

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

Sumário

1. APRESENTAÇÃO	3
2. OBJETIVO	3
3. DESCRIÇÃO	3
3.1 Princípios de Boas Práticas Clínicas (BPC) da Conferência Internacional de Harmonização (ICH)	3
3.2 Comitê de Ética Em Pesquisa (CEP)	4
3.2.1 Responsabilidades	4
3.3. Atribuições dos Investigadores	6
3.3.1 Qualificações e Acordos do Investigador	6
3.3.2 Recursos Adequados	6
3.3.3 Cuidados Médicos para Participantes do Ensaio	7
3.3.4 Comunicação com Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) / Comissão Científica MEJC (CCM)	7
3.3.5 Cumprimento do Protocolo	8
3.3.6 Medicamento(s) Experimental(ais)	8
3.3.7 Procedimentos de Randomização e Quebra do Cegamento	9
3.3.8 Consentimento Livre e Esclarecido de Participantes do Ensaio	9
3.3.9 Registros e Relatórios	13
3.3.10 Relatórios de Progresso	14
3.3.11 Relatórios de Segurança	14
3.3.12 Encerramento Prematuro ou Suspensão de um Ensaio	15
3.3.13 Relatório(s) Final(ais) do Investigador	15
3.4 Atribuições dos Patrocinadores	15
3.4.1 Gestão da Qualidade	15
3.4.2 Garantia da Qualidade e Controle de Qualidade	17
3.4.3 Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC)	17
3.4.4 Desenho do Ensaio	18
3.4.5 Gerenciamento do Ensaio, Processamento de Dados e Manutenção de Registros	18
3.4.6 Seleção de Investigadores	19
3.4.7 Atribuição de Responsabilidades	20
3.4.8 Indenização aos Participantes e Investigadores	20
3.4.9 Financiamento	21
3.4.10 Notificação/Apresentação para a(s) Autoridade(s) Regulatória(s)	21
3.4.11 Confirmação da Revisão pelo CEP/CCM	21
3.4.12 Informação sobre Medicamentos Experimentais	22
3.4.13 Fabricação, Embalagem, Rotulagem e Codificação de Medicamentos Experimentais	22
3.4.14 Suprimento e Manuseio de Medicamentos Experimentais	22
3.4.15 Acesso a Registros	23

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

3.4.16	Informações de Segurança	23
3.4.17	Notificação de Reação Adversa a Medicamento	24
3.4.18	Monitoria	24
3.4.19	Auditoria	28
3.4.20	Descumprimento	29
3.4.21	Encerramento Prematuro ou Suspensão de um Ensaio	30
3.4.22	Relatórios do Ensaio/Estudo Clínico	30
3.4.23	Ensaio Multicêntricos	30
3.5	Protocolo do Ensaio Clínico e Emendas ao Protocolo	31
3.5.1	Informações Gerais	31
3.5.2	Informações Básicas	31
3.5.3	Objetivos e Finalidade do Ensaio	31
3.5.4	Desenho do Ensaio	32
3.5.5	Seleção e Retirada de Participantes	32
3.5.6	Tratamento de Participantes	33
3.5.7	Avaliação da Eficácia	33
3.5.8	Avaliação de Segurança	33
3.5.9	Estatística	33
3.5.10	Acesso Direto a Dados/Documentos fonte	34
3.5.11	Controle de Qualidade e Garantia da Qualidade	34
3.5.12	Ética	34
3.5.13	Manuseio de Dados e Manutenção de Registros	34
3.5.14	Financiamento e Seguro	34
3.5.15	Política de Publicação	34
3.5.16	Suplementos	34
3.6	Brochura do Investigador	35
3.6.1	Introdução	35
3.6.2	Considerações Gerais	35
3.6.3	Conteúdo da Brochura do Investigador	36
3.7	Documentos essenciais para a condução de um ensaio clínico	39
3.7.1	Introdução	40
3.7.1	Antes de Iniciar a Fase Clínica do Ensaio	41
3.7.3	Durante a Condução Clínica do Ensaio	43
3.7.4	Após a Conclusão ou Encerramento do Ensaio	47
4	REFERÊNCIAS	48
5	HISTÓRICO DE REVISÃO	48

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

1. APRESENTAÇÃO

A pesquisa clínica tem por objetivo investigar temas e assuntos específicos relacionados à epidemiologia, ao diagnóstico e tratamento de doenças em seres humanos. O Manual de Boas Práticas em Pesquisa Clínica apresenta requisitos para que pesquisadores atinjam um padrão de qualidade científica e ética internacional para o desenho, condução, registro e relato de pesquisa clínica. 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.

Na Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC/UFRN/EBSERH), esta pesquisa é representada e conduzida pelo Centro de Pesquisa Clínica (CPC/MEJC). O CPC/MEJC coordena as pesquisas clínicas que ocorrem no âmbito da maternidade. Entre elas estão:

- Pesquisas originadas na própria maternidade e que contam com o apoio do CPC/MEJC na orientação à submissão dentro da instituição, submissão para órgãos regulatórios, apoio por profissionais da estatística (Ex: confecção e análise de banco de dados), acesso a editais de fomento à pesquisa e acompanhamento para adequação da coleta de dados às Boas Práticas Clínicas (BPC).
- Pesquisas multicêntricas, multinacionais realizadas em conjunto e patrocinadas pela indústria farmacêutica. É papel dos pesquisadores do CPC/MEJC coordenar o recrutamento de pacientes e conduzir a pesquisa clínica, guiados por esse manual de BPC. Essas pesquisas, além de envolverem pesquisadores em redes nacionais e internacionais de pesquisa, podem ser benéficas aos pacientes, facilitando o acesso a novos procedimentos e/ou medicamentos com potenciais benefícios à saúde.

2. OBJETIVOS

Estabelecer normas para elaboração, aprovação, padronização, execução, controle e divulgação de pesquisas científicas realizadas no âmbito da MEJC, de modo a garantir condutas em conformidade com o padrão de excelência necessário à pesquisa clínica.

3. DESCRIÇÃO

3.1 Princípios de Boas Práticas Clínicas (BPC) da Conferência Internacional de Harmonização (ICH)

3.1.1 Os ensaios clínicos devem seguir todos os princípios éticos da Declaração de Helsinque e as boas práticas em pesquisa clínica elaboradas pela instituição, a fim de garantir a qualidade da pesquisa.

3.1.2 O ensaio clínico só deverá iniciar e ter continuidade quando os benefícios esperados para o paciente justificarem os riscos da exposição.

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

3.1.3 O participante é o elo mais importante para pesquisa e, por este motivo, sempre deve ser considerado o bem-estar, segurança e os direitos destes, sendo sobrepostos ao interesse da ciência e da sociedade.

3.1.4 Todas as informações de um medicamento em fase experimental deverão estar disponíveis e de forma científica, a fim de assegurar a continuidade do ensaio clínico.

3.1.5 Os ensaios clínicos deverão ser baseados em evidências científicas e consistir em protocolos bem desenhados de forma clara para que todos consigam compreender.

3.1.6 O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) será a entidade responsável pela aprovação dos protocolos clínicos relacionados aos ensaios propostos. Por este motivo, todo e qualquer procedimento deverá estar estritamente dentro dos protocolos aprovados pelo CEP.

3.1.7 Todos os procedimentos médicos serão devidamente esclarecidos ao paciente antes da tomada de decisão com o suporte de um médico qualificado.

3.1.8 Todos os membros envolvidos na pesquisa deverão estar qualificados cientificamente e ter experiência necessária para a realização dos procedimentos a eles atribuídos.

3.1.9 É obrigatório a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) - quando se aplicar - para dar início ao ensaio clínico.

3.1.10 A instituição/responsável pela pesquisa deverá manter todos os documentos registrados e arquivados para que possam ser usados quando forem solicitados.

3.1.11 Os registros e todas as informações dos participantes deverão ser mantidas em confidencialidade.

3.1.12 Todos os medicamentos em fase de experimentação que forem utilizados na pesquisa, deverão seguir as normas de Boas Práticas de Fabricação e estritamente o protocolo de conduta aprovado pelo CEP.

3.1.13 Plataformas que permitam o monitoramento de todas as etapas de qualidade dos ensaios clínicos deverão ser de responsabilidade do Centro de Pesquisa Clínica (CPC).

3.2 Comitê de Ética Em Pesquisa (CEP)

3.2.1 Responsabilidades

3.2.1.1 Todas as pesquisas devem ser previamente aprovadas pelo CEP. Há de se ter uma atenção especial para quando a pesquisa incluir grupos em que sejam considerados de vulnerabilidade.

3.2.1.2 Os pesquisadores deverão em anexar os seguintes documentos na Plataforma Brasil: Protocolos dos ensaios e todos os seus eventuais adendos; TCLE, TALE e atualizações dos termos que o investigador venha a propor; formas de recrutamento dos participantes; Brochura do Investigador; informações por escrito que serão fornecidas aos participantes; informações sobre segurança; possíveis pagamentos e indenizações disponíveis para os participantes; currículo

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

atualizado do investigador, com comprovação de suas qualificações; e qualquer outro documento que o CEP possa necessitar para cumprir suas responsabilidades.

O Comitê deverá analisar dentro de prazo hábil, estabelecido em calendário de reuniões, os ensaios clínicos submetidos, emitindo parecer consubstanciado, identificando o parecer da seguinte forma:

- Aprovado/parecer favorável;
- Aprovado mediante modificações/parecer favorável;
- Reprovado/parecer desfavorável;
- Finalizado/suspenso de qualquer aprovação*

*Os estudos clínicos que não seguirem as BPCs serão finalizados e/ou suspensos sem aprovação.

3.2.1.3 O CEP observará, na análise do ensaio proposto, se o pesquisador responsável demonstra qualificação suficiente para o desenvolvimento da pesquisa.

3.2.1.4 As pesquisas clínicas deverão obrigatoriamente passar por avaliação anual do CEP.

3.2.1.5 O CEP poderá a qualquer momento da pesquisa, solicitar documentação que porventura necessite de comprovação ou esclarecimento.

3.2.1.6 Quando o protocolo indicar que não é possível ter o consentimento prévio do participante ou de seu representante, o CEP deverá intervir e avaliar se o protocolo de investigação proposto e demais documentos estão em consonância com as questões éticas/legais inerentes a cada etapa do processo.

3.2.1.7 Em havendo contrapartida financeira para o participante, o CEP deverá observar o montante destinado e a forma de pagamento a ser realizada para garantir que não haja nenhum tipo de coerção ou influência indevida sobre os participantes do ensaio. O pagamento aos participantes deverá ter valor fixo, não podendo alterar durante o ensaio.

3.2.1.8 Todas as informações relativas ao pagamento dos participantes, montantes e cronograma de pagamento deverão estar previstas no TCLE de forma clara e concisa.

3.2.1.9 Somente membros do CEP, que não apresente vínculo com o investigador e com patrocinador do ensaio deverão votar ou se pronunciar com relação a uma questão relacionada ao ensaio proposto.

3.2.1.10 O investigador principal poderá fornecer informações e esclarecer dúvidas em relação ao ensaio, mas sua participação, mas deliberações e votações do CEP não são recomendadas.

3.2.1.11 O CEP poderá convidar avaliadores que não faça parte como membro do CEP, contudo deverá respeitar a *expertise* da área, a fim de prover assistência à apreciação do ensaio proposto.

3.2.1.12 Assegurar que não ocorra mudança no protocolo e que o ensaio não deverá ser iniciado sem a aprovação prévia do CEP da devida emenda, exceto quando necessário para eliminar riscos imediatos para os participantes ou quando as mudanças só envolverem procedimentos meramente administrativos ou logísticos.

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020	Próxima revisão: 01/07/2022
		Versão: 1	

3.2.1.13 O pesquisador deverá notificar o CEP:

- Desvios ou mudanças no protocolo para eliminar riscos imediatos ao participante do ensaio
- Mudanças que possam aumentar os riscos para o participante e que possam afetar significativamente o ensaio
- Informar as reações adversas dos medicamentos
- Todas as informações que possam afetar a segurança do participante e a condução do ensaio

3.2.1.14 O CEP notificará por escrito o pesquisador ou instituição com relação a:

- Decisões/pareceres relativos ao ensaio
- Motivo para a tomada da decisão
- Procedimentos para recorrer da decisão do CEP

3.3. Atribuições dos Investigadores

3.3.1 Qualificações e Acordos do Investigador

3.3.1.1 O(s) investigador(es) deve(m) ser academicamente qualificado(s), treinado(s) e com experiência para assumir responsabilidade pela condução adequada do ensaio, deve(m) cumprir todas as qualificações especificadas pela(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis), e deve(m) fornecer comprovação de tais qualificações por meio de currículo Lattes atualizado e/ou outros documentos relevantes solicitados pelo patrocinador, pelo comitê de ética em pesquisa (CEP/CCM), e/ou pela(s) autoridade(s) regulatória(s).

3.3.1.2 O investigador principal deve estar minuciosamente familiarizado com o uso adequado do(s) medicamento(s) experimental(ais), conforme descrito no protocolo, na Brochura do Investigador vigente, nas informações do medicamento e em outras fontes de informação fornecidas pelo patrocinador da pesquisa.

3.3.1.3 O(s) investigador(es) deve(m) estar ciente e deve(m) cumprir as Boas Práticas Clínicas (BPC) e as exigências regulatórias aplicáveis.

3.3.1.4 O investigador principal/instituição deve permitir a monitoria e auditoria por parte do patrocinador e inspeção pela(s) devida(s) autoridade(s) regulatória(s).

3.3.1.5 O investigador principal deve manter uma lista de pessoas devidamente qualificadas às quais ele tenha delegado tarefas relevantes relacionadas ao ensaio clínico.

3.3.2 Recursos Adequados

3.3.2.1 O investigador principal deve ser capaz de demonstrar (ex., com base em dados retrospectivos) o potencial de recrutar o número necessário de participantes aptos durante o período de recrutamento estabelecido para a pesquisa clínica.

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

3.3.2.2 O(s) investigador(es) deve(m) ter tempo suficiente para conduzir(em) e concluir(em) adequadamente o ensaio durante o período estabelecido para a duração da pesquisa.

3.3.2.3 O(s) investigador(es) deve(m) ter disponível um número adequado de funcionários qualificados e instalações adequadas para a duração prevista do ensaio de modo a conduzir(em) a pesquisa clínica de forma apropriada e segura.

3.3.2.4 O(s) investigador(es) deve(m) garantir que todas as pessoas que proverem assistência para a pesquisa estejam adequadamente informadas sobre o protocolo, o(s) medicamento(s) experimental(ais) e seus deveres e funções relativos ao ensaio clínico.

3.3.2.5 O(s) investigador(es) é(são) responsável(eis) por supervisionar(em) qualquer indivíduo ou parte a quem o investigador principal delegar deveres e funções relacionados ao ensaio, realizados no centro de pesquisa.

3.3.2.6 Se o investigador principal/instituição contratar serviços de qualquer indivíduo ou parte para realizar deveres e funções relacionados ao ensaio, o investigador principal/instituição deve garantir que esse indivíduo ou parte é qualificado para realizar aqueles deveres e funções relacionados ao ensaio, e deve implementar procedimentos para garantir a integridade dos deveres e funções desempenhados e relacionados à pesquisa clínica e de todos os dados gerados.

3.3.3 Cuidados Médicos para Participantes do Ensaio

3.3.3.1 Um médico qualificado que for um investigador ou um subinvestigador do ensaio, deve ser responsável por todas as decisões médicas relacionadas à pesquisa.

3.3.3.2 Durante e após a participação de um participante em um ensaio, o investigador principal/instituição deve garantir que cuidados médicos adequados sejam fornecidos ao participante para tratar qualquer evento adverso, incluindo valores laboratoriais clinicamente significativos, relacionado à pesquisa clínica que esteja envolvido. O investigador principal/instituição deve informar o participante quando cuidados médicos forem necessários para a(s) doença(s) intercorrente(s) da(s) qual(ais) o investigador vier a tomar conhecimento.

3.3.3.3 Recomenda-se que o(s) investigador(es) informe(m) o médico particular do participante sobre seu envolvimento no ensaio, se o participante possuir um médico particular e se o participante concordar que o médico particular seja informado.

3.3.3.4 Embora um participante não seja obrigado a informar seu(s) motivo(s) para retirar-se prematuramente de um ensaio, o(s) investigador(es) deve(m) fazer um esforço razoável para apurar o(s) motivo(s), respeitando integralmente ao mesmo tempo os direitos do participante.

3.3.4 Comunicação com Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) / Comissão Científica MEJC (CCM)

3.3.4.1 Antes de iniciar um ensaio, o investigador principal/instituição deve contar com a aprovação/parecer favorável por escrito e datado do CEP/CCM para o protocolo da pesquisa clínica,

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

para o termo de consentimento livre e esclarecido, para as atualizações do termo de consentimento, para os procedimentos para recrutamento de participantes (ex., anúncios publicitários), e para qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos participantes.

3.3.4.2 Como parte do pedido por escrito do investigador principal/da instituição ao CEP/CCM, o investigador principal/instituição deve fornecer ao CEP/CCM uma cópia atualizada da Brochura do Investigador. Se a Brochura do Investigador for atualizada durante a pesquisa, o investigador principal/instituição deve fornecer uma cópia da Brochura do Investigador atualizada para o CEP/CCM.

3.3.4.3 Durante o ensaio o investigador principal/instituição deve fornecer ao CEP/CCM todos os documentos sujeitos à revisão.

3.3.5 Cumprimento do Protocolo

3.3.5.1 O investigador principal/instituição deve conduzir o ensaio em conformidade com o protocolo acordado com o patrocinador e, se necessário, com a(s) autoridade(s) regulatória(s) e que tenha recebido a aprovação/parecer favorável do CEP/CCM. O investigador principal/instituição e o patrocinador devem assinar o protocolo, ou um contrato alternativo, para confirmar o acordo.

3.3.5.2 O investigador principal não deve implementar nenhum desvio ou mudanças no protocolo sem o consentimento do patrocinador e revisão prévia e aprovação/parecer favorável documentado do CEP/CCM para uma emenda, exceto quando for necessário para eliminar um risco imediato para os participantes do ensaio, ou quando a(s) mudança(s) só envolver(em) aspectos logísticos ou administrativos do ensaio (ex., mudança de monitor(es), mudança no(s) número(s) de telefone).

3.3.5.3 O investigador principal, ou pessoa designada por ele, deve documentar e explicar qualquer desvio com relação ao protocolo aprovado.

3.3.5.4 O investigador principal pode implementar um desvio ou uma mudança no protocolo para eliminar um risco imediato para os participantes do ensaio sem aprovação prévia/parecer favorável do CEP/CCM. Assim que possível, o desvio ou mudança implementada, os motivos para o desvio/mudança, e, conforme o caso, a(s) emenda(s) proposta(s) ao protocolo devem ser apresentados:

- a) para o CEP/CCM para revisão e aprovação/parecer favorável;
- b) para o patrocinador para obter sua concordância e, se necessário;
- c) para a(s) autoridade(s) regulatória(s).

3.3.6 Medicamento(s) Experimental(ais)

3.3.6.1 A responsabilidade pela contabilidade do(s) medicamento(s) experimental(ais) no(s) centro(s) de pesquisa cabe ao investigador principal/instituição.

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

3.3.6.2 Quando permitido/requerido, o investigador principal/instituição pode/deve atribuir alguns ou todos os deveres do investigador principal/da instituição pela contabilidade do(s) medicamento(s) experimental(ais) no(s) centro(s) de pesquisa a um farmacêutico qualificado ou a outro indivíduo apropriado que seja supervisionado pelo investigador principal/instituição.

3.3.6.3 O investigador principal/instituição e/ou um farmacêutico ou outro indivíduo apropriado, que for designado pelo investigador principal/instituição, deve manter registros de recebimento do medicamento para o centro de pesquisa, o inventário no local, o uso do medicamento por cada participante e a devolução do(s) medicamento(s) não utilizado(s) para o patrocinador ou descarte alternativo. Esses registros devem incluir datas, quantidades, números de lote/de série, datas de validade (se aplicável) e os números dos códigos exclusivos atribuídos ao(s) medicamento(s) experimental(ais) e aos participantes do ensaio. Os investigadores devem manter registros que documentem adequadamente que os participantes receberam as doses especificadas pelo protocolo, e reconciliar todo(s) o(s) medicamento(s) experimental(ais) recebido(s) do patrocinador.

3.3.6.4 O(s) medicamento(s) experimental(ais) deve(m) ser armazenado(s) conforme especificado pelo patrocinador e em conformidade com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).

3.3.6.5 O investigador principal deve garantir que o(s) medicamento(s) experimental(ais) só seja(m) usado(s) em conformidade com o protocolo aprovado.

3.3.6.6 O investigador principal, ou uma pessoa designada pelo investigador principal/instituição, deve explicar o uso correto do(s) medicamento(s) experimental(ais) para cada participante e deve verificar, em intervalos regulares apropriados para o ensaio, se cada participante está seguindo adequadamente as instruções.

3.3.7 Procedimentos de Randomização e Quebra do Cegamento

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

3.3.8 Consentimento Livre e Esclarecido de Participantes do Ensaio

3.3.8.1 Ao obter e documentar o consentimento livre e esclarecido, o(s) investigador(es) deve(m) cumprir a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis), e deve(m) aderir às BPC e aos princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque. Antes de iniciar o ensaio, o(s) investigador(es) deve(m) contar com a aprovação/parecer favorável por escrito do CEP/CCM para o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos participantes.

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

3.3.8.2 O TCLE e qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos participantes devem ser revisados sempre que novas informações importantes forem disponibilizadas que possam ser relevantes para o consentimento do participante. Todo e qualquer termo de consentimento livre e esclarecido revisado, e informação por escrito, deve receber a aprovação/parecer favorável do CEP/CCM antes da sua utilização. O participante ou o representante legal do participante deve ser tempestivamente informado se novas informações forem disponibilizadas que possam ser relevantes para a intenção do participante de continuar no ensaio. A comunicação dessas informações deve ser documentada.

3.3.8.3 Nem o investigador principal, nem sua equipe do ensaio, deve coagir ou influenciar indevidamente um participante a entrar ou a continuar em um ensaio clínico.

3.3.8.4 Nenhuma das informações verbais e por escrito relativas ao ensaio, incluindo o TCLE, deve conter qualquer linguagem que faça com que o participante ou o representante legal do participante renuncie ou pareça renunciar a qualquer direito legal, ou que isente ou pareça isentar o investigador, a instituição, o patrocinador, ou seus agentes de qualquer responsabilidade por atos de negligência.

3.3.8.5 O investigador, ou uma pessoa designada pelo investigador, deve informar integralmente o participante ou, se o participante for incapaz de fornecer o consentimento livre e esclarecido, seu representante legal, sobre todos os aspectos pertinentes ao ensaio, incluindo as informações por escrito e a aprovação/parecer favorável do CEP/CCM.

3.3.8.6 A linguagem usada nas informações verbais e por escrito sobre o ensaio, incluindo o TCLE, deve ser tão leiga quanto possível e deve ser compreensível para o participante ou seu representante legal e para a testemunha imparcial, conforme o caso.

3.3.8.7 Antes que o consentimento livre e esclarecido possa ser obtido, o investigador principal, ou uma pessoa designada pelo investigador, deve oferecer ao participante ou ao seu representante legal todo o tempo necessário e a oportunidade de inquirir sobre detalhes do ensaio para decidir participar ou não do ensaio. Todas as perguntas sobre o ensaio devem ser respondidas de forma plenamente satisfatória para o participante ou seu representante legal.

3.3.8.8 Antes da participação de um participante no ensaio, o TCLE deve ser assinado e datado pessoalmente pelo participante ou pelo seu representante legal e pela pessoa que conduziu a discussão sobre o consentimento livre e esclarecido.

3.3.8.9 Se um participante não puder ler, ou se um representante legal não puder ler, uma testemunha imparcial deve estar presente durante toda a discussão sobre o consentimento livre e esclarecido. Após o TCLE e qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos participantes ter sido lido e explicado ao participante ou ao seu representante legalmente aceitável, e após o participante ou o seu representante legal ter verbalmente consentido com a entrada do participante no ensaio e, se ele for capaz de fazê-lo, tiver assinado e datado pessoalmente o TCLE, a testemunha deve assinar e datar pessoalmente o termo de consentimento. Ao assinar o TCLE, a testemunha atesta que as informações contidas no termo de consentimento e em qualquer outra informação

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

por escrito, foram rigorosamente explicadas para o participante ou seu representante legal, e aparentemente compreendidas por ele, e que o consentimento livre e esclarecido foi concedido livremente pelo participante ou pelo seu representante legal.

3.3.8.10 Tanto a discussão sobre o consentimento quanto o TCLE, e qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos participantes, devem incluir explicações sobre os seguintes itens:

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

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

p) Que o participante ou o seu representante legal será informado tempestivamente se forem disponibilizadas informações que possam ser relevantes para a intenção do participante de continuar a participar no ensaio.

q) A(s) pessoa(s) a ser(em) contatada(s) para obter mais informações sobre o ensaio e os direitos dos participantes do ensaio e quem contatar no caso de um dano associado ao ensaio.

r) As circunstâncias e/ou motivos previstos segundo os quais a participação do participante no ensaio poderá ser encerrada.

s) A duração esperada da participação do participante no ensaio.

t) O número aproximado de participantes envolvidos no ensaio.

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

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

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

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

a) Os objetivos do ensaio não possam ser alcançados por meio de um ensaio com participantes que possam conceder pessoalmente seu consentimento livre e esclarecido.

b) Os riscos previsíveis para os participantes forem baixos.

c) O impacto negativo sobre o bem-estar do participante for minimizado e baixo.

d) O ensaio não for proibido por lei.

e) A aprovação/parecer favorável do CEP/CCM for expressamente solicitada quando da inclusão de tais participantes e a aprovação por escrito/parecer favorável cobrir esse aspecto.

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

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

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

3.3.9 Registros e Relatórios

3.3.9.1 O investigador principal/instituição deve manter adequados e exatos os documentos fonte e registros do ensaio que incluam todas as observações pertinentes sobre cada participante do ensaio do centro de pesquisa. Os dados fonte devem ser atribuíveis, legíveis, contemporâneos, originais, exatos e completos. As alterações nos dados fonte devem ser rastreáveis, não devem encobrir os dados originais e devem ser explicadas se necessário (ex., por meio de uma trilha de auditoria).

3.3.9.2 O investigador principal deve garantir a exatidão, integralidade, legibilidade e pontualidade dos dados reportados ao patrocinador nos Cadernos de Registro de Dados (CRFs) e em todos os relatórios requeridos.

3.3.9.3 Os dados reportados no CRF, oriundos dos documentos fonte, devem ser consistentes com os documentos fonte ou as discrepâncias devem ser explicadas.

3.3.9.4 Qualquer alteração ou correção em um CRF deve ser datada, rubricada e explicada (se necessário) e não deve encobrir os dados originais (isto é, uma trilha de auditoria deve ser mantida); isso aplica-se tanto às alterações ou correções manuais quanto às eletrônicas. Os patrocinadores devem prover orientações aos investigadores e/ou aos representantes designados dos investigadores para efetuar tais correções. Os patrocinadores devem ter procedimentos por escrito para garantir que as alterações ou correções nos CRFs feitas pelos representantes designados do patrocinador sejam documentadas, sejam necessárias e sejam endossadas pelo investigador principal. O investigador principal deve manter registros das alterações e correções.

3.3.9.5 O investigador principal/instituição deve arquivar os documentos do ensaio conforme o especificado em Documentos Essenciais para a Condução de um Ensaio Clínico e conforme exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis). O investigador principal/instituição deve adotar medidas para prevenir a destruição acidental ou prematura de tais documentos.

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

3.3.9.6 Documentos essenciais devem ser arquivados por até pelo menos 2 anos após a última aprovação de um pedido de comercialização em uma região da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) e até que não haja nenhum pedido de comercialização pendente ou contemplado em uma região da ICH, ou após pelo menos 2 anos da descontinuação formal do desenvolvimento clínico do medicamento experimental. Porém, esses documentos devem ser arquivados por um período mais longo se requerido pelas exigências regulatórias aplicáveis ou por um acordo com o patrocinador. Será responsabilidade do patrocinador informar o investigador/instituição sobre quando esses documentos não precisarem mais permanecer arquivados.

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

3.3.9.8 Mediante solicitação do monitor, auditor, CEP/CCM ou autoridade regulatória, o investigador principal/instituição deve disponibilizar para acesso direto todos os registros solicitados relacionados ao ensaio.

3.3.10 Relatórios de Progresso

3.3.10.1 O investigador principal deve apresentar anualmente resumos por escrito sobre o status do ensaio para o CEP/CCM ou com maior frequência, se assim solicitado pelo CEP/CCM.

3.3.10.2 O investigador principal deve fornecer prontamente relatórios por escrito ao patrocinador, ao CEP/CCM e, conforme o caso, à instituição sobre qualquer mudança que afete significativamente a condução do ensaio e/ou que aumente o risco para os participantes.

3.3.11 Relatórios de Segurança

3.3.11.1 Todos os eventos adversos graves (EASs) devem ser imediatamente notificados ao patrocinador exceto para aqueles EASs que o protocolo ou qualquer outro documento (ex., Brochura do Investigador) identificar como não passíveis de notificação imediata. As notificações imediatas devem ser prontamente seguidas de relatórios detalhados e por escrito. Os relatórios imediatos e de acompanhamento devem identificar os participantes por meio de números de códigos exclusivos atribuídos aos participantes do ensaio e não por meio dos nomes, números de identificação pessoal, e/ou endereços dos participantes. O(s) investigador(es) também deve(m) cumprir a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis) relacionada(s) à notificação de reações adversas graves e inesperadas ao medicamento para a(s) autoridade(s) regulatória(s) e para o CEP/CCM.

3.3.11.2 Eventos adversos e/ou anormalidades laboratoriais identificados no protocolo como críticos para as avaliações de segurança devem ser notificados ao patrocinador de acordo com as exigências de notificação e dentro do período especificado pelo patrocinador no protocolo.

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

3.3.11.3 Para notificação de mortes, o investigador principal deve fornecer ao patrocinador e ao CEP/CCM qualquer informação adicional solicitada (ex., relatórios de autópsia e relatórios médicos terminais).

3.3.12 Encerramento Prematuro ou Suspensão de um Ensaio

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

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

3.3.12.3 Se o patrocinador encerrar ou suspender um ensaio, o investigador principal deve informar prontamente a instituição, quando aplicável, e o CEP/CCM, fornecendo uma explicação detalhada por escrito do encerramento ou suspensão.

3.3.12.4 Se o CEP/CCM encerrar ou suspender sua aprovação/parecer favorável para um ensaio, o investigador principal deve informar a instituição, quando aplicável, e notificar prontamente o patrocinador, fornecendo uma explicação detalhada por escrito do encerramento ou suspensão.

3.3.13 Relatório(s) Final(ais) do Investigador

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

3.4 Atribuições dos Patrocinadores

3.4.1 Gestão da Qualidade

3.4.1.1 O patrocinador deverá implementar sistema específico para gerir a qualidade durante todos os estágios do processo do ensaio.

3.4.1.2 A gestão da qualidade incluirá o desenho de protocolos de ensaio clínico eficientes e ferramentas e procedimentos para a coleta e processamento de dados, assim como para a coleta de informações essenciais à tomada de decisões.

3.4.1.3 Os métodos utilizados para garantir e controlar a qualidade do ensaio deverão ser proporcionais aos riscos inerentes e à importância das informações coletadas.

3.4.1.3.1 Protocolos, formulários de relato de casos e outros documentos operacionais devem ser

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

claros, concisos e consistentes.

3.4.1.3.2 O patrocinador deverá garantir que todos os aspectos do ensaio sejam operacionalmente viáveis, evitando complexidade, procedimentos e coleta de dados desnecessários.

3.4.1.4 O sistema de gestão da qualidade deverá usar abordagem baseada em riscos, conforme descrita abaixo.

3.4.1.4.1 *Identificação de Processos e Dados Críticos*

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

3.4.1.4.2 *Identificação do Risco*

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

3.4.1.4.3 *Avaliação de Risco*

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

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

3.4.1.4.4 *Controle do Risco*

3.4.1.4.4.1 O patrocinador deverá decidir quais riscos devem ser reduzidos e/ou quais riscos devem ser aceitos.

3.4.1.4.4.2 A abordagem usada para reduzir o risco a um nível aceitável deve ser proporcional à relevância do risco.

3.4.1.4.4.3 As atividades para redução dos riscos podem ser incorporadas ao desenho e implementação do protocolo, aos planos de monitoria, acordos entre as partes para definir papéis e responsabilidades, medidas de proteção sistemáticas para garantir aderência aos procedimentos operacionais padrão e treinamento em processos e procedimentos.

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

3.4.1.5 A detecção de desvios a partir dos limites de tolerância da qualidade predefinidos deve

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

acionar uma avaliação para determinar se alguma ação é necessária.

3.4.1.4.5 *Comunicação do Risco*

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

3.4.1.4.6 *Revisão do Risco*

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

3.4.1.4.7 *Notificação do Risco*

3.4.1.4.7.1 O patrocinador deve descrever a abordagem de gestão da qualidade implementada no ensaio e resumir os desvios importantes dos limites de tolerância da qualidade predefinidos e as ações de remediação adotadas no relatório do estudo clínico.

3.4.2 Garantia da Qualidade e Controle de Qualidade

3.4.2.1 É responsabilidade do patrocinador implementar e manter sistemas de garantia da qualidade e controle de qualidade de acordo com os POPS a fim de garantir que os ensaios sejam conduzidos e os dados sejam gerados, registrados e relatados em conformidade com o protocolo, as BPC e a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).

3.4.2.2 O patrocinador é responsável por garantir a concordância de todas as partes envolvidas para garantir o acesso direto a todos os centros, dados/documentos fonte e relatórios relacionados ao ensaio para fins de monitoria, auditoria e inspeção pelas autoridades regulatórias.

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

3.4.2.4 Os acordos celebrados entre o patrocinador e o investigador/instituição, e qualquer outra parte envolvida com o ensaio clínico, deverão ser estabelecidos por escrito, como parte do protocolo, ou em acordos separados.

3.4.3 Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC)

3.4.3.1 Um patrocinador pode transferir, no todo ou em parte, seus deveres e funções relacionados ao ensaio para uma ORPC, o que não o desobriga como responsável final pela qualidade e integridade dos dados do ensaio.

3.4.3.2 Qualquer transferência de dever ou função relacionado ao ensaio para ORPC, e por ela

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

assumido, deve ser especificada por escrito.

3.4.3.3 Todas as determinações referentes aos patrocinadores contidas neste guia também se aplicam a uma ORPC na medida em que esta tenha assumido deveres e funções de um patrocinador relacionado com o ensaio.

3.4.4 Desenho do Ensaio

3.4.4.1 O patrocinador deverá utilizar profissionais com qualificação comprovada durante todos os estágios do processo do ensaio clínico, desde a elaboração do protocolo e dos CRFs e planejamento das análises, até a análise e confecção dos relatórios preliminar e final do ensaio.

3.4.5 Gerenciamento do Ensaio, Processamento de Dados e Manutenção de Registros

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

3.4.5.2 O patrocinador poderá estabelecer Comitê Independente de Monitoramento de Dados (IDMC) para avaliar o progresso de um ensaio clínico, incluindo os dados de segurança e os parâmetros críticos de eficácia em intervalos regulares e para recomendar se deve continuar, modificar ou interromper um ensaio.

3.4.5.3 O IDMC deverá contar com procedimentos operacionais escritos e manter registros de todas as suas reuniões.

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

- a) Assegurar e documentar que o sistema eletrônico de processamento de dados cumpre os requisitos estabelecidos previamente para integralidade, exatidão, confiabilidade e desempenho consistente pretendido (validação).
- b) Manter POPs para utilização destes sistemas, que deverão cobrir especificações de configuração, instalação e uso.
 - i. Os POPs deverão descrever a validação do sistema e os testes de funcionalidade, coleta e processamento de dados, manutenção do sistema, medidas de segurança para o sistema, controle de mudanças, cópia de segurança e recuperação de dados, planejamento de contingências e desativação.
 - ii. As responsabilidades do patrocinador, investigador e outras partes pelo uso de tais sistemas computadorizados deverão ser expressas e os usuários deverão receber treinamento para seu uso.
- c) Assegurar que os sistemas sejam projetados para permitir mudanças nos dados de tal forma

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

que tais mudanças sejam documentadas, e que não haja nenhuma deleção dos dados inseridos (isto é, manter uma trilha de auditoria, trilha de dados, trilha de edições), devendo:

- i. manter um sistema de segurança que previna o acesso não autorizado aos dados.
- ii. manter uma lista dos indivíduos autorizados a efetuar mudanças nos dados.
- iii. manter uma cópia de segurança adequada dos dados.
- iv. preservar o cegamento, quando houver.
- v. assegurar a integridade dos dados, incluindo qualquer dado que descreva o contexto, conteúdo e estrutura – com particular importância para modificações nos sistemas, tais como atualizações de softwares ou migração de dados.

3.4.5.5 Caso os dados sejam transformados durante o processamento, deve sempre ser possível comparar os dados originais e observações com os dados processados. O patrocinador deve usar um código de identificação dos participantes que não permita ambiguidades, garantindo identificação dos dados relatados para cada participante.

3.4.5.6 O patrocinador, ou outro proprietário dos dados, deverá arquivar todos os documentos essenciais específicos do patrocinador relacionados ao ensaio (veja seção 8 - Documentos Essenciais para a Condução de um Ensaio Clínico).

3.4.5.7 É responsabilidade do patrocinador arquivar todos os documentos essenciais específicos do patrocinador em conformidade com a exigência regulatória aplicável.

3.4.5.8 Caso o patrocinador descontinue o desenvolvimento clínico de um medicamento experimental (isto é, para qualquer ou todas as indicações, vias de administração ou formas farmacêuticas), deverá manter todos os documentos essenciais específicos do patrocinador por pelo menos 2 anos após a descontinuação formal ou realizar a guarda em conformidade com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).

3.4.5.9 Nos casos de decisão de descontinuidade de desenvolvimento clínico de um medicamento experimental, o patrocinador deverá notificar todos os investigadores/instituições do ensaio e todas as autoridades regulatórias.

3.4.5.10 Qualquer transferência da propriedade dos dados deve ser notificada para a(s) devida(s) autoridade(s), de acordo com o que for exigido por norma regulatória.

3.4.5.11 O patrocinador deverá informar o(s) investigador(es)/instituição(ões) por escrito sobre a necessidade da retenção de registros e deve notificar o(s) investigador(es)/instituição(ões) por escrito quando os registros relacionados ao ensaio não forem mais necessários.

3.4.6 Seleção de Investigadores

3.4.6.1 O patrocinador é responsável por selecionar o/a(s) investigador(es)/instituição(ões).

3.4.6.2 Cada investigador deve ser qualificado por meio de treinamento e experiência e deve

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

possuir recursos adequados (veja seções 4.1, 4.2) para a condução do ensaio para o qual foi selecionado.

3.4.6.2.1 Quando a organização de um comitê de coordenação e/ou a seleção de investigador(es) coordenador(es) for utilizada em ensaios multicêntricos, esta organização e/ou seleção será de responsabilidade do patrocinador.

3.4.6.3 Antes de celebrar um acordo com um investigador/instituição para conduzir um ensaio, o patrocinador deverá fornecer ao(s) investigador(es)/instituição(ões) o protocolo e uma Brochura do Investigador atualizada, devendo garantir tempo suficiente para que o investigador/instituição revise o protocolo e as informações fornecidas.

3.4.6.4 O patrocinador deverá obter a concordância do investigador/da instituição para:

a) conduzir o ensaio em conformidade com as BPC, com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis) (veja seção 4.1.3) e com o protocolo acordado pelo patrocinador e participante à aprovação/parecer favorável do CEP/CCM (veja seção 4.5.1);

b) cumprir os procedimentos para registro/notificação de dados;

c) permitir monitoria, auditoria e inspeção (veja seção 3.3.1.4) e

d) arquivar os documentos essenciais relacionados ao ensaio até que o patrocinador informe o investigador/instituição que esses documentos não são mais necessários (veja seções 3.3.9.4 e 3.4.5.11).

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

3.4.7 Atribuição de Responsabilidades

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

3.4.8 Indenização aos Participantes e Investigadores

3.4.8.1 Quando requerido pela(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis), o patrocinador deverá contratar seguro ou deverá indenizar (cobertura legal e financeira) o investigador/a instituição contra reivindicações decorrentes do ensaio, exceto para as reivindicações decorrentes de improbidade e/ou negligência.

3.4.8.2 As políticas e procedimentos do patrocinador devem abordar os custos do tratamento dos participantes do ensaio no caso de danos relacionados ao ensaio em conformidade com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).

3.4.8.3 Quando os participantes do ensaio receberem indenização, o método e o modo da indenização deverão cumprir a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

3.4.9 Financiamento

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

3.4.10 Notificação/Apresentação para a(s) Autoridade(s) Regulatória(s)

3.4.10.1 Antes de iniciar o ensaio clínico, o patrocinador (ou o patrocinador e o investigador, quando exigido) deverá apresentar todas as solicitações exigidas à(s) devida(s) autoridade(s) para revisão, aceitação e/ou permissão (conforme exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis)) para iniciar o ensaio.

3.4.10.2 Todas as notificações/pedidos devem ser datados e conter informações suficientes para identificar o protocolo.

3.4.11 Confirmação da Revisão pelo CEP/CCM

3.4.11.1 O patrocinador deve obter junto ao investigador/instituição:

- a) nome e endereço do CEP/CCM do investigador/da instituição.
- b) declaração do CEP/CCM de que ele está organizado e opera de acordo com as BPC e com as leis e regulamentações em vigor.
- c) aprovação/parecer favorável documentado do CEP/CCM e, se solicitado pelo patrocinador, uma cópia atualizada do protocolo, do(s) termo(s) de consentimento livre e esclarecido e qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos participantes, procedimentos para recrutamento de participantes e documentos relacionados a pagamentos e indenizações disponíveis para os participantes, e qualquer outro documento que o CEP/CCM possa ter solicitado.

3.4.11.2 Caso o CEP/CCM condicione sua aprovação/parecer favorável a mudanças em qualquer aspecto do ensaio, tais como modificações no protocolo, no termo de consentimento livre e esclarecido e em qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos participantes, e/ou outros procedimentos, o patrocinador deverá obter junto ao investigador/instituição uma cópia da(s) modificação(ões) efetuada(s) e a data na qual a aprovação/parecer favorável foi concedido pelo CEP/CCM.

3.4.11.3 O patrocinador deverá obter do investigador/instituição a documentação comprobatória de todas as renovações da aprovação/reavaliações com parecer favorável do CEP/CCM, e de todas as retiradas ou suspensões da aprovação/parecer favorável.

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

3.4.12 Informações sobre Medicamentos Experimentais

3.4.12.1 Na fase de planejamento do ensaio, o patrocinador deverá garantir que dados suficientes sobre segurança e eficácia de estudos não clínicos e/ou ensaios clínicos estejam disponíveis para corroborar a exposição humana em relação a via de administração, dosagens, duração e população do ensaio a ser estudada.

3.4.12.2 O patrocinador deve atualizar a Brochura do Investigador conforme novas informações significativas sejam disponibilizadas (veja seção 7. Brochura do Investigador).

3.4.13 Fabricação, Embalagem, Rotulagem e Codificação de Medicamentos Experimentais

3.4.13.1 O patrocinador deve garantir que o medicamento experimental (incluindo comparador(es) ativo(s) e placebo, quando aplicável) esteja caracterizado como apropriado para o estágio de desenvolvimento do medicamento, é fabricado em conformidade com todas as normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF) aplicáveis, e é codificado e rotulado de forma que proteja o cegamento, quando aplicável. Além disso, a rotulagem deve cumprir as exigências regulatórias aplicáveis.

3.4.13.2 O patrocinador deverá determinar, para os medicamentos experimentais, temperaturas aceitáveis, tempos e condições de armazenamento (ex., proteção contra luz), fluidos e procedimentos de reconstituição, e dispositivos para infusão dos medicamentos, quando houver.

3.4.13.3 O patrocinador deverá informar todas as partes envolvidas (ex., monitores, investigadores, farmacêuticos, gerentes de armazenamento) sobre tais determinações.

3.4.13.4 Os medicamentos experimentais deverão ser embalados para evitar contaminação e deterioração inaceitável durante o transporte e armazenamento.

3.4.13.5 Em ensaios cegos, o sistema de codificação dos medicamentos experimentais deverão incluir um mecanismo que permita identificar rapidamente o medicamento em caso de emergência médica, mas que não permita quebras não detectáveis do cegamento.

3.4.13.6 Quando alterações significativas na formulação forem feitas no medicamento experimental ou comparadores, durante o curso do desenvolvimento clínico, os resultados de todos os estudos adicionais do medicamento formulado (ex., estabilidade, taxa de dissolução, biodisponibilidade) necessários para avaliar se tais mudanças poderão alterar significativamente o perfil farmacocinético do medicamento deverão estar disponíveis antes de usar a nova formulação em ensaios clínicos.

3.4.14 Suprimento e Manuseio de Medicamentos Experimentais

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

3.4.14.2 O patrocinador não deve fornecer medicamentos experimentais para um

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

investigador/instituição até que obtenha toda a documentação exigida.

3.4.14.3 O patrocinador deverá garantir que os procedimentos por escrito incluam instruções que o investigador/instituição deve seguir para o manuseio e armazenamento de medicamentos experimentais para o ensaio e a documentação dos mesmos. Os procedimentos devem abordar o recebimento, manuseio, armazenamento, dispensação e retorno adequados e seguros de medicamentos não utilizados pelos participantes, e a devolução de medicamentos experimentais não utilizados para o patrocinador (ou descarte alternativo, se autorizado pelo patrocinador e em conformidade com as exigências regulatórias aplicáveis).

3.4.14.4 O patrocinador deverá:

- a) assegurar a entrega tempestiva de medicamento(s) experimental(ais) para o(s) investigador(es).
- b) manter registros que documentem o envio, recebimento, destino, devolução e destruição dos medicamentos experimentais (veja seção 8 - Documentos Essenciais para a Condução de um Ensaio Clínico).
- c) manter um sistema para recolhimento dos medicamentos experimentais e para documentar esse recolhimento (ex., retirada de medicamentos com defeito, devolução após a conclusão do ensaio, devolução de medicamentos vencidos).
- d) manter um sistema para o descarte de medicamentos experimentais não utilizados e para a documentação de tal descarte.
- e) adotar medidas para garantir que o medicamento experimental se mantenha estável durante o período de uso.
- f) manter quantidades suficientes do medicamento experimental usado nos ensaios para reconfirmar suas especificações, caso necessário, e manter registros das análises e características das amostras dos lotes. Dependendo do período de estabilidade, as amostras devem ser guardadas até que as análises dos dados do ensaio sejam concluídas, ou conforme requerido pelas exigências regulatórias aplicáveis, o que representar o período de retenção mais longo.

3.4.15 Acesso a Registros

3.4.15.1 O patrocinador deverá garantir que esteja especificado no protocolo ou em outro acordo por escrito que o investigador/instituição concederá acesso direto aos dados/documentos fonte para monitoria, auditoria, revisão pelo CEP/CCM, e inspeção regulatória relacionados ao ensaio.

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

3.4.16 Informações de Segurança

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

3.4.16.1 O patrocinador é responsável pela avaliação contínua da segurança dos medicamentos experimentais.

3.4.16.2 O patrocinador deverá notificar prontamente todos os investigadores/instituições envolvidos e as autoridades regulatórias sobre achados que possam afetar adversamente a segurança dos participantes, impactar a realização do ensaio ou alterar a aprovação/parecer favorável do CEP/CCM para a continuidade do ensaio.

3.4.17 Notificação de Reação Adversa a Medicamento

3.4.17.1 O patrocinador deverá expedir a notificação para todos os investigadores/instituições envolvidos, para o(s) CEP(s)/CCM(s), onde exigido, e para as autoridades regulatórias sobre todas as reações adversas ao medicamento (ADRs) que forem tanto graves quanto inesperadas.

3.4.17.2 Os relatórios expeditos devem cumprir as exigências regulatórias aplicáveis e o Guia do ICH para Gerenciamento de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para Relatórios Expeditos.

3.4.17.3 O patrocinador deverá apresentar às autoridades regulatórias todas as atualizações e relatórios periódicos de segurança, conforme requerido pelas exigências regulatórias aplicáveis.

3.4.18 Monitoria

3.4.18.1 Finalidade

As finalidades da monitoria do ensaio são verificar se:

- os direitos e o bem-estar dos participantes estão protegidos.
- os dados relatados do ensaio são exatos, completos e verificáveis nos documentos fonte.
- a condução do ensaio está em conformidade com o protocolo ou emenda atualmente aprovados, com as BPC e as exigências regulatórias aplicáveis.

3.4.18.2 Seleção e Qualificação de Monitores

3.4.18.2.1 Os monitores deverão ser nomeados pelo patrocinador.

3.4.18.2.2 Os monitores deverão ser devidamente treinados e possuir os conhecimentos científicos e/ou clínicos necessários para monitorar adequadamente o ensaio. As qualificações de um monitor devem ser documentadas.

3.4.18.2.3 Os monitores deverão estar minuciosamente familiarizados com o(s) medicamento(s) experimental(ais), o protocolo, o termo de consentimento livre e esclarecido e qualquer outra informação a ser fornecida aos participantes, os POPs do patrocinador, as BPC e as exigências regulatórias aplicáveis.

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

3.4.18.3 Extensão e Natureza da Monitoria

3.4.18.3.1 O patrocinador deverá garantir que os ensaios sejam adequadamente monitorados, definindo a extensão e natureza da monitoria, desenvolvendo abordagem sistemática, priorizada e baseada em riscos, para monitorar ensaios clínicos.

3.4.18.3.2 A determinação da extensão e natureza da monitoria deve basear-se no objetivo, finalidade, desenho, complexidade, cegamento, tamanho e desfechos de cada ensaio, levando em conta a necessidade de monitoria *in loco*, antes, durante e após o ensaio.

3.4.18.3.3 Será permitida, em circunstâncias excepcionais, a realização de monitoria centralizada, juntamente com procedimentos tais como treinamento e reuniões com os investigadores, e amplas orientações por escrito, garantindo a condução apropriada do ensaio em conformidade com as BPC.

3.4.18.3.4 A flexibilidade da extensão e natureza da monitoria pretende permitir diferentes abordagens que melhorem a eficácia e eficiência da monitoria.

3.4.18.3.5 O patrocinador poderá optar por monitoria *in loco*, uma combinação de monitoria *in loco* e centralizada, ou, se justificável, monitoria centralizada, devendo documentar a fundamentar a estratégia escolhida no plano de monitoria.

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

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

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

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

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

3.4.18.4 Responsabilidades do Monitor

3.4.18.4.1 Os monitores, em conformidade com os requisitos do patrocinador, deverão garantir que o ensaio seja adequadamente conduzido e documentado, realizando as seguintes atividades quando relevantes e necessárias para o ensaio e para o centro de pesquisa:

3.4.18.4.2 Atuar como a principal linha de comunicação entre o patrocinador e o investigador.

3.4.18.4.3 Verificar se o investigador possui as qualificações e recursos adequados (veja seções 4.1, 4.2, 5.6) e que os mesmos permaneçam adequadas durante todo o período de realização do ensaio, que as instalações (incluindo laboratórios) equipamentos, e pessoal, sejam apropriados para conduzir o ensaio de forma segura e adequada, e permaneçam apropriados durante todo o ensaio.

3.4.18.4.4 Verificar, para os medicamentos experimentais, se:

a) o tempo e condições de armazenamento são aceitáveis e se os suprimentos são suficientes durante todo o ensaio.

b) são fornecidos apenas aos participantes elegíveis para recebê-los e nas doses especificadas pelo protocolo.

c) os participantes receberam as orientações necessárias para usar, manusear, armazenar e devolver adequadamente os medicamentos experimentais.

d) o recebimento, uso e devolução dos medicamentos experimentais nos centros de pesquisa são adequadamente controlados e documentados.

e) o descarte de medicamentos experimentais não utilizados nos centros de pesquisa cumprem as exigências regulatórias aplicáveis e estão em conformidade com o patrocinador.

3.4.18.4.5 Verificar se o investigador segue o protocolo aprovado e toda(s) a(s) emenda(s) aprovada(s), quando houver.

3.4.18.4.6 Verificar se o consentimento livre e esclarecido por escrito foi obtido antes da participação de cada participante no ensaio.

3.4.18.4.7 Assegurar que o investigador receba a Brochura do Investigador atualizada, todos os documentos e todos os suprimentos do ensaio necessários para conduzir adequadamente o ensaio e cumprir os requisitos regulatórios aplicáveis.

3.4.18.4.8 Assegurar que o investigador e sua equipe do ensaio estejam adequadamente informados sobre o ensaio.

3.4.18.4.9 Verificar se o investigador e sua equipe do ensaio estão desempenhando suas funções em conformidade com o protocolo e qualquer outro acordo firmado entre patrocinador e investigador/instituição, e não delegaram essas funções para indivíduos não autorizados.

3.4.18.4.10 Verificar se o investigador está recrutando exclusivamente participantes elegíveis.

3.4.18.4.11 Relatar a taxa de recrutamento de participantes.

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

3.4.18.4.12 Verificar se os documentos fonte e outros registros do ensaio são exatos, completos, mantidos atualizados e arquivados.

3.4.18.4.13 Verificar se o investigador fornece todos os relatórios, notificações, pedidos e submissões exigidos, e se esses documentos são exatos, completos, tempestivos, legíveis, datados e identificam o ensaio.

3.4.18.4.14 Checar a exatidão e integralidade entre si dos dados inseridos no CRF, documentos fonte e outros registros relacionados ao ensaio, verificando especificamente se:

a) os dados requeridos pelo protocolo são relatados com precisão nos CRFs e são consistentes com os documentos fonte.

b) todas as modificações nas doses e/ou terapias estão bem documentadas para cada participante do ensaio.

c) eventos adversos, medicações concomitantes e doenças intercorrentes estão relatados em conformidade com o protocolo nos CRFs.

d) as visitas que os participantes deixam de fazer, os testes que não são realizados e os exames que não são realizados estão claramente relatados como tais nos CRFs.

e) todas as retiradas e desistências de participantes incluídos no ensaio estão relatadas e explicadas nos CRFs.

3.4.18.4.15 Informar o investigador de qualquer erro, omissão ou ilegibilidade nos dados inseridos no CRF.

3.4.18.4.16 O monitor deverá garantir que as devidas correções, acréscimos ou deleções sejam realizadas de acordo com as normas, datadas, explicadas (quando necessário) e rubricadas pelo investigador ou membro da equipe do ensaio autorizado a rubricar mudanças nos CRFs.

3.4.18.4.17 Determinar se todos os eventos adversos (EAs) são devidamente notificados durante os períodos requeridos pelas BPC, pelo protocolo, pelo CEP/CEI, pelo patrocinador, e pelos requisitos regulatórios aplicáveis.

3.4.18.4.18 Determinar se o investigador está arquivando os documentos essenciais (veja seção 8 - Documentos Essenciais para a Condução de um Ensaio Clínico).

3.4.18.4.19 Comunicar desvios do protocolo, dos POPs, das BPC, e das exigências regulatórias aplicáveis para o investigador e adotar ação apropriada para prevenir a recorrência dos desvios detectados.

3.4.18.5 *Procedimentos de Monitoria*

3.4.18.5.1 Todos os monitores deverão seguir os POPs estabelecidos pelo patrocinador, assim como aqueles procedimentos que forem especificados pelo patrocinador para monitorar um ensaio específico.

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

3.4.18.6 *Relatório de Monitoria*

3.4.18.6.1 O monitor deverá apresentar relatório escrito para o patrocinador após cada visita ao centro de pesquisa ou comunicação relacionada ao ensaio.

3.4.18.6.2 Os relatórios deverão incluir data, centro de pesquisa, nome do monitor e nome do investigador ou outro(s) indivíduo(s) contatado(s).

3.4.18.6.3 Os relatórios deverão incluir um resumo do que o monitor revisou e as declarações do monitor relativas aos achados/fatos significativos, desvios e deficiências, conclusões, ações tomadas ou a serem tomadas e/ou ações recomendadas para garantir o cumprimento do projeto.

3.4.18.6.4 A revisão e o acompanhamento do relatório de monitoria junto ao patrocinador deverão ser documentados pelo representante designado pelo patrocinador.

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

3.4.18.6.6 Os resultados das atividades de monitoria devem ser documentados de forma suficientemente detalhada para permitir verificar o cumprimento do plano de monitoria.

3.4.18.6.7 Os relatórios das atividades de monitoria centralizada devem ser regulares e podem ser independentes das visitas aos centros.

3.4.18.7 *Plano de Monitoria*

3.4.18.7.1 O patrocinador deverá elaborar um plano de monitoria desenvolvido especificamente para garantir a proteção dos participantes e contra os riscos à integridade dos dados do ensaio, que deverá descrever a estratégia de monitoria, as responsabilidades de monitoria para todas as partes envolvidas, os vários métodos de monitoria a serem usados e a fundamentação do seu uso.

3.4.18.7.2 O plano deverá enfatizar a monitoria de dados e processos críticos, com especial atenção aos aspectos que não forem práticas clínicas rotineiras e que requeiram treinamento adicional, devendo fazer referência às políticas e procedimentos aplicáveis.

3.4.19 Auditoria

3.4.19.1 Nas situações em que os patrocinadores realizarem auditorias, como parte da implementação da garantia da qualidade, estas deverão considerar:

3.4.19.2 *Finalidade*

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

3.4.19.3 *Seleção e Qualificação de Auditores*

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

3.4.19.3.1 O patrocinador deverá designar indivíduos que sejam independentes dos ensaios clínicos/sistemas para realizar as auditorias.

3.4.19.3.2 O patrocinador deverá garantir que os auditores sejam qualificados por meio de treinamento e experiência para conduzir adequadamente suas funções. As qualificações de um auditor devem ser documentadas.

3.4.19.4 Procedimentos de Auditoria

3.4.19.4.1 O patrocinador deverá garantir que a auditoria de ensaios clínicos/sistemas seja realizada em conformidade com os procedimentos do patrocinador sobre o que auditar, como auditar, a frequência das auditorias e a forma e conteúdo dos relatórios de auditoria.

3.4.19.4.2 O plano e os procedimentos de auditoria do patrocinador para uma auditoria do ensaio deverão ser guiados pela importância do ensaio para as apresentações às autoridades regulatórias, o número de participantes no ensaio, o tipo e a complexidade do ensaio, o nível de riscos para os participantes do ensaio e qualquer problema identificado.

3.4.19.4.3 As observações e achados dos auditores devem ser documentadas.

3.4.19.4.4 Para preservar a independência e o valor da função de auditoria, as autoridades regulatórias não devem solicitar rotineiramente os relatórios de auditoria. As autoridades regulatórias poderão solicitar acesso a um relatório de auditoria caso a caso quando houver indícios de não cumprimento grave de BPC ou no curso de procedimentos legais.

3.4.19.4.5 Quando exigido pelas leis ou regulamentações em vigor, o patrocinador deverá fornecer um certificado de auditoria.

3.4.20 Descumprimento

3.4.20.1 O descumprimento do protocolo, dos POPs, das BPC e/ou de exigências regulatórias aplicáveis por um investigador/instituição ou por um membro da equipe do patrocinador deverá gerar uma ação imediata do patrocinador para garantir seu cumprimento.

3.4.20.2 Caso um descumprimento afete, ou tenha potencial para afetar, significativamente a proteção dos participantes ou a confiabilidade dos resultados do ensaio, o patrocinador deverá desempenhar uma análise de causas-raízes e implementar as devidas ações corretivas e preventivas.

3.4.20.3 Caso uma monitoria e/ou auditoria identifique descumprimento grave e/ou persistente por parte de um investigador/instituição, o patrocinador deverá encerrar a participação do investigador/da instituição no ensaio.

3.4.20.4 Quando a participação de um investigador/instituição for encerrada devido a um descumprimento, o patrocinador deverá notificar prontamente a(s) autoridade(s) regulatória(s).

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

3.4.21 Encerramento Prematuro ou Suspensão de um Ensaio

3.4.21.1 Caso um ensaio seja prematuramente encerrado ou suspenso, o patrocinador deverá informar prontamente os investigadores/instituições e as autoridades regulatórias sobre o encerramento ou suspensão e as motivações que levaram a esta decisão. O CEP/CCM também deve ser informado prontamente e notificado do(s) motivo(s) para o encerramento ou suspensão pelo patrocinador ou pelo investigador/instituição, conforme o especificado pelas exigências regulatórias.

3.4.22 Relatórios do Ensaio/Estudo Clínico

3.4.22.1 Se o ensaio for concluído ou prematuramente encerrado, o patrocinador deverá garantir que os relatórios do ensaio clínico sejam preparados e fornecidos à(s) agência(s) regulatória(s) conforme o requerido pelas exigências regulatórias aplicáveis.

3.4.22.2 O patrocinador deverá garantir que os relatórios do ensaio clínico incluídos nos pedidos de comercialização atendam aos padrões do Guia do ICH para Estrutura e Conteúdo de Relatórios de Estudos Clínicos. (NOTA: O Guia do ICH para Estrutura e Conteúdo de Relatórios de Estudos Clínicos especifica que relatórios abreviados de estudos podem ser aceitos em casos específicos.)

3.4.23 Ensaio Multicêntricos

3.4.23.1 Para ensaios multicêntricos, o patrocinador deverá garantir que:

- todos os investigadores conduzam o ensaio em estrito cumprimento do protocolo acordado pelo patrocinador e, se necessário, pela(s) autoridade(s) regulatória(s), e sujeito à aprovação/parecer favorável do CEP/CCM.
- os CRFs sejam concebidos para capturar os dados requeridos em todos os centros do ensaio multicêntrico. Para aqueles investigadores que estiverem coletando dados adicionais, CRFs complementares também devem ser fornecidos e projetados para capturar os dados adicionais.
- as responsabilidades do(s) investigador(es) coordenador(es) e dos outros investigadores participantes estejam documentadas antes que o ensaio seja iniciado.
- todos os investigadores recebam instruções sobre como cumprir o protocolo, sobre como cumprir um conjunto uniforme de padrões para a avaliação de achados clínicos e laboratoriais e sobre como preencher os CRFs.

3.5 Protocolo do Ensaio Clínico e Emendas ao Protocolo

O protocolo do ensaio deverá incluir os tópicos abaixo descritos.

(Informações específicas sobre o centro de pesquisa poderão ser fornecidas em páginas separadas do protocolo, ou tratadas em um acordo separado, e algumas das informações listadas abaixo

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

poderão ser incluídas em outros documentos de referência do protocolo, tais como a Brochura do Investigador)

3.5.1 Informações Gerais

3.5.1.1 Título, número de identificação do protocolo e data. Todas as emendas também deveram ser identificadas com numerações e datas.

3.5.1.2 Nome e endereço do patrocinador e do monitor (se outro que não o patrocinador).

3.5.1.3 Nome e cargo das pessoas autorizadas a assinar o protocolo e as emendas ao protocolo em nome do patrocinador.

3.5.1.4 Nome, cargo, endereço e número(s) de telefone do especialista médico do patrocinador para o ensaio específico.

3.5.1.5 Nome e cargo do(s) investigador(es) que é(são) responsável(eis) por realizar o ensaio e o endereço e número(s) de telefone do(s) centro(s) de pesquisa.

3.5.1.6 Nome, cargo, endereço e número(s) de telefone do médico qualificado (ou dentista, conforme o caso), que é responsável por todas as decisões médicas (ou odontológicas) relacionadas ao centro de pesquisa (se outro que não o investigador).

3.5.1.7 Nome(s) e endereço(s) do(s) laboratório(s) clínico(s) e outro(s) departamento(s) médico(s) e/ou técnico(s) e/ou instituições envolvidas com o ensaio.

3.5.2 Informações Básicas

3.5.2.1 Nome e descrição do(s) medicamento(s) experimental(ais).

3.5.2.2 Um resumo dos achados de estudos não clínicos que potencialmente tenham alguma relevância clínica e dos ensaios clínicos que são relevantes para o ensaio.

3.5.2.3 Resumo dos riscos e benefícios potenciais e conhecidos, se houver, para os participantes.

3.5.2.4 Descrição e justificativa para a via de administração, dosagem, regime de dosagem e período(s) de tratamento.

3.5.2.5 Declaração de que o ensaio será realizado em conformidade com o protocolo, com as BPC e com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).

3.5.2.6 Descrição da população a ser estudada.

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

3.5.3 Objetivos e Finalidade do Ensaio

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

3.5.3.1 Descrição detalhada dos objetivos e da finalidade do ensaio.

3.5.4 Desenho do Ensaio

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

3.5.4.1 Declaração específica dos desfechos primários e dos desfechos secundários, se houver, a serem analisados durante o ensaio.

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

3.5.4.3 Descrição das medidas adotadas para minimizar/evitar viés, incluindo:

a) Randomização.

b) Cegamento.

3.5.4.4 Descrição do(s) tratamento(s) do ensaio e da dosagem e regime de dosagem dos medicamentos experimentais. Também deverá ser realizada uma descrição da forma farmacêutica, da embalagem e da rotulagem dos medicamentos experimentais.

3.5.4.5 Tempo de duração esperada da participação dos voluntários e uma descrição da sequência e duração de todos os períodos do ensaio, incluindo acompanhamento, quando houver.

3.5.4.6 Descrição das "regras de interrupção" ou dos "critérios de descontinuação" para participantes individuais, partes do ensaio e todo o ensaio.

3.5.4.7 Procedimentos de contabilidade para os medicamentos experimentais, incluindo placebo(s) e comprador(es), quando houver.

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

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

3.5.5 Seleção e Retirada de Participantes

3.5.5.1 Critérios de inclusão de participantes.

3.5.5.2 Critérios de exclusão de participantes.

3.5.5.3 Critérios (finalização do tratamento com o medicamento experimental / tratamento não medicamentoso do ensaio) e procedimentos para a retirada de participantes, especificando:

a) Quando e como retirar participantes do ensaio / tratamento com o medicamento experimental.

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

- b) O tipo e periodicidade dos dados a serem coletados para os participantes retirados.
- c) Quais as possibilidades e como se dará a substituição de participantes.
- d) Detalhamento do acompanhamento dos participantes retirados do ensaio / medicamento experimental.

3.5.6 Tratamento de Participantes

3.5.3.5.1 Cada tratamento a ser administrado, incluindo os nomes de todos os produtos, as doses, os esquemas de dosagem, as vias/modos de administração e os períodos de tratamento, incluindo os períodos de acompanhamento dos participantes para cada tratamento com o medicamento experimental / grupo de tratamento do ensaio / braço do ensaio.

3.5.3.5.2 Medicamentos / tratamentos permitidos (incluindo medicação de resgate) e não permitidos antes e/ou durante o ensaio.

3.5.3.5.3 Procedimentos para monitoramento da aderência dos participantes.

3.5.7 Avaliação da Eficácia

3.5.7.1 Especificação dos parâmetros de eficácia.

3.5.7.2 Métodos e periodicidade para avaliação, registro e análise dos parâmetros de eficácia.

3.5.8 Avaliação de Segurança

3.5.8.1 Especificação dos parâmetros de segurança.

3.5.8.2 Métodos e periodicidade para avaliação, registro e análise dos parâmetros de segurança.

3.5.8.3 Procedimentos para elaboração de relatórios sobre eventos adversos e para registro e notificação de eventos adversos e doenças intercorrentes.

3.5.8.4 Tipo e duração do acompanhamento de participantes após eventos adversos.

3.5.9 Estatística

3.5.9.1 Descrição dos métodos estatísticos a serem empregados, incluindo a periodicidade de qualquer análise interina planejada.

3.5.9.2 Tamanho da amostra (número de participantes planejados para inclusão).

3.5.9.2.1 Em ensaios multicêntricos, o número de participantes planejado para serem incluídos em cada centro de pesquisa deve ser especificado.

3.5.9.3 A fundamentação para o cálculo da amostra deverá apresentar justificativa clínica, poder

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

do teste ($1-\beta$) e nível de significância (α) a ser utilizado.

3.5.9.4 Critérios para encerramento do ensaio.

3.5.9.5 Procedimentos para contabilizar dados faltantes, não utilizados e espúrios.

3.5.9.6 Procedimentos para notificar qualquer desvio do plano estatístico original.

3.5.9.7.1 Todos os desvios do plano estatístico original devem ser descritos e justificados no protocolo e/ou no final relatório, conforme o caso.

3.5.9.7 Seleção dos participantes a serem incluídos nas análises.

3.5.10 Acesso Direto a Dados/Documentos fonte

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

3.5.11 Controle de Qualidade e Garantia da Qualidade

3.5.11.1 Descrição dos procedimentos de qualidade e garantia da qualidade do estudo.

3.5.12 Ética

3.5.12.1 Descrição das considerações éticas relativas ao ensaio.

3.5.13 Manuseio de Dados e Manutenção de Registros

3.5.13.1 Descrição dos procedimentos de manuseio dos dados e manutenção de registros.

3.5.14 Financiamento e Seguro

3.5.14.1 Financiamento e seguro, caso não tenham sido abordados em um acordo separado.

3.5.15 Política de Publicação

3.5.15.1 Política de publicação, caso não tenha sido abordada em um acordo separado.

3.5.16 Suplementos

3.5.16.1 Deverão integrar os suplementos toda informação relevante que não tenha sido

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

contemplada em alguma das sessões anteriores.

3.6 Brochura do Investigador

3.6.1 Introdução

A Brochura do Investigador (BI) é uma compilação de dados clínicos e não clínicos sobre o(s) medicamento(s) experimental(ais) que são relevantes para o estudo do(s) medicamento(s) em seres humanos. Sua finalidade é fornecer aos investigadores e outras partes envolvidas com o ensaio informações para facilitar sua compreensão da fundamentação e cumprimento dos elementos fundamentais do protocolo, tais como a dose, a frequência/intervalo entre as doses, métodos de administração e procedimentos de monitoramento da segurança. A BI também fornece elementos para apoiar o gerenciamento clínico dos participantes do estudo no decorrer do ensaio clínico.

O patrocinador é responsável por assegurar que uma BI atualizada seja disponibilizada para o(s) investigador(es), e o investigador(es) são responsáveis por fornecer a BI atualizada para os Comitês de Ética em Pesquisa/Comitê de Ética Independente CEP/CCMs responsáveis. No caso de um ensaio patrocinado por um investigador, o investigador-patrocinador deve verificar se uma brochura do fabricante comercial está disponível. Se o medicamento experimental for fornecido pelo investigador-patrocinador, então ele ou ela deve fornecer as informações necessárias para a equipe do ensaio. Se um medicamento comercializado estiver sendo estudado para avaliar um novo uso (isto é, uma nova indicação), uma BI específica para esse novo uso deve ser preparada. A BI deve ser verificada pelo menos anualmente e revisada conforme seja necessário em conformidade com procedimentos por escrito do patrocinador. Revisões mais frequentes podem ser apropriadas dependendo do estágio de desenvolvimento e da geração de novas informações relevantes. Porém, em conformidade com as Boas Práticas Clínicas, novas informações relevantes talvez sejam tão importantes que devam ser comunicadas aos investigadores, e possivelmente aos CEP/CCMs e/ou autoridades regulatórias antes de serem incluídas em uma BI revisada.

Este capítulo estabelece as informações mínimas que devem ser incluídas em uma BI e fornece sugestões para sua formatação.

3.6.2 Considerações Gerais

A BI deverá incluir:

3.6.2.1 Folha de Rosto

Ela deve conter o nome do patrocinador, a identidade de cada medicamento experimental (i.e., número de pesquisa, nome químico ou genérico aprovado e nome(s) comercial(ais) onde for permitido por lei e desejado pelo patrocinador) e a data de liberação. Sugere-se também que um número de edição e uma referência ao número e data da edição que ela substitui, sejam fornecidos.

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

3.6.2.2 Declaração de Confidencialidade

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

3.6.3 Conteúdo da Brochura do Investigador

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

3.6.3.1 Índice

3.6.3.2 Resumo

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

3.6.3.3 Introdução

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

3.6.3.4 Propriedades Físicas, Químicas e Farmacêuticas e Formulação

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

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

Qualquer similaridade estrutural com outros compostos conhecidos deve ser mencionada.

3.6.3.5 Estudos Não Clínicos

Introdução:

Os resultados de todos os estudos relevantes não clínicos sobre farmacologia, toxicologia, farmacocinética e metabolismo do medicamento experimental devem ser fornecidos de forma resumida. Esse resumo deve abordar a metodologia utilizada, os resultados e uma discussão sobre

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

a relevância dos achados para os efeitos terapêuticos investigados e os possíveis efeitos desfavoráveis e indesejados em seres humanos.

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

- Espécies testadas
- Número e sexo dos animais em cada grupo
- Dose unitária (ex., miligrama/quilograma (mg/kg))
- Intervalo entre as doses
- Via de administração
- Duração da dosagem
- Informações sobre distribuição sistêmica
- Duração do acompanhamento pós-exposição
- Resultados, incluindo os seguintes aspectos:
 - i. Natureza e frequência dos efeitos farmacológicos ou tóxicos
 - ii. Gravidade ou intensidade dos efeitos farmacológicos ou tóxicos
 - iii. Tempo para o início dos efeitos
 - iv. Reversibilidade dos efeitos
 - v. Duração dos efeitos
 - vi. Resposta às doses

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

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

(a) Farmacologia Não Clínica

Um resumo dos aspectos farmacológicos do medicamento experimental e, quando apropriado, seus metabólitos significativos estudados em animais, deve ser incluído. Tal resumo deve incorporar estudos que avaliem a atividade terapêutica potencial (ex., modelos de eficácia, ligação com o

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

receptor e especificidade) assim como aqueles que avaliem a segurança (ex., estudos especiais para avaliar outras ações farmacológicas além do(s) efeito(s) terapêutico(s) pretendido(s).

(b) Farmacocinética e Metabolismo do Medicamento em Animais

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

(c) Toxicologia

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

- i. Dose única
- ii. Doses repetidas
- iii. Carcinogenicidade
- iv. Estudos especiais (ex., irritabilidade e sensibilização)
- v. Toxicidade reprodutiva
- vi. Genotoxicidade (mutagenicidade)

3.6.3.6 *Efeitos em Seres Humanos*

Introdução:

Uma discussão minuciosa dos efeitos conhecidos do(s) medicamento(s) experimental(ais) em seres humanos deve ser fornecida, incluindo informações sobre farmacocinética, metabolismo, farmacodinâmica, resposta à dose, segurança, eficácia e outras atividades farmacológicas. Quando possível, um resumo de cada ensaio clínico concluído deve ser fornecido.

(a) Farmacocinética e Metabolismo do Medicamento em Seres Humanos

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

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

vi. Outros dados farmacocinéticos (ex., resultados dos estudos populacionais realizados em ensaio(s) clínico(s)).

(b) Segurança e Eficácia

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

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

(c) Experiência de Comercialização

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

3.6.3.7 Resumo dos Dados e Orientações para o Investigador

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

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

3.7 Documentos essenciais para a condução de um ensaio clínico

3.7.1 Introdução

Tipo do Documento	MANUAL	MAN.GEP.001 - Página 1/48	
Título do Documento	MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM PESQUISA CLÍNICA	Emissão: 01/07/2020 Versão: 1	Próxima revisão: 01/07/2022

3.7.1.1 Documentos Essenciais são aqueles documentos que individual e coletivamente permitem avaliar a condução de um ensaio e a qualidade dos dados produzidos. Esses documentos servem para demonstrar o cumprimento pelo investigador, patrocinador e monitor dos padrões de Boas Práticas Clínicas e de todas as exigências regulatórias aplicáveis. Também são aqueles que costumam ser auditados pela auditoria independente do patrocinador e inspecionados pela(s) autoridade(s) regulatória(s) como parte do processo para confirmar a validade da condução do ensaio e a integridade dos dados coletados.

3.7.1.2 A lista mínima de documentos essenciais que foi desenvolvida é apresentada abaixo. Os vários documentos são agrupados em três seções de acordo com o estágio do ensaio durante o qual eles costumam ser gerados: 1) antes de iniciar a fase clínica do ensaio, 2) durante a condução clínica do ensaio e 3) após a conclusão ou encerramento do ensaio.

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

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

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

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

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

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

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