

Divisão de Microbiologia
e Doenças Infecciosas

DIRECTRIZES SOBRE OS DOCUMENTOS REGULAMENTARES

Versão 5.10 10 de Fevereiro de 2004



Instituto Nacional Americano de Alergias e Doenças Infecciosas
Institutos Nacionais de Saúde Americanos
Departamento de Saúde e Serviços de Assistência

A Divisão de Microbiologia e Doenças Infecciosas (DMID), o Instituto Nacional Americano de Alergias e Doenças Infecciosas (NIAID) e os Institutos Nacionais de Saúde (NIH) Americanos apoiam, através de mecanismos contratuais e subsídios, um vasto número de estudos e ensaios clínicos. Estas linhas de orientação são apresentadas para ajudar os investigadores apoiados pela DMID a estabelecer um dossier regulamentar de documentos essenciais para cada um dos estudos por eles realizados. São apresentadas secções com documentos específicos, assim como exemplos de formulários. Os formulários específicos sobre os estudos podem ser fornecidos pelos responsáveis pela gestão do estudo num ensaio multicêntrico. Os centros podem organizar os documentos de forma diferente, mas todos os documentos essenciais deverão estar contidos no dossier.

É necessário estabelecer um dossier regulamentar no início de cada estudo e este tem de ser constantemente actualizado ao longo da duração do estudo. Os dossiers sobre o estudo (excepto no caso dos formulários de consentimento de utilização futura) deverão ser mantidos durante um período mínimo de dois anos após o preenchimento do pedido de aprovação junto da Food and Drug Administration (Agência americana da Alimentação e dos Medicamentos) ou até terem decorrido dois anos desde a interrupção formal da evolução clínica do produto experimental. O centro deverá entrar em contacto com a DMID para obter uma autorização antes da destruição de quaisquer registos sobre os estudos.

Durante ou após a conclusão do ensaio, se existirem partes do dossier regulamentar que não sejam mantidas centralmente, é necessário anexar uma anotação nessa parte do dossier ou uma lista com as informações relativas ao local onde estão guardados estes documentos e ao cuidado de que entidade.

Neste documento, assume-se que o estudo será realizado no âmbito de um IND (novo fármaco experimental) nos EUA e que a DMID será a patrocinadora do IND. Nos casos em que a DMID não é a patrocinadora do IND, o investigador continua a ter obrigações de elaboração de relatórios/apresentação perante o patrocinador do IND. Os princípios de elaboração de um dossier regulamentar são iguais para os estudos que não forem realizados no âmbito de um IND.

A presente directriz foi composta com base nas linhas directrizes relativamente às Boas Práticas Clínicas (BPC) da Conferência Internacional de Harmonização [International Conference on Harmonisation (ICH)] e incorpora os requisitos regulamentares para a realização de um estudo de acordo com as disposições do título 21 do "Code of Federal Regulations" (CFR), parte 312. Para mais informações sobre estas directrizes e requisitos, consultar o manual de BPC da DMID ou os Websites da ICH e FDA (www.ich.org e www.fda.gov). Os motores de busca irão ajudar a percorrer vários regulamentos e linhas directrizes de BPC. A DMID requer o cumprimento das normas de BPC para todos os estudos patrocinados pela Divisão.

De acordo com a secção 8 das directrizes da ICH: “Consideram-se documentos essenciais, os documentos que permitem a nível individual e colectivo a avaliação da execução de um ensaio e da qualidade dos dados produzidos. Estes documentos destinam-se a demonstrar a conformidade do investigador, patrocinador e monitor com as normas de BPC e todos os requisitos regulamentares aplicáveis...Normalmente, são estes os documentos auditados pelo responsável de auditoria independente do patrocinador e inspeccionados pela(s) autoridade(s) reguladora(s), no âmbito do processo realizado para confirmar a validade da execução do ensaio e a integridade dos dados recolhidos”.

Os centros que estiverem a participar em ensaios multicêntricos ou de IND patrocinados pelo sector da indústria deverão consultar o respectivo Manual de Procedimentos para instruções mais específicas relativamente ao dossier regulamentar.

DOCUMENTOS DE REGULAMENTAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS

ÍNDICE

	N.º de Página
a. <i>Abreviaturas</i>	vi
b. <i>Documentos Essenciais</i>	vii
c. <i>Lista de Manutenção dos Documentos Essenciais</i>	viii, ix
 Directrizes Gerais sobre os Estudos	
1. Identificação do Estudo	1
2. Garantia a Nível Federal (FWA)	2
3. Formulário 1572 (no caso de IND)	3
4. Lista de Responsabilidades/Assinaturas do Pessoal do Estudo	4
5. Procedimentos Específicos do Estudo ou Manual de Procedimentos	5
6. Rastreio dos Participantes/Registo de Inscrições	6
7. Lista de Códigos ID	7
8. Registos de Controlo dos Elementos de Ensaio	8, 9
9. Registo de Temperatura	10
10. Registo de Monitorização/Relatórios de Monitorização	11
11. Registos de Retenção das Amostras	12
12. Formulário de Notificação de Casos	13
 Apresentações Regulamentares ao IRB/IEC	
13. Historial de Revisão Regulamentar	14
14. Carta de Apresentação/Pacote de Apresentação/Aprovação do IEC/IRB	15
15. Protocolo e Alterações do Protocolo	16
16. Formulários de Consentimento	17
17. Laboratórios de Investigação Colaboradores	18
18. Publicidade e Materiais de Informação para os Participantes	19
19. Brochura do Investigador/Folheto Informativo	20
20. Relatórios Periódicos e Renovações Anuais	21
21. Relatório Final apresentado ao IRB/IEC	22
22. Aprovações Regulamentares Locais	23

DOCUMENTOS DE REGULAMENTAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS

ÍNDICE

N.º de Página

Apresentações de Segurança do IRB/Relatórios de Segurança do IND

- | | | |
|-----|--|----|
| 23. | Relatórios sobre Efeitos Adversos Graves e Relatório de Segurança do IND | 24 |
| 24. | Relatórios de Desvio do Protocolo | 25 |

Licenças e Acreditações

- | | | |
|-----|---|----|
| 25. | <i>Curricula vitae</i> e Licenças Médicas | 26 |
| 26. | Médias Laboratoriais e Acreditações | 27 |

Correspondência e Notas ao Dossier

- | | | |
|-----|--|----|
| 27. | Correspondência entre o Centro e a DMID/Patrocinador | 28 |
| 28. | Correspondência Interna | 29 |
| 29. | Notas ao Dossier | 30 |
| 30. | Informações Específicas sobre o Centro | 31 |
| 31. | Validação da Base de Dados | 32 |

DOCUMENTOS DE REGULAMENTAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS

ÍNDICE DE EXEMPLOS DE FORMULÁRIOS

	N.º de Página
1. Identificação do Estudo	1a
2. Lista de Responsabilidades/Assinaturas do Pessoal do Estudo	4a
3. Rastreio/Registo de Inscrição	6a
4. Lista de Códigos ID	7a
5. Recepção do Elemento de Ensaio	9a
6. Registo de Controlo dos Elementos de Ensaio	9b
7. Registo de Controlo dos Elementos de Ensaio	9c
7. Formulário de Controlo da Vacina Experimental	9d
8. Disposição do Elemento de Ensaio no Final do Ensaio	9e
9. Registo de Temperatura (Janeiro – Junho)	10a
10. Registo de Temperatura (Julho – Dezembro)	10b
11. Registo de Monitorização	11a
12. Registo do Historial de Revisão Regulamentar	14a
13. Desvio do Protocolo	25a
14. Relatório de Contacto Telefónico	28a

ABREVIATURAS

BI	Brochura do Investigador
BPC	Boas Práticas Clínicas
CAP	College of American Pathologists (Colégio Americano de Patologistas)
CLIA	Clinical Laboratories Improvement Amendments (Regulamentação relativa aos laboratórios clínicos)
CRFs	Case Report Forms (Formulários de Notificação de Casos)
CVs	<i>Curriculum vitae</i>
DMID	Division of Microbiology and Infectious Diseases (Divisão de Microbiologia e Doenças Infecciosas)
DMID-CAR	DMID – Clinical Agents Repository (Arquivo de Agentes Clínicos)
EA	Efeito Adverso
EAG	Efeitos Adversos Graves
FWA	Federalwide Assurance (Garantia a Nível Federal)
ICH	International Conference on Harmonisation (Conferência Internacional de Harmonização)
IEC	Independent Ethics Committee (Comité de Ética Independente)
IND	Investigational New Drug (Novo Fármaco Experimental) (Pedido)
IP	Investigador Principal
IRB	Institutional Review Board (Órgão de Revisão Institucional)
JCAHO	Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (Organização privada criada nos EUA para avaliar e acreditar instituições de saúde)
MOP	Manual of Procedures (Manual de Procedimentos)
OCRA	Office of Clinical Research Affairs (Gabinete para as Questões de Investigação Clínica)
ORA	Office of Regulatory Affairs (Gabinete para as Questões Regulamentares)
PID	Elemento Identificador dos Participantes
SR	Relatório de Segurança do IND

DOCUMENTOS ESSENCIAIS

As declarações seguintes aplicam-se a todos os documentos ao abrigo desta directriz:

Esta Directriz sobre os Documentos Regulamentares reflecte a apresentação e manutenção de documentos regulamentares para corroborar os ensaios clínicos. Esta directriz não tem como objectivo focar o processo de revisão completo desde o conceito até à fiscalização programática que deverá ter lugar durante o desenvolvimento e execução de um ensaio clínico.

Os protocolos, consentimentos, alterações ao protocolo, Manual de Procedimentos e documentos de registo do centro deverão ser enviados para a DMID através do Protocolo Champion para o estudo ou para uma instituição contratada para o efeito. As instruções específicas relativas aos Efeitos Adversos Graves serão delineadas no Protocolo. O Gabinete para as Questões Regulamentares (ORA) deverá receber cópias de todos os documentos regulamentares do IND. De modo a satisfazer as obrigações de patrocínio de IND da DMID, o ORA poderá requerer os documentos directamente a partir dos centros.

A monitorização das cartas dos relatórios aos IPs irá instruir para onde os documentos que não foram anteriormente reunidos deverão ser enviados.

Lista de Manutenção dos Documentos Essenciais

Documento	Manter em:
Identificação do Estudo	Apenas no Dossier Regulamentar do Centro
Garantia a Nível Federal	Apenas no Dossier Regulamentar do Centro
Formulário 1572 da FDA (no caso de IND)	Dossier Regulamentar do Centro e ORA
Lista de Responsabilidades/ Assinaturas do Pessoal do Estudo	Dossier Regulamentar do Centro (A recolher pelo Monitor na Visita de Conclusão do Estudo)
Manual de Procedimentos Específicos do Estudo Manual de Procedimentos	Dossier Regulamentar do Centro e ORA
Rastreio dos Participantes/Registo de Inscrições	Apenas no Dossier Regulamentar do Centro
Lista de Códigos ID	Apenas no Dossier Regulamentar do Centro
Registos de Controlo dos Elementos de Ensaio	Dossier Regulamentar do Centro (A recolher pelo Monitor na Visita de Conclusão do Estudo)
Registo de Temperatura	Apenas no Dossier Regulamentar do Centro
Registo de Monitorização/Relatórios de Monitorização	Dossier Regulamentar do Centro e ORA (apenas relatórios)
Registos de Retenção das Amostras	Dossier Regulamentar do Centro (A recolher pelo Monitor na Visita de Conclusão do Estudo)
CRFs	Dossier Regulamentar do Centro e ORA IRB/IEC (conforme as respectivas directrizes)
Historial de Revisão Regulamentar	Apenas no Dossier Regulamentar do Centro
Aprovações do IRB para: Protocolos, Alterações aos Protocolos, Consentimentos Informados, Publicidade e Materiais de Informação para os Participantes	Dossier Regulamentar do Centro e ORA
Protocolos	Dossier Regulamentar do Centro e ORA (após aprovação do IRB/IEC)
Consentimentos Informados	Dossier Regulamentar do Centro e ORA (após aprovação do IRB/IEC)
Aprovações dos Laboratórios de Investigação Colaboradores	Dossier Regulamentar do Centro e ORA (de acordo com os critérios referidos na Página 18)
Publicidade e Materiais de Informação para os Participantes	Dossier Regulamentar do Centro e ORA (após aprovação do IRB/IEC)

Lista de Manutenção dos Documentos Essenciais (continuação)

Documento	Manter em:
Brochura do Investigador (BI) /Adendas/ Folheto Informativo	Dossier Regulamentar do Centro ORA (verificação da apresentação dos documentos ao IRB/IEC)
Relatórios Periódicos e Renovações Anuais	Dossier Regulamentar do Centro e ORA (depois de confirmado pelo IRB/IEC)
Relatório Final apresentado ao IRB/IEC	Dossier Regulamentar do Centro e ORA
Relatório Final apresentado ao Patrocinador	Dossier Regulamentar do Centro e ORA
Aprovações Regulamentares Locais	Dossier Regulamentar do Centro e ORA
Efeitos Adversos Graves (EAGs)	Dossier Regulamentar do Centro e ORA (EAGs devem ser referidos à DMID e IRB/IEC)
Relatório de Segurança (SR) do IND (Os Relatórios de Segurança do IND consistem nos EAGs apresentados ao FDA)	Dossier Regulamentar do Centro e ORA (Os centros devem submeter relatórios ao IRB/IEC conforme as instruções do Patrocinador do IND)
Desvios do Protocolo	Dossier Regulamentar do Centro e ORA (Os centros devem submeter relatórios ao IRB/IEC de acordo com a respectiva política) (Ver Página 25)
<i>Curriculum vitae</i>	Dossier Regulamentar do Centro: Todo o pessoal afecto ao estudo ORA: IP e todos os sub investigadores listados no Formulário 1572 da FDA
Licenças Médicas	Dossier Regulamentar do Centro: Licenças médicas actuais para o IP e todos os sub investigadores listados no Formulário 1572 da FDA ORA: Licença do IP (se MD) licença de médico de cuidados primários associado ao estudo (se o IP não for um MD)
Médias Laboratoriais e Acreditações	Dossier Regulamentar do Centro e ORA
Correspondência entre o Centro e o Patrocinador	Apenas no Dossier Regulamentar do Centro
Relatório de Contacto Telefónico	Apenas no Dossier Regulamentar do Centro
Correspondência Interna	Apenas no Dossier Regulamentar do Centro
Notas ao Dossier	Apenas no Dossier Regulamentar do Centro
Informações Específicas sobre o Centro	Apenas no Dossier Regulamentar do Centro

IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO

Esta secção irá conter a identificação do centro do estudo, incluindo o nome do Investigador Principal (IP), local(is) do centro do estudo, Divisão de Microbiologia e Doenças Infecciosas (DMID) Número do Protocolo, número do Novo fármaco experimental (IND) e título do Protocolo. Inclui ainda o número do Protocolo do Órgão de Revisão Institucional (IRB)/Comité de Ética Independente (IEC), assim outros números de identificação caso sejam diferentes do número do Protocolo da DMID.

Quaisquer informações de contacto relativas a estudos multicêntricos de grande dimensão também deverão ser incluídas nesta secção.

É necessário preencher um formulário novo quando alguma informação for alterada. Deve-se manter uma cópia da versão anterior no dossier regulamentar.

É necessário preencher um novo formulário de identificação do estudo para cada Protocolo em cada centro de estudo separado.

É fornecido um exemplo de formulário.

IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO

N.º IND: _____
N.º PROTOCOLO DMID: _____
N.º ESTUDO IRB/IEC: _____
DATA DE INÍCIO DO ESTUDO: _____
DATA DE CONCLUSÃO DO ESTUDO: _____
N.º GARANTIA FWA: _____

TÍTULO DO PROTOCOLO: _____

INVESTIGADOR PRINCIPAL: _____

LOCALIZAÇÃO DO CENTRO: _____

TELEFONE: _____

FAX: _____

EXEMPLO DE FORMULÁRIO

GARANTIA A NÍVEL FEDERAL

(EWA)

Deve-se manter um registo do número de Garantia a nível federal do Órgão de Revisão Institucional (IRB) em questão, no dossier regulamentar. Além disso, é necessário tomar nota do prazo de validade da Garantia. Estas informações podem ser obtidas consultando o seguinte Website:

<http://ohrp.cit.nih.gov/search/asearch.asp#ASUR>

FORMULÁRIO 1572 (no caso de IND)

Se o estudo for realizado no âmbito de um IND nos EUA, é necessário o Formulário 1572 da FDA. O Formulário 1572 da FDA deverá ser assinado e datado pelo Investigador Principal e deverá incluir os nomes de todos os sub investigadores envolvidos no estudo, assim como a localização de todos os centros onde o estudo será realizado (todos os centros onde os participantes serão examinados). Não esquecer de preencher as Secções 1 – 11 do Formulário. Na Secção 4, só é necessário incluir as instalações laboratoriais clínicas. Os laboratórios de investigação **devem ser identificados no Protocolo**, mas tal não é necessário no Formulário 1572 da FDA. Os sub investigadores são normalmente médicos ou outros profissionais responsáveis pela tomada de decisões relativamente ao Protocolo. Os Monitores de Segurança Independentes ou os membros do DSMB (Comité de monitorização de Dados e Segurança) não são considerados sub investigadores. É necessário certificar que o Número do Protocolo e Título do Protocolo da DMID na Secção 7 estão correctos.

É necessário preencher um formulário novo nos seguintes casos:

1. Mudança de Investigador Principal
2. Mudança de sub investigador
3. Alteração na morada do centro de estudo
4. Alteração no laboratório clínico
5. Alteração no Órgão de Revisão Institucional

É necessário guardar todas as versões, mantendo a mais recente à frente.

A hiperligação para o Formulário 1572 actualizado da FDA é:

<http://www.fda.gov/opacom/morechoices/fdaforms/cder.html>

Não deverão ser utilizadas Versões anteriores do Formulário 1572 da FDA. O Formulário 1572 actualizado da FDA deverá estar assinado e datado à mão nos dois lados do formulário. O formulário original assinado e datado deverá permanecer no centro clínico e deverá ser enviada uma cópia para a DMID ao cuidado do ORA.

LISTA DE RESPONSABILIDADES/ASSINATURAS DO PESSOAL DO ESTUDO

A lista de assinaturas deverá conter as assinaturas e iniciais de todas as pessoas envolvidas no estudo, incluindo os responsáveis pelas introduções e correcções nos formulários de notificação de casos, assim como todo o pessoal auxiliar afecto ao estudo (por exemplo, técnicos de laboratório, pessoal responsável pela gestão dos dados e pessoal do sector farmacêutico). A lista de assinaturas deverá incluir o nome, título, assinatura, iniciais, endereço de correio electrónico, responsabilidades, número de telefone, data de início e data da conclusão. As datas de início e de conclusão dizem respeito ao período durante o qual o membro do pessoal que participa no estudo está autorizado a assinar os documentos do estudo. A lista deve ser mantida actualizada.

Será recolhida uma cópia completa deste formulário após a conclusão da monitorização.

É fornecido um exemplo de formulário.

LISTA DE RESPONSABILIDADES/ASSINATURAS DO PESSOAL DO ESTUDO

NOME EM LETRA DE IMPRENSA	TÍTULO	ASSINATURA	TAREFAS DO ESTUDO	INICIAIS	DATA DE INÍCIO/ DATA DA CONCLUSÃO	CÓDIGO ID <small>se aplicável</small>	TELEFONE e ENDEREÇO DE E-MAIL
	Investigador Principal						
	Sub investigador						
	Sub investigador						
	Farmacêutico do Centro						
	Coordenador do Estudo						

*Códigos das tarefas-chave do estudo delegadas:

1. Obter consentimento informado	8. Preenchimento do CFR
2. Obter história clínica	9. Assinatura do CRF
3. Realizar exames físicos	10. Preenchimento do questionário
4. Avaliação da inclusão/exclusão	11. Assinatura do questionário
5. Dispensa do Fármaco	12. Atualizar/Manter docs IRB
6. Controlo do fármaco	13. Outros _____
7. Avaliação contínua EA/Med Con	14. Outros _____

Liste as tarefas relacionadas com estudos individualmente delegadas (BPC ICH 4.1.5). Assinatura/iniciais necessárias para todas as pessoas autorizadas a fazer introduções e/ou correções relativamente aos Formulários de notificação de casos (BPC ICH 8.3.24). Todo o pessoal listado no Formulário 1572 da FDA tem de estar listado neste formulário. Além disso, poderá ser necessário listar outro pessoal de apoio ao estudo. Deve actualizar à medida que se vão verificando alterações relativamente ao pessoal, funções e/ou tarefas relacionadas com o estudo. (O formulário original, devidamente preenchido, será recolhido pelo Monitor na conclusão do estudo).

PROCEDIMENTOS ESPECÍFICOS DO ESTUDO ou MANUAL DE PROCEDIMENTOS

Esta secção (ou outra localização caso seja utilizado outro sistema de arquivo) deverá conter os procedimentos específicos do estudo (SOP) ou um manual, conforme aplicável. **Cada procedimento específico do estudo ou Manual de Procedimentos (MOP) deverá ter indicado um número de Versão e data.**

Todas as Versões utilizadas ao longo do estudo deverão ser mantidas no dossier.

Os Procedimentos Específicos do Estudo ou o Manual de Procedimentos poderão incluir o Manual de Procedimentos Laboratoriais, as instruções de Manipulação de Amostras de Laboratório, manipulação/ou preparação do elemento de ensaio e instruções específicas relativas ao Protocolo.

Nota: Quaisquer desvios dos Procedimentos Específicos do Estudo ou do Manual de Procedimentos devem ser documentados de uma forma semelhante aos Desvios do Protocolo.

RASTREIO DOS PARTICIPANTES/REGISTO DE INSCRIÇÕES

Nesta secção são listados todos os indivíduos que participam no estudo (por exemplo, todos participantes da instituição aprovada pelo IRB/IEC que foram examinados para este estudo). É necessário utilizar um número de estudo ou um número de rastreio nesta lista e é necessário manter um código ID que faça uma relação entre esses números. Para fins de estudo, os registos não podem ser mantidos por nome ou outro tipo de identificação pessoal (fora do âmbito do estudo).

Nota: Os participantes só podem ser objecto de um processo de rastreio depois de terem assinado um documento de consentimento informado ou um consentimento de rastreio aprovado pelo IRB/IEC.

É necessário anotar a razão da não inscrição de um indivíduo, quando aplicável.

Para todos os participantes inscritos, é necessário recolher informações sobre a menoridade e sexo, de acordo com os requisitos dos relatórios quanto ao seguimento do sexo/menoridade em conformidade com a política actual do NIH.

É fornecido um exemplo de formulário.

N.º Protocolo DMID.:
Nome do Protocolo:

6a

RASTREIO/REGISTO DE INSCRIÇÃO

N.º	DATA DO RASTREIO	IDENTIFICADOR DO PARTICIPANTE	SEXO	DADOS DE MENORIDADE	INSCRITO? S/N	N.º ID DO PARTICIPANTE**	RAZÃO PELA QUAL NÃO FICOU INSCRITO
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							

*Número do rastreio

**N.º do estudo caso tenha ficado inscrito

Esta página pode ser duplicada conforme necessário, continuando a sequência numérica

EXEMPLO DE FORMULÁRIO

Directrizes do Dossier Regulamentar da DMID
Versão 5.10 10 de Fevereiro de 2004

LISTA DE CÓDIGOS ID

De acordo com a directriz 8.3.21 das Boas Práticas Clínicas (BPC) da Conferência Internacional de Harmonização (ICH), o investigador/instituição deverá manter uma lista confidencial dos nomes de todos os participantes, aos quais foi atribuído um número de estudo após a inscrição num estudo. Esta lista permite ao investigador/Instituição revelar a identidade de qualquer indivíduo. Esta lista deverá ainda conter as informações de contacto dos participantes. Para fins de estudo, os registos não podem ser mantidos por nome ou outro tipo de identificação pessoal (fora do âmbito do estudo).

A Lista de Códigos ID constitui um documento confidencial que contém as informações acima descritas e, por sua vez, deve permanecer no centro e destina-se apenas para utilização a nível do estudo. Esta lista deverá ser mantida num local seguro. Além disso, deverá ser mantida num local diferente de onde são mantidos os Documentos Fonte dos participantes. É necessário fazer referência à localização da Lista de Códigos ID.

Os nomes dos participantes correspondentes aos códigos ID do estudo não devem ser introduzidos na base de dados nem partilhados com quem quer que seja.

Além disso, o centro deverá guardar informações sobre os participantes ou demográficas que forneçam dados identificáveis como, por exemplo, números de identificação hospitalar, números de identificação da segurança social e datas de nascimento. Estas informações podem ser consideradas como documentos fonte (i.e. data de nascimento) ou podem ser mantidas para fins de contacto ou compensação. Para cumprir os requisitos da legislação sobre a privacidade ("Privacy Act") de 1974, estas informações não são consideradas dados de estudo e são da propriedade do centro. Estas informações não devem ser introduzidas na base de dados do estudo ou, de alguma forma, transferidas do centro.

REGISTOS DE CONTROLO DOS ELEMENTOS DE ENSAIO

Esta secção (ou outra localização caso seja utilizado outro sistema de arquivo) deverá incluir a seguinte documentação.

1. Cópia do centro dos recibos de envio relativamente ao elemento de ensaio. O fornecedor do elemento de ensaio poderá requerer uma cópia do recibo assinada pelo investigador.
2. Registos para documentar a data de recepção, quantidade, números de lote de todos os elementos de ensaio (caso se trate de um estudo de etiqueta aberta) e uma cópia da etiqueta.
3. Registos para demonstrar que todo o material de estudo que não tenha sido utilizado no final do estudo foi devolvido ao DMID-CAR, arquivo central designado, fabricante ou destruído de acordo com as instruções do patrocinador do IND. Nestes registos deverá estar incluída a data de envio (ou destruição), formas de transporte (ou destruição), quantidade e números de lote (caso se tenha conhecimento) do material de estudo devolvido ou destruído.
4. Deverão ser mantidos registos precisos, onde deverá estar documentada a data e quantidade de elemento de ensaio dispensado ao participante, a quantidade utilizada e, caso seja aplicável, a data e quantidade do fármaco experimental devolvido pelo participante. O balanço do inventário documentado no registo de disposição do elemento de ensaio deverá corresponder ao inventário real que se tem em mãos. Os resultados do inventário físico são documentados no registo de disposição do elemento de ensaio; caso não exista uma correspondência entre o balanço registado e o inventário real, a razão para tal deverá ser determinada e documentada no registo de disposição.
5. Recomenda-se a obtenção de inventários físicos numa base mensal durante a participação activa e regularmente no período posterior, e os mesmos poderão ser documentados no registo de controlo ou conforme recomendado pelo DMID-CAR. Poderão ser necessários inventários de uma altura específica para determinados Protocolos. Os investigadores deverão verificar os requisitos no Protocolo ou consultar o Manual de Procedimentos.
6. Registos para verificar a cadeia de frio para todos os materiais armazenados noutros locais que não estejam à temperatura ambiente.
7. De acordo com a directriz 8.2.13 de BPC da ICH, uma cópia do rótulo da amostra do elemento de ensaio para documentar a conformidade com os regulamentos de rotulagem e a adequação das instruções fornecidas aos participantes.
8. Cópia de qualquer rótulo de fármaco, vacina, diluente ou placebo adquiridos localmente.

REGISTOS DE CONTROLO DOS ELEMENTOS DE ENSAIO

Nota: A menos que especificado de outro modo, os frascos/recipientes dos elementos de ensaio nunca deverão ser destruídos até que tenha sido concluído o processo de controlo por parte do monitor. Depois de ter verificado o controlo do elemento de ensaio do centro, o monitor irá dar instruções ao centro para destruir os frascos do elemento de ensaio de acordo com as políticas do centro relativas a resíduos perigosos, a menos que especificado de outro modo.

A disposição de todos os frascos não utilizados que restarem no final do estudo será determinada pela DMID.

São fornecidos exemplos de formulários para recepção, disposição no final do estudo, registos de controlo e registos do frigorífico/congelador. Estes exemplos de formulários podem ser modificados conforme necessário de acordo com o estudo em questão. Alguns estudos multicêntricos poderão incluir um formulário normalizado no Manual de Procedimentos que deverá ser utilizado.

Relativamente aos estudos cegos, os prazos de validade e os números de lote são confidenciais para manter a ocultação dos dados e não são introduzidos no registo de controlo.

Não é permitida a transferência do elemento de ensaio de um estudo para outro. Nos raros casos em que é concedida uma excepção, o centro deverá obter uma autorização junto da DMID (pode incluir a obtenção da autorização por parte do fabricante) antes de transferir o fármaco de estudo de um Protocolo para outro Protocolo utilizando o mesmo elemento de ensaio. A documentação relativa à autorização de transferência deverá ser incluída no Dossier Regulamentar e a transferência deverá ser reflectida no Registo de Controlo do Elemento de Ensaio.

O monitor irá recolher os registos finais de disposição e controlo na visita de monitorização da conclusão do estudo.

RECEPÇÃO DO ELEMENTO DE ENSAIO

CENTRO: _____

N.º PROTOCOLO: _____ = _____

INVESTIGADOR: _____

A PREENCHER PELA
FONTE DE FORNECIMENTO

NOME DO FORNECEDOR: _____

CÓDIGO RÓTULO	N.º LOTE/ RÓTULO	DESCRIÇÃO	TAMANHO UNITÁRIO	QUANTIDADE	INICIAIS

A PREENCHER PELO CENTRO

CÓDIGO RÓTULO	N.º LOTE/ RÓTULO	DESCRIÇÃO	TAMANHO UNITÁRIO	QUANTIDADE	INICIAIS

- O(s) elemento(s) de ensaio foram recebidos intactos? Sim Não
- Existem indícios de que a temperatura de transporte foi mantida? Sim Não
- No transporte estava incluído um monitor de temperatura? Sim Não
- Se a resposta for "Sim," era possível ler o monitor de temperatura no local do centro? Sim Não
- Se a resposta for "Sim", qual era a leitura? Mín. _____ Máx. _____

ACUSO, POR ESTE MEIO, A RECEPÇÃO DOS ELEMENTOS DE ENSAIO ACIMA LISTADOS A

_____ ÀS _____ AM/PM
(DD/MM/AA)

ASSINATURA

EXEMPLO DE FORMULÁRIO

REGISTO DE CONTROLO DOS ELEMENTOS DE ENSAIO

NOME DA INSTITUIÇÃO _____ N.º PROTOCOLO _____

DENOMINAÇÃO DO FÁRMACO, FORMA DE DOSAGEM E CONCENTRAÇÃO _____ TÍTULO DO PROTOCOLO: _____

INVESTIGADOR PRINCIPAL _____

DATA	N.º ID DO PARTICIPANTE (PID)	DOSE	DISPENSADO E RECEBIDO	BALANÇO	N.º LOTE FABRICANTE	INICIAIS REGISTO	DATA DA DEVOLUÇÃO	QUANTIDADE DEVOLVIDA	REGISTO
02/01/04	27001001	800 mg QD	38 comprimidos	372 TA	PF 1234	SB	05/01/04	8 comprimidos	SB

EXEMPLO DE FORMULÁRIO

FORMULÁRIO DE CONTROLO DA VACINA EXPERIMENTAL PÁGINA DE

PROTOCOLO: _____ VACINA: _____ N.º LOTE: _____

CENTRO: _____

INVESTIGADOR: _____

COORDENADOR: _____

N. CÓDIGO VACINA	N.º ID PARTICIPANTE	DATA* DA ADMINISTRAÇÃO					DISPOSIÇÃO DAS VACINAS**
		DOSE A	DOSE B	DOSE C	DOSE D	DOSE E	

* Formato da data: DD/MM/AA
 ** Se DESPERDIÇADO na coluna razão/método/data/home da testemunha
 Se DEVOLVIDO na coluna destino/data/método de devolução/nome do remetente

DISPOSIÇÃO DO ELEMENTO DE ENSAIO NO FINAL DO ENSAIO

CENTRO: _____

PROTOCOLO: _____ = _____

INVESTIGADOR: _____

CONFIRMO, POR ESTE MEIO, QUE OS ELEMENTOS DE ENSAIO REMANESCENTES LISTADOS EM SEGUIDA FORAM DESTRUÍDOS A _____
(DD/MM/AA)

DESTRUIÇÃO DOS ELEMENTOS DE ENSAIO. ESPECIFICAR MÉTODO:

CÓDIGO RÓTULO	N.º LOTE/ RÓTULO	DESCRIÇÃO	TAMANHO UNITÁRIO	QUANTIDADE	INICIAIS

 ASSINATURA

 (DD/MM/AA)

 ASSINATURA

 (DD/MM/AA)
EXEMPLO DE FORMULÁRIO

REGISTO DE TEMPERATURA

Esta secção (ou outra localização caso seja utilizado outro sistema de arquivo) deverá incluir o registo de temperatura para todos os frigoríficos/congeladores, onde tenham sido conservados itens relacionados com o estudo (exemplos: vacina, fármaco, amostras de estudo).

É necessário controlar diariamente todos os elementos de ensaios ou amostras de estudo conservadas no frigorífico/congelador durante a semana normal de trabalho.

Deve-se utilizar uma página diferente para cada frigorífico/congelador que contenha itens relacionados com o estudo.

É fornecido um exemplo de formulário.

REGISTO DE TEMPERATURA

CENTRO: _____

N.º ID DO FRIGORÍFICO: _____

TEMP NECESSÁRIA: _____

N.º ID DO CONGELADOR: _____

INTERVALO ACEITÁVEL: _____

ANO: _____

INTRODUZIR DIARIAMENTE A TEMPERATURA E INICIAIS

	JANEIRO	FEVEREIRO	MARÇO	ABRIL	MAIO	JUNHO
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						
24						
25						
26						
27						
28						
29						
30						
31						

NOTA: Assinalar os fins-de-semana e Feriados.

EXEMPLO DE FORMULÁRIO

REGISTO DE TEMPERATURA

CENTRO: _____

N.º ID DO FRIGORÍFICO: _____

TEMP NECESSÁRIA: _____

N.º ID DO CONGELADOR: _____

INTERVALO ACEITÁVEL: _____

ANO: _____

INTRODUZIR DIARIAMENTE A TEMPERATURA E INICIAIS

	JULHO	AGOSTO	SETEMBRO	OUTUBRO	NOVEMBRO	DEZEMBRO
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						
24						
25						
26						
27						
28						
29						
30						
31						

NOTA: Assinalar os fins-de-semana e Feriados.

EXEMPLO DE FORMULÁRIO

REGISTO DE MONITORIZAÇÃO/RELATÓRIOS DE MONITORIZAÇÃO

Esta secção (ou outra localização caso seja utilizado outro sistema de arquivo) deverá incluir uma lista das visitas realizadas aos centros de estudo pelos monitores externos, assim como uma cópia de todas as cartas e relatórios relativos às visitas aos centros: relativamente ao Registo de Monitorização, o monitor designado irá "assinar" à medida que é realizada cada visita e o responsável designado pelo centro de estudo deverá confirmar. Deverá ser utilizado um Registo de Monitorização novo em cada centro de estudo diferente para cada Protocolo.

Qualquer tipo de correspondência (cartas/mensagens de correio electrónico/registos telefónicos) relativamente às visitas de monitorização, para ou do monitor do centro ou do patrocinador, também deverá ser incluída nesta secção.

É fornecido um exemplo de formulário.

REGISTOS DE RETENÇÃO DAS AMOSTRAS

De acordo com a Directriz 8.3.25 de BPC da ICH, é necessário manter um registo das amostras (caso existam) de fluidos/tecidos do organismo retidas e específicas do Protocolo para documentar a localização e identificação das amostras retidas, para o caso de ser necessário repetir os ensaios.

O monitor irá recolher este registo na visita de monitorização da conclusão do estudo.

Uma vez concluído o estudo e depois do relatório final ter sido submetido à FDA, deve-se contactar a DMID para obter mais informações relativamente à mudança de localização, destruição ou manutenção do anonimato de quaisquer amostras clínicas remanescentes. As amostras não utilizadas deverão ser destruídas ou mantidas no anonimato, excepto nos casos em que foi concedida a autorização para uma utilização futura das amostras armazenadas.

- Caso não tenha sido concedida uma autorização para uma futura utilização, deverá constar do dossier um método de destruição ou manutenção do anonimato. Se as amostras forem mantidas no anonimato, o SOP também deverá constar no dossier.
- Caso tenha sido concedida uma autorização para uma futura utilização, é necessário manter no dossier regulamentar uma lista dos números PID e uma cópia autenticada da autorização de utilização futura.

Deverão ser mantidos registos para todas as amostras libertadas para utilização futura que não esteja estipulada no Protocolo em conjunto com uma cópia da Aprovação do IRB relativamente a essa utilização. A Aprovação do IRB deverá ser obtida pelo centro com a custódia das amostras e a pela instituição do utilizador, caso não sejam a mesma entidade.

FORMULÁRIOS DE NOTIFICAÇÃO DE CASOS

De acordo com a Directriz 6.4.9 de BPC da ICH, o Protocolo deverá conter uma descrição da concepção do ensaio que, por sua vez, deverá incluir: “A identificação de quaisquer dados a serem registados directamente nos CRFs (ou seja, sem um registo escrito ou electrónico prévio dos dados) e que sejam considerados dados de base”. Assim, se algum dos formulários for utilizado como documento fonte, tal deverá constar do Protocolo.

Todos os documentos deverão possuir uma data e números de Versão.

CRFs em papel: Deve-se incluir nesta secção uma cópia em branco de todas as versões finais (efectivamente utilizadas) de formulários de notificação de casos (CRFs), diários dos participantes ou outros formulários utilizados para introduzir os dados do estudo, incluindo os formulários para examinar os participantes no estudo. Deve-se incluir as cópias completas das versões em branco – começando pela mais recente.

Estudos eCRF: Todas as versões (efectivamente utilizadas) do Livro-Guia de Documentos Fonte que é fornecido pelo Patrocinador deverão ser mantidas nesta secção. Deverá ser mantida uma documentação datada de todas as alterações à base de dados durante o período activo do ensaio. No final do ensaio, um CD, disquete, ou cópias em papel de todas as versões finais dos formulários de notificação de casos (eCRFs) deverão ser adicionados ao dossier.

APRESENTAÇÕES REGULAMENTARES AO IRB/IEC

HISTORIAL DE REVISÃO REGULAMENTAR

Esta secção deverá incluir uma listagem de todos os documentos submetidos ao IRB/IEC, o número de Versão, data da Versão, uma descrição da alteração (se aplicável) e a data de apresentação.

Deve-se preparar uma entrada separada no Formulário de Revisão Regulamentar para cada apresentação ao IRB/IEC relativamente ao estudo, conforme aplicável.

É fornecido um exemplo de formulário.

N. Protocolo DMID:
Título de Protocolo:

14a

Registo do Historial de Revisão Regulamentar

Data da Apresentação	Itens Submetidos	Número de Versão	Data da Versão	Data da Aprovação	Descrição

CARTA DE APRESENTAÇÃO/PACOTE DE APRESENTAÇÃO/APROVAÇÃO DO IRB/IRB

Esta secção (ou outra localização caso seja utilizado outro sistema de arquivo) deverá incluir uma cópia do Protocolo original aprovado pelo IRB/IEC relativamente ao estudo e quaisquer revisões/alterações subsequentes do Protocolo que tenham sido aprovadas pelo IRB/IEC. Deve-se incluir as cópias completas das versões finais – começando pela mais recente.

Começando pelo Protocolo original, seguido por todas as revisões ou alterações ao Protocolo, é necessário manter o PACOTE COMPLETO FISICAMENTE JUNTO no dossier – a carta de apresentação, pacote de apresentação e quaisquer respostas a condições, comentários ou questões e a Aprovação final do IRB/IEC.

Todos os documentos deverão possuir uma data e números de Versão. Sugestão para todas as apresentações ao IRB/IEC: o memorando enviado ao IRB/IEC deverá descrever claramente quais os documentos que estão a ser submetidos para revisão, incluindo a data e número de Versão de todos os Consentimentos Informados, publicidade e alterações relativamente ao Protocolo. Caso se tenha conhecimento, deve-se incluir ainda a data da reunião de avaliação do IRB/IEC.

De modo a facilitar a verificação da conformidade com a regulamentação, a DMID recomenda que os seguintes itens apresentados sejam focados na carta de Aprovação do IRB/IEC. Caso estes elementos não sejam incluídos na carta de Aprovação, é necessário escrever uma nota ao dossier a indicar os itens aprovados, incluindo a Versão e a data de todos os documentos submetidos.

- No mínimo, a carta de Aprovação do IRB/IEC deverá conter os seguintes pontos, de acordo com a Directriz 3.1.2 de BPC:
 - Nome e número do Protocolo da DMID, identificando de forma clara o ensaio
 - Data de aprovação
 - Uma lista dos documentos aprovados
- Além disso, a DMID sugere ainda que sejam incluídos os seguintes itens:
 - Assinatura do presidente da sessão do IRB/IEC ou responsável designado
 - Deverá ser endereçado ao IP
 - Deverá listar todos os centros abrangidos pela Aprovação do IRB/IEC
 - Data e número de Versão dos documentos submetidos

Nota: Caso seja concedida uma Aprovação contingente, deverá ser apresentado um comprovativo da Aprovação final para que o estudo possa ser implementado.

PROTOCOLO E ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Esta secção (ou outra localização caso seja utilizado outro sistema de arquivo) deverá incluir uma cópia do Protocolo original aprovado pelo IRB/IEC relativamente ao estudo e quaisquer revisões/alterações subsequentes do Protocolo que tenham sido aprovadas pelo IRB/IEC. As versões preliminares que nunca foram submetidas à aprovação do IRB não necessitam de ser mantidas no dossier.

Todos os documentos deverão possuir uma data e números de Versão.

É necessário ter em atenção o seguinte:

- Os regulamentos estrangeiros aplicáveis aos centros que não pertençam aos EUA e Protocolos de IND que não sejam patrocinados pela DMID poderão requerer a assinatura do Protocolo pelo(s) Investigador(es).
- Caso o Investigador Principal, qualquer sub investigador, coordenador do estudo, ou membro da equipa de estudo pertença ao IRB/IEC, deverá existir documentação no dossier da respectiva abstenção na votação para todas as Aprovações relacionadas com este Protocolo. Exemplos: uma carta do IRB no início do estudo, mencionando a abstenção na votação do investigador; cada carta de Aprovação do IRB/IEC pode mencionar que o investigador não votou; ou é possível incluir as actas do IRB/IEC para demonstrar a abstenção na votação do investigador.
- Quaisquer alterações ao Protocolo deverão ser aprovadas pela DMID e IRB/IEC antes de serem implementadas, a menos que a alteração se destine a eliminar um risco imediato aparente para os participantes.
- Os centros deverão cumprir todas as autorizações regulamentares locais ou específicas dos países que digam respeito ao Protocolo em questão.

FORMULÁRIOS DE CONSENTIMENTO

Esta secção (ou outra localização caso seja utilizado outro sistema de arquivo) deverá incluir uma cópia dos formulários de consentimento aprovados pelo IRB/IEC relativamente ao estudo e quaisquer revisões/alterações subsequentes dos formulários de consentimento que tenham sido aprovadas pelo IRB/IEC. Esta secção deverá incluir ainda os Consentimentos relativamente a Menores ou outras adendas de consentimento, conforme aplicável. Deve-se incluir as cópias completas de todas as versões finais – começando pela mais recente. As versões preliminares que nunca foram submetidas à aprovação do IRB não necessitam de ser mantidas no dossier.

Todos os documentos deverão possuir uma data e números de Versão.

Outro tipo de formulários de consentimento: cópias dos consentimentos de rastreio, consentimentos de utilização futura, ou consentimentos para procedimentos implicados no estudo também são mantidos neste dossier.

Caso algum Formulário de Consentimento esteja elaborado noutra idioma que não o inglês, é necessário incluir cópias do Formulário de Consentimento traduzido no Dossier Regulamentar e devem ser enviadas cópias ao ORA.

Nota: Os consentimentos de utilização futura deverão ser mantidos durante o prazo de validade da amostra e 2 anos após a conclusão do estudo para o qual as amostras foram utilizadas.

LABORATÓRIOS DE INVESTIGAÇÃO COLABORADORES

Se algum tipo de elemento identificador como, por exemplo, nomes, números de registo hospitalar ou números de registo de patologia permitir que as amostras sejam associadas às pessoas individualmente e, até possivelmente às informações médicas, nesse caso deverá ser obtida uma Aprovação junto do IRB para realizar a investigação com estas amostras. Se existirem amostras identificáveis que serão enviadas a outros colaboradores, deverá ser obtida uma Aprovação do IRB junto do IRB do centro e do IRB do colaborador. As informações relativas às amostras enviadas aos colaboradores deverão ser arquivadas nesta secção (ou outra localização caso seja utilizado outro sistema de arquivo).

Nota: As amostras identificáveis incluem qualquer tipo de amostras que estejam relacionadas com a identidade do participante através de um elemento identificador prontamente disponível como, por exemplo, o nome, número de identificação da segurança social, número de registo clínico, etc., ou codificada por utilização de classificação que **associe as amostras à fonte através de uma chave à qual o investigador ou colaborador têm acesso.**

Nota: Os laboratórios comerciais não são considerados colaboradores, mas deverão constar do Protocolo.

PUBLICIDADE E MATERIAIS DE INFORMAÇÃO PARA OS PARTICIPANTES

Esta secção (ou outra localização caso seja utilizado outro sistema de arquivo) deverá incluir todo o tipo de publicidade relacionada com o estudo (por exemplo, anúncios na televisão, rádio, jornais e Internet: e cartas endereçadas aos doentes) ou panfletos utilizados para recrutar participantes para os estudos.

Segundo os regulamentos, é necessária uma Aprovação do IRB/IEC antes da utilização de qualquer tipo de publicidade relativa ao estudo. Quaisquer revisões a quaisquer tipos de publicidade ou panfletos sobre o estudo aprovados pelo IRB/IEC necessitam da Aprovação do IRB/IEC.

BROCHURA DO INVESTIGADOR/FOLHETO INFORMATIVO

Esta secção (ou outra localização caso seja utilizado outro sistema de arquivo) deverá incluir uma cópia dos originais e de todas as revisões relativamente à Brochura do Investigador (BI) e/ou Folheto Informativo (caso o elemento de ensaio consista num produto aprovado). Todas as versões da BI ou Folheto Informativo deverão ser submetidas ao IRB/IEC para auxiliar na revisão do Protocolo e deverão ser confirmadas pelo IRB/IEC.

A BI deverá estar disponível para todo o pessoal do estudo. Este documento consiste na referência do centro a possíveis reacções e efeitos secundários que poderão ser esperados durante a utilização do fármaco de estudo.

A BI deverá ser fornecida ao IP pelo fabricante ou pela DMID, excepto nos casos em que o elemento de ensaio consiste num produto licenciado que é adquirido localmente. Caso o elemento de ensaio seja adquirido a nível local, deve-se obter um folheto informativo para o dossier regulamentar.

Os patrocinadores do IND têm de notificar os centros sobre os Relatórios de Segurança do IND que foram submetidos à FDA. Estes Relatórios de Segurança do IND deverão ser submetidos ao IRB/IEC e arquivados em conjunto com a BI.

Todas as outras cartas informativas enviadas pelo fabricante aos investigadores também deverão ser arquivadas nesta secção.

RELATÓRIOS PERIÓDICOS E RENOVAÇÕES ANUAIS

Esta secção (ou outra localização caso seja utilizado outro sistema de arquivo) deverá incluir os relatórios periódicos do Investigador Principal apresentados ao IRB/IEC e quaisquer outros relatórios apresentados a esta entidade, assim como as Aprovações anuais e/ou periódicas do IRB/IEC. Deve-se manter o pacote completo todo junto – a carta de apresentação, o pacote de relatórios de apresentação e a Aprovação do IRB/IEC. Sugere-se que o pacote mais recente fique à frente.

RELATÓRIO FINAL APRESENTADO AO IRB/IEC

Esta secção (ou outra localização caso seja utilizado outro sistema de arquivo) deverá conter o relatório final do Investigador apresentado ao IRB/IEC após a conclusão/fim do estudo.

Os requisitos básicos do relatório final apresentado ao IRB/IEC consistem em dados analisados; o número de participantes examinados, inscritos e que abandonaram o estudo; e uma lista dos EAGs.

Nota: Normalmente, este relatório final não é suficiente para servir de relatório final para o patrocinador do IND.

APROVAÇÕES REGULAMENTARES LOCAIS

Todas as restantes autorizações, locais, estatais e/ou especiais relacionadas com o Protocolo podem ser mantidas nesta secção.

Caso o estudo seja realizado fora dos Estados Unidos, deverá ser obtida a documentação da aprovação nacional para a execução do estudo e a mesma deverá ser renovada de acordo com os regulamentos locais.

**APRESENTAÇÕES DE
SEGURANÇA DO IRB
RELATÓRIOS DE SEGURANÇA DO IND**

RELATÓRIOS SOBRE EFEITOS ADVERSOS GRAVES

e

RELATÓRIOS DE SEGURANÇA DO IND

Esta secção (ou outra localização caso seja utilizado outro sistema de arquivo) deverá conter cópias dos formulários de relatórios de EAGs. Todos os EAGs deverão ser registados e referidos à DMID conforme o estipulado no Protocolo.

Os EAGs que estiverem relacionados de forma casual, graves e inesperados deverão ser imediatamente referidos ao IRB/IEC local e à DMID.

Todos os restantes EAGs deverão ser referidos ao IRB/IEC de acordo com a política do IRB/IEC. A correspondência inicial, assim como os relatórios de acompanhamento apresentados à DMID e ao IRB/IEC no processo de notificações sobre EAGS devem ser incluídos nesta secção. Além disso, é necessário incluir a documentação corroborante (por exemplo: notas sobre a evolução, relatórios da autópsia e certificados de óbito). As cópias da confirmação por fax, impressão das mensagens de correio electrónico ou um memorando inicial a comprovar que os relatórios de EAGs foram submetidos à DMID e ao patrocinador do IND, se aplicável, deverão ser incluídos nesta secção.

O patrocinador do IND poderá ainda fornecer ao centro os Relatórios de Segurança do IND de outros centros que estejam a participar no mesmo estudo ou em estudos diferentes utilizando o mesmo produto experimental. Estes Relatórios de Segurança do IND abordam os efeitos que poderão estar relacionados de forma causal com o produto e deverão ser submetidos ao IRB/IEC.

RELATÓRIOS DE DESVIO DO PROTOCOLO

(Anteriormente designados por Violações do Protocolo e/ou Desvios/Afastamentos do Protocolo)

Desvios do Protocolo

Os Desvios do Protocolo ocorrem quando se verifica uma não observância do Protocolo, incluindo o Consentimento Informado, inscrição e outras ocorrências de não observância do Protocolo.

A DMID não permite quaisquer exceções ou renúncias dos critérios de elegibilidade para a inscrição. Estes aspectos são considerados desvios à inscrição para o estudo.

Desvios do Protocolo:

- Poderão resultar num risco adicional significativo para o participante no estudo.
- Ocorrem quando o participante ou investigador não cumprem com o estipulado no Protocolo, influenciando a elegibilidade da inscrição, vigilância de segurança, resultados finais e manipulação e controlo do elemento de ensaio.
- Ocorrem quando se verifica uma não observância das BPC.

Todos os desvios do Protocolo deverão ser focados nos documentos fonte dos participantes no estudo. A documentação deverá incluir a razão do desvio e todas as tentativas realizadas para evitar ou corrigir tal facto. Por exemplo, a documentação sobre a não comparência a uma consulta iria, provavelmente, consistir de uma nota explicativa da consulta não realizada e das tentativas do centro de localizar o participante no estudo para solicitar a comparência do mesmo na consulta em questão.

O centro deverá preencher um Formulário de Desvio da DMID a documentar todos os Desvios do Protocolo. O formulário preenchido deverá ser enviado à DMID, a menos que sejam fornecidas instruções específicas pela equipa responsável pelo estudo ou estejam incluídas no Protocolo ou Manual de Procedimentos. Nos casos em que o patrocinador do IND não é a DMID, o formulário também deverá ser enviado ao patrocinador de acordo com os respectivos requisitos. Deverá manter-se uma cópia completa do Formulário de Desvio do Protocolo (PD) da DMID no Dossier Regulamentar, assim como na documentação de base do participante no estudo. As cópias da confirmação por fax ou impressão das mensagens de correio electrónico a comprovar que os Formulários de PD foram submetidos à DMID e ao patrocinador do IND, se aplicável, deverão ser incluídas no Dossier Regulamentar. Os desvios do protocolo deverão ser enviados ao IRB/IEC local de acordo com as respectivas directrizes. O IP/pessoal do estudo do centro é responsável pelo conhecimento e cumprimento dos requisitos do IRB.

É fornecido um exemplo de formulário.

DESvio DO PROTOCOLO

N.º IND: _____

N.º PROTOCOLO DMID: _____

NÚMERO DO PARTICIPANTE: _____

É necessário preencher um formulário novo para cada Desvio do Protocolo.

Data do Desvio do Protocolo (DD/MM/AA) ____ / ____ / ____

Descrição do Desvio do Protocolo: _____

_____Razão do Desvio do Protocolo: _____
_____Este Desvio resultou num efeito adverso? Não SimO participante vai continuar no estudo? Não SimEste Desvio preenche os requisitos de apresentação de relatórios ao IRB? Não Sim**Com base nas directrizes sobre a apresentação de relatórios ao IRB/IEC, quando é que este Desvio do Protocolo tem de ser reportado ao IRB/IEC?**

- Deve ser imediatamente reportado ao IRB.
- Deve ser reportado no prazo de 30 após o investigador ter tomado conhecimento.
- Deve ser reportado no prazo de 60 após o investigador ter tomado conhecimento.
- Deve ser reportado no prazo de 90 após o investigador ter tomado conhecimento.
- Deve ser reportado anualmente.
- Não necessita de ser reportado.
- Outro esquema de apresentação. Indicar qual _____

Quais as medidas que foram tomadas para resolver este Desvio e impedir que volte a ocorrer?

PREENCHIDO POR (letras de imprensa e assinar): _____

(DD/MM/AA) ____ / ____ / ____

Assinatura do Investigador: _____ / ____ / ____ (DD/MM/AA)

Data em que foi submetido/enviado a: (DD/MM/AA)

- DMID** _____ / ____ / ____
- IRB** _____ / ____ / ____
- Centro de Dados** _____ / ____ / ____
- Outros, especificar:** _____ / ____ / ____

EXEMPLO DE FORMULÁRIO

LICENÇAS e ACREDITAÇÕES

CURRICULA VITAE E LICENÇAS MÉDICAS

Curricula vitae: Esta secção (ou outra localização caso seja utilizado outro sistema de arquivo) deverá incluir os *Curricula vitae* (CVs) actualizados e completos do Investigador Principal e de todos os sub investigadores. Um CV actual deverá ser datado no espaço de cinco anos a partir da data actual. Os requisitos básicos relativos ao CV incluem o endereço actual do local de trabalho, título profissional, formação académica e licenças relevantes actuais. É necessário apresentar uma cópia dos CVs do IP e todos os sub investigadores listados no Formulário 1572 do FDA ao Patrocinador do IND e manter uma cópia no dossier regulamentar conforme acima referido. Relativamente aos estudos do IND, as cópias dos CVs actualizados de sub investigadores adicionais deverão ser adicionadas ao dossier regulamentar aquando a revisão do Formulário 1572 do FDA. Deverá, ainda, ser fornecida uma cópia à DMID.

Licenças Médicas: É necessário fornecer uma cópia das licenças actuais do IP à DMID. Caso o IP não tenha o título de MD, deverá ser identificado um médico responsável em termos clínicos e obtidas as licenças actuais. Para os estudos de IND, o IP é responsável por manter as licenças actualizadas de todos os sub investigadores/pessoal do estudo. Deve-se manter uma cópia das licenças médicas actuais no dossier regulamentar, para o IP e todos os sub investigadores listados no Formulário 1572 do FDA.

MÉDIAS LABORATORIAIS E ACREDITAÇÕES

De acordo com a Directriz 8.2.12 de BPC da ICH, são necessários certificados de acreditação ou controlo de qualidade estabelecido e/ou avaliação de qualidade externa ou outro tipo de validação (quando necessário) para documentar a competência da instalação relativamente à execução dos testes exigidos e corroborar a fiabilidade dos resultados.

Esta secção (ou outra localização caso seja utilizado outro sistema de arquivo) deverá conter os intervalos laboratoriais normais e actuais, utilizados por todos os laboratórios clínicos para os dados de estudo e uma cópia das certificações actuais do laboratório: é necessário ter em conta que, caso o laboratório esteja em processo de re-certificação, é preciso incluir a nova certificação e guardar os formulários originais. Os intervalos normais devem ser colocados junto das certificações pertinentes.

As certificações dos laboratórios nacionais deverão incluir:

- 1) A acreditação CLIA (Clinical Laboratories Improvement Amendments), e uma certificação de uma agência privada [Colégio Americano de Patologistas - College of American Pathologists (CAP)], ou da Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO - Organização privada criada nos EUA para avaliar e acreditar instituições de saúde], ou
- 2) A certificação CLIA de conformidade (que representa um documento autónomo), ou
- 3) Se o laboratório se situar num estado fora do âmbito da CLIA, a certificação do Departamento de Saúde do estado.
- 4) Os laboratórios designados pela CLIA como laboratórios de investigação não necessitam de uma acreditação.
- 5) Excepções da CLIA para determinados testes.

Os laboratórios fora dos EUA deverão incluir o equivalente nacional de certificação laboratorial. Caso não exista um equivalente nacional disponível, é necessário incluir uma declaração para esse efeito e uma descrição da norma que está a ser aplicada.

Os intervalos normais de referência laboratoriais deverão incluir todos os testes laboratoriais a nível clínico exigidos pelo Protocolo e a unidade de medição. É necessário apresentar o nome do laboratório e a data do documento.

CORRESPONDÊNCIA

e

NOTAS AO DOSSIER

CORRESPONDÊNCIA ENTRE O CENTRO E A DMID/PATROCINADOR

Esta secção (ou outra localização caso seja utilizado outro sistema de arquivo) deverá incluir todo o tipo de correspondência (mensagens de correio electrónico, cartas, faxes, memorandos e contactos telefónicos) entre o investigador ou o pessoal responsável pela investigação e a DMID/patrocinador relativamente à execução clínica do estudo, em especial a correspondência relativa às decisões do Protocolo, efeitos adversos graves, mortes, Desvios do Protocolo e alterações ao Protocolo.

A correspondência relativa a questões financeiras não deverá ser guardada no dossier regulamentar, mas num dossier que esteja prontamente disponível.

É fornecido um formulário de contacto telefónico que poderá ser utilizado para normalizar a recolha deste tipo de relatórios.

Data: _____

Relatório de Contacto Telefónico

Investigador: _____

N.º IND Patrocinador/N.º Protocolo: _____

Pessoa de Contacto: _____ Título: _____

Instituição: _____ Telefone: _____

Resumo das Conversas:

Acção/Acompanhamento:

Assinatura: _____ Data: _____

cc: _____

CORRESPONDÊNCIA INTERNA

Esta secção (ou outra localização caso seja utilizado outro sistema de arquivo) deverá conter a correspondência especificamente relacionada com o centro (mensagens de correio electrónico, faxes, cartas, memorandos e contactos telefónicos) e deverá ser mantida em separado da correspondência com a DMID e/ou patrocinador.

A correspondência entre instituições de investigação diferentes deverá ser incluída nesta secção.

NOTAS AO DOSSIER

Esta secção (ou outra localização caso seja utilizado outro sistema de arquivo) irá conter todas as informações adicionais que não sejam relativas a uma das restantes secções identificadas do dossier. As notas ao dossier consideradas relevantes a uma das secções identificadas deverão ser arquivadas nessa secção em particular. As notas ao dossier podem ser utilizadas para documentar decisões relativas ao Protocolo e para clarificar a logística do Protocolo.

Caso um participante tenha de ser revelado por razões de segurança, a documentação desse processo e as respectivas aprovações deverão ser apresentadas.

INFORMAÇÕES ESPECÍFICAS SOBRE O CENTRO

Estas informações deverão constar do dossier regulamentar do centro (ou deverá existir uma referência ao local do dossier no centro) mas não necessitam de ser duplicadas em cada dossier regulamentar do Protocolo.

Estas informações deverão incluir os SOPs para o centro, as políticas do IRB/IEC, os procedimentos laboratoriais clínicos e os procedimentos farmacêuticos a nível clínico.

VALIDAÇÃO DA BASE DE DADOS

Caso o centro em questão tenha desenvolvido uma base de dados clínica para o estudo, o dossier regulamentar deverá conter as informações que documentam a validação do sistema implementado.

Nota: Os sistemas de base de dados utilizados nos ensaios clínicos deverão estar em conformidade com 21 CFR 11.