

## II

(Comunicações)

## COMUNICAÇÕES DAS INSTITUIÇÕES, ÓRGÃOS E ORGANISMOS DA UNIÃO EUROPEIA

## COMISSÃO EUROPEIA

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

(2011/C 172/01)

**1. INTRODUÇÃO****1.1. Base jurídica**

1. As presentes directrizes têm por base o artigo 18.º da Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril de 2001, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano <sup>(1)</sup> (a seguir designada «Directiva 2001/20/CE»), que estabelece o seguinte:

«A Comissão, em consulta com a Agência, os Estados-Membros e as partes envolvidas, formulará e publicará indicações detalhadas sobre a recolha, a verificação e a apresentação dos relatórios sobre os acontecimentos/efeitos adversos assim como as modalidades de descodificação relativas aos efeitos indesejáveis imprevistos.»

2. De acordo com o artigo 3.º, n.º 1, da Directiva 2001/20/CE, as disposições nacionais relativas à protecção dos participantes nos ensaios clínicos devem ser conformes com os procedimentos e prazos previstos nessa directiva, incluindo os procedimentos e prazos para a recolha, a verificação e a apresentação de relatórios sobre os efeitos adversos decorrentes de ensaios clínicos com medicamentos para uso humano. O presente documento inclui indicações sobre estes aspectos.

3. As autoridades competentes nacionais e os comités de ética dos Estados-Membros da União Europeia (UE) e dos Estados do Espaço Económico Europeu (EEE) <sup>(2)</sup>, os

promotores e os investigadores, bem como as pessoas em quem tenham sido delegadas tarefas e funções relacionadas com as notificações de segurança, devem considerar estas orientações ao aplicar a Directiva 2001/20/CE.

**1.2. Âmbito de aplicação**

4. As presentes directrizes pormenorizadas referem-se à recolha, à verificação e à notificação de acontecimentos adversos e efeitos adversos que ocorram num ensaio clínico abrangido pelo âmbito de aplicação da Directiva 2001/20/CE, ou seja, um ensaio clínico tal como definido nessa directiva e realizado pelo menos num Estado-Membro da UE.

5. Para mais informações sobre o âmbito de aplicação da Directiva 2001/20/CE deve ser consultada a secção 1.2. das Directrizes pormenorizadas para a apresentação às autoridades competentes do pedido de autorização de um ensaio clínico com um medicamento para uso humano, a notificação de alterações substanciais e a declaração de conclusão do ensaio <sup>(3)</sup> (a seguir denominadas «CT-1»).

**1.3. Definições**

6. As definições contidas na Directiva 2001/20/CE, nos respectivos actos de execução da Comissão e nos documentos de orientação relevantes da Comissão, na sua versão actual, são igualmente aplicáveis para efeitos das presentes directrizes pormenorizadas.

7. Relativamente aos termos «acontecimento adverso» (ou acontecimento indesejável), «efeito adverso» (ou efeito indesejável), «suspeito», «imprevisto» e «grave» devem ser consultadas as respectivas secções das presentes directrizes pormenorizadas.

<sup>(1)</sup> JO L 121 de 1.5.2001, p. 34.

<sup>(2)</sup> Para efeitos do presente documento, as referências à UE, aos Estados-Membros da UE ou aos Estados-Membros devem ser entendidas como incluindo também o EEE ou os Estados que são partes contratantes no Acordo EEE, salvo indicação em contrário.

<sup>(3)</sup> JO C 82 de 30.3.2010, p. 1.

8. Para efeitos das presentes directrizes, entende-se por «Estado-Membro interessado» o Estado-Membro onde o ensaio clínico foi autorizado pelas autoridades nacionais competentes e recebeu um parecer favorável por parte do Comité de Ética.

#### 1.4. Interligação com outros documentos de orientação

9. As presentes directrizes pormenorizadas devem ser lidas em conjunto com outros documentos, designadamente com:

— as directrizes pormenorizadas CT-1, e

— a *Note for guidance on clinical safety data management: Definition and standards for expedited reporting* <sup>(4)</sup> (a seguir denominada «nota orientadora ICH E2A»).

10. Sempre que necessário, as presentes directrizes pormenorizadas reproduzem o conteúdo dos documentos de orientação acima mencionados, a fim de facilitar a aplicação das regras em matéria de notificações de segurança.

#### 2. INTERLIGAÇÃO COM AS REGRAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

11. As regras de farmacovigilância estabelecidas na Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano <sup>(5)</sup> (a seguir designada «Directiva 2001/83/CE») e no Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos <sup>(6)</sup> [a seguir designado Regulamento (CE) n.º 726/2004], não são aplicáveis aos medicamentos experimentais (ME) e aos medicamentos não experimentais <sup>(7)</sup> (MNE) <sup>(8)</sup>.

12. Daí decorre que:

— as notificações de segurança são abrangidas ou pelo âmbito de aplicação da Directiva 2001/20/CE ou pelas disposições de farmacovigilância estabelecidas na Directiva 2001/83/CE e no Regulamento (CE) n.º 726/2004. Os efeitos adversos não podem ser notificados ao abrigo dos dois regimes, ou seja, da Directiva 2001/20/CE e, simultaneamente, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 e da Directiva 2001/83/CE,

— a notificação ou o seguimento de um efeito adverso a um ME ou a um MNE decorrente de um ensaio clínico devem ser feitos apenas de acordo com a Directiva 2001/20/CE. Ao aplicar essa directiva, devem ser seguidas as presentes directrizes pormenorizadas.

13. Deste modo, as responsabilidades dos promotores e dos investigadores em matéria de notificações de segurança são determinadas exclusivamente pela Directiva 2001/20/CE.

#### 3. RESPONSABILIDADES DO INVESTIGADOR E DO PROMOTOR EM MATÉRIA DE MONITORIZAÇÃO E DE NOTIFICAÇÕES DE SEGURANÇA

14. As responsabilidades do investigador implicam:

— notificar ao promotor os acontecimentos adversos graves (ver secção 4),

— notificar ao promotor alguns acontecimentos adversos não graves e/ou resultados de análise anormais (ver secção 5).

15. As responsabilidades do promotor implicam:

— registar os acontecimentos adversos (ver secção 6),

— notificar as suspeitas de efeitos adversos graves imprevistos (SUSAR: *suspected unexpected serious adverse reactions*) à autoridade nacional competente (directamente, ou através do sistema *Eudravigilance Clinical Trials Module*, ver secção 7.4) e ao Comité de Ética (ver secção 8.0);

— informar os investigadores (ver secção 7.10),

— enviar anualmente os relatórios de segurança à autoridade nacional competente e ao Comité de Ética (ver secção 8).

16. O promotor deve ponderar continuamente os benefícios e os riscos previsíveis do ensaio clínico <sup>(9)</sup>, o que inclui a avaliação contínua da segurança dos ME.

17. O promotor deve assegurar a existência de sistemas e procedimentos operacionais normalizados escritos para garantir o cumprimento dos padrões de qualidade necessários em todas as etapas relativas à documentação dos casos, à recolha de dados, à validação, à avaliação, ao arquivamento, à notificação e ao seguimento.

<sup>(4)</sup> CPMP/ICH/377/95 (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/037795en.pdf>).

<sup>(5)</sup> JO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

<sup>(6)</sup> JO L 136 de 30.4.2004, p. 1.

<sup>(7)</sup> Para orientações sobre estes termos, ver o documento *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and 'non investigational medicinal products' (NIMPs)* ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(8)</sup> Artigo 3º, n.º 3, da Directiva 2001/83/CE; ver também o artigo 107º, n.º 1, 3º parágrafo, da Directiva 2001/83/CE, com a redacção que lhe foi dada pela Directiva 2010/84/UE de 15 de Dezembro de 2010.

<sup>(9)</sup> Secção 2.2. do documento ICH E6 — Boas práticas clínicas.

18. Relativamente aos ensaios clínicos de investigação de medicamentos de terapia avançada, existem orientações específicas no documento «Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products»<sup>(10)</sup>.

19. A delegação de tarefas não retira a responsabilidade final ao promotor ou ao investigador pela condução do ensaio clínico de acordo com a legislação aplicável.

#### 4. NOTIFICAÇÃO DE ACONTECIMENTOS ADVERSOS GRAVES PELO INVESTIGADOR AO PROMOTOR

##### 4.1. Base jurídica e objectivo

20. O artigo 16.º, n.º 1, da Directiva 2001/20/CE estabelece o seguinte:

«O investigador deve notificar imediatamente ao promotor todos os acontecimentos indesejáveis graves, excepto os que se encontrem recensados no protocolo ou na brochura do investigador como não carecendo de notificação imediata. A notificação imediata será seguida de relatórios escritos pormenorizados. Na notificação e nos relatórios posteriores os participantes serão identificados por meio de um número de código.»

21. O objectivo desta obrigação é garantir que o promotor dispõe da informação necessária para proceder a uma avaliação contínua da relação benefício-risco do ensaio clínico, em conformidade com o artigo 3.º, n.º 2, alínea a), da Directiva 2001/20/CE.

##### 4.2. «Acontecimento adverso grave»

###### 4.2.1. «Acontecimento adverso»

22. Um «acontecimento adverso» é definido no artigo 2.º, alínea m), da Directiva 2001/20/CE nos seguintes termos:

«qualquer manifestação nociva registada num doente ou num participante num ensaio clínico tratado por um medicamento, e que não está necessariamente ligada a esse tratamento.»

23. Assim, um acontecimento adverso pode ser qualquer sinal desfavorável e não intencional (incluindo resultados de análise anormais, por exemplo), um sintoma ou uma doença temporariamente associados à utilização de um medicamento, independentemente de serem ou não considerados relacionados com o medicamento<sup>(11)</sup>.

###### 4.2.2. «Acontecimento adverso grave»

24. Um «acontecimento adverso grave» é definido no artigo 2.º, alínea o), da Directiva 2001/20/CE nos seguintes termos:

«o episódio adverso que, qualquer que seja a dose administrada, provoque a morte, ponha em perigo a vida do participante, requeira a hospitalização ou o prolongamento da hospitalização, provoque uma deficiência ou uma incapacidade importantes ou duradouras, ou ainda se traduza numa anomalia ou numa malformação congénitas.»

25. Estas características/consequências têm de ser consideradas no momento em que ocorre o acontecimento. Por exemplo, relativamente a um acontecimento que ponha em perigo a vida do participante, esta situação refere-se a um acontecimento em que o participante ficou em risco de vida no momento do acontecimento, não se refere a um acontecimento que poderia hipoteticamente ter provocado a morte, se tivesse sido mais grave.

26. Alguns acontecimentos médicos podem pôr em perigo o participante ou podem tornar necessária uma intervenção por forma a prevenir uma das características/consequências mencionadas acima. Estes acontecimentos (em seguida denominados «acontecimentos médicos importantes») devem também ser considerados «graves», de acordo com a definição.

27. Para determinar se um acontecimento é grave de acordo com estes critérios, deve ser utilizada uma perspectiva médica e científica<sup>(12)</sup>.

##### 4.3. Prazos

28. O investigador deve notificar imediatamente ao promotor todos os acontecimentos adversos graves, com excepção dos que se encontrem recensados no protocolo ou na brochura do investigador como não carecendo de notificação imediata<sup>(13)</sup>.

###### 4.3.1. Notificação imediata e relatório posterior

29. A notificação imediata deve permitir ao promotor tomar as medidas adequadas para responder aos novos riscos potenciais de um ensaio clínico. Assim, o investigador deve fazer uma notificação imediata num período muito curto de tempo, que em nenhuma circunstância deverá exceder 24 horas após ter tomado conhecimento do acontecimento adverso grave.

30. O relatório posterior deve permitir ao promotor determinar se o acontecimento adverso grave requer uma reavaliação da relação benefício-risco do ensaio clínico, no caso de não estarem já disponíveis informações relevantes fornecidas na notificação inicial.

###### 4.3.2. Notificação não imediata

31. Os casos que não carecem de notificação imediata (ver secção 4.3 acima) devem ser notificados pelo investigador no prazo adequado, tendo em conta as especificidades do ensaio e do acontecimento adverso grave, bem como possíveis orientações do protocolo ou da brochura do investigador<sup>(14)</sup>.

<sup>(10)</sup> EudraLex, Volume 10.

<sup>(11)</sup> Secção 2.A.1. da nota orientadora ICH E2A.

<sup>(12)</sup> Para exemplos, ver secção 2.B. da nota orientadora ICH E2A.

<sup>(13)</sup> Ver também secções 2.5. e 2.6. do documento CT-1.

<sup>(14)</sup> Ver nota de pé-de-página 13.

#### 4.4. Início e fim do processo de notificação dos acontecimentos adversos graves ao promotor

32. O investigador é responsável por notificar ao promotor todos os acontecimentos adversos graves relacionados com os participantes por si tratados no ensaio clínico. O investigador não precisa de controlar activamente a ocorrência de acontecimentos adversos entre os participantes após o final do ensaio clínico, salvo indicação em contrário no protocolo <sup>(15)</sup>.
33. Se o investigador tomar conhecimento de acontecimentos adversos graves que ocorram com um participante após o final do seu tratamento, deve notificá-los ao promotor <sup>(16)</sup>.

#### 5. NOTIFICAÇÃO DE ACONTECIMENTOS ADVERSOS NÃO GRAVES E/OU DE RESULTADOS DE ANÁLISE ANORMAIS, PELO INVESTIGADOR AO PROMOTOR

34. O artigo 16.º, n.º 2, da Directiva 2001/20/CE estabelece o seguinte:

«Os acontecimentos indesejáveis e/ou resultados de análise anormais definidos no protocolo como determinantes para as avaliações de segurança serão notificados ao promotor, de acordo com os requisitos de notificação e dentro dos prazos especificados no protocolo.»

35. Relativamente à definição de acontecimento adverso, deve ser consultada a secção 4.2.1.

#### 6. CONSERVAÇÃO DE REGISTOS PELO PROMOTOR

36. O artigo 16.º, n.º 4, primeira frase, da Directiva 2001/20/CE estabelece o seguinte:

«O promotor deve conservar registos pormenorizados de todos os acontecimentos indesejáveis que lhe sejam notificados pelo ou pelos investigadores.»

#### 7. NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITAS DE EFEITOS ADVERSOS GRAVES IMPREVISTOS PELO PROMOTOR

##### 7.1. Base jurídica e objectivo

37. O artigo 17.º, n.º 1, alíneas a), b) e d), da Directiva 2001/20/CE estabelece o seguinte:

«O promotor deve assegurar que todos os dados importantes relativos a suspeitas de efeitos indesejáveis graves imprevistos que tenham causado, ou possam causar, a morte do participante sejam registados e notificados o mais rapidamente possível às autoridades competentes de todos os Estados-Membros envolvidos, bem como ao Comité de Ética, e, de todo o modo, num prazo nunca

superior a 7 dias, a contar do momento em que o promotor tenha tomado conhecimento desse caso, e que sejam seguidamente comunicadas, num novo prazo de 8 dias, as informações pertinentes relativas às sequências desses casos.

Todas as suspeitas de outros efeitos indesejáveis graves imprevistos devem ser notificadas às autoridades competentes envolvidas, bem como ao Comité de Ética interessado o mais rapidamente possível e o mais tardar num prazo não superior a 15 dias, a contar do dia em que o promotor delas tenha tomado conhecimento pela primeira vez. [...]

O promotor informará igualmente os restantes investigadores.»

38. O artigo 17.º, n.º 3, alínea a), da Directiva 2001/20/CE estabelece o seguinte:

«Os Estados-Membros devem zelar por que todas as suspeitas de efeitos indesejáveis graves imprevistos de um medicamento experimental que tenham sido levados ao seu conhecimento sejam imediatamente introduzidas numa base de dados europeia, unicamente acessível, nos termos do n.º 1 do artigo 11.º, às autoridades competentes dos Estados-Membros, à Agência e à Comissão.»

39. A «base de dados europeia» referida no artigo 17.º da Directiva 2001/20/CE é o *Eudravigilance Clinical Trials Module* (EVCTM) <sup>(17)</sup>.

40. O objectivo da obrigatoriedade de notificação às autoridades nacionais competentes (quer directamente, quer indirectamente através do sistema EVCTM, ver secção 7.4) é dar conhecimento das SUSAR às autoridades competentes e recolher informações sobre o perfil de segurança de um ME, o que, por sua vez, se destina a proporcionar às autoridades nacionais competentes a possibilidade de:

- avaliar, tendo em conta as várias notificações de SUSAR, se o ME representa um risco desconhecido para o participante, e
- tomar medidas no sentido de proteger a segurança dos participantes, se necessário.

41. O objectivo da obrigatoriedade de notificação ao Comité de Ética (consultar a secção 80) é dar conhecimento das SUSAR que tenham ocorrido no território do Estado-Membro interessado ao Comité de Ética.

42. O objectivo da obrigatoriedade de notificação ao investigador (ver secção 7.10) é informar os investigadores sobre questões de segurança tendo em conta as SUSAR detetadas.

<sup>(15)</sup> Para os medicamentos de terapia avançada existem disposições específicas na secção 8 do documento *Detailed guidelines on good clinical practice specific for advanced therapy medicinal products* ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(16)</sup> Ver secção 3.E.3. da nota orientadora ICH E2A.

<sup>(17)</sup> <http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index02asp>

## 7.2. Suspeita de efeito adverso grave imprevisto

### 7.2.1. «Efeito adverso» — causalidade

43. Um «efeito adverso» é definido no artigo 2.º, alínea n), da Directiva 2001/20/CE nos seguintes termos:

«qualquer reacção nociva e não desejada a um medicamento experimental, qualquer que seja a dose administrada.»

44. A definição contempla também erros de medicação ou utilizações não previstas no protocolo, incluindo a utilização indevida e o abuso do produto.
45. A definição implica uma possibilidade razoável de existir uma relação causal entre o acontecimento e o ME. Isto significa que existem factos (evidências) ou argumentos que sugerem uma relação causal.
46. Uma reacção nociva ou não desejada a um MNE que não seja provocada por uma possível interacção com um ME não é, por definição, uma SUSAR (ver também secção 7.6). Para informações sobre possíveis medidas posteriores, deve ser consultada a secção 7.11.3.

### 7.2.2. Efeito adverso «grave»

47. Relativamente ao critério de «gravidade», deve ser consultada a secção 4.2.2.

### 7.2.3. Efeito adverso «imprevisto»

#### 7.2.3.1. Definição

48. O artigo 2.º, alínea p), da Directiva 2001/20/CE define «efeito adverso imprevisto» nos seguintes termos:

«o efeito adverso cuja natureza ou gravidade não esteja de acordo com as informações relativas ao produto (por exemplo, a brochura do investigador para um produto experimental não autorizado ou, no caso de um produto autorizado, na nota informativa anexa ao resumo das características do produto).»

49. O termo «gravidade» é utilizado aqui para descrever a intensidade de um acontecimento específico. Este termo tem de ser distinguido do termo «grave»<sup>(18)</sup>.
50. Os acontecimentos notificados que acrescentem informações significativas sobre a especificidade, o aumento da ocorrência ou a gravidade de um efeito adverso grave conhecido e já documentado constituem acontecimentos imprevistos<sup>(19)</sup>.

<sup>(18)</sup> Para exemplos, ver secção 2.B. da nota orientadora ICH E2A.

<sup>(19)</sup> Para exemplos, ver secção 2.C.2. da nota orientadora ICH E2A.

### 7.2.3.2. Informação de referência sobre a segurança

51. A previsibilidade de um efeito adverso é determinada pelo promotor na informação de referência sobre a segurança (RSI, na sigla inglesa). Esta determinação deve ser feita na perspectiva de acontecimentos anteriormente observados e não com base nos efeitos que podem ser previstos tendo em conta as propriedades farmacológicas de um medicamento<sup>(20)</sup>.
52. A informação de referência sobre a segurança consta do Resumo das Características do Medicamento (RCM) ou da brochura do investigador (BI)<sup>(21)</sup>. A carta de acompanhamento apresentada com o pedido de autorização à autoridade nacional competente deve remeter para a informação de referência sobre a segurança<sup>(22)</sup>.
53. Se a informação de referência sobre a segurança constar da BI, esta deve conter uma secção claramente identificada para esse efeito. Essa secção deve incluir informações sobre a frequência e a natureza dos efeitos adversos.
54. Se o ME tiver uma autorização de introdução no mercado em vários Estados-Membros interessados com diferentes RCM, o promotor deve seleccionar o RCM mais adequado relativamente à segurança dos participantes como informação de referência sobre a segurança<sup>(23)</sup>.
55. A informação de referência sobre a segurança pode sofrer alterações durante a condução de um ensaio clínico. Isto constitui habitualmente uma alteração substancial<sup>(24)</sup>. Para efeitos de notificação de SUSAR, aplica-se a versão da informação de referência sobre a segurança em vigor no momento da ocorrência do efeito<sup>(25)</sup>. Assim, uma alteração na informação de referência sobre a segurança tem impacto no número de efeitos adversos que devem ser notificados como SUSAR. Relativamente à informação de referência sobre a segurança aplicável para efeitos do relatório anual de segurança, ver secção 8.

## 7.3. Avaliação da gravidade, causalidade e previsibilidade

56. O promotor é responsável por garantir a notificação de todos os efeitos adversos que cumulativamente:

— tenham uma probabilidade razoável de apresentar uma relação causal (ver secção 7.2.1) com um ME,

<sup>(20)</sup> Ver secção 2.C. da nota orientadora ICH E2A.

<sup>(21)</sup> Para informações pormenorizadas, ver secção 2.6. do documento CT-1.

<sup>(22)</sup> Para informações pormenorizadas, ver secção 2.3. do documento CT-1.

<sup>(23)</sup> Ver nota de pé-de-página 21.

<sup>(24)</sup> Para informações pormenorizadas, ver secções 3.3. e 3.4. do documento CT-1.

<sup>(25)</sup> Ver nota de pé-de-página 21.



- sejam «graves» (ver secção 7.2.2), e
- sejam «imprevistos» (ver secção 7.2.3).

#### 7.3.1. «Gravidade»

57. A decisão de classificar um acontecimento como grave é habitualmente tomada pelo investigador que notifica o acontecimento (ver secção 4.2.2).

#### 7.3.2. Causalidade

58. A avaliação sobre a existência de uma probabilidade razoável de relação causal é habitualmente feita pelo investigador.
59. Se o investigador que notifica o acontecimento não fornecer informações sobre a causalidade, o promotor deve consultar o investigador, encorajando-o a exprimir uma opinião a esse respeito. O promotor não deve desvalorizar a avaliação de causalidade feita pelo investigador. Se o promotor discordar da avaliação de causalidade feita pelo investigador, o relatório deverá ser acompanhado tanto da opinião do investigador como da do promotor.

#### 7.3.3. «Previsibilidade»

60. A avaliação da previsibilidade é habitualmente feita pelo promotor.
61. A «previsibilidade» de um efeito adverso grave é avaliada com base na informação de referência sobre a segurança (ver secção 7.2.3.2).
62. O promotor deve ter em consideração se o investigador que notifica o caso disponibilizou informações sobre a previsibilidade.

### 7.4. SUSAR notificadas à autoridade nacional competente (directamente, ou indirectamente através do sistema EVCTM)

#### 7.4.1. Introdução

63. As SUSAR devem ser notificadas à autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado.
64. Além disso, esses relatórios devem ser inseridos no sistema EVCTM.
65. No futuro, com o objectivo de simplificar o trabalho e evitar a duplicação na inserção dos dados no sistema EVCTM, a notificação de quaisquer SUSAR à autoridade nacional competente deverá ser sempre feita através do sistema EVCTM. Para alcançar este objectivo, as capacidades do EVCTM foram desenvolvidas, como se descreve na secção 9.3, no sentido de uma «melhoria das funcionalidades». Quando estas funcionalidades estiverem implementadas, aplicar-se-á um «acordo final» (ver secção 7.4.3). Até essa altura, ou seja, durante o período de transição, aplica-se um «acordo transitório» (ver secção 7.4.2).
66. A Comissão emitirá um aviso público quando este acordo final for alcançado, após ter sido estabelecido em conjunto pela Comissão, pela Agência Europeia de Medicamentos («Agência») e pelas autoridades nacionais competentes.

67. Relativamente à notificação à autoridade nacional competente, tem de ser feita uma distinção entre notificação directa e notificação indirecta:

— «Notificação directa»: o promotor notifica a SUSAR directamente como notificação de segurança sobre casos individuais (ICSR, na sigla inglesa) à autoridade nacional competente do Estado-Membro relevante <sup>(26)</sup>,

— «Notificação indirecta»/«Notificação indirecta através do sistema EVCTM»: o promotor notifica a SUSAR como ICSR à autoridade nacional competente do Estado-Membro relevante através do sistema EVCTM <sup>(27)</sup>.

#### 7.4.2. SUSAR que carecem de notificação e modalidades de notificação (acordo transitório)

68. O acordo transitório (ver secção 7.4.1) para a notificação de SUSAR às autoridades nacionais competentes estabelece o seguinte:

##### 7.4.2.1. SUSAR que carecem de notificação (acordo transitório)

69. O promotor de um ensaio clínico conduzido em, pelo menos, um Estado-Membro, deve notificar as seguintes SUSAR:

— todas as SUSAR que ocorram nesse ensaio clínico, independentemente de terem ocorrido num centro de ensaio num Estado-Membro ou num centro de ensaio num país terceiro interessado,

— todas as SUSAR relacionadas com a mesma substância activa (independentemente da forma farmacêutica, da dosagem ou da indicação em estudo) num ensaio clínico conduzido exclusivamente num país terceiro ou exclusivamente noutro Estado-Membro, se esse ensaio clínico for:

— promovido pelo mesmo promotor, ou

— promovido por outro promotor que faça parte da mesma empresa-mãe ou que desenvolva um medicamento em conjunto, mediante acordo formal, com esse outro promotor <sup>(28)</sup>.

<sup>(26)</sup> Para informações pormenorizadas sobre o significado de Estado-Membro «relevante», ver abaixo.

<sup>(27)</sup> Ver nota 26.

<sup>(28)</sup> O fornecimento do ME ou de informações sobre questões de segurança a um futuro potencial titular de uma autorização de introdução no mercado não deve ser considerado um desenvolvimento conjunto.

- 7.4.2.2. Modalidades de notificação (acordo transitório)
70. No acordo transitório, as modalidades de notificação são as seguintes:
- a) Notificação à autoridade nacional competente <sup>(29)</sup>:
- as SUSAR referidas no primeiro ponto da secção 7.4.2.1 devem ser notificadas à autoridade nacional competente de todos os Estados-Membros onde a respectiva autoridade nacional competente tenha autorizado o ensaio clínico,
  - as SUSAR referidas no segundo ponto da secção 7.4.2.1 devem ser notificadas à autoridade nacional competente de todos os Estados-Membros onde a respectiva autoridade nacional competente tenha autorizado o ensaio clínico que é conduzido na UE.
71. A notificação das SUSAR à autoridade nacional competente inicia-se com a autorização do ensaio clínico por essa autoridade <sup>(30)</sup>. Termina com o fim do tratamento de todos os participantes incluídos no ensaio nesse Estado-Membro.
- b) Inserção de dados no sistema EVCTM:
72. O Estado-Membro onde ocorreu a SUSAR é responsável por garantir que são inseridos no sistema EVCTM os dados sobre as SUSAR que lhe foram notificadas, de acordo com a presente secção. Para o efeito, o Estado-Membro pode:
- assegurar que a autoridade nacional competente insere os dados no sistema EVCTM,
  - prever uma notificação indirecta, ou
  - deixar ao critério do promotor a decisão de apresentar uma notificação directa ou indirecta. Neste caso, se o promotor decidir apresentar uma notificação directa, deve-se garantir que a autoridade nacional competente insere os dados no sistema EVCTM.
73. Se a SUSAR tiver ocorrido num país terceiro e esse ensaio clínico também for conduzido na UE, o promotor deve apresentar uma notificação indirecta através do sistema EVCTM ou escolher qualquer Estado-Membro onde a autoridade nacional competente possa inserir dados no sistema EVCTM e tenha autorizado o ensaio clínico.
74. Se o ensaio clínico for realizado exclusivamente num país terceiro e a SUSAR for notificada à autoridade nacional competente de um Estado-Membro (consultar o segundo ponto da secção 7.4.2.1), o promotor deve apresentar uma notificação indirecta através do sistema EVCTM ou escolher qualquer Estado-Membro onde a autoridade nacional competente possa inserir dados no sistema EVCTM e tenha autorizado o ensaio clínico que é conduzido na UE.
75. As SUSAR identificadas após a conclusão do ensaio <sup>(31)</sup> também devem ser notificadas. Esta notificação deve ser feita mediante notificação indirecta através do sistema EVCTM.
- 7.4.3. SUSAR que carecem de notificação e modalidades de notificação (acordo final)
76. O acordo final (ver secção 7.4.1) para a notificação de SUSAR estabelece o seguinte:
- 7.4.3.1. SUSAR que carecem de notificação (acordo final)
77. O promotor de um ensaio clínico conduzido em, pelo menos, um Estado-Membro deve notificar as seguintes SUSAR:
- todas as SUSAR que ocorram nesse ensaio clínico, independentemente de terem ocorrido num centro de ensaio de um Estado-Membro ou num país terceiro interessado, e
  - todas as SUSAR relacionadas com a mesma substância activa (independentemente da forma farmacêutica e da dosagem ou da indicação em estudo) num ensaio clínico realizado exclusivamente num país terceiro, se esse ensaio clínico for:
    - promovido pelo mesmo promotor, ou
    - promovido por outro promotor que faça parte da mesma empresa-mãe ou que desenvolva um medicamento em conjunto, mediante acordo formal, com esse outro promotor <sup>(32)</sup>.
- 7.4.3.2. Modalidades de notificação (acordo final)
78. As SUSAR que carecem de notificação de acordo com a secção 7.4.3.1 devem ser notificadas indirectamente às autoridades nacionais competentes de todos os Estados-Membros interessados através do sistema EVCTM.

<sup>(29)</sup> Está disponível uma lista de destinatários e de bases de dados das autoridades nacionais competentes no sítio: [http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm)

<sup>(30)</sup> Relativamente a SUSAR que ocorram antes da autorização, ver secção 2.1.4.2. do documento CT-1.

<sup>(31)</sup> Relativamente ao termo «conclusão do ensaio», ver secção 4 do documento CT-1.

<sup>(32)</sup> Ver nota de pé-de-página 28.

79. Os promotores podem não dispor dos recursos e da experiência necessária para apresentar uma notificação indirecta. Por conseguinte, o promotor pode:

- notificar por via directa, nos Estados-Membros onde a SUSAR carece de notificação e que ofereçam essa possibilidade,
- delegar o processo de notificação indirecta noutra pessoa. Por exemplo, quando está envolvido um parceiro comercial (como o titular de autorização de introdução no mercado do ME), o processo de notificação indirecta pode ser delegado nesse parceiro <sup>(33)</sup>.

80. As SUSAR identificadas após a conclusão do ensaio <sup>(34)</sup> também devem ser notificadas. Esta notificação deve ser feita mediante uma notificação indirecta através do sistema EVCTM.

#### 7.5. Notificação das SUSAR ao Comité de Ética

81. Os Comités de Ética não têm acesso ao sistema EVCTM <sup>(35)</sup>.

82. Os promotores devem notificar todas as SUSAR que ocorram no ensaio clínico em causa ao Comité de Ética que emite o «parecer único», em conformidade com o artigo 7.º da Directiva 2001/20/CE, se a SUSAR tiver ocorrido no território desse Estado-Membro.

83. Recomenda-se uma estreita coordenação entre o Comité de Ética e a autoridade nacional competente em todos os assuntos relacionados com a segurança dos participantes, sempre que necessário.

#### 7.6. Efeitos adversos que não carecem de notificação como SUSAR

84. As secções 7.4 e 7.5 contêm uma lista exaustiva das SUSAR que carecem de notificação. Mais especificamente, o promotor não precisa de notificar como SUSAR:

- os efeitos adversos relacionados não com um ME mas com um MNE administrado ao participante, que não tenha interacção com o ME (ver secção 7.2.1),
- as SUSAR que ocorram num ensaio clínico realizado (parcial ou exclusivamente) na UE relativamente ao qual não seja o promotor. O promotor pode tomar conhecimento destas SUSAR através de relatórios in-

dividuais, de publicações (tais como literatura académica) ou por intermédio das autoridades reguladoras <sup>(36)</sup>,

- efeitos adversos que ocorram num país terceiro fora do âmbito de um ensaio clínico, com um medicamento que seja comercializado nesse país mas que seja utilizado exclusivamente como ME na UE.

85. Estes casos são tratados mediante notificação, que não é uma notificação de SUSAR, além de serem tomadas medidas de acompanhamento do caso (ver secções 7.11.3 e 7.11.4).

86. As regras de farmacovigilância não são aplicáveis nestes casos (ver secção 2).

#### 7.7. Prazos para a notificação de dados importantes sobre SUSAR que tenham causado ou possam causar a morte do participante

##### 7.7.1. Notificação de «dados importantes»

87. O promotor deve notificar todos os dados «importantes», ou seja, as informações necessárias para:

- verificar se os benefícios esperados, tanto terapêuticos como em matéria de saúde pública, continuam a justificar os riscos previsíveis, e
- dar seguimento administrativo ao relatório.

88. Para identificar os dados importantes e não importantes deve ser utilizada uma perspectiva médica e científica.

89. Nomeadamente, informações administrativas recentes que possam ter impacto na gestão do caso devem ser consideradas «importantes». Um exemplo são as informações que possam ajudar a detectar possíveis duplicações (por exemplo novos identificadores de casos de que o promotor tenha tomado conhecimento e que possam ter sido utilizados em notificações anteriores).

90. Após a notificação inicial, pode-se verificar que o acontecimento não corresponde a uma SUSAR, por exemplo, se não existir causalidade, gravidade ou previsibilidade (situação em seguida designada por «desclassificação»). As desclassificações devem ser consideradas dados importantes.

91. Exemplos de dados não importantes são alterações menores das datas ou correcções de erros tipográficos nas versões anteriores da documentação.

<sup>(33)</sup> Ver secção 5.1. do Formulário de pedido de autorização de ensaio clínico no sítio ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(34)</sup> Ver nota de pé-de-página 31.

<sup>(35)</sup> Artigo 17.º, n.º 3, alínea a), da Directiva 2001/20/CE.

<sup>(36)</sup> A notificação destas SUSAR iria conduzir a uma duplicação na inserção dos dados, dado que, se o sistema estiver a funcionar, essas SUSAR seriam notificados de qualquer forma.



### 7.7.2. Prazos, início da contagem do prazo

92. No cumprimento das regras de notificação de dados importantes dentro dos prazos estabelecidos, aplica-se o seguinte:
93. A contagem do prazo para a notificação inicial (dia 0 = Dia 0) começa assim que o promotor recebe informações que contenham os critérios mínimos para apresentar uma notificação <sup>(37)</sup>.
94. Relativamente às SUSAR que tenham causado, ou possam causar, a morte do participante, o promotor deve notificar pelo menos a informação mínima logo que possível e, de qualquer modo, num prazo nunca superior a sete dias após ter tomado conhecimento do caso.
95. Se o relatório inicial estiver incompleto, ou seja, se o promotor não tiver fornecido todas as informações/avaliação no prazo de sete dias, o promotor deve apresentar um relatório completo, com base na informação inicial, num novo prazo de oito dias. Neste caso, a data de recepção relativamente ao relatório inicial não deve ser alterada <sup>(38)</sup>.
96. Se o promotor receber novas informações significativas sobre um caso anteriormente notificado, a contagem do prazo recomeça no dia zero, ou seja, na data de recepção das novas informações. Esta informação deve ser notificada na forma de relatório posterior no prazo de 15 dias <sup>(39)</sup>.
97. As informações mínimas incluem, pelo menos, todos os seguintes elementos:
- número EudraCT válido (se aplicável) <sup>(40)</sup>,
  - número do estudo do promotor <sup>(41)</sup>,
  - um participante identificável codificado <sup>(42)</sup>,
  - um notificador identificável <sup>(43)</sup>,
- uma SUSAR <sup>(44)</sup>,
  - um ME suspeito (incluindo o código da substância activa) <sup>(45)</sup>,
  - uma avaliação da causalidade <sup>(46)</sup>.
98. Além disso, a fim de processar o relatório electronicamente de forma adequada, devem ser fornecidas as seguintes informações administrativas:
- o identificador único do relatório de segurança do remetente (caso) <sup>(47)</sup>,
  - a data de recepção da informação inicial da fonte primária <sup>(48)</sup>,
  - a data de recepção da informação mais recente <sup>(49)</sup>,
  - o número de identificação do caso, único a nível mundial <sup>(50)</sup>,
  - o identificador do remetente <sup>(51)</sup>.
99. Para informações sobre o formato e a estrutura da informação, ver secção 7.9.
- 7.8. Prazos para a notificação de SUSAR que não tenham causado, nem possam causar, a morte de um participante**
100. As SUSAR que não tenham causado nem possam causar a morte de um participante devem ser notificadas num prazo de 15 dias.
101. Podem existir casos em que se descubra que uma SUSAR causa ou pode causar a morte de um participante quando tinha sido considerado inicialmente como não podendo causar. As SUSAR que não tenham causado nem possam causar a morte de um participante devem ser notificadas o mais rapidamente possível, dentro de um prazo de 15 dias. O relatório posterior de SUSAR que tenham causado ou que poderiam ter causado a morte de um participante deve ser enviado o mais rapidamente possível, no máximo sete dias após ter sido tomado conhecimento do efeito que causou ou poderia ter causado a morte do participante. Relativamente ao relatório posterior, ver secção 7.7.2.

<sup>(37)</sup> Se esta função tiver sido delegada noutra pessoa, a data de recepção por essa outra pessoa marca o início da contagem do prazo.

<sup>(38)</sup> Em caso de transmissão electrónica do ICSR, isto significa que a data especificada no campo A.1.6 «Receive date» do ICH E2B(R2) deve ser idêntica à especificada no campo A.1.7 «Receipt date» do ICH E2B(R2).

<sup>(39)</sup> Em caso de transmissão electrónica do ICSR, isto significa que a data especificada no campo A.1.6 «Receive date» do ICH E2B(R2) deve ser idêntica à data de recepção do relatório inicial. No campo A.1.7 «Receipt date» do ICH E2B(R2) deve ser indicada a data em que o promotor recebeu as novas informações significativas sobre o caso.

<sup>(40)</sup> A incluir no campo A.2.3.1 do ICH E2B(R2) no caso de transmissão electrónica.

<sup>(41)</sup> A incluir no campo A.2.3.2. do ICH E2B(R2) no caso de transmissão electrónica.

<sup>(42)</sup> A incluir na secção B.1. do ICH E2B(R2) no caso de transmissão electrónica.

<sup>(43)</sup> A incluir na secção A.2. do ICH E2B(R2) no caso de transmissão electrónica.

<sup>(44)</sup> A incluir na secção B.2. do ICH E2B(R2) no caso de transmissão electrónica.

<sup>(45)</sup> A incluir na secção B.4. do ICH E2B(R2) no caso de transmissão electrónica.

<sup>(46)</sup> A incluir na secção B.4.k.18. do ICH E2B(R2) no caso de transmissão electrónica.

<sup>(47)</sup> A incluir no campo A1.0.1 do ICH E2B(R2) no caso de transmissão electrónica.

<sup>(48)</sup> A incluir no campo A.1.6. do ICH E2B(R2) no caso de transmissão electrónica.

<sup>(49)</sup> A incluir no campo A.1.7. do ICH E2B(R2) no caso de transmissão electrónica.

<sup>(50)</sup> A incluir no campo A.1.10. do ICH E2B(R2) no caso de transmissão electrónica.

<sup>(51)</sup> A incluir no campo A.3.1.2. do ICH E2B(R2) no caso de transmissão electrónica.

102. Nos casos em que se descubra que uma SUSAR causa ou pode causar a morte de um participante, quando tinha sido inicialmente considerado como não podendo causar a morte, deve ser criado um relatório combinado, se o relatório inicial ainda não tiver sido submetido.

### 7.9. Formato do relatório

#### 7.9.1. Em caso de notificação indirecta

103. Relativamente a informações pormenorizadas sobre a forma de notificar relatórios de segurança sobre casos individuais (ICSR) através do sistema EVCTM, devem ser consultados os seguintes documentos:

- a versão actual da norma orientadora ICH E2B relativa a *Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports* [em seguida denominada «norma ICH E2B (R2)»] <sup>(52)</sup>, e
- a versão actual da *Note for guidance Eudravigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)* <sup>(53)</sup>.

104. Deve ser salientado que:

- antes de completar o formulário de pedido de autorização de ensaio clínico <sup>(54)</sup>, o promotor deve fornecer informações sobre o ME para o dicionário de medicamentos do sistema EudraVigilance (EVMPD) <sup>(55)</sup>, <sup>(56)</sup>,
- os dados nos campos de texto livre devem ser introduzidos em inglês,
- apenas os relatórios que cumpram as regras de validação <sup>(57)</sup> são aceites no sistema EVCTM,
- os dados inseridos nos campos codificados devem seguir as normas internacionais em matéria de terminologia, formato e normas relativas à farmacovigilância.

<sup>(52)</sup> <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

<sup>(53)</sup> Referência do documento: EMA/H/20665/04/Final Revision 2, de 15 de Outubro de 2010 ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000199.jsp&menu=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&menu=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3)).

<sup>(54)</sup> [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(55)</sup> A fim de harmonizar as informações dos diferentes pedidos de autorização de ensaios clínicos e das SUSAR com eles relacionadas notificadas às autoridades competentes, será disponibilizada ao público uma lista de todas as substâncias activas introduzidas no Dicionário de Medicamentos do sistema EudraVigilance, incluindo os códigos de substâncias em desenvolvimento, para ser utilizada no preenchimento dos campos relevantes do formulário de pedido de autorização do ensaio clínico na EudraCT.

<sup>(56)</sup> A Agência disponibilizará uma função de «ajuda» para os promotores que tenham dificuldade em aceder ou introduzir informações no sistema EVMPD.

<sup>(57)</sup> Consultar a *Note for guidance Eudravigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)*, referência do documento Ref. EMA/H/20665/04/Final Revision 2, de 15 de Outubro de 2010.

105. Relativamente às iniciais ou aos nomes de pessoas, se estes dados forem do conhecimento do remetente mas não puderem ser comunicados, devido a requisitos relativos à protecção dos dados pessoais, esse facto deve ser salientado no relatório <sup>(58)</sup>.

#### 7.9.2. Em caso de notificação directa

106. As informações devem ser estruturadas de forma idêntica à das notificações indirectas, para permitir que a autoridade nacional competente insira os dados no sistema EVCTM.

107. Isto também se aplica durante o acordo transitório referido na secção 7.4.2.

### 7.10. Transmissão da informação ao investigador

108. O artigo 17.º, n.º 1, alínea d), da Directiva 2001/20/CE estabelece que «o promotor deve também informar todos os investigadores».

109. A informação deve ser concisa e prática. Assim, sempre que possível, a informação sobre SUSAR deve ser compilada numa lista de SUSAR distribuídas por períodos estabelecidos de acordo com a natureza do projecto de investigação ou de desenvolvimento clínico e do volume de SUSAR ocorridas. Esta lista deve ser acompanhada por um resumo conciso da evolução do perfil de segurança do ME.

110. Relativamente à distribuição do tratamento com ocultação, ver secção 7.11.1.

### 7.11. Outros aspectos

#### 7.11.1. Quebra da ocultação na distribuição do tratamento <sup>(59)</sup>

111. Como regra geral, apenas as SUSAR sem ocultação relativamente à distribuição do tratamento pelos participantes devem ser notificadas pelo promotor à autoridade nacional competente (quer directamente, quer indirectamente através do sistema EVCTM, ver secção 7.4) e ao Comité de Ética (ver secção 7.5).

112. Os investigadores (ver secção 7.10) devem receber apenas as informações com ocultação, excepto se forem consideradas necessárias informações sem ocultação por razões de segurança <sup>(60)</sup>.

113. O investigador só deve quebrar a ocultação da distribuição do tratamento durante um ensaio clínico se isso for relevante para a segurança do participante.

<sup>(58)</sup> Relativamente aos dados ICH E2B, o campo deve ser preenchido com a menção «PRIVACY».

<sup>(59)</sup> Ver igualmente secção 3.D. da nota orientadora ICH E2A.

<sup>(60)</sup> Para mais informações, ver secção 3.D. da nota orientadora ICH E2A.

114. Relativamente ao promotor, este só deveria quebrar a ocultação para o participante específico, quando existir a possibilidade de um acontecimento ser uma SUSAR. A ocultação deve ser mantida para as pessoas responsáveis pela continuidade do estudo (tais como os gestores, os monitores e os investigadores) e para os responsáveis pela análise dos dados e interpretação dos resultados no final do estudo, tais como o pessoal responsável pelos dados biométricos. A informação sem ocultação deve ser apenas acessível às pessoas envolvidas nas notificações de segurança às autoridades nacionais competentes (directamente, ou indirectamente através do sistema EVCTM), Comitês de Ética e Comissões de Monitorização da Segurança dos Dados (DSMB) <sup>(61)</sup>, ou a pessoas que efectuem avaliações de segurança contínuas durante o ensaio.

115. No entanto, para os ensaios relativos a doenças com taxas de morbilidade ou de mortalidade elevadas, em que os parâmetros de avaliação da eficácia também possam ser SUSAR ou quando a mortalidade ou outra consequência «grave» (que pode potencialmente ser notificada como SUSAR) é o parâmetro de avaliação da eficácia, a integridade do ensaio clínico pode ficar comprometida se a ocultação for sistematicamente quebrada. Nestas circunstâncias ou em circunstâncias idênticas, o promotor deve chegar a um acordo, no âmbito do processo de autorização, no que respeita aos efeitos graves que devem ser tratados como efeitos relacionados com a doença, não estando sistematicamente sujeitos a uma quebra da ocultação e notificação imediata <sup>(62)</sup>.

116. Para estes ensaios, os promotores são também encorajados a designar uma DSMB independente para a revisão regular dos dados de segurança do ensaio em curso e, se necessário, para aconselhar o promotor a continuar, alterar ou terminar o ensaio. O protocolo deve descrever a composição da DSMB e o seu modo de funcionamento.

117. Em todos os casos, após a quebra da ocultação, se o evento se revelar uma SUSAR (por exemplo, no que se refere à previsibilidade), aplicam-se as regras de notificação para as SUSAR (ver secções acima). Nos casos em que a SUSAR se manifesta apenas depois de o ensaio ter terminado, deve ser consultada a secção 7.4.

#### 7.11.2. SUSAR associadas ao comparador activo ou ao placebo

118. Os comparadores e os placebos são ME <sup>(63)</sup>. Assim, as SUSAR associadas a um comparador activo seguem regras de notificação idênticas às dos ME em estudo. Os acontecimentos associados a um placebo não satisfazem habitualmente os critérios para serem considerados SUSAR

nem, consequentemente, para notificação imediata. No entanto, quando as SUSAR estão associadas ao placebo (por exemplo, no caso de um efeito devido a um excipiente ou a uma impureza), o promotor deve notificar esses casos <sup>(64)</sup>.

#### 7.11.3. Efeitos adversos relacionados com medicamentos não experimentais

119. Um efeito adverso grave que esteja relacionado não com um ME mas com um MNE não é uma SUSAR, não sendo notificado como tal (ver secção 7.2.1).

120. Embora as obrigações legais constantes das regras de farmacovigilância estabelecidas pela Directiva 2001/83/CE e pelo Regulamento (CE) n.º 726/2004 não se apliquem (ver secção 2) aos efeitos adversos a ME ou MNE, nos casos em que o MNE é um medicamento autorizado os investigadores são encorajados a notificar as suspeitas de efeitos adversos relacionados com o MNE às autoridades nacionais competentes ou ao titular da autorização de introdução no mercado.

#### 7.11.4. Questões de segurança não contempladas na definição de SUSAR — outras medidas

121. Durante um ensaio clínico podem ocorrer acontecimentos que não estejam contemplados na definição de SUSAR, não estando, portanto, sujeitos aos requisitos de notificação aplicáveis a SUSAR, embora possam ser relevantes em termos de segurança dos participantes. Exemplos destas situações <sup>(65)</sup> são:

— novos acontecimentos relacionados com a condução de um ensaio clínico ou com o desenvolvimento de um ME que possam afectar a segurança dos participantes, tais como:

— um acontecimento adverso grave que poderia estar relacionado com os procedimentos do ensaio e que poderia modificar a condução do mesmo,

— um risco significativo para os participantes, tal como a ausência de eficácia de um ME utilizado para o tratamento de uma doença que pode causar a morte,

— a descoberta de novos dados importantes relativos à segurança em estudos em animais recentemente terminados (tais como estudos de carcinogenicidade),

— a suspensão temporária de um ensaio por questões de segurança, se o ensaio estiver a ser conduzido pelo mesmo promotor com os mesmos medicamentos num outro país,

<sup>(61)</sup> Relativamente às DSMB, consultar igualmente a norma orientadora da EMA sobre Comitês de Monitorização de Dados, referência do documento EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>).

<sup>(62)</sup> Ver secção 2.5. do documento CT-1.

<sup>(63)</sup> Artigo 2.º, alínea d), da Directiva 2001/20/CE.

<sup>(64)</sup> O ingrediente suspeito contido no placebo deve ser especificado no campo B.4.k.2.2. «Active substance name» da ICH E2B(R2).

<sup>(65)</sup> Para exemplos, ver secção 3.A.2. da nota orientadora ICH E2A.

- recomendações da DSMB, se existirem, quando relevantes para a segurança dos participantes,
  - informações relevantes de segurança relativamente à colheita ou ao dador, no caso de investigação de medicamentos de terapia avançada.
122. Estes acontecimentos/observações não devem ser notificados como SUSAR, mas podem requerer outras medidas, tais como:
- medidas urgentes de segurança e respectiva notificação [artigo 10.º, alínea b), da Directiva 2001/20/CE, ver também secção 3.9. das orientações CT-1],
  - alterações substanciais [artigo 10.º, alínea a), da Directiva 2001/20/CE; ver também secção 3.7. das orientações CT-1], ou
  - conclusão antecipada do ensaio [artigo 10.º, alínea c), da Directiva 2001/20/CE; ver igualmente a secção 4.2.2. das orientações CT-1].
123. Além disso, recomenda-se que o promotor informe a autoridade nacional competente e o Comité de Ética sobre questões de segurança que possam alterar substancialmente a mais recente avaliação da relação benefício-risco de um ME e que não estejam contempladas na lista de medidas apresentada acima.

#### 8. RELATÓRIOS ANUAIS DE SEGURANÇA DO PROMOTOR À AUTORIDADE NACIONAL COMPETENTE E AO COMITÉ DE ÉTICA

124. O Artigo 17.º, n.º 2, da Directiva 2001/20/CE estabelece o seguinte:
- «Uma vez por ano, durante todo o período do ensaio, o promotor deve apresentar aos Estados-Membros em que o ensaio clínico decorre, e ao Comité de Ética, uma lista de todas as suspeitas de efeitos indesejáveis graves ocorridos durante esse período, bem como um relatório relativo à segurança dos participantes.»
125. O relatório é dirigido à autoridade nacional competente e ao Comité de Ética do Estado-Membro interessado.
126. O relatório só deve ser submetido à autoridade nacional competente e ao Comité de Ética se o tratamento dos participantes ainda estiver a decorrer no Estado-Membro interessado <sup>(66)</sup>.
127. Para informações pormenorizadas sobre os relatórios anuais de segurança, incluindo as regras relativas à quebra de ocultação, deve ser consultada a norma ICH *Topic E2F — Development Safety Update Report* <sup>(67)</sup> (DSUR, em seguida denominada «nota orientadora ICH E2F»). A Conferência Internacional para a Harmonização dos Requisitos Técnicos de Registo dos Medicamentos de Uso Humano

(ICH) publicou modelos de DSUR. Estes modelos de DSUR têm em conta os diferentes níveis de conhecimento sobre um medicamento, consoante o promotor seja ou não titular da autorização de introdução no mercado <sup>(68)</sup>.

128. O relatório deve conter em anexo as informações de referência sobre a segurança em vigor no início do período de notificação (ver secção 7.2.3.2; ver também secções 2.6. e 3.20 da nota orientadora ICH E2F).
129. As informações de referência sobre a segurança em vigor no início do período de notificação servem como informações de segurança aplicáveis durante todo o período de notificação <sup>(69)</sup>.
130. Se existirem alterações significativas das informações de referência sobre a segurança durante o período de notificação, estas devem ser incluídas no relatório anual de segurança <sup>(70)</sup>, <sup>(71)</sup>. Além disso, nesse caso, as informações de referência sobre a segurança revistas devem ser apresentadas como anexo ao relatório <sup>(72)</sup>, para além das informações de referência em vigor no início do período de notificação (ver acima). Independentemente das alterações, as informações de referência sobre a segurança em vigor no início do período de notificação são aplicáveis a todo o período de notificação <sup>(73)</sup>.

#### 9. FUNCIONALIDADES DO SISTEMA EVCTM

##### 9.1. Introdução

131. O sistema EVCTM tem os seguintes objectivos:

- fornecer um resumo das SUSAR relevantes para a supervisão dos ensaios clínicos na UE como um todo e em cada Estado-Membro,
- facilitar a notificação às autoridades nacionais competentes através de um processo de notificação indirecta, especialmente no caso de ensaios multinacionais,
- facilitar a comunicação de SUSAR entre as autoridades nacionais competentes, a Comissão e a Agência.

<sup>(68)</sup> <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

<sup>(69)</sup> Ver secção 2.6. da nota orientadora ICH E2F.

<sup>(70)</sup> Ver secção 3.4. da nota orientadora ICH E2F.

<sup>(71)</sup> Estas também constituem habitualmente alterações substanciais, ver secção 3.4.3.b. do documento CT-1.

<sup>(72)</sup> Ver nota de pé-de-página 69.

<sup>(73)</sup> Isto significa que a informação de referência sobre a segurança utilizada como base do relatório anual pode não estar de acordo com a actualização da informação utilizada como base para a notificação de SUSAR (ver secção 7.2.3.2).

<sup>(66)</sup> Ver secção 2.3. da nota orientadora ICH E2F.

<sup>(67)</sup> [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

132. Os dados contidos no sistema EVCTM estão acessíveis exclusivamente às autoridades nacionais competentes, à Agência e à Comissão <sup>(74)</sup>.

133. O sistema EVCTM baseia-se em listas de escolha, menus suspensos e dicionários, ou códigos ou texto gerados automaticamente. Reconhece-se que nem todos os dicionários estarão disponíveis em todas as línguas oficiais e que podem existir apenas em inglês, numa fase inicial. Só serão utilizadas traduções dos dicionários quando os criadores dos mesmos disponibilizarem versões completas e actualizadas.

### 9.2. Funcionalidades básicas

134. As funcionalidades básicas do sistema EVCTM permitem:

- a notificação indirecta com base na versão actualizada de formatos adoptados internacionalmente,
- a elaboração de relatórios específicos que integrem métodos estatísticos de detecção de sinais com a opção de aplicar um filtro primário por país de origem, tipo de relatório, caracterização do fármaco, número na base de dados europeia de ensaios clínicos EudraCT (número EudraCT), entidade remetente (autoridades nacionais competentes, promotores), data da notificação,
- a pesquisa dos seguintes dados:
  - número de SUSAR notificadas para um ou mais ME seleccionados ou para uma ou mais substâncias activas seleccionadas,
  - número de SUSAR notificadas por grupo etário ou indicação (se notificado) para um ou mais ME seleccionados ou para uma ou mais substâncias activas seleccionadas,

— número de SUSAR notificadas para um ensaio clínico seleccionado com base num ou em vários números EudraCT,

— listas de casos individuais de reacções agrupados em qualquer nível da hierarquia MedDRA para um ou mais ME seleccionados ou para uma ou mais substâncias activas seleccionadas,

— relatórios estáticos de monitorização de efeitos para um ou vários medicamentos seleccionados ou para uma ou mais substâncias activas seleccionadas.

### 9.3. Funcionalidades melhoradas

135. Após o acordo transitório (secção 7.4.1), o sistema EVCTM terá funcionalidades melhoradas em conjunto com o sistema EudraCT, permitindo que as autoridades nacionais competentes recebam

- mensagens regulares sobre novas SUSAR para todos os ME/ensaios clínicos relevantes,
- alertas relativos a SUSAR relevantes para os Estados-Membros para alguns tipos de efeitos, ensaios ou populações, ou ME de interesse, e
- relatórios efectuados com base em vários campos da norma ICH E2B e do sistema EudraCT.

136. Serão publicadas num documento à parte informações detalhadas sobre os requisitos técnicos, bem como um plano de implementação para a melhoria das funcionalidades.

<sup>(74)</sup> Ver artigo 17.º, n.º 3, alínea a), da Directiva 2001/20/CE.