientes em investigação são considerações da maior importância e devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.

2.4 Deve haver informação clínica e não clínica adequada e disponível sobre um produto sob investigação para suportar o estudo clínico proposto.

2.5 Estudos clínicos devem ter bases científicas sólidas e devem ser descritos em protocolos claros e detalhados.

2.6 Estudos devem ser conduzidos de acordo com um protocolo aprovado / julgado favorável pelo Conselho de Revisão Institucional (IRB) / Comitê Independente de Ética (IEC).

2.7 Os cuidados médicos dispensados e as decisões médicas tomadas no interesse dos pacientes em investigação devem sempre estar sob a responsabilidade de médicos qualificados ou de odontologistas qualificados, quando apropriado.

2.8 Os profissionais envolvidos na realização dos estudos devem ser academicamente qualificados, treinados e experientes para executarem suas tarefas.

2.9 Um consentimento informado por escrito, concedido livremente, deve ser obtido de cada paciente antes de sua participação no estudo clínico.

2.10 Toda a informação sobre o estudo clínico deve ser registrada, manuseada e arquivada de modo a permitir relatos, interpretações e verificações precisas.

2.11 A confidencialidade dos registros que possam identificar pacientes deve ser protegida, respeitando a privacidade e as regras de confidencialidade, de acordo com as exigências regulatórias aplicáveis.

2.12 Produtos sob investigação devem ser produzidos, manuseados e armazenados de acordo com as normas de Boa Prática de Fabricação (GMP). Eles devem ser utilizados de acordo com o protocolo aprovado.

2.13 Devem ser implementados sistemas com procedimentos adequados que assegurem a qualidade de todos os aspectos envolvidos no estudo.

3. CONSELHO DE REVISÃO INSTITUCIONAL / COMITÊ INDEPENDENTE DE ÉTICA (IRB/IEC)

3.1. Responsabilidades

3.1.1. Um IRB/IEC deve assegurar os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os pacientes em investigação. Uma atenção especial deve ser dada aos estudos que envolvam pacientes vulneráveis.

3.1.2. O IRB/IEC deve obter os seguintes documentos:

O protocolo de estudo / emendas, o formulário escrito de consentimento informado e as atualizações do formulário de consentimento informado que o investigador propõe para utilização no estudo, os procedimentos para o recrutamento de pacientes, a Brochura do Investigador (IB), as informações de segurança disponíveis, as informações sobre pagamentos e compensações disponíveis aos pacientes, o curriculum vitae atualizado do investigador e/ou outras documentações fornecendo evidências de suas qualificações ou ainda qualquer outro documento que possa ser necessário para o cumprimento das responsabilidades do IRB/IEC.

O IRB/IEC deve revisar os estudos clínicos propostos com razoável antecedência e documentar seu parecer por escrito, identificando claramente o estudo, os documentos revistos e as datas previstas, com relação aos seguintes procedimentos:

- aprovação/parecer favorável;
- modificações necessárias antes da aprovação/parecer favorável;
- reprovação/parecer desfavorável e
- término/suspensão de qualquer aprovação/parecer favorável anterior.

3.1.3. O IRB/IEC deve considerar as qualificações do investigador para o estudo proposto, documentadas em curriculum vitae e/ou qualquer outro documento relevante solicitado pelo IRB/IEC.

3.1.4. O IRB/IEC deve conduzir a revisão contínua de cada estudo em andamento, em intervalos proporcionais ao grau de risco envolvido para o paciente em investigação, mas sempre pelo menos uma vez ao ano.

3.1.5. O IRB/IEC pode solicitar que mais informações do que as previstas no parágrafo 4.8.10. sejam fornecidas aos pacientes em investigação quando, no parecer do IRB/IEC, informações adicionais aumentariam significativamente a proteção dos direitos, segurança e/ou bem-estar destes pacientes.

3.1.6. Quando estudos não terapêuticos são conduzidos com o consentimento do representante legal do paciente (Vide 4.8.12, 4.8.14), deverá ser estabelecido pelo IRB/IEC que o protocolo proposto e/ou outros documentos tratem adequadamente os assuntos éticos relevantes e satisfaçam as exigências regulatórias aplicáveis a este tipo de estudo.

3.1.7. Onde o protocolo indicar que o consentimento prévio do paciente ou de seu representante legal não for possível (Vide 4.8.15), o IRB/IEC deverá determinar que o protocolo proposto e/ou outros documentos tratem adequadamente dos assuntos éticos relevantes e satisfaça as exigências regulatórias que se apliquem a este tipo de estudo (ex.: em situações de emergência).

3.1.8. O IRB/IEC deverá rever tanto a quantia quanto o método de pagamento realizado a pacientes, a fim de certificar-se da inexistência de coerção ou de influências impróprias sobre estes pacientes. Pagamentos a pacientes no estudo devem ser pré-fixados, não devendo ser integralmente dependentes do fato do paciente participar até a conclusão do estudo.

3.1.9. O IRB/IEC deverá certificar-se que a informação referente a pagamentos feitos para pacientes, incluindo os métodos, as quantias e a agenda de pagamento, seja estabelecida no formulário escrito de consentimento informado e em qualquer outra informação por escrito a ser oferecida aos pacientes. O método de pré-fixação de pagamentos deve também ser especificado.

3.2. Composição, Funções e Operações.

3.2.1. O IRB/IEC deve consistir de um número razoável de membros, que coletivamente sejam qualificados e experientes para revisar e avaliar os aspectos médicos, científicos e éticos do estudo proposto. É recomendado que o IRB/IEC inclua:

- a) Um mínimo de 5 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 ou do centro de estudo.

Apenas os membros do IRB/IEC que sejam independentes do investigador e do patrocinador do estudo deverão votar / fornecer parecer sobre assuntos ligados ao estudo. Deve-se manter disponível uma lista dos membros do IRB/IEC, com suas respectivas qualificações.

3.2.2. O IRB/IEC deve realizar suas funções de acordo com procedimentos operacionais escritos, mantendo registros escritos de suas atividades e minutas de suas reuniões, obedecendo as normas do GCP e as exigências regulatórias relevantes.

3.2.3. Membros do IRB/IEC devem tomar decisões em reuniões marcadas com antecedência, com a presença de um quorum mínimo, conforme estipulado nos procedimentos operacionais escritos.

3.2.4. Somente membros participantes do comitê de revisão e discussão do IRB/IEC deverão votar / emitir parecer sobre o estudo e/ou sugerir alterações.

3.2.5. O investigador poderá fornecer informações sobre qualquer aspecto do estudo, mas não deverá participar em deliberações do IRB/IEC ou votar / emitir parecer em tais eventos.

3.2.6. Membros do IRB/IEC poderão convidar especialistas externos em áreas específicas para fornecerem assistência qualificada.

3.3 Procedimentos.

O IRB/IEC deve estabelecer, documentar por escrito e seguir seus procedimentos, que deverão incluir:

3.3.1. Determinar sua composição (nomes e qualificações dos membros) e a autoridade sob a qual esta deverá ser estabelecida.

3.3.2. Marcar reuniões, notificar os membros e conduzi-las.

3.3.3. Conduzir revisões iniciais e contínuas dos estudos.

3.3.4. Determinar a frequência de revisões contínuas, de forma apropriada.

3.3.5. Fornecer, de acordo com as exigências regulatórias aplicáveis, revisões promulgadas e aprovações / pareceres favoráveis a pequenas alterações em estudos em andamento, as quais tenham sido previamente aprovadas / julgadas favoráveis pelo IRB/IEC.

3.3.6. Especificar que nenhum paciente deve ser admitido ao estudo antes da divulgação da aprovação/parecer favorável sobre o mesmo ter sido emitida pelo IRB/IEC.

3.3.7. Especificar que nenhuma alteração ou desvio de protocolo poderá ser implementada sem a prévia aprovação / parecer por escrito do IRB/IEC, exceto quando for necessário eliminar riscos imediatos para pacientes do estudo, ou quando estas alterações se referirem apenas a aspectos logísticos e administrativos do estudo (ex.: mudança de monitor, número de telefone, etc...) (Vide 4.5.2).

3.3.8. Especificar que o investigador deverá relatar prontamente ao IRB/IEC:

- a) Desvios ou alterações do protocolo para a eliminação imediata de riscos aos pacientes no estudo (3.3.7, 4.5.2, 4.5.4).
- b) Alterações que impliquem no aumento de risco ao paciente e/ou que afetem significativamente a condução do estudo (Vide 4.10.2).
- c) Todas as reações adversas às drogas (ADRs) que sejam consideradas graves e/ou inesperadas.
- d) Novas informações que possam afetar a segurança dos pacientes ou a condução do estudo.

3.3.9. Garantir a rápida notificação por escrito do IRB/IEC ao investigador / instituição, no que se refere a:

- a) Decisões/Pareceres relacionados ao estudo.
- b) As razões de suas decisões/pareceres.
- c) Procedimentos para recursos sobre decisões/pareceres emitidos.

3.4. Registros

O IRB/IEC deve reter todos os registros relevantes (ex.: procedimentos por escrito, lista de membros, lista de afiliações de membros, documentos submetidos, minutas de reuniões e correspondência) por um período mínimo de três anos após a conclusão do estudo, e torná-los disponíveis quando solicitado por autoridades regulatórias.

Investigadores, patrocinadores ou autoridades regulatórias poderão solicitar ao IRB/IEC listas de seus procedimentos por escrito e de seu corpo de membros.

4. INVESTIGADOR.

4.1. Qualificações e Acordos Referentes ao Investigador

4.1.1. O investigador deve ser qualificado academicamente, treinado e experiente para assumir responsabilidade sobre a condução adequada do estudo, deve ter todas as qualificações especificadas pelas exigências regulatórias aplicáveis e fornecer evidências de tais qualificações através de curriculum vitae atualizado e/ou outra documentação apropriada solicitada pelo patrocinador, pelo IRB/IEC e/ou pelas autoridades regulatórias.

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

4.1.3. O investigador deve ter conhecimento e obedecer às normas de GCP e às exigências regulatórias relevantes.

4.1.4. O investigador / instituição deverá permitir a monitorização e a auditoria do estudo pelo patrocinador e inspeções das autoridades regulatórias competentes.

4.1.5. O investigador deve manter uma lista de pessoas devidamente qualificadas, às quais ele tenha delegado tarefas significativas relacionadas ao estudo.

4.2. Recursos Adequados

4.2.1. O investigador deve ter a capacidade de demonstrar (baseado em dados retrospectivos) sua capacidade de recrutar o número necessário de pacientes para os estudos, dentro do período acordado.

4.2.2. O investigador deve ter tempo disponível suficiente para conduzir e concluir o estudo dentro do prazo acordado.

4.2.3. O investigador deve ter a disponibilidade de um número adequado de funcionários qualificados e instalações adequadas para a duração prevista do estudo, de modo a permitir que este seja conduzido apropriadamente e com segurança.

4.2.4. O investigador deve certificar-se de que todas as pessoas envolvidas no estudo sejam adequadamente informadas sobre o protocolo, o produto sob investigação e as funções e obrigações de cada um, relativas ao estudo.

4.3. Cuidado Médico dos Pacientes do Estudo

4.3.1. Um médico investigador ou sub-investigador qualificado (ou odontologista, se apropriado) deve ser responsável por todas as decisões médicas (ou odontológicas) relacionadas ao estudo.

4.3.2. Durante e após a participação de pacientes no estudo, o investigador / instituição deve garantir que todos os cuidados médicos necessários para quaisquer eventos adversos sejam proporcionados, inclusive para o achado de valores laboratoriais anormais clinicamente significativos relacionados ao estudo. O paciente no estudo deve também ser informado sobre a necessidade de cuidados médicos para o tratamento de doenças intercorrentes, diagnosticadas pelo investigador.

4.3.3. Recomenda-se que o médico particular do paciente (se houver) seja informado sobre sua participação no estudo, desde que o paciente consinta que tal informação seja fornecida.

4.3.4. Embora o paciente não seja obrigado a explicar as razões de uma possível interrupção prematura de sua participação no estudo, o investigador, contudo, deve tentar apurar as causas desta desistência, sempre respeitando os direitos do paciente.

4.4. Comunicação com o IRB/IEC.

4.4.1. Antes do início do estudo o investigador deve obter aprovação/parecer favorável por escrito e datado do IRB/IEC para o protocolo do estudo, formulário de consentimento informado por escrito, atualizações do formulário de consentimento, procedimentos para o recrutamento de pacientes (ex.: anúncios publicados) e todas as outras informações a serem fornecidas ao paciente no estudo.

4.4.2. Deve-se anexar, junto ao pedido de aprovação do estudo para o IRB/IEC, uma cópia atualizada da Brochura do Investigador. Caso esta seja atualizada durante o decorrer do estudo, deve-se enviar uma nova cópia contendo tais atualizações para o IRB/IEC.

4.4.3. Durante o andamento do estudo, o investigador deve fornecer ao IRB/IEC todos os documentos sujeitos a revisão.

4.5. Aderência ao protocolo.

4.5.1. O investigador / instituição deve conduzir o estudo obedecendo ao protocolo acordado com o patrocinador, aprovado/julgado favorável pelo IRB/IEC e, quando necessário, acordado 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 introduzir alterações, nem desviar-se do protocolo, sem o acordo prévio com o patrocinador e aprovação / parecer favorável do IRB/IEC, exceto quando necessário para eliminar riscos imediatos ao paciente no estudo, ou quando as alterações envolverem apenas aspectos logísticos ou administrativos do estudo (ex.: mudança de monitor, mudança de telefone).

4.5.3. O investigador, ou profissional por ele designado, deve documentar / explicar quaisquer alterações ocorridas em relação ao protocolo previamente aprovado.

4.5.4. O investigador pode, quando necessário, implementar um desvio ou alteração do protocolo visando eliminar um risco imediato ao paciente no estudo, sem a aprovação/parecer favorável prévio do IRB/IEC. Deve-se, no entanto, assim que possível, submeter para aprovação / parecer favorável este desvio ou esta alteração implementada, a justificativa de tal decisão e, quando apropriado, a proposta de correção do protocolo às seguintes autoridades:

- a) O IRB/IEC, para a revisão e a emissão de aprovação / parecer favorável,
- b) O patrocinador, para a reformulação do acordo e, se necessário,

c) As autoridades regulatórias.

4.6. Produto(s) sob Investigação.

4.6.1. A responsabilidade pela contabilização do(s) produto(s) utilizado(s) no centro de estudo é pertinente ao investigador / instituição.

4.6.2. Quando permitido / necessário, o investigador / instituição pode designar um farmacêutico ou outro profissional apropriado para desempenhar algumas / todas as obrigações referentes à contabilização do(s) produto(s) utilizados no centro de estudo, sob a supervisão do investigador / instituição.

4.6.3. O farmacêutico ou outro profissional designado pelo investigador / instituição, deve manter os registros de recebimento dos produtos no centro do estudo, bem como o inventário de todos os produtos sob investigação, o uso do produto por cada paciente no estudo e o retorno do produto ao patrocinador ou para outra destinação especificada para produtos não utilizados. Estes registros devem conter datas, quantidades, número de série, lote, data de validade (caso apropriado) e o código exclusivo designado para cada produto e pacientes no estudo. Os investigadores devem manter registros que documentem adequadamente que os pacientes receberam as doses especificadas pelo protocolo e que estas se referem aos mesmos produtos sob investigação que foram recebidos do patrocinador.

4.6.4. O produto sob investigação deve ser armazenado conforme especificado pelo patrocinador (Vide 5.13.2 e 5.14.3) e de acordo com as exigências regulatórias relevantes.

4.6.5 O investigador deve certificar-se que o produto sob investigação seja utilizado sempre em conformidade com o protocolo aprovado.

4.6.6 O investigador, ou profissional designado pelo investigador / instituição, deve explicar o uso correto do(s) produto(s) em investigação para cada paciente do estudo e checar periodicamente, em intervalos apropriados ao estudo em questão, se cada paciente está seguindo as instruções corretamente.

4.7. Procedimentos de Randomização e de Quebra do Caráter Cego

O investigador deve seguir os procedimentos de randomização do estudo, se aplicável, e deve certificar-se de que o código seja quebrado somente de acordo com o protocolo. Se o estudo é "cego", o investigador deve documentar e justificar prontamente ao patrocinador qualquer ocorrência de quebra prematura do caráter cego (ex.: quebra acidental, quebra devido a eventos adversos graves) do(s) produto(o) em investigação.

4.8 Consentimento Informado dos Pacientes do Estudo.

4.8.1. Na obtenção e documentação do consentimento informado, o investigador deve obedecer às exigências regulatórias relevantes, aderindo sempre às normas de GCP e aos princípios éticos originados na Declaração de Helsinkí. Antes do início do estudo, o investigador deve receber a aprovação / parecer favorável por escrito do IRB/IEC para o formulário de consentimento informado e para todas as outras informações por escrito a serem fornecidas aos pacientes do estudo.

4.8.2. O formulário de consentimento informado e qualquer outra informação escrita a ser fornecida aos pacientes deve ser revisado sempre que novas informações importantes estiverem disponíveis, as quais possam ser relevantes à decisão de consentimento dos pacientes no estudo. Todos os formulários revisados de consentimento informado e outras informações por escrito devem ser submetidos para aprovação / parecer favorável junto ao IRB/IEC, antes de sua aplicação. O paciente no estudo, ou seu representante legal, deve ser informado com antecedência sobre novas informações disponíveis que possam ser relevantes à sua decisão de continuar participando do estudo. A comunicação desta informação deve ser documentada.

4.8.3. Nem o investigador nem a equipe envolvida no estudo deve coagir ou influenciar de modo impróprio um paciente no sentido de participar ou manter a continuidade de sua participação no estudo.

4.8.4. Informações verbais ou por escrito referentes ao estudo, incluindo o formulário de consentimento informado, não devem conter nenhuma indicação que possa causar, ao paciente no estudo ou ao seu representante legal, a abdicação ou impressão de abdicação de seus direitos legais ou que isente ou cause a impressão de isenção por parte do investigador / instituição, do patrocinador ou de seus agentes, no tocante às suas responsabilidades em casos de negligência.

4.8.5. O investigador ou um profissional por ele designado deve informar de forma completa ao paciente ou, caso este seja incapacitado de fornecer seu consentimento informado, à pessoa legalmente aceita como seu representante, sobre todos os aspectos pertinentes ao estudo, incluindo a informação escrita emitida da aprovação / opinião favorável pelo IRB/IEC.

4.8.6. A linguagem utilizada em informações verbais ou impressas sobre o estudo, incluindo o formulário de consentimento informado, deve ser tão leiga e tão prática quanto possível, sendo compreensível para o paciente no estudo e para seu representante legal e, quando apropriado, para uma testemunha imparcial.

4.8.7. Antes da obtenção de consentimento informado o investigador, ou um profissional por ele designado,

deve fornecer ao paciente no estudo, ou ao seu representante legal, tempo e oportunidade suficientes para solicitar informações sobre detalhes do estudo e para decidir quanto à sua participação no mesmo. Todas as perguntas sobre o estudo devem ser respondidas até que o paciente do estudo, ou seu representante legal, considere-se satisfeito.

4.8.8. Antes de sua participação no estudo, o paciente, ou seu representante legal, deve assinar e datar pessoalmente o formulário de consentimento informado, o qual deve também ser assinado pelo profissional que conduziu a argumentação sobre o consentimento informado.

4.8.9. Caso o paciente no estudo ou seu representante legal não sejam capazes de ler, uma testemunha imparcial deve estar presente durante toda a discussão do consentimento informado. Após a leitura e a explicação do formulário de consentimento informado ou qualquer outro documento escrito ao paciente e/ou ao seu representante legal, e após a obtenção do consentimento verbal do paciente ou de seu representante legal quanto à participação no estudo e, se possível, assinatura com colocação de data, a testemunha deve assinar e datar pessoalmente o formulário. Através de sua assinatura, a testemunha estará atestando que o formulário de consentimento informado e qualquer outra informação escrita apresentada durante a discussão foi exposto ao paciente e/ou ao seu representante legal com precisão e aparentemente compreendido pelo paciente ou seu representante legal, e que o consentimento informado foi concedido voluntariamente pelo paciente ou pelo seu representante legal.

4.8.10. A apresentação do consentimento informado e o formulário escrito de consentimento informado, bem como qualquer outra informação escrita fornecida aos pacientes no estudo, devem conter explicações sobre os seguintes itens:

- a) Que o presente estudo envolverá uma pesquisa.
- b) A finalidade do estudo.
- c) O(s) tratamento(s) do estudo e a probabilidade de designação aleatória (randômica) para cada tratamento .
- d) Os procedimentos a serem seguidos no estudo, incluindo todos os procedimentos invasivos.
- e) As responsabilidades do paciente no estudo.
- f) Os aspectos do estudo que são experimentais.
- g) Os riscos ou inconveniências razoavelmente previsíveis para o paciente e, quando aplicável, para o embrião, feto ou lactente.
- h) Os benefícios razoavelmente esperados. Quando não existe nenhuma intenção pretendida de benefício clínico ao paciente, este deverá ser informado do fato.
- i) O(s) procedimento(s) ou tratamentos alternativos que podem estar disponíveis ao paciente, com seus benefícios e riscos potencialmente importantes.
- j) A compensação e/ou os tratamentos disponíveis ao paciente, na ocorrência de lesões / danos relacionadas ao estudo.
- k) O pagamento antecipado pré-fixado ao paciente, caso existente, pela sua participação no estudo.
- l) Despesas previstas, caso existam, para o paciente pela sua participação no estudo.
- m) Que a participação do paciente no estudo é voluntária, e que ele poderá recusar-se a participar ou retirar-se do estudo a qualquer momento, sem ocorrência de multas ou perda de benefícios aos quais ele tenha direito.
- n) Que o(s) monitor(es), o(s) auditor(es), o IRB/IEC e as autoridades regulatórias terão acesso direto aos registros médicos originais para a verificação dos procedimentos do estudo clínico e/ou dados, sem violar a confidencialidade do paciente, como permitem as leis e regulamentos aplicáveis e que, ao assinar o formulário de consentimento informado, o paciente ou seu representante legal estará autorizando este acesso.
- o) Que os registros que identifiquem o paciente serão confidenciais como permitem as leis e regulamentos aplicáveis, e que os mesmos não serão de acesso público. Caso os resultados sejam publicados, a identidade do paciente continuará sendo confidencial.
- p) Que o paciente ou seu representante legal será informado com antecedência, caso surjam novas informações que possam ser relevantes à determinação do paciente em continuar sua participação no estudo.
- q) Pessoas a serem contatadas para a obtenção de maiores informações sobre o estudo e os direitos do paciente participante no estudo, bem como contatos a serem feitos na eventualidade de lesões/danos relacionados ao estudo

- r) As circunstâncias e/ou as razões previsíveis pelas quais a participação do paciente no estudo possa ser encerrada.
- s) Duração esperada da participação do paciente no estudo
- t) O número aproximado de pacientes envolvidos no estudo.

4.8.11. Antes de sua participação no estudo o paciente ou seu representante legal deve receber uma cópia do formulário de consentimento informado preenchida, assinada e datada, bem como qualquer outra informação escrita fornecida ao paciente durante sua participação no estudo. O paciente ou seu representante legal deve receber uma cópia assinada e datada das revisões do formulário de consentimento informado e de qualquer correção das informações escritas fornecidas aos pacientes.

4.8.12. No caso do estudo (terapêutico ou não terapêutico) envolver pacientes que só possam ser incluídos no estudo através do consentimento de representantes legais (ex.: menores, pacientes com demência grave) o paciente deve ser informado sobre o estudo dentro do alcance de seu possível entendimento e, se capacitado, deve pessoalmente assinar e datar o consentimento informado.

4.8.13. Exceto como descrito no item 4.8.14., estudos não terapêuticos (ex.: estudos que não impliquem em benefícios clínicos diretos ao paciente) devem ser conduzidos em pacientes que forneçam pessoalmente seu consentimento, assinando e datando o formulário de consentimento informado preenchido.

4.8.14. Estudos não terapêuticos podem ser conduzidos em pacientes com o consentimento de seus representantes legais, desde que as seguintes condições sejam satisfeitas:

- a) Os objetivos do estudo não podem ser cumpridos utilizando pacientes capazes de fornecer consentimento pessoalmente.
- b) Os riscos previsíveis aos pacientes são baixos.
- c) O impacto negativo no bem-estar do paciente é minimizado e baixo.
- d) O estudo não é proibido por lei.
- e) A aprovação / opinião favorável do IRB/IEC seja expressamente solicitada para a inclusão de tais pacientes e que a aprovação / opinião favorável, por escrito, cubra este aspecto.

Tais estudos, exceto em casos justificáveis, devem ser conduzidos em pacientes portadores de doenças ou condições para as quais o produto sob investigação seja dirigido. Nestes casos o paciente deve ser intensamente monitorizado e deve ser retirado do estudo caso ele se apresente alterado de forma imprópria.

4.8.15. Em situações de emergência, quando o consentimento prévio do paciente não for possível, deve ser solicitado o consentimento de seu representante legal. Caso este não esteja disponível, a inclusão do paciente no estudo deve seguir instruções descritas no protocolo e/ou em outros documentos que tenham sido aprovados / julgados favoráveis pelo IRB/IEC, a fim de proteger os direitos, segurança e bem-estar do paciente e garantir obediência às exigências regulatórias relevantes. O paciente ou seu representante legal deve ser informado sobre o estudo assim que possível e, nesta ocasião, o consentimento deve ser solicitado para a sua permanência no estudo, bem como outras solicitações para consentimento aplicáveis (Vide 4.8.10).

4.9. Registros e Relatórios

4.9.1. O investigador deve certificar-se da precisão, totalidade, legibilidade e atualização de dados relatados ao patrocinador nas CRFs e em todos os outros relatórios necessários.

4.9.2. Dados relatados na CRF, derivados de documentos de origem, devem ser coerentes com estes documentos de origem ou, na ocorrência de divergências, estas devem ser justificadas.

4.9.3. Alterações e correções das CRFs devem ser datadas, rubricadas e justificadas (se apropriado) e não devem mascarar os registros originais (ex.: uma trilha de auditoria deve ser mantida); isto se aplica tanto a alterações ou correções escritas quanto eletrônicas (Vide 5.18.4. (n)). Os patrocinadores devem fornecer orientação aos investigadores e/ou representantes designados na elaboração de tais correções. Os patrocinadores devem ter procedimentos impressos para garantir que alterações ou correções nas CRFs, feitas pelos representantes designados dos patrocinadores, sejam documentos necessários e validados pelo investigador. O investigador deve manter registros destas alterações e correções.

4.9.4. O investigador / instituição deve conservar os documentos do estudo conforme especificado no "Documentos Essenciais para a Condução de Estudo Clínico" (Vide 8.), de acordo com as exigências

regulatórias aplicáveis. O investigador/instituição deve prevenir-se contra a destruição acidental ou prematura destes documentos.

4.9.5. Documentos essenciais devem ser retidos até pelo menos 2 anos após a última obtenção do registro de comercialização em uma região do ICH e até que não haja nenhuma solicitação de registro de comercialização licenciada ou pendente em uma região do ICH, ou ainda até 2 anos após o término formal do desenvolvimento clínico de um produto sob investigação. Estes documentos devem, no entanto, ser retidos por um período mais longo, caso solicitado pelas exigências regulatórias ou por contrato com o patrocinador. É responsabilidade do patrocinador informar ao investigador/instituição quando estes documentos não mais necessitem ser retidos (Vide 5.5.12.)

4.9.6. Os aspectos financeiros do estudo devem ser documentados com um acordo entre o patrocinador e o investigador .

4.9.7. Caso solicitado pelo monitor, auditor, IRB/IEC, ou autoridade regulatória, o investigador/instituição deve tornar disponível para acesso direto todos os registros relacionados ao estudo.

4.10. Relatórios de Evolução

4.10.1. O investigador deve submeter resumos escritos do andamento do estudo, anualmente, ao IRB/IEC, ou mais freqüentemente, se solicitado pelo IRB/IEC.

4.10.2. O investigador deve fornecer prontamente relatórios escritos ao patrocinador, ao IRB/IEC (Vide 3.3.8.) e, quando aplicável, à instituição, no caso de alterações que afetem significativamente a condução do estudo e/ou aumentem o grau de risco aos pacientes no estudo.

4.11. Relatório de Segurança.

4.11.1. Todos os eventos adversos graves (SAEs) devem ser imediatamente comunicados ao patrocinador, exceto aqueles especificamente identificados no protocolo ou em outro documento (ex.: Brochura do Investigador) como não sendo passíveis de comunicação imediata. As comunicações imediatas devem ser seguidas de relatórios detalhados por escrito. O relatório imediato e o relatório de acompanhamento devem identificar os pacientes através do código numérico exclusivo que lhes foi conferido ao início do estudo, e não pelos seus próprios nomes, números pessoais de identificação e/ou endereços. O investigador deve também obedecer às exigências regulatórias aplicáveis relacionadas aos relatos de reações adversas inesperadas graves à droga sob investigação, junto às autoridades regulatórias e IRB/IEC.

4.11.2. Eventos adversos e/ou anormalidades laboratoriais identificadas no protocolo como críticas às avaliações de segurança devem ser relatadas ao patrocinador de acordo com as exigências de comunicação destes eventos e dentro do período especificado no protocolo pelo patrocinador.

4.11.3. Para o relatório de óbito, o investigador deve fornecer quaisquer informações adicionais que sejam solicitadas pelo patrocinador e pelo IRB/IEC (ex.: relatório da autópsia e últimos relatórios médicos emitidos).

4.12. Término Prematuro ou Suspensão de um Estudo.

Se o estudo é terminado prematuramente ou suspenso por alguma razão, o investigador / instituição deve informar prontamente aos pacientes no estudo, deve garantir a terapia apropriada e o acompanhamento aos pacientes e, quando solicitado pelas exigências regulatórias aplicáveis, deve informar às autoridades regulatórias. E, em acréscimo:

4.12.1. Caso o investigador interrompa ou suspenda um estudo, sem acordo prévio com o patrocinador, o investigador deve informar à instituição quando aplicável e deve prontamente informar ao patrocinador e ao IRB/IEC, fornecendo uma justificativa detalhada por escrito desta interrupção ou suspensão.

4.12.2. Se o patrocinador interrompe ou suspende um estudo (Vide 5.21.), o investigador deve prontamente informar à instituição quando aplicável e o investigador / instituição deve prontamente informar ao IRB/IEC e fornecer justificativa detalhada por escrito da interrupção ou suspensão.

4.12.3. Caso o IRB/IEC interrompa ou suspenda sua aprovação / parecer favorável a um estudo (Vide 3.1.2. e 3.3.9.), o investigador deve informar à instituição quando aplicável e o investigador/instituição deve notificar prontamente ao patrocinador, fornecendo uma justificativa detalhada por escrito da interrupção ou suspensão.

4.13. Relatório Final do Investigador.

Na conclusão do estudo o investigador, quando apropriado, deve informar a instituição; o investigador / instituição deve fornecer ao IRB/IEC um resumo dos resultados do estudo e deve fornecer às autoridades regulatórias quaisquer relatórios que sejam solicitados.

5. PATROCINADOR.

5.1. Garantia de Qualidade e Controle de Qualidade.

5.1.1. O patrocinador é responsável pela implementação e manutenção da garantia de qualidade e dos sistemas de controle de qualidade através dos SOPs escritos, a fim de certificar-se que os estudos sejam conduzidos e os dados sejam gerados, documentados (registrados) e relatados obedecendo ao protocolo, ao GCP e às exigências regulatórias aplicáveis.

5.1.2. O patrocinador é responsável pelo estabelecimento do acordo com todas as partes envolvidas, a fim de garantir acesso direto a todos os centros relacionados ao estudo, documentos/dados de origem e relatórios para os propósitos de monitorização e auditoria pelo patrocinador e inspeção pelas autoridades regulatórias nacionais e internacionais.

5.1.3. O controle de qualidade deve ser aplicado a cada estágio da manipulação de dados, visando garantir que todos os dados sejam confiáveis e que tenham sido processados corretamente.

5.1.4. Acordos feitos pelo patrocinador com o investigador/instituição e quaisquer partes envolvidas com o estudo clínico devem ser impressos, como parte do protocolo ou como um contrato em separado.

5.2. Organização de Pesquisa Contratada (CRO).

5.2.1. O patrocinador pode transferir algumas ou todas as suas obrigações e funções relacionadas ao estudo para uma CRO; entretanto, a responsabilidade final pela qualidade e integridade dos dados do estudo sempre residirá com o patrocinador. A CRO deve implementar a garantia e o controle de qualidade.

5.2.2. Quaisquer obrigações e funções relacionadas ao estudo que tenham sido transferidas e assumidas por uma CRO devem ser especificadas por escrito.

5.2.3. Quaisquer obrigações e funções relacionadas ao estudo e não especificamente transferidas e assumidas por uma CRO são de responsabilidade do patrocinador.

5.2.4. Todas as referências feitas ao patrocinador neste manual se aplicam também à CRO, considerando que esta assumiu as obrigações e funções do patrocinador relacionadas ao estudo.

5.3. Consultoria Médica Especializada

O patrocinador deve designar um grupo médico devidamente qualificado, o qual deverá estar prontamente disponível para assessorar as questões ou problemas médicos relacionados ao estudo. Se necessário, consultores externos podem ser designados para este propósito.

5.4. Desenho do Estudo.

5.4.1. O patrocinador deve utilizar profissionais qualificados (ex.: bioestatísticos, farmacologistas clínicos e médicos), conforme apropriado, durante todos os estágios do processo do estudo, desde a elaboração do protocolo e das CRFs e planejamento dos instrumentos de análise, até a análise final e preparação de relatórios intermediários e finais do estudo clínico.

5.4.2. Para maiores informações: Protocolo de estudo clínico e alterações ao protocolo (Vide 6), o Manual do ICH para a Estrutura e o Conteúdo de Relatórios de Estudos Clínicos e outras normas do ICH sobre o desenho, o protocolo e a condução do ensaio.

5.5. Gerenciamento do Estudo, Manuseio de Dados e Arquivamento de Registros.

5.5.1. O patrocinador deve utilizar-se de profissionais devidamente qualificados para supervisionar a condução geral do estudo, para manusear e verificar os dados, para conduzir análises estatísticas e preparar os relatórios do estudo.

5.5.2. O patrocinador pode considerar a possibilidade de estabelecer um Comitê Independente de Monitorização de Dados (IDMC) para assessorar o progresso de um estudo clínico, incluindo os dados de segurança, a avaliação dos desfechos críticos de eficácia em intervalos periódicos e a recomendação ao patrocinador sobre a possibilidade de continuação, modificação ou interrupção do estudo. O IDMC deve ter procedimentos operacionais por escrito 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) Certificar-se e documentar que o sistema de processamento de dados eletrônicos obedeça aos requisitos de integridade, precisão, confiabilidade e desempenho consistente com aquele inicialmente pretendido (isto

é, validação).

b) Manter SOPs para a utilização de tais sistemas.

c) Certificar-se que os sistemas sejam elaborados para permitir a alteração de dados, de tal modo que as alterações de dados sejam documentadas sem a anulação de dados anteriormente registrados (ex.: manter os registros anteriores de auditoria, de dados e de edição).

d) Manter um sistema de segurança que previna contra o acesso não autorizado aos dados.

e) Manter uma lista dos profissionais que estão autorizados a alterar dados (Vide 4.1.5, e 4.9.3.)

f) Manter back-up adequado dos dados.

g) Segurança de manutenção de um caráter cego, se existente (ex.: manter o caráter cego durante a entrada e o processamento de dados).

5.5.4. No caso de transformação de dados durante o processamento, deve sempre ser possível a comparação dos dados e observações originais com os dados processados.

5.5.5. O patrocinador deve usar códigos de identificação não sujeitos a ambigüidade (Vide 1.58), permitindo a identificação de todos os dados relatados para cada paciente do estudo.

5.5.6. O patrocinador ou quaisquer outros detentores dos dados devem reter todos os documentos essenciais específicos do patrocinador referentes ao estudo (Vide 8. Documentos Essenciais para a Condução de Estudos Clínicos).

5.5.7. O patrocinador deve reter todos os documentos essenciais, especificamente de sua propriedade, de acordo com as exigências regulatórias aplicáveis do(s) país(es) onde o produto foi aprovado, e/ou onde o patrocinador pretende submetê-lo para aprovação.

5.5.8. Caso o patrocinador decida interromper o desenvolvimento clínico de um produto sob investigação (ex.: para alguma ou para todas as indicações, vias de administração, formulações de dosagem), o patrocinador deve manter todos os documentos essenciais específicos do patrocinador por um período mínimo de 2 anos após a interrupção formal, ou de acordo com as exigências regulatórias aplicáveis.

5.5.9. Caso o patrocinador decida interromper o desenvolvimento clínico de um produto sob investigação, ele deve notificar todos os investigadores / instituições envolvidos no estudo e todas as autoridades regulatórias.

5.5.10. Qualquer transferência de propriedade dos dados deve ser relatada às autoridades apropriadas, como solicitado pelas exigências regulatórias aplicáveis.

5.5.11. Os documentos essenciais específicos do patrocinador devem ser retidos por um período mínimo de 2 anos após a última aprovação de uma aplicação comercial numa região do ICH e até que não existam aplicações planejadas ou pendentes numa região do ICH, ou por período mínimo de 2 anos após a descontinuação formal do desenvolvimento clínico de um produto sob investigação. Estes documentos podem contudo ser retidos por mais tempo, caso solicitado pelas exigências regulatórias aplicáveis, ou se requisitado pelo patrocinador.

5.5.12. O patrocinador deve informar ao(s) investigador(es) / instituição(ões), por escrito, caso a retenção de registros seja necessária e notificar ao(s) investigador(es) / instituição(ões), por escrito, quando a manutenção dos registros relacionados ao estudo tornou-se desnecessária.

5.6. Seleção do Investigador.

5.6.1. O patrocinador é responsável pela seleção do investigador(es) / instituição(ões). Cada investigador deve ser qualificado por treinamento e experiência, devendo possuir recursos adequados (Vide 4.1.,4.2.) para conduzir corretamente o estudo para o qual foi selecionado. Se a organização de um comitê de coordenação e/ou a seleção de investigadores coordenadores for ser utilizada em estudos multicêntricos, a organização e/ou seleção destes recursos será de responsabilidade do patrocinador.

5.6.2. Antes de entrar em acordo com um investigador / instituição para conduzir um estudo, o patrocinador deve fornecer o protocolo ao investigador / instituição , bem como a Brochura do Investigador atualizada, permitindo tempo hábil para que o investigador / instituição possa revisar o protocolo e a informação fornecida.

5.6.3. O patrocinador deve entrar em acordo com o investigador/instituição com respeito aos seguintes itens:

a) Conduzir o estudo obedecendo as normas do GCP, as exigências regulatórias aplicáveis (Vide 4.1.3.), segundo o protocolo combinado com o patrocinador e com a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC (Vide 4.5.1.);

b) Seguir os procedimentos de registro/relato de dados;

c) Permitir a monitorização, auditoria e inspeção (Vide 4.1.4.) e

d) Reter os documentos de origem relacionados ao estudo até que o patrocinador informe que estes documentos 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 este acordo.

5.7. Alocação de Obrigações e Funções.

Antes do início de um estudo, o patrocinador deve definir, estabelecer e designar todas as obrigações e funções relacionadas ao estudo.

5.8. Indenização aos Pacientes e Investigadores.

5.8.1. Caso solicitado pelas exigências regulatórias aplicáveis, o patrocinador deve proporcionar um seguro ou indenização (cobertura legal e financeira) ao investigador / instituição contra queixas provenientes do estudo, exceto no caso de queixas geradas por prática profissional inadequada e/ou negligência.

5.8.2. As políticas e procedimentos do patrocinador devem considerar os custos de tratamentos dos pacientes no estudo, na eventualidade de lesões / danos relacionadas ao mesmo, de acordo com as exigências regulatórias aplicáveis.

5.8.3. Quando pacientes do estudo receberem indenização, o método e a maneira com que esta é realizada devem obedecer às exigências regulatórias aplicáveis.

5.9. Financiamento.

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

5.10 Notificação / Submissão às Autoridades Regulatórias.

Antes do início de um estudo clínico, o patrocinador (ou o patrocinador e o investigador, se solicitado pelas exigências regulatórias aplicáveis), devem submeter qualquer requerimento às autoridades apropriadas para a revisão, a aceitação e/ou a permissão (conforme solicitado pelas exigências regulatórias aplicáveis) para iniciar o estudo. Qualquer submissão/notificação deve ser datada e conter informação suficiente para identificar o protocolo.

5.11. Confirmação de Revisão pelo IRB/IEC.

5.11.1. O patrocinador deve obter junto ao investigador / instituição:

a) Nome e endereço do IRB/IEC do investigador / instituição.

b) Confirmação do IRB/IEC quanto a sua organização e operacionalização, segundo as normas do GCP, legislação e regulamentos aplicáveis.

c) Aprovação / parecer favorável do IRB/IEC documentada e, caso solicitado pelo patrocinador, uma cópia atualizada do protocolo, do formulário escrito de consentimento informado e qualquer outra informação por escrito fornecida aos pacientes no estudo, procedimentos no recrutamento de pacientes e documentos relacionados aos pagamentos e indenizações disponíveis aos pacientes, e qualquer outro documento que venha a ser solicitado pelo IRB/IEC.

5.11.2. Se o IRB/IEC condicionar sua aprovação / parecer favorável mediante alguma(s) alteração(ões) em qualquer aspecto do estudo, tais como modificações no protocolo, no formulário de consentimento informado ou

em qualquer outra informação escrita a ser fornecida aos pacientes e/ou outros procedimentos, o patrocinador deve obter do investigador / instituição uma cópia da alteração(ões) efetuada(s) e a data da emissão da aprovação / parecer favorável pelo IRB/IEC.

5.11.3. O patrocinador deve obter do investigador / instituição a documentação e as datas de qualquer aprovação / reavaliação com parecer favorável pelo IRB/IEC, bem como de qualquer cancelamento ou suspensão de aprovação / parecer favorável anteriormente emitido.

5.12. Informações sobre Produto(s) sob Investigação

5.12.1. No planejamento do estudo, o patrocinador deve certificar-se de que existam dados disponíveis

suficientes de eficácia e de segurança, provenientes de estudos não-clínicos e/ou clínicos, para sustentar a exposição humana à droga no que se refere às vias de administração, às dosagens e à duração prevista, e na população de pacientes a ser avaliada no estudo.

5.12.2. O patrocinador deve atualizar a Brochura do Investigador sempre que novas informações se tornem disponíveis. (Vide 7. Brochura do Investigador).

5.13 Fabricação, Embalagem, Rotulagem e Codificação de Produto(s) em Investigação

5.13.1. O patrocinador deve certificar-se de que o(s) produto(s) sob investigação (incluindo as drogas comparativas e o placebo, se aplicável) seja(m) caracterizado(s) como apropriado(s) para o estágio de desenvolvimento do produto, fabricado de acordo com as normas de GMP aplicáveis e codificado e rotulado de maneira a proteger o caráter cego do estudo, quando aplicável. Além disso, a rotulagem deve obedecer às exigências regulatórias aplicáveis.

5.13.2. O patrocinador deve especificar as temperaturas e as condições de armazenamento aceitáveis (ex.: proteção contra a luz), o tempo de armazenamento, os líquidos e os procedimentos de reconstituição para o(s) produto(s) sob investigação, bem como os equipamentos para a infusão do produto, quando existirem. O patrocinador deve informar todas as partes envolvidas (ex.: monitores, investigadores, farmacêuticos e gerentes de armazenamento) sobre tais especificações.

5.13.3. O produto sob investigação deve ser embalado de forma a evitar contaminação e deterioração durante o transporte e o armazenamento.

5.13.4. Em estudos de caráter cego, o sistema de codificação para o(s) produto(s) sob investigação deve incluir um mecanismo que permita a rápida identificação do(s) produto(s) em caso de uma emergência médica, não permitindo, no entanto, quebras imprevisíveis do caráter cego do estudo.

5.13.5. No caso de mudanças significativas de formulação feitas em produtos sob investigação ou em drogas comparativas durante o decorrer de desenvolvimento clínico, os resultados de quaisquer estudos adicionais do produto formulado (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 de Produto(s) sob Investigação

5.14.1. O patrocinador é responsável pelo fornecimento do(s) produto(s) sob investigação ao investigador / instituição.

5.14.2. O patrocinador deve fornecer o(s) produto(s) sob investigação ao investigador/instituição somente após ter obtido toda a documentação necessária (ex.: aprovação/parecer favorável do IRB/IEC e autoridades regulatórias).

5.14.3. O patrocinador deve certificar-se de que os procedimentos por escrito incluam instruções a serem seguidas pelo investigador / instituição quanto ao manuseio e armazenamento do(s) produto(s) sob investigação utilizados em estudos e sua documentação. Os procedimentos devem instruir quanto ao recebimento seguro e adequado de produtos sob investigação, seu manuseio, armazenamento, prescrição, coleta do produto não utilizado pelo paciente, e devolução do(s) produto(s) em investigação não utilizado(s) ao patrocinador (ou outra disposição alternativa, caso autorizada pelo patrocinador e obedecendo às exigências regulatórias aplicáveis).

5.14.4. O patrocinador deve:

- a) Garantir a entrega com antecedência do(s) produto(s) sob investigação ao(s) investigador(es).
- b) Manter registros que documentem o embarque, recebimento, destinação, retorno e destruição de produto(s) em investigação (Vide 8. Documentos Essenciais para a Condução de Estudos Clínicos).
- c) Manter um sistema para a coleta de produtos sob investigação e documentar esta coleta (ex.: devolução de produtos deficientes, coleta de produtos após a conclusão do estudo ou recuperação de produtos vencidos).
- d) Manter um sistema de destinação de produtos sob investigação não utilizados, bem como a documentação deste procedimento.

5.14.5. O patrocinador deve:

- a) Tomar providências para garantir que o produto sob investigação permaneça estável durante o período de utilização.
- b) Manter quantidades suficientes do(s) produto(s) sob investigação utilizados no estudo para confirmar suas especificações, caso necessário, e manter registros das análises e características de amostras de lotes.

Dependendo do período de estabilidade do(s) produto(s) em investigação, as amostras devem ser retidas até a conclusão da análise dos dados do estudo, ou conforme solicitado pelas exigências regulatórias aplicáveis. Aplica-se neste caso a variável que estipular o período mais longo.

5.15. Acesso aos Registros.

5.15.1. O patrocinador deve certificar-se de que esteja especificado no protocolo ou em qualquer outro acordo escrito que o investigador(es) / instituição deve permitir acesso direto aos dados/documentos originais para fins de monitorização, auditoria, revisão pelo IRB/IEC e inspeção regulatória relativas ao estudo.

5.15.2. O patrocinador deve certificar-se de que cada paciente tenha permitido o acesso a seus registros médicos originais para fins de monitorização, auditoria, revisão pelo IRB/IEC e inspeção regulatória relativas ao estudo.

5.16. Informações de Segurança.

5.16.1. O patrocinador é responsável pela avaliação constante de segurança referente a produtos sob investigação.

5.16.2. O patrocinador deve notificar prontamente ao(s) investigador(es) / instituição e autoridades regulatórias competentes sobre descobertas que possam afetar adversamente a segurança de pacientes, comprometer a condução do estudo, ou alterar a aprovação / parecer favorável por parte do IRB/IEC no sentido de continuar com o estudo.

5.17. Relato de Reações Adversas à Droga.

5.17.1. O patrocinador deve expedir um relatório sobre todas as reações adversas à droga (ADRS) consideradas graves e inesperadas, a todos os investigadores / instituições em questão, aos IRBs/IECs, quando requerido, e às autoridades regulatórias,.

5.17.2. Estes relatórios expedidos devem obedecer às exigências regulatórias aplicáveis, bem como ao "Manual ICH para a Segurança Clínica de Gerenciamento de Dados: Definições e Padrões para Relatórios Expedidos".

5.17.3. O patrocinador deve submeter todas as atualizações de segurança e relatórios periódicos às autoridades regulatórias, conforme solicitado pelas exigências regulatórias aplicáveis.

5.18. Monitoria.

5.18.1. Finalidade:

Os objetivos da monitoria do estudo incluem a certificação de que:

- a) Os direitos e bem estar de pacientes estejam protegidos;
- b) O dados relatados sobre o estudo sejam precisos, completos e passíveis de verificação junto a documentos de fonte.
- c) A condução do estudo obedeça ao protocolo / alterações atualizadas e aprovadas, ao GCP, e às exigências regulatórias aplicáveis.

5.18.2. Seleção e qualificações dos monitores.

- a) Os monitores devem ser designados pelo patrocinador.
 - b) Os monitores devem ser propriamente treinados, possuir conhecimento clínico e/ou científico necessário para a monitoria adequada de estudos. As qualificações do monitor devem ser documentadas.
 - c) Os monitores devem estar familiarizados com os produtos sob investigação, o protocolo, o formulário de consentimento informado e quaisquer outras informações escritas fornecidas aos pacientes, os SOPs do patrocinador e com as exigências regulatórias aplicáveis.

5.18.3. Extensão e natureza da monitoria

O patrocinador deve garantir a monitoria adequada dos estudos e determinar a extensão e natureza apropriadas da monitoria. A determinação da extensão e da natureza de monitoria deve ser baseada em considerações como objetivos, finalidades, desenho, complexidade, tamanho e desfechos do estudo. Geralmente, a monitoria "in loco" é necessária antes, durante e após o estudo; no entanto, em circunstâncias excepcionais, o patrocinador deve determinar que a monitoria central, juntamente com procedimentos como o treinamento de investigadores, reuniões, e orientação escrita extensiva, possa assegurar a condução apropriada do estudo de acordo com o GCP. Estatisticamente o controle por amostras pode ser um método aceitável para a seleção de dados a serem verificados.

5.18.4. Responsabilidades do Monitor.

O monitor, de acordo com as exigências do patrocinador, deve certificar-se que o estudo seja conduzido e documentado corretamente através da realização das seguintes atividades, sempre que forem relevantes ao estudo e instalações onde eles são conduzidos:

- a) Atuar como o meio principal de comunicação entre o patrocinador e o investigador.
- b) Verificar se o investigador possui qualificações e recursos adequados (Vide 4.1, 4.2, 5.6.) durante todo o decorrer do período do estudo, se as instalações incluindo laboratórios, equipamentos e empregados são adequados para a condução segura e apropriada durante toda a duração do estudo .
- c) Verificar, quanto ao produto sob investigação:
 - i) Se o tempo de armazenamento e suas condições são aceitáveis, e se o fornecimento de produtos é suficiente durante o decorrer do estudo.
 - ii) Se os produtos sob investigação são fornecidos somente aos devidos pacientes e em doses conforme especificadas pelo protocolo.
 - iii) Se todas as informações necessárias e instruções de uso, manuseio, armazenamento e retorno de produtos sob investigação são fornecidas aos pacientes.
 - iv) Se o recebimento, uso e retorno de produtos sob investigação no local do estudo são controlados e documentados adequadamente.
 - v) Se a remoção de produtos sob investigação não utilizados no local do estudo obedece às exigências regulatórias aplicáveis, e se estão de acordo com o patrocinador.
- d) Verificar se o investigador segue o protocolo aprovado e todas as alterações aprovadas, se houver.
- e) Verificar se o consentimento informado, por escrito, foi obtido antes da participação de cada paciente no estudo.
- f) Certificar-se que o investigador receba a Brochura do Investigador atualizada, todos os documentos e materiais necessários para a condução apropriada do estudo e obediência às exigências regulatórias aplicáveis.
- g) Certificar-se que o investigador e sua equipe estejam adequadamente informados sobre o estudo.
- h) Verificar se o investigador e sua equipe desempenham suas funções especificadas de acordo com o protocolo e quaisquer outros acordos por escrito entre o patrocinador e o investigador / instituição e certificar-se que tais funções não são delegadas a pessoas não autorizadas.
- i) Verificar se o investigador admite somente candidatos qualificados.
- j) Relatar o número de pacientes recrutados no decorrer do estudo.
- k) Verificar se documentos de fonte e outros registros pertinentes ao estudo são precisos, completos, atualizados e arquivados.
- l) Verificar se o investigador fornece todos os relatórios solicitados, notificações, formulários e requerimentos, e se estes documentos são precisos, completos, legíveis, datados, identificam o estudo e são entregues com antecedência.
- m) Checar a precisão e preenchimento das entradas de dados nos CRFs, nos documentos de origem e de outros registros relacionados ao estudo, entre si. Especificamente, o monitor deve verificar se:
 - i) Os dados requeridos pelo protocolo são relatados com precisão nos CRFs e coerentes com os documentos de fonte.
 - ii) Quaisquer modificações nas doses ou terapias são bem documentadas para cada paciente.
 - iii) Eventos adversos, medicações concomitantes e doenças intercorrentes são relatadas de acordo com o protocolo nos CRFs.
 - iv) Falta de pacientes a visitas, estudos não conduzidos e exames não realizados são devidamente declarados nos CRFs.
 - v) Todas as retiradas e desistências de pacientes inscritos no estudo estão relatadas e justificadas nos CRFs.
- n) Informar ao investigador sobre a ocorrência de erros, omissões, ou ilegibilidade. O monitor deve certificar-se que as correções apropriadas, adições ou anulações sejam efetuadas, datadas, justificadas (se necessário) e assinadas pelo investigador ou por um membro do corpo de profissionais envolvidos no

estudo, autorizado a assinar pelas alterações em nome do investigador. Esta autorização deve ser documentada.

o) Determinar se todos os eventos adversos (AEs) são relatados dentro do prazo estipulado pelo GCP, o protocolo, o IRB/IEC, o patrocinador, e as exigências regulatórias aplicáveis.

p) Determinar se o investigador mantém os documentos essenciais (Vide 8. Documentos Essenciais para a Condução de Estudos Clínicos).

q) Comunicar desvios do protocolo, SOPs, GCP, e das exigências regulatórias ao investigador e tomar as devidas providências, elaboradas para prevenir a recorrência de desvios detectados.

5.18.5. Procedimentos de monitoria.

O monitor deve seguir os SOPs estabelecidos por escrito, bem como os procedimentos que são especificados pelo patrocinador para a monitoria de estudos específicos.

5.18.6. Relatório de monitoria.

a) O monitor deve submeter um relatório por escrito ao patrocinador, após cada visita ao local do estudo ou contato relacionado ao estudo.

b) Os relatórios devem incluir a data, local, nome do monitor e do investigador ou de outras pessoas contatadas.

c) Relatórios devem incluir um resumo do que o monitor observou e declaração do monitor referente aos fatos significantes observados, desvios e deficiências, conclusões, providências tomadas ou a serem tomadas ou recomendadas para garantir a aderência.

d) A revisão e o acompanhamento do relatório de monitoria com o patrocinador devem ser documentados pelo representante designado pelo patrocinador.

5.19. Auditoria.

Em casos de auditorias, os seguintes itens devem ser considerados, como parte integrante da garantia de qualidade:

5.19.1. Finalidade:

Os objetivos da auditoria do patrocinador, que é independente e separada das funções de monitoria de rotina ou controle de qualidade, deve ser a avaliação da condução do estudo e aquiescência ao protocolo, SOPs, GCP, e às exigências regulatórias aplicáveis.

5.19.2. Seleção e Qualificação de Auditores.

a) O patrocinador deve designar pessoas independentes dos sistemas clínicos e de estudos, para conduzir auditorias.

b) O patrocinador deve certificar-se que os auditores sejam qualificados academicamente e possuam experiência para conduzir auditorias apropriadamente. As qualificações dos auditores devem ser documentadas.

5.19.3. Procedimento de Auditoria.

a) O auditor deve certificar-se que a auditoria de estudos e sistemas clínicos seja conduzida de acordo com os procedimentos escritos do patrocinador sobre o foco da auditoria, como fazê-la e a frequência na qual ela deverá ser realizada, bem como a forma e o conteúdo dos relatórios de auditoria.

b) O plano de auditoria do patrocinador e seu procedimento para a auditoria de um estudo deve ser estabelecido pela importância do estudo para as submissões junto às exigências regulatórias, o número de pacientes em estudos, o tipo e complexidade do estudo, o nível de risco aos pacientes e quaisquer problemas identificados.

c) As observações e descobertas do auditor devem ser documentadas.

d) Preservar a independência e valor da função de auditoria. As autoridades regulatórias não devem solicitar rotineiramente o relatório de auditorias. As autoridades regulatórias podem solicitar acesso ao relatório de auditorias de casos específicos quando existir evidência de não aderência ao GCP, ou no decorrer de procedimentos legais.

e) O patrocinador deve fornecer um certificado de auditoria, quando solicitado por leis ou regulamentos relevantes.

5.20. Não Aderência.

5.20.1. A não aderência ao protocolo, aos SOPs, GCP e/ou às exigências regulatórias por um investigador / instituição ou por membro do corpo de assistentes do patrocinador, deve levar a uma ação imediata do patrocinador para assegurar obediência a estas exigências.

5.20.2. Se a auditoria e/ou monitoria identifica desobediência séria e/ou persistente por parte do investigador / instituição, o patrocinador deve interromper a participação do investigador / instituição no estudo. Quando a participação de um investigador / instituição for interrompida devido a não aderência, o patrocinador deve notificar imediatamente às autoridades regulatórias.

5.21. Término Prematuro ou Suspensão de um Estudo.

No caso da suspensão ou término prematuro de um estudo, o patrocinador deve informar prontamente aos investigadores / instituição e fornecer as razões da suspensão/término prematuro. O IRB/IEC deve também ser informado prontamente e explicar as razões para o término ou suspensão pelo patrocinador ou investigador / instituição, como especificado pelas exigências regulatórias aplicáveis.

5.22. Relatórios do Estudo / Ensaio Clínico

Independentemente da conclusão ou término prematuro do estudo, o patrocinador deve certificar-se que os relatórios de estudos clínicos sejam preparados e fornecidos às agências regulatórias, como solicitado pelas exigências regulatórias aplicáveis. O patrocinador deve também garantir que relatórios de estudos clínicos para solicitação de comercialização satisfaçam os padrões do Manual ICH para a Estrutura e Conteúdo de Relatórios de Estudos Clínicos. (NOTA: O Manual ICH para Estruturas e Conteúdos de Relatórios de Estudos Clínicos especifica que relatórios de estudos resumidos podem ser aceitos em certos casos).

5.23. Estudos Multicêntricos

Na realização de estudos multicêntricos, o patrocinador deve assegurar que:

5.23.1. Todos os investigadores conduzam o estudo obedecendo rigidamente ao protocolo aceito pelo patrocinador e, caso necessário, pelas autoridades regulatórias e aprovados / julgados favoráveis pelo IRB / IEC.

5.23.2. Os CRFs sejam desenhados para coletar os dados necessários em todos os locais do estudo multicêntrico. Para aqueles investigadores que estejam coletando dados adicionais, CRFs suplementares devem também ser proporcionados e que sejam desenhados para coletar esses dados adicionais.

5.23.3. As responsabilidades do investigador coordenador e de outros investigadores participantes sejam documentadas antes do início do estudo.

5.23.4. Todos os investigadores recebam instruções sobre o seguimento do protocolo, a obediência a um grupo de padrões uniformes na avaliação de descobertas de laboratório e no preenchimento das CRFS.

5.23.5. A comunicação entre investigadores deve ser incentivada e facilitada.

6. PROTOCOLO DE ESTUDO CLÍNICO E EMENDAS AO PROTOCOLO.

O conteúdo de um protocolo de estudo deve, no geral, incluir os tópicos a seguir. No entanto, informações específicas podem ser fornecidas em protocolo separado, ou tratadas em contrato separado. Algumas das informações abaixo podem estar incluídas em outros documentos referidos no protocolo, tais como a Brochura do Investigador.

6.1. Informações Gerais.

6.1.1. Título do protocolo, número de identificação e data. As alterações também devem ser numeradas e datadas.

6.1.2. Nome e endereço do patrocinador e monitor (caso não seja o próprio patrocinador).

6.1.3. Nome e título da(s) pessoa(s) autorizada(s) a assinar o protocolo e suas alterações, em nome do patrocinador.

6.1.4. Nome, título e número de telefone do especialista médico do patrocinador (ou odontologista, se apropriado) para o estudo.

6.1.5. Nome e título do(s) investigador(es) responsável(is) pela condução do estudo, seu(s) endereço(s) e

número(s) de telefone no(s) local(is) do estudo.

6.1.6. Nome, título, endereço e número de telefone do médico qualificado (ou odontologistas, se aplicável), responsável por todas as decisões médicas (odontológicas) relacionadas ao estudo (caso não seja o investigador).

6.1.7. Nome(s) e endereço(s) do(s) laboratório(s) clínico(s), além de outro(s) departamento(s) técnico(s) / médico(s) e/ou instituição(ões) envolvida(s) no estudo.

6.2. Informações de retaguarda.

6.2.1. Nome e descrição do produto sob investigação.

6.2.2. Resumo de achados de estudos não clínicos que podem ser clinicamente significantes e de estudos clínicos relevantes ao estudo em questão.

6.2.3. Resumo dos riscos potenciais conhecidos e dos benefícios, caso haja, aos pacientes.

4. Descrição e justificativa do curso de administração, dosagem, regime de dosagem e período de tratamento.

6.2.5. Uma declaração que o estudo será conduzido obedecendo ao protocolo, ao GCP e às exigências regulatórias aplicáveis.

6.2.6. Descrição da população a ser estudada.

6.2.7. Referência à literatura e a dados relevantes que forneçam embasamento para 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 de seu desenho. A descrição do desenho do estudo deve incluir:

6.4.1. Uma declaração específica dos objetivos primários e secundários, se houver, a serem atingidos durante o estudo.

6.4.2. Uma descrição do tipo / desenho do estudo a ser conduzido (ex.: mascaramento duplo, controlado por placebo, elaboração paralela) e um diagrama esquemático do desenho do estudo, procedimentos e estágios.

6.4.3. Uma descrição das medidas a serem tomadas para minimizar / evitar interferências, incluindo:

a) Randomização.

b) Codificação (cego ou não-cego).

6.4.4. Uma descrição do(s) tratamento(s) do estudo e a dosagem e regime de dosagem do produto sob investigação. Também inclui a descrição da forma de dosagem, empacotamento e rotulagem do produto sob investigação.

6.4.5. A duração esperada de participação do paciente no estudo e a descrição da seqüência e duração de todos os períodos do estudo, incluindo o acompanhamento, se existente.

6.4.6. Uma descrição das "regras para interrupção" ou "critérios de descontinuação" para pacientes, partes do estudo e do estudo como um todo.

6.4.7. Procedimentos de contabilidade do(s) produto(s) sob investigação, incluindo placebo(s) e comparador(es), se existente(s).

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

6.4.9. A identificação de quaisquer dados a serem registrados diretamente nos CRFs (ex.: inexistência de dados registrados por escrito ou eletronicamente) e a serem considerados como fonte de dados.

6.5. Seleção e Retirada de Pacientes.

6.5.1. Critérios de inclusão de pacientes.

6.5.2. Critérios de exclusão de pacientes.

6.5.3. Critérios e procedimentos para retirada de pacientes (ex.: interrupção do tratamento com produto sob investigação / tratamento do estudo), especificando:

a) Quando e como retirar pacientes do estudo/tratamento com produto sob investigação.

b) O tipo e tempo dos dados a serem coletados de pacientes retirados do estudos.

c) Se os pacientes serão substituídos e como isto será efetuado.

d) O acompanhamento de pacientes retirados do tratamento do estudo / produto sob investigação.

6.6. Tratamento dos Pacientes.

6.6.1. O tratamento a ser administrado, incluindo os nomes de todos os produtos, a dosagem, a tabela de dosagem, o modo de administração e o período do tratamento, incluindo o período de acompanhamento de pacientes para o tratamento em cada produto sob investigação / grupo de tratamento de estudos / braço do estudo.

6.6.2. Medicções / tratamentos permitidos (incluindo medicação de resgate) e não permitidos antes e/ou durante o estudo.

6.6.3. Procedimentos para a monitoria da aderência dos pacientes.

6.7. Avaliação da Eficácia.

6.7.1. Especificação dos parâmetros de eficácia.

6.7.2. Métodos e escolha do momento para avaliar, registrar e analisar os parâmetros de eficácia.

6.8. Avaliação da Segurança.

6.8.1. Especificação dos parâmetros de segurança.

6.8.2. Os métodos e os tempos para avaliar, registrar e analisar os parâmetros de segurança.

6.8.3. Procedimento para a elaboração de relatórios de e para registro e informe sobre a ocorrência de eventos adversos e de doenças intercorrentes.

6.8.4. O tipo e 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 a escolha do tempo para análise(s) intermediária(s) planejadas.

6.9.2. O número planejado de pacientes a serem incluídos. Em estudos multicêntricos, o número planejado de pacientes a serem incluídos em cada centro deve ser especificado. A razão para a escolha do tamanho da amostra, incluindo as reflexões sobre (ou cálculo do) poder do estudo e sua justificativa clínica .

6.9.3. O nível de significância a ser utilizado.

6.9.4. Critérios para o encerramento de um estudo.

6.9.5. Procedimento para controle de dados faltantes, não utilizados e ilegítimos.

6.9.6. Procedimentos para o relato de desvio(s) do(s) plano(s) estatístico(s) original(is); todo e qualquer desvio do plano estatístico original deve ser descrito e justificado no protocolo e/ou relatório final, se apropriado.

6.9.7. A seleção de pacientes a serem incluídos nas análises (ex.: todos os pacientes randomizados, todos os pacientes tratados, todos os pacientes ilegíveis, todos os pacientes avaliáveis).

6.10. Acesso Direto aos Dados / Documentos de Origem.

O patrocinador deve certificar-se da especificação em protocolo ou outro acordo por escrito, que o investigador/instituição permitirá a monitoria relacionada ao estudo, auditorias, revisão pelo IRB/IEC, inspeções regulatórias, fornecendo a estes o acesso direto à fonte dos dados / documentos.

6.11. Controle de Qualidade e Garantia de Qualidade.

6.12. Ética.

Descrição de considerações éticas relacionadas ao estudo.

6.13. Manuseio de Dados e Manutenção de Registros.

6.14. Financiamento e Seguro.

Especificações relativas ao financiamento e seguro do estudo, caso não tenham sido referidas em contrato separado.

6.15. Política de Publicação.

Especificações sobre a política de publicação, caso não tenha sido referida em contrato separado.

6.16. Suplementos.

(NOTA: Devido ao estreito relacionamento entre o protocolo e o relatório do estudo clínico, informações adicionais relevantes podem ser encontradas no Guia do ICH para a Estrutura e Conteúdo dos Relatórios de Estudos Clínicos).

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 que são considerados relevantes para o estudo da utilização do(s) produto(s) em pacientes. Sua finalidade é fornecer informações aos investigadores e outros profissionais envolvidos no estudo, facilitando seu entendimento sobre o racional e a necessidade de aderir às várias características fundamentais do protocolo, tais como a dosagem, a frequência de doses/intervalo, os métodos de administração e os procedimentos de monitorização de segurança. O IB também proporciona a compreensão para sustentar o gerenciamento clínico dos pacientes do estudo, no decorrer do ensaio clínico. Estas informações devem ser apresentadas de forma concisa, simples, objetiva, balanceada e não promocional, possibilitando o entendimento pelos profissionais envolvidos, como clínicos e investigadores, sobre a análise não-tendenciosa da relação risco-benefício apropriada para o estudo proposto. Por esta razão, a elaboração da Brochura do Investigador deverá geralmente contar com a participação de um médico qualificado, embora o conteúdo de um IB deva ainda ser aprovado pelas disciplinas que geraram os dados descritos.

Este manual descreve o conteúdo de informação mínimo a ser incluído na Brochura do Investigador e fornece sugestões para o seu desenho. Considera-se que o tipo e quantidade de informação disponível poderá variar de acordo com o estágio de desenvolvimento do produto sob investigação. Caso o produto já esteja comercializado e sua farmacologia já seja bem compreendida pelas autoridades médicas, elimina-se a necessidade de um IB extenso. Quando permitido pelas autoridades regulatórias, poderão ser suficientes uma brochura de informação básica do produto, a bula e a rotulagem, desde que incluam informações atualizadas, amplas e detalhadas sobre todos os aspectos do produto que poderão ser importantes para o investigador. Caso um produto já comercializado esteja sendo estudado para uma nova utilização clínica (isto é, uma nova indicação), deverá ser preparado um IB específico para a nova utilização. A Brochura do Investigador deve ser revista pelo menos anualmente e revisada quando necessário, conforme as especificações de procedimentos, por escrito, do patrocinador. Dependendo do estágio de desenvolvimento e da geração de novas informações relevantes, poderá ser apropriada a prática de revisões mais frequentes. No entanto, de acordo com a Boa Prática Clínica (GCP), as novas informações relevantes podem ser tão importantes que devam ser comunicadas aos investigadores e possivelmente aos Conselhos de Revisão Institucional (IRBs) / Comitês de Ética Independente (IECs) e/ou autoridades regulatórias, antes que sejam incluídos na revisão da Brochura do Investigador.

Geralmente, o patrocinador é responsável por garantir que o investigador receba a IB atualizada, enquanto que os investigadores são responsáveis pelo fornecimento de informações atualizadas ao IRB/IEC responsável. No caso de um estudo patrocinado pelo investigador, o investigador-patrocinador deverá investigar se a Brochura poderá ser obtida com o fabricante comercial. Se o produto sob investigação for fornecido pelo investigador-patrocinador, então ele deverá fornecer a informação necessária à equipe envolvida no estudo. Nos casos onde a preparação de um IB formal for impraticável, o investigador-patrocinador deverá fornecer, como alternativa, uma seção detalhada do histórico do produto no protocolo, o qual deverá conter as mínimas informações atualizadas necessárias, como

descritas neste manual.

7.2. Considerações Gerais.

A IB deve incluir:

7.2.1. Página de Título

Esta deverá fornecer o nome do patrocinador, a identificação de cada produto sob investigação (ex.: número de pesquisa, nome químico ou genérico aprovado e nome comercial, quando permitido legalmente e desejado pelo patrocinador), e a data de lançamento. Sugere-se também que seja fornecido um número de edição, uma referência ao número e data de edição que ele substitui. Vide exemplo no Anexo 1.

7.2.2. Declaração de Confidencialidade

O patrocinador poderá desejar incluir uma declaração instruindo o investigador a tratar o IB como um documento confidencial para o uso restrito da equipe do investigador e do IRB/IEC.

7.3. Conteúdo da Brochura do Investigador.

A Brochura do Investigador deve conter as seguintes seções, incluindo referências de literatura sempre que apropriado:

7.3.1. Índice.

Vide exemplo do Índice no Anexo 2.

7.3.2. Resumo

Um breve resumo (não excedendo duas páginas, preferivelmente) deve ser fornecido, enfatizando as informações físicas, farmacêuticas, toxicológicas, farmacocinéticas, metabólicas e clínicas disponíveis que sejam relevantes ao estágio de desenvolvimento do produto sob investigação.

7.3.3. Introdução

Deve ser fornecida uma breve declaração introdutória contendo o nome químico (e nomes genéricos e comerciais, quando aprovados) dos produtos sob investigação, todos os seus ingredientes ativos, classificação farmacológica e sua posição dentro desta classificação (ex.: vantagens), os fundamentos pelos quais a pesquisa do produto sob investigação está sendo desenvolvida e suas indicações profiláticas e terapêuticas previstas. Finalmente, a declaração introdutória deve fornecer a abordagem geral a ser seguida na avaliação do produto sob investigação.

7.3.4. Propriedades físicas, químicas e farmacêuticas e formulação.

Deve-se fornecer uma descrição das substâncias do produto sob investigação (incluindo as fórmulas químicas e/ou estruturais) e um breve sumário das propriedades físicas, químicas e farmacêuticas relevantes.

A fim de permitir medidas de segurança apropriadas durante o decorrer do estudo, a descrição de cada formulação a ser utilizada deverá ser fornecida, incluindo os excipientes, devendo também ser justificada, se clinicamente relevante. Deve-se também instruir quanto ao armazenamento e manuseio da formulação de dosagem.

Quaisquer similaridades estruturais com outros compostos conhecidos deverão ser informadas.

7.3.5. Estudos não-clínicos.

Introdução:

Os resultados de todos os estudos não clínicos relevantes de farmacologia, toxicologia, farmacocinética e metabolismo do produto sob investigação devem ser fornecidos de forma resumida. Este resumo deve se referir à metodologia utilizada, aos resultados e à uma discussão da relevância dos achados para a utilização terapêutica e os possíveis efeitos desfavoráveis e não-pretendidos em seres humanos.

As informações fornecidas podem incluir os seguintes itens, quando apropriado, se conhecidos / disponíveis:

- Espécies testadas.
- Número e sexo dos animais em cada grupo.
- Unidades de dosagem (ex.: miligramas/quilo (mg/kg)).
- Intervalo entre as doses.
- Via de administração.
- Duração da dosagem.
- Informação sobre a distribuição sistêmica.

- Duração do acompanhamento após a exposição.
- Resultados, incluindo os seguintes aspectos:
 - Natureza e frequência dos efeitos farmacológicos ou tóxicos.
 - Gravidade ou intensidade dos efeitos farmacológicos ou tóxicos.
 - Tempo para o início dos efeitos.
 - Reversibilidade dos efeitos.
 - Duração dos efeitos.
 - Resposta à dose.

Listagens / tabelas devem ser utilizadas sempre que possível para enfatizar a clareza da apresentação.

As seções a seguir devem discutir as descobertas mais importantes do estudo, incluindo a resposta à dose de efeitos observados, a relevância para seres humanos e quaisquer outros aspectos a serem estudados em seres humanos. Caso aplicável, os achados de dosagens eficazes e não tóxicas devem ser comparados nas mesmas espécies animais (Ex.: o índice terapêutico deve ser discutido). Deve-se referir à relevância desta informação em relação às dosagens propostas em seres humanos. Sempre que possível, as comparações devem ser feitas em termos de concentrações séricas / teciduais, em vez de utilizarem uma base em mg/kg.

a) Farmacologia Não Clínica.

Deve-se incluir um resumo dos aspectos farmacológicos do produto sob investigação e, quando aplicável, seus metabólitos significativos estudados em animais. Este resumo deve incorporar estudos que avaliem a atividade terapêutica potencial (ex.: modelos de eficácia, ligação a receptores e especificidade) bem como aqueles estudos que avaliem a segurança (ex.: estudos especiais que analisem outras ações farmacológicas além dos efeitos terapêuticos pretendidos).

b) A Farmacocinética e o Metabolismo do Produto em Animais.

Deve-se fornecer um resumo das propriedades farmacocinéticas e da transformação biológica e eliminação do produto sob investigação em todas as espécies estudadas. A discussão das descobertas deve fazer referência à absorção e à biodisponibilidade sistêmica e local dos produtos sob investigação e de seus metabólitos, e sua correlação com as descobertas farmacológicas e toxicológicas em espécies animais.

c) Toxicologia.

Deve-se descrever o resumo dos efeitos toxicológicos encontrados em estudos relevantes conduzidos em espécies animais diferentes, utilizando os seguintes títulos, quando apropriado:

- Dosagem única,
- Doses repetidas.
- Carcinogenicidade.
 - Estudos especiais (ex.: irritação e sensibilização)
 - Toxicidade reprodutiva.
 - Genotoxicidade (mutagenicidade).

7.3.6. Efeitos em seres humanos.

Introdução:

Deverá proporcionar uma discussão abrangente sobre os efeitos conhecidos do(s) produto(s) em investigação em seres humanos (incluindo seus metabólitos, quando apropriado) com respeito à farmacocinética, metabolismo, farmacodinâmica, resposta à dose, segurança, eficácia e outras atividades farmacológicas. Quando possível, um resumo de cada estudo clínico completado deve ser incluído. Também devem ser fornecidas informações com respeito aos resultados de qualquer utilização do(s) produto(s) em investigação fora do contexto dos estudos clínicos, tais como as informações derivadas da experiência obtida durante a comercialização do(s) produto(s).

a) Farmacocinética e Metabolismo do(s) Produto(s) em Seres Humanos:

¾ Deve-se apresentar um resumo de informações sobre a farmacocinética do(s) produto(s) em investigação, incluindo os seguintes itens, se disponíveis:

¾ Farmacocinética (incluindo o metabolismo, se apropriado, e a absorção, a ligação às proteínas plasmáticas, a distribuição e a eliminação).

- ¾ Biodisponibilidade do produto sob investigação (absoluta, e quando possível, e/ou relativa), utilizando-se uma formulação de dosagem de referência.
- ¾ Sub-grupos de população (ex.: sexo, idade e funções orgânicas comprometidas).
- ¾ Interações (ex.: interações produto-produto e efeitos da alimentação).
- ¾ Outros dados farmacocinéticos (ex.: resultados de estudos populacionais conduzidos dentro dos estudos clínicos).

b) Segurança e Eficácia.

Deve-se fornecer um resumo de informações sobre o(s) produto(s) em investigação (incluindo seus metabólitos, quando apropriado), especificando a segurança, farmacodinâmica, eficácia e resposta à dosagem obtidas em estudos anteriores em seres humanos (voluntários saudáveis e/ou pacientes). Deve-se discutir as implicações dessas informações. Em casos onde um número expressivo de estudos já foi concluído, o uso de resumos de segurança e eficácia obtidos ao longo de diversos estudos por indicação em subgrupos específicos poderá fornecer uma apresentação clara dos dados. Resumos em tabelas sobre a reações adversas em todos os estudos clínicos (incluindo aqueles para todas as indicações estudadas) pode ser útil. Devem ser discutidas todas as diferenças importantes nas incidências / padrões das reações adversas às drogas entre as diferentes indicações ou subgrupos.

A Brochura do Investigador deve fornecer uma descrição dos possíveis riscos e das reações adversas previstas às drogas, baseadas em experiências anteriores com o produto sob investigação e com produtos correlatos. Deve-se também descrever as precauções ou monitorizações especiais a serem realizadas como parte do uso em investigação do produto.

c) Experiências com a Comercialização.

A Brochura do Investigador identifica os países onde o produto já foi aprovado ou comercializado. Quaisquer informações provenientes do uso comercial devem ser resumidas (ex.: formulações, dosagens, vias de administração e reações adversas às drogas). A IB deve também identificar todos os países onde o produto não recebeu aprovação/registro para comercialização, ou foi retirado do mercado / perdeu seu registro.

7.3.7. Resumo de Dados e Orientação para o Investigador.

Esta seção deve fornecer uma discussão geral de dados clínicos e não clínicos, e deve resumir a informação provinda de várias origens sobre os diferentes aspectos do produto sob investigação, sempre que possível. Desta maneira, o investigador pode receber interpretações informativas de dados disponíveis com a análise das implicações destas informações para estudos clínicos futuros.

Quando apropriado, os relatórios publicados sobre produtos correlatos devem ser discutidos. Isto pode ajudar o investigador a prever reações adversas às drogas ou outros problemas em estudos clínicos.

O objetivo geral desta seção é fornecer ao investigador um entendimento claro dos possíveis riscos e reações adversas e dos testes específicos, observações e precauções que possam ser necessárias para um estudo clínico. Este entendimento deve ser baseado nas informações físicas, farmacêuticas, farmacológicas, toxicológicas e clínicas disponíveis sobre o(s) produto(s) em investigação. Deve-se também oferecer orientação ao investigador clínico sobre o reconhecimento e tratamento de possíveis superdosagens e reações adversas às drogas, baseados em experiências anteriores em seres humanos e na farmacologia do(s) produto(s) em investigação.

7.4. Anexo 1:

PÁGINA TÍTULO (*exemplo*)

NOME DO PATROCINADOR

Produto:

Número da pesquisa:

Nome(s) : Químico, Genérico (caso aprovado)

Marca Comercial (caso permitido legalmente e desejado pelo patrocinador).

BROCHURA DO INVESTIGADOR

Número de Edição:

Data de Lançamento:

Substitui o Número de Edição Anterior:

Data:

7.5. ANEXO 2:

ÍNDICE DA BROCHURA DO INVESTIGADOR. (Exemplo) .

¾ Declaração de confidencialidade (opcional)

¾ Página de Assinaturas (opcional)

1. Índice
2. Resumo
3. Introdução
4. Propriedades Farmacêuticas, Físicas, Químicas e Formulações
5. Estudos Não Clínicos
 - 5.1. Farmacologia Não Clínica
 - 5.2. Farmacocinética e Metabolismo do Produto em Animais
 - 5.3. Toxicologia
6. Efeitos em Seres Humanos
 - 6.1. Farmacocinética e Metabolismo do Produto em Seres Humanos
 - 6.2. Segurança e Eficácia
 - 6.3. Experiência de Comercialização
7. Resumo de Dados e Guia para o Investigador

NB: Referências sobre 1. Publicações.

2. Relatórios.

Estas referências podem ser encontradas no fim de cada capítulo.

Anexos (se houver).

8. DOCUMENTOS ESSENCIAIS PARA A CONDUÇÃO DE UM ESTUDO CLÍNICO

8.1. Introdução.

Documentos Essenciais são aqueles que, individual e coletivamente, permitem a avaliação da condução de um estudo e a garantia da qualidade dos dados produzidos. Estes documentos servem para demonstrar a aderência do investigador, do patrocinador e do monitor aos padrões da Boa Prática Clínica e a todas as exigências regulatórias aplicáveis.

Os Documentos Essenciais também são utilizados para atender outras finalidades importantes. O preenchimento

apropriado dos Documentos Essenciais no centro de estudo do investigador / instituição e nas instalações do patrocinador pode auxiliar no sucesso do gerenciamento do estudo por parte do investigador, do patrocinador e do monitor. Estes documentos são geralmente auditados por um auditor independente contratado pelo patrocinador e inspecionados pelas autoridades regulatórias, como parte do processo para a confirmação da validade da condução do estudo e da integridade dos dados coletados.

A lista mínima de documentos essenciais será detalhada a seguir. Os vários documentos foram agrupados em três seções, de acordo com o estágio do estudo durante os quais tais documentos são normalmente gerados: 1) Antes do início da fase clínica do estudo, 2) Durante a condução clínica do estudo e 3) Após a conclusão ou término do estudo. A finalidade de cada documento é fornecida através de uma descrição, a qual informa também sobre quais documentos devem ser preenchidos pelo investigador / instituição, pelo patrocinador ou por ambos. Alguns documentos podem ser combinados, desde que os elementos individuais possam ser prontamente identificados.

É necessário estabelecer arquivos mestres no início do estudo, tanto no centro de estudo do investigador / instituição quanto nas instalações do patrocinador. A conclusão final do estudo só pode ser estabelecida após o monitor ter realizado a revisão dos arquivos do patrocinador e do investigador / instituição, confirmando que todos os documentos necessários estão nos arquivos apropriados.

Alguns ou todos os documentos referidos neste manual podem ser solicitados e devem estar disponíveis, tanto para uma auditoria contratada pelo patrocinador como para uma inspeção pelas autoridades regulatórias.

8.2 Antes do início da fase clínica do estudo				
Durante esta fase, os seguintes documentos devem ser gerados, devendo ser arquivados antes do início formal do estudo.				
Título do Documento		Finalidade	Localizado nos arquivos do	
			Investigador / Instituição	Patrocinador
8.2.1.	BROCHURA DO INVESTIGADOR	Documentar o fornecimento de informações científicas atualizadas e relevantes ao investigador, sobre o produto investigado.	X	X
8.2.2.	PROTOCOLO E SUAS CORREÇÕES (EMENDAS) ASSINADAS, SE HOUSEREM, E AMOSTRA DO FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO DO PACIENTE (CRF)	Documentar o acordo entre o investigador e patrocinador sobre o protocolo /alterações e CRF	X	X
8.2.3.	INFORMAÇÕES DADAS AO PACIENTE DO ESTUDO - FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO (incluindo todas as traduções aplicáveis)	Documentar a informação de consentimento	X	X
	-QUAISQUER OUTRAS INFORMAÇÕES POR ESCRITO	Documentar que os pacientes receberão toda a informação apropriada por escrito (conteúdo e redação) para confirmar sua capacidade de fornecer informação de consentimento.	X	X
	-PUBLICIDADE PARA O RECRUTAMENTO DE PACIENTE (se utilizada)	Documentar que os procedimentos ao recrutamento de pacientes são apropriados e não coercivos.	X	
8.2.4.	ASPECTOS FINANCEIROS DO ESTUDO	Documentar o contrato financeiro do estudo entre o investigador/ instituição e o patrocinador	X	X
8.2.5.	DECLARAÇÃO DE SEGURO (onde necessário)	Documentar que as indenizações aos pacientes, por danos relacionados ao estudo, estarão disponíveis.	X	X

Título do Documento		Finalidade	Localizado nos arquivos do	
			Investigador / Instituição	Patrocinador
8.2.6.	ACORDO ASSINADO ENTRE AS PARTES ENVOLVIDAS, p.ex: - Investigador/ Instituição e Patrocinador - Investigador/ Instituição e	Para documentar acordos	X X X	X X X (quando necessário) X

	<p align="center">CRO</p> <p align="center">- Patrocinador e CRO</p> <p align="center">- Investigador / Instituição e autoridades (quando necessário)</p>			
8.2.7.	<p>APROVAÇÃO / PARECER FAVORÁVEL DATADO, DOCUMENTADO, DO CONSELHO DE REVISÃO INSTITUCIONAL (IRB) / COMITÊ INDEPENDENTE DE ÉTICA (IEC) SOBRE O SEGUINTE:</p> <p>- Protocolo e alterações</p> <p>- CRF (se aplicável)</p> <p>- Formulário de Consentimento Informado</p> <p>- Formulário de informações por escrito fornecidas aos pacientes</p> <p>- Publicidade para o recrutamento de pacientes</p> <p>- Compensação a pacientes</p> <p>- Outros documentos aprovados / julgados favoráveis.</p>	Documentar que o estudo foi revisto e aprovado julgado favorável pelo IBR/IEC. Identificar o número da versão e data dos documentos	X	X
8.2.8.	COMPOSIÇÃO DO CONSELHO DE REVISÃO INSTITUCIONAL/ COMITÊ DE ÉTICA INDEPENDENTE.	Documentar que o IRB/ IEC está constituído de acordo com as normas de GCP.	X	X (quando necessário)
8.2.9.	AUTORIDADES REGULADORAS: AUTORIZAÇÃO / APROVAÇÃO / NOTIFICAÇÃO DO PROTOCOLO (se necessário)	Documentar a autorização / aprovação / notificação apropriada emitida pela autoridade reguladora, antes do início do estudo aderindo às exigências reguladoras aplicáveis.	X (quando necessário)	X (quando necessário)

Título do Documento		Finalidade	Localizado nos arquivos do	
			Investigador / Instituição	Patrocinador
8.2.10.	CURRICULUM VITAE E/ OU OUTROS DOCUMENTOS RELEVANTES QUE EVIDENCIAM AS QUALIFICAÇÕES DOS INVESTIGADORES E SUB-INVESTIGADORES	Documentar as qualificações e legitimidade de investigadores e sub-investigadores para a condução de estudos e/ ou para fornecer supervisão médica a pacientes.	X	X
8.2.11.	VALORES NORMAIS / VARIAÇÕES PARA PROCEDIMENTOS E/OU ESTUDOS MÉDICOS / LABORATORIAIS / TÉCNICOS INCLUIDOS NO PROTOCOLO	Documentar valores normais e/ ou variações dos estudos.	X	X
8.2.12.	<p>PROCEDIMENTOS TÉCNICOS / TESTES MÉDICOS E LABORATORIAIS.</p> <p>- Certificado ou</p> <p>- Credenciamento ou</p> <p>- Controle de qualidade estabelecido e/ou avaliação externa de qualidade.</p> <p>- ou outras validações (se necessário)</p>	Documentar a competência na habilidade de conduzir os testes necessários, e confirmar a Confiabilidade dos resultados.	X (quando necessário)	X
8.2.13.	AMOSTRA(S) DO(S) RÓTULO(S) ANEXADA(S) AO(S) RECIPIENTE(S) DO PRODUTO(S) EM INVESTIGAÇÃO	Documentar a aderência aos regulamentos para a rotulagem e fornecimento de instruções apropriadas aos pacientes.		X

8.2.14.	INSTRUÇÕES PARA O MANUSEIO DOS PRODUTO(S) EM INVESTIGAÇÃO E MATERIAL RELACIONADO AO ESTUDO (se não incluído no protocolo ou catalogo do investigador)	Documentar as instruções necessárias para garantir a armazenagem, empacotamento, administração e disposição apropriadas de produtos sob investigação e materiais relacionados ao estudo.	X	X
8.2.15.	REGISTRO DE REMESSAS PARA PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO E MATERIAIS RELACIONADOS AO ESTUDO.	Documentar datas de remessas, número dos lotes e método de envio de produtos sob investigação, permitindo a identificação do lote de produtos, revisão das condições de transporte e prestação de Contas.	X	X
8.2.16.	CERTIFICADO DE ANÁLISE DO(S) PRODUTO(S) SOB INVESTIGAÇÃO REMETIDO(S)	Documentar a identidade, pureza e potencialidade dos produtos sob investigação a serem usados no estudo.		X

Título do Documento		Finalidade	Localizado nos arquivos do	
			Investigador / Instituição	Patrocinador
8.2.17.	PROCEDIMENTOS PARA A DECODIFICAÇÃO DE ESTUDOS CEGOS.	Documentar a maneira pela qual, em casos de emergência, poderá se revelar a identidade de produtos sob investigações "cegos, sem quebrar o caráter cego dos demais pacientes do estudo.	X	X (terceiros se, aplicável)
8.2.18.	LISTA MESTRE DE RANDOMIZAÇÃO	Documentar o método de randomização da população do estudo.		X (terceiros, se aplicável)
8.2.19.	RELATÓRIO DE MONITORIZAÇÃO PRÉ-ESTUDO.	Documentar que as instalações são apropriadas para a condução do estudo (possivelmente em Conjunção com 8.2.19)		X
8.2.20.	RELATÓRIO DE MONITORIZAÇÃO NO INÍCIO DO ESTUDO	Documentar que os procedimentos do estudo foram revistos juntamente com o investigador e Sua equipe (possivelmente em conjunção com 8.2.19.)	X	X

8.3 Condução Durante a Evolução Clínica do Estudo

Além do arquivo dos documentos acima, os itens seguintes devem ser incluídos nos arquivos, durante o estudo, a fim de fornecer evidências da documentação de novas informações relevantes, assim que se tornem disponíveis.

8.3.1.	ATUALIZAÇÃO DA BROCHURA DO INVESTIGADOR	Documentar que o investigador recebeu antecipadamente informações relevantes assim que estas se tornaram disponíveis.	X	X
8.3.2.	QUALQUER REVISÃO DE: - protocolo/ alterações e CRF - formulário de consentimento informado - outras informações por escrito fornecidas ao paciente - publicidade para o recrutamento de pacientes (se utilizada)	Documentar as revisões deste documentos que são efetuadas durante o estudo.	X	X

Título do Documento		Finalidade	Localizado nos arquivos do	
			Investigador / Instituição	Patrocinador
8.3.3.	APROVAÇÃO/ PARECER FAVORÁVEL DATADO E DOCUMENTADO EMITIDO PELO CONSELHO DE REVISÃO INSTITUCIONAL (IRB) / COMITÊ DE ÉTICA INDEPENDENTE (IEC) DOS SEGUINTE: - alterações ao(s) protocolo (s) - formulário de consentimento informado - outras informações por	Documentar que as alterações e/ ou revisões foram aprovadas/ julgadas favoráveis. Identificar o número de versão e data do(s) documento(s)	X	X

	<p>escrito fornecidas ao paciente.</p> <ul style="list-style-type: none"> - publicidade para o recrutamento de pacientes (se usado) - outros documentos aprovados / julgados favoráveis. - revisão continua do estudo (quando necessário) 			
8.3.4.	<p>AUTORIZAÇÕES PARA APROVAÇÕES / NOTIFICAÇÕES EMITIDAS PELAS AUTORIDADES REGULADORAS, QUANDO NECESSÁRIA PARA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - alterações de protocolo(s) e outros documentos 	Documentar a aderência às exigências reguladoras aplicáveis	X (quando necessário)	X
8.3.5.	CURRICULUM VITAE DE NOVOS INVESTIGADORES E/OU SUB-INVESTIGADORES	(vide 8.2.10)	X	X
8.3.6.	ATUALIZAÇÃO DE VALORES NORMAIS / VARIÇÕES PARA PROCEDIMENTOS TÉCNICOS / TESTES MÉDICOS E LABORATORIAIS INCLUÍDOS NO PROTOCOLO	Documentar valores normais e variações revistas durante o estudo (Vide 8.2.11)	X	X

		Localizado nos arquivos do		
Título do Documento		Finalidade	Investigador / Instituição	Patrocinador
8.3.7.	<p>ATUALIZAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS TÉCNICOS / TESTES MÉDICOS / LABORATORIAIS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Certificado ou - Credenciamento ou - Controle de qualidade estabelecido e/ou Avaliação externa de qualidade - ou outras validações (onde necessárias) 	Documentar valores normais e variações revistas durante o estudo. (Vide 8.2.21)	X (quando necessário)	X
8.3.8.	DOCUMENTAÇÃO DO EMBARQUE DE PRODUTO(S) SOB INVESTIGAÇÃO E MATERIAIS RELACIONADOS AO ESTUDO.	(VIDE 8.2.15.)	X	X
8.3.9.	CERTIFICADO(S) DE ANÁLISES PARA NOVOS LOTES DE PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO.	(Vide 8.2.16.)		X
8.3.10.	RELATÓRIOS DE VISITAS DE MONITORIZAÇÃO	Documentar visitas do monitor ao local do estudo e seus laudos.		X
8.3.11.	<p>OUTRAS COMUNICAÇÕES RELEVANTES QUE NÃO VISITAS AO LOCAL.</p> <ul style="list-style-type: none"> - cartas - notas de reuniões - notas de ligações telefônicas 	Documentar acordos ou discussões significativas sobre a administração do estudo, violação de protocolo, condução do estudo, violação de protocolo, condução do estudo, e relato de eventos adversos (AE)	X	X
8.3.12.	FORMULÁRIOS DE CONSENTIMENTO INFORMADO ASSINADOS.	Documentar que o consentimento é obtido respeitando o GCP e o protocolo e com data anterior a participação de cada paciente no estudo. Também para documentar a permissão para o acesso direto	X	

		aos documentos (vide 8.2.3.)		
8.3.13.	DOCUMENTOS DE FONTE	Documentar a existência do paciente e substanciar a integridade dos dados de estudo coletados. Incluir documentos originais relacionados ao estudo, ao tratamento médico, e ao histórico do paciente.	X	

Título do Documento		Finalidade	Localizado nos arquivos do	
			Investigador / Instituição	Patrocinador
8.3.14.	FORMULÁRIOS DE RELATÓRIO DE CASOS (CRF) ASSINADOS, DATADOS E PREENCHIDOS.	Documentar que o investigador ou membro autorizado da equipe do investigador confirma as observações registradas.	X (cópia)	X (original)
8.3.15.	DOCUMENTAÇÃO DE CORREÇÕES DA CRF.	Documentar alterações / inclusões ou correções feitas ao CRF após o registro inicial de dados.	X (cópia)	X (original)
8.3.16.	NOTIFICAÇÃO PELO INVESTIGADOR ORIGINÁRIO AO PATROCINADOR SOBRE EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS E RELATÓRIOS RELACIONADOS.	Notificação pelo investigador originador ao patrocinador, sobre a ocorrência de eventos adversos sérios e relatórios relacionados, de acordo com 4.11.	X	X
8.3.17.	NOTIFICAÇÃO PELO PATROCINADOR E/OU INVESTIGADOR, QUANDO APLICÁVEL, ÀS AUTORIDADES REGULADORAS E IRB(S) IEC(S) DE REAÇÕES ADVERSAS SÉRIAS E INESPERADAS À DROGA E DE OUTRAS INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA.	Notificação pelo patrocinador e/ou investigador, quando aplicável, às autoridades reguladoras e IRB (s) IEC(s) sobre reações adversas sérias e inesperadas às drogas, de acordo com 5.17 e 4.11.1, e outras informações de segurança, de acordo com 5.16.2.	X (quando necessário)	X
8.3.18.	NOTIFICAÇÃO DO PATROCINADOR AOS INVESTIGADORES SOBRE INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA.	Notificação pelo patrocinador aos investigadores sobre informações de Segurança, de acordo com 5.6 12.	X	X
8.3.19.	RELATÓRIOS INTERINOS OU ANUAIS ÀS AUTORIDADES E AO IRB/ IEC.	Relatórios intermediários ou anuais ao IRB/IEC , de acordo com 4.10 e às autoridades, de acordo com 5.17.3.	X	X (quando necessário)
8.3.20.	LISTA DE TRIAGEM DE PACIENTE	Documentar a identificação de pacientes que participem da seleção pré-estudo	X	X (quando necessário)
8.3.21.	LISTA COM O CÓDIGO DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE.	Documentar que o investigador/ instituição mantém uma lista confidencial dos nomes de todos os pacientes alocados aos números do estudo na inclusão ao estudo. Permite ao investigador / instituição revelar a identidade de qualquer paciente.	X	

Título do Documento		Finalidade	Localizado nos arquivos do	
			Investigador / Instituição	Patrocinador
8.3.22.	LISTA DE INCLUSÃO DE PACIENTES	Documentar cronologicamente a inscrição de pacientes, mediante numeração específica.	X	
8.3.23.	CONTROLE NO CENTRO DE ESTUDO DO(S) PRODUTO(S) EM INVESTIGAÇÃO	Documentar que os produtos sob investigação foram usados de acordo com o protocolo.	X	X
8.3.24.	FOLHA DE ASSINATURA	Documentar assinaturas e "rubricas" de todas as pessoas autorizadas a fazerem registros ou correções nos CRFs.	X	X
8.3.25.	REGISTRO DE RETENÇÃO DE AMOSTRAS DE LÍQUIDOS CORPORAIS / TECIDOS (SE HOUVER).	Documentar a localização e identificação das amostras retidas, no caso de necessidade de repetição dos testes efetuados.	X	X

8.4 Após Conclusão ou Término do Estudo

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

Título do Documento		Finalidade	Localizado nos arquivos do	
			Investigador / Instituição	Patrocinador
8.4.1.	CONTROLE NO CENTRO DE ESTUDO DO(S) PRODUTO(S) EM INVESTIGAÇÃO	Documentar que os produtos sob investigação foram usados de acordo com o protocolo. Documentar a prestação de contas final de produtos sob investigações recebidos no local do teste, administrados a pacientes. devolvidos pelos pacientes e restituídos ao patrocinador.	X	X

8.4.2.	DOCUMENTAÇÃO DA DESTRUIÇÃO DE PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO.	Documentar a destruição de produtos sob investigação não utilizados, realizada pelo patrocinador ou no centro de estudo.	X (se destruído In loco)	X
--------	---	--	--------------------------	---

		Localizado nos arquivos do		
Título do Documento		Finalidade	Investigador / Instituição	Patrocinador
8.4.3.	LISTA DE RANDOMIZAÇÃO DO ESTUDO CONTENDO O CÓDIGO DECIFRADO.	Permitir a identificação de todos os pacientes no estudo, no caso de necessidade de acompanhamento. A confidencialidade da lista deve ser mantida por um período pré-estabelecido.	X	
8.4.4.	CERTIFICADO DE AUDITORIA (se disponível)	Documentar que a auditoria foi realizada.		X
8.4.5.	RELATÓRIO FINAL DE MONITORIZAÇÃO DE FECHAMENTO DO ESTUDO	Documentar que todas as atividades necessárias para o fechamento do estudo foram concluídas e que as cópias dos documentos essenciais estão arquivadas nos arquivos apropriados.		X
8.4.6.	ALOCAÇÃO DE TRATAMENTOS E DOCUMENTAÇÃO DE DECODIFICAÇÃO.	Devolvida ao patrocinador para documentar decodificações possivelmente realizadas.		X