Este texto constitui um instrumento de documentação e não tem qualquer efeito jurídico. As Instituições da União não assumem qualquer responsabilidade pelo respetivo conteúdo. As versões dos atos relevantes que fazem fé, incluindo os respetivos preâmbulos, são as publicadas no Jornal Oficial da União Europeia e encontram-se disponíveis no EUR-Lex. É possível aceder diretamente a esses textos oficiais através das ligações incluídas no presente documento

►B **REGULAMENTO (UE) N.º 536/2014 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO**

de 16 de abril de 2014

relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE

(Texto relevante para efeitos do EEE)

(JO L 158 de 27.5.2014, p. 1)

Alterado por:

		Jornal Oficial		
		n.º	página	data
►M1	Regulamento (UE) 2022/641 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de abril de 2022	L 118	1	20.4.2022

Retificado por:

►C1 Retificação, JO L 311 de 17.11.2016, p. 25 (536/2014)

▼B

REGULAMENTO (UE) N.º 536/2014 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO

de 16 de abril de 2014

relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE

(Texto relevante para efeitos do EEE)

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES GERAIS

Artigo 1.º

Âmbito de aplicação

O presente regulamento é aplicável a todos os ensaios clínicos realizados na União.

O presente regulamento não é aplicável a estudos sem intervenção.

Artigo 2.º

Definições

1. Para efeitos do presente regulamento, aplicam-se as definições de «medicamento», «medicamento radiofarmacêutico», «reação adversa», «reação adversa grave», «acondicionamento primário» e «embalagem externa» constantes respetivamente do artigo 1.º, pontos 2, 6, 11, 12, 23 e 24, da Diretiva 2001/83/CE.

2. Para efeitos do presente regulamento, são igualmente aplicáveis as seguintes definições:

1) «Estudo clínico»: qualquer investigação relacionada com seres humanos destinada:

   a) A descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos;

   b) A identificar quaisquer reações adversas a um ou mais medicamentos; ou

   c) A estudar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção de um ou mais medicamentos;

   com o objetivo de apurar a segurança e/ou eficácia desses medicamentos;

2) «Ensaio clínico»: um estudo clínico que satisfaz qualquer uma das seguintes condições:

   a) A aplicação ao sujeito do ensaio de uma determinada estratégia terapêutica é decidida antecipadamente, não se inserindo na prática clínica normal no Estado-Membro em causa;

▼B

b) A decisão de prescrever o medicamento experimental é tomada ao mesmo tempo que a decisão de incluir o sujeito do ensaio no estudo clínico; ou

c) A aplicação ao sujeito do ensaio de procedimentos de diagnóstico ou de monitorização complementares em relação à prática clínica normal;

3) «Ensaio clínico com mínima intervenção»: um ensaio clínico que satisfaz todas as condições seguintes:

a) Os medicamentos experimentais, com exceção dos placebos, estão autorizados;

b) De acordo com o protocolo do ensaio clínico,

i) os medicamentos experimentais são utilizados em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado, ou

ii) a utilização dos medicamentos experimentais é comprovada e sustentada por provas científicas publicadas em matéria de segurança e eficácia desses medicamentos experimentais em qualquer dos Estados-Membros em causa; e

c) Os procedimentos de diagnóstico ou de monitorização complementares não representam mais do que um risco ou sobrecarga adicionais mínimos para a segurança dos sujeitos do ensaio em comparação com a prática clínica normal em qualquer Estado-Membro em causa;

4) «Estudo sem intervenção»: um estudo clínico que não seja um ensaio clínico;

5) «Medicamento experimental»: um medicamento que é testado ou utilizado como referência, incluindo como placebo, num ensaio clínico;

6) «Prática clínica normal»: o regime de tratamento normalmente seguido para tratar, prevenir ou diagnosticar uma doença ou afeção;

7) «Medicamento experimental de terapia avançada»: um medicamento experimental que constitui um medicamento de terapia avançada tal como definido no artigo 2.º, n.º 1, alínea a), do Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho ([1]);

8) «Medicamento auxiliar»: um medicamento utilizado para as necessidades de um ensaio clínico tal como descritas no protocolo, mas não como medicamento experimental;

9) «Medicamento experimental autorizado»: um medicamento autorizado nos termos do Regulamento (CE) n.º 726/2004 ou, em qualquer Estado-Membro em causa, de acordo com a Diretiva 2001/83/CE, independentemente de alterações à respetiva rotulagem, que é utilizado como medicamento experimental;

([1]) Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 13 de novembro de 2007, relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004 (JO L 324 de 10.12.2007, p. 121).

▼B

10) «Medicamento auxiliar autorizado»: um medicamento autorizado nos termos do Regulamento (CE) n.º 726/2004 ou, em qualquer Estado-Membro em causa, nos termos da Diretiva 2001/83/CE, independentemente de alterações à respetiva rotulagem, que é utilizado como medicamento auxiliar;

11) «Comissão de ética»: um organismo independente estabelecido num Estado-Membro, nos termos do direito desse Estado-Membro e com competência para emitir pareceres para efeitos do presente regulamento, tendo em consideração o ponto de vista de leigos, em particular de doentes ou organizações de doentes;

12) «Estado-Membro em causa»: o Estado-Membro em que foi apresentado um pedido de autorização de um ensaio clínico ou de uma alteração substancial ao abrigo dos capítulos II ou III, respetivamente, do presente regulamento;

13) «Alteração substancial»: qualquer alteração a qualquer aspeto do ensaio clínico efetuada após notificação de uma decisão referida nos artigos 8.º, 14.º, 19.º, 20.º ou 23.º e que seja suscetível de ter um impacto substancial na segurança ou nos direitos dos sujeitos do ensaio ou na fiabilidade e robustez dos dados produzidos no ensaio clínico;

14) «Promotor»: uma pessoa, empresa, instituto ou organismo responsável pela iniciação, pela gestão e pela criação de mecanismos de financiamento do ensaio clínico;

15) «Investigador»: uma pessoa responsável pela realização de um ensaio clínico num centro de ensaio clínico;

16) «Investigador principal»: um investigador responsável pela equipa de investigadores que realiza um ensaio clínico num centro de ensaio clínico;

17) «Sujeito do ensaio»: uma pessoa que participa num ensaio clínico, quer como recetor de um medicamento experimental, quer para efeitos de controlo;

18) «Menor»: um sujeito do ensaio que, de acordo com a legislação do Estado-Membro em causa, não atingiu a idade legal para dar o seu consentimento esclarecido;

19) «Sujeito incapaz»: um sujeito do ensaio que, por outros motivos que não a idade legal para dar o consentimento esclarecido, seja incapaz de dar o seu consentimento esclarecido de acordo com a legislação do Estado-Membro em causa;

20) «Representante legalmente autorizado»: uma pessoa singular ou coletiva, uma entidade ou um organismo que, de acordo com o direito do Estado-Membro em causa, tem poderes para dar o consentimento esclarecido em nome de um sujeito incapaz ou de um menor;

21) «Consentimento esclarecido»: a expressão livre e voluntária por parte de um sujeito do ensaio da sua vontade de participar num ensaio clínico específico, depois de ter sido informado de todos os aspetos do ensaio clínico que sejam relevantes para a sua decisão

▼B

de participar, ou, no caso de um menor ou de um sujeito incapaz, uma autorização ou a concordância do seu representante legalmente autorizado sobre a sua inclusão no ensaio clínico;

22) «Protocolo»: um documento que descreve os objetivos, a conceção, a metodologia, os aspetos estatísticos e a organização de um ensaio clínico. O termo «protocolo» engloba as versões sucessivas do protocolo e as alterações ao mesmo;

23) «Brochura do investigador»: uma compilação dos dados clínicos e não clínicos relativos ao ou aos medicamentos experimentais, pertinentes para o estudo desse(s) medicamento(s) em seres humanos;

24) «Fabrico»: o fabrico total ou parcial, bem como as várias operações de divisão, acondicionamento e rotulagem (incluindo ocultação);

25) «Início de um ensaio clínico»: o primeiro ato de recrutamento de um potencial sujeito para um ensaio clínico específico, salvo definição diferente constante do protocolo;

26) «Conclusão de um ensaio clínico»: a última visita do último sujeito do ensaio, ou uma visita posterior de acordo com a definição constante do protocolo;

27) «Cessação antecipada de um ensaio clínico»: conclusão prematura de um ensaio clínico, seja por que motivo for, antes de terem sido satisfeitas as condições estabelecidas no protocolo;

28) «Interrupção temporária de um ensaio clínico»: uma interrupção, não prevista no protocolo, da realização de um ensaio clínico pelo promotor quando este tem a intenção de retomar o mesmo ensaio;

29) «Suspensão de um ensaio clínico»: interrupção da realização de um ensaio clínico por um Estado-Membro;

30) «Boas práticas clínicas»: um conjunto de requisitos de qualidade éticos e científicos pormenorizados para a conceção, realização, execução, monitorização, auditoria, registo, análise e notificação de ensaios clínicos, que asseguram a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos sujeitos dos ensaios e a fiabilidade e robustez dos dados produzidos no ensaio clínico;

31) «Inspeção»: o ato praticado por uma autoridade competente que consiste em proceder à análise oficial dos documentos, instalações, registos, sistemas de garantia de qualidade e quaisquer outros elementos que, na opinião da autoridade competente, estejam relacionados com o ensaio clínico e que podem encontrar-se no centro de ensaio clínico, nas instalações do promotor e/ou do organismo de investigação contratado, ou em qualquer outro estabelecimento que a autoridade competente considere necessário inspecionar;

32) «Acontecimento adverso»: qualquer manifestação nociva registada num sujeito do ensaio a quem foi administrado um medicamento e que não tem necessariamente uma relação causal com esse tratamento;

▼B

33) «Acontecimento adverso grave»: qualquer manifestação nociva que, independentemente da dose administrada, requeira a hospitalização ou o prolongamento da hospitalização, resulte em deficiência ou incapacidade persistente ou significativa, resulte numa anomalia ou numa malformação congénitas, ponha em perigo a vida ou provoque a morte;

34) «Reação adversa grave inesperada»: uma reação adversa grave cuja natureza, gravidade ou consequências não sejam compatíveis com as informações de segurança de referência;

35) «Relatório de estudo clínico»: um relatório sobre o ensaio clínico apresentado numa forma facilmente acessível, preparado nos termos do Anexo I, Parte I, Módulo 5, da Diretiva 2001/83/CE, e que acompanha o pedido de autorização de introdução no mercado.

3. Para efeitos do presente regulamento, um sujeito do ensaio que seja abrangido tanto pela definição de «menor» como pela de «sujeito incapaz» deve ser considerado como sujeito incapaz.

Artigo 3.º

Princípio geral

Um ensaio clínico só pode ser realizado se:

a) Os direitos, a segurança, a dignidade e o bem-estar dos sujeitos do ensaio estiverem protegidos e prevalecerem sobre todos os outros interesses; e

b) Tiver como objetivo a produção de dados fiáveis e robustos.

CAPÍTULO II

PROCEDIMENTO DE AUTORIZAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS

Artigo 4.º

Autorização prévia

Os ensaios clínicos devem ser submetidos a uma análise científica e ética e autorizados em conformidade com o presente regulamento.

A análise ética fica a cargo de uma comissão de ética de acordo com o direito do Estado-Membro em causa. A análise realizada pela comissão de ética pode englobar aspetos tratados na parte I do relatório de avaliação para a autorização de um ensaio clínico referido no artigo 6.º e tratados na parte II desse relatório de avaliação referido no artigo 7.º, conforme for adequado para cada Estado-Membro.

Os Estados-Membros devem garantir que os prazos e os procedimentos estabelecidos para a realização da análise pelas comissões de ética são compatíveis com os prazos e procedimentos previstos no presente regulamento para a avaliação do pedido de autorização de um ensaio clínico.

▼B

Artigo 5.º

Apresentação de um pedido

1. A fim de obter uma autorização, o promotor deve apresentar através do portal referido no artigo 80.º (a seguir designado «portal da UE») um dossiê de pedido aos Estados-Membros em causa previstos.

O promotor deve propor um dos Estados-Membros em causa como Estado-Membro relator.

Se um Estado-Membro em causa, outro que não seja o Estado-Membro relator, desejar ser Estado-Membro relator, ou se o Estado-Membro relator proposto não quiser desempenhar essa função, tal deve ser notificado através do portal da UE a todos os Estados-Membros em causa no máximo três dias após a apresentação do dossiê de pedido.

Se apenas um Estado-Membro em causa desejar ser o Estado-Membro relator ou se o ensaio implicar um único Estado-Membro, esse será o Estado-Membro relator.

Se nenhum Estado-Membro em causa desejar ser o Estado-Membro relator ou se mais do que um Estado-Membro em causa desejar desempenhar essa função, o Estado-Membro relator deve ser selecionado com base num acordo concluído entre os Estados-Membros em causa tendo em conta as recomendações referidas no artigo 85.º, n.º 2, alínea c).

Se os Estados-Membros em causa não chegarem a acordo, o Estado-Membro relator proposto desempenha essa função.

O Estado-Membro relator notifica o promotor e os outros Estados-Membros em causa, através do portal da UE, da sua função de Estado-Membro relator no prazo de seis dias a contar da data de apresentação do dossiê de pedido.

2. Quando o promotor requerer um ensaio clínico com mínima intervenção, em que o medicamento experimental não é utilizado de acordo com os termos da autorização de introdução no mercado, mas em que a sua utilização é comprovada e sustentada por provas científicas de segurança e eficácia publicadas, deve propor um dos Estados-Membros em causa, onde a sua utilização é comprovada, para a função de Estado-Membro relator.

3. No prazo de dez dias a contar da apresentação do dossiê de pedido, o Estado-Membro relator deve validar o pedido tendo em conta as considerações expressas pelos outros Estados-Membros em causa e notificar o promotor, através do portal da UE, do seguinte:

a) Se o ensaio clínico pedido é abrangido pelo âmbito de aplicação do presente regulamento;

b) Se o dossiê de pedido está completo, nos termos do Anexo I.

Os Estados-Membros em causa podem comunicar ao Estado-Membro relator quaisquer considerações pertinentes para a validação do pedido no prazo de sete dias a contar da apresentação do dossiê de pedido.

▼B

4. Caso o Estado-Membro relator não notifique o promotor no prazo referido no n.º 3, primeiro parágrafo, considera-se que o ensaio clínico a que o pedido se refere é abrangido pelo âmbito de aplicação do presente regulamento e que o dossiê de pedido está completo.

5. Caso o Estado-Membro relator, tendo em conta as considerações expressas pelos outros Estados-Membros em causa, considere que o dossiê de pedido não está completo, ou que o ensaio clínico a que o pedido se refere não é abrangido pelo âmbito de aplicação do presente regulamento, deve informar o promotor desse facto através do portal da UE e estabelecer um prazo máximo de dez dias para que o promotor apresente as suas observações sobre o pedido ou complete o respetivo dossiê através do portal da UE.

No prazo de cinco dias a contar da receção das observações ou do dossiê de pedido completo, o Estado-Membro relator notifica o promotor sobre se o pedido cumpre ou não os requisitos estabelecidos no n.º 3, primeiro parágrafo, alíneas a) e b).

Caso o Estado-Membro relator não notifique o promotor no prazo referido no segundo parágrafo, considera-se que o ensaio clínico é abrangido pelo âmbito de aplicação do presente regulamento e que o dossiê de pedido está completo.

Se o promotor não apresentar observações nem completar o dossiê de pedido no prazo referido no primeiro parágrafo, considera-se que o pedido caducou em todos Estados-Membros em causa.

6. Para efeitos do disposto no presente capítulo, a data em que o promotor for notificado nos termos dos n.os 3 ou 5 constitui a data de validação do pedido. Se o promotor não for notificado, a data de validação é o último dia dos prazos respetivos referidos nos n.os 3 e 5.

Artigo 6.º

Relatório de avaliação — Aspetos abrangidos pela parte I

1. O Estado-Membro relator avalia o pedido tendo em conta os seguintes aspetos:

a) Se se trata efetivamente de um ensaio clínico com mínima intervenção, caso tal seja alegado pelo promotor;

b) Conformidade com o capítulo V, no que se refere ao seguinte:

   i) benefícios esperados, tanto terapêuticos como em matéria de saúde pública, tendo em conta todos os elementos seguintes:

      — características dos medicamentos experimentais e conhecimentos sobre estes medicamentos,

      — pertinência do ensaio clínico, incluindo se os grupos de sujeitos que participam no ensaio representam a população a ser tratada ou, em caso negativo, a explicação e justificação prestada de acordo com o Anexo I, ponto 17, alínea y), do presente regulamento; o estado atual dos conhecimentos científicos; o facto de o ensaio clínico ter ou não sido recomendado ou imposto pelas autoridades reguladoras responsáveis pela

▼B

avaliação e a autorização da introdução no mercado dos medicamentos; e, se for caso disso, eventuais pareceres formulados pelo Comité Pediátrico sobre um plano de investigação pediátrica nos termos do Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho ([1]),

— fiabilidade e robustez dos dados produzidos no ensaio clínico, tendo em conta as abordagens estatísticas, a conceção do ensaio clínico e a metodologia, incluindo dimensão da amostra e aleatorização, comparador e parâmetros de avaliação final,

ii) riscos e inconvenientes para o sujeito do ensaio, tendo em conta todos os elementos seguintes:

— características dos medicamentos experimentais e dos medicamentos auxiliares e conhecimentos sobre estes medicamentos,

— características da intervenção em comparação com a prática clínica normal,

— medidas de segurança, incluindo disposições relativas a medidas de minimização dos riscos, monitorização, comunicação de informações de segurança e plano de segurança,

— risco para a saúde dos sujeitos do ensaio decorrente da situação clínica para a qual o medicamento experimental está a ser investigado;

c) Conformidade com os requisitos em matéria de fabrico e importação de medicamentos experimentais e de medicamentos auxiliares estabelecidos no capítulo IX;

d) Conformidade com os requisitos de rotulagem estabelecidos no capítulo X;

e) Exaustividade e adequação da brochura do investigador.

2. O Estado-Membro relator deve elaborar um relatório de avaliação. A avaliação dos aspetos referidos no n.º 1 constitui a parte I do relatório de avaliação.

3. O relatório de avaliação deve conter uma das seguintes conclusões relativamente aos aspetos abordados na sua parte I:

a) A realização do ensaio clínico é aceitável tendo em conta os requisitos estabelecidos no presente regulamento;

b) A realização do ensaio clínico é aceitável tendo em conta os requisitos estabelecidos no presente regulamento, mas sob reserva do cumprimento de condições específicas que devem ser enumeradas na referida conclusão; ou

([1]) Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de dezembro de 2006, relativo a medicamentos para uso pediátrico e que revoga o Regulamento (CEE) n.º 1768/92, as Diretivas 2001/20/CE e 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004 (JO L 378 de 27.11.2006, p. 1).

▼B

c) A realização do ensaio clínico não é aceitável tendo em conta os requisitos estabelecidos no presente regulamento.

4. O Estado-Membro relator deve apresentar através do portal da UE a parte I final do relatório de avaliação, incluindo a sua conclusão, ao promotor e aos outros Estados-Membros em causa no prazo de 45 dias a contar da data de validação.

5. Para os ensaios clínicos que envolvem mais do que um Estado-Membro, o processo de avaliação inclui três fases:

a) Uma fase de avaliação inicial levada a cabo pelo Estado-Membro relator no prazo de 26 dias a contar da data de validação;

b) Uma fase de análise coordenada realizada no prazo de 12 dias a contar da conclusão da fase de avaliação inicial e que envolve todos os Estados-Membros em causa;

c) Uma fase de consolidação levada a cabo pelo Estado-Membro relator no prazo de sete dias a contar da conclusão da fase de análise coordenada.

Durante a fase de avaliação inicial, o Estado-Membro relator elabora o projeto da parte I do relatório de avaliação e transmite-o a todos os outros Estados-Membros em causa.

Durante a fase de análise coordenada, todos os Estados-Membros em causa analisam conjuntamente o pedido com base no projeto da parte I do relatório de avaliação e partilham quaisquer considerações que sejam pertinentes para o pedido.

Durante a fase de consolidação, o Estado-Membro relator, ao finalizar a parte I do relatório de avaliação, deve ter em devida conta as considerações dos outros Estados-Membros em causa e registar o seguimento que lhes foi dado. O Estado-Membro relator apresenta a parte I final do relatório de avaliação ao promotor e a todos os outros Estados-Membros em causa dentro do prazo referido no n.º 4.

6. Para efeitos do presente capítulo, a data de apresentação pelo Estado-Membro relator da parte I final do relatório de avaliação ao promotor e aos outros Estados-Membros em causa é a data do relatório.

7. O Estado-Membro relator pode também prorrogar o prazo previsto no n.º 4 por um período complementar de 50 dias para ensaios clínicos com medicamentos experimentais de terapia avançada ou com um medicamento na aceção do Anexo, ponto 1, do Regulamento (CE) n.º 726/2004, a fim de poder consultar comités de peritos. Nesse caso, os prazos referidos nos n.os 5 e 8 do presente artigo aplicam-se com as necessárias adaptações.

8. Entre a data de validação e a data do relatório, apenas o Estado-Membro relator pode solicitar ao promotor informações complementares, tendo em conta as considerações referidas no n.º 5.

Para efeitos da obtenção e análise destas informações complementares junto do promotor nos termos do terceiro e do quarto parágrafos, o Estado-Membro relator pode prorrogar o prazo referido no n.º 4 por um período máximo de 31 dias.

O promotor apresenta as informações complementares que lhe foram solicitadas no prazo fixado pelo Estado-Membro relator, o qual não pode ser superior a 12 dias a contar da data de receção do pedido.

▼B

Após receção das informações complementares, os Estados-Membros em causa analisam conjuntamente todas as informações complementares fornecidas pelo promotor, bem como o pedido inicial, e partilham quaisquer considerações que sejam pertinentes para o pedido. A análise coordenada deve ser efetuada num prazo máximo de 12 dias a contar da receção das informações complementares, sendo que a posterior consolidação deve ser efetuada num prazo máximo de sete dias a contar da conclusão da análise coordenada. Ao finalizar a parte I do relatório de avaliação, o Estado-Membro relator deve ter em devida conta as considerações dos Estados-Membros em causa e deve registar o seguimento que lhes foi dado.

Caso o promotor não forneça informações complementares no prazo fixado pelo Estado-Membro relator nos termos do terceiro parágrafo, considera-se que o pedido caducou em todos os Estados-Membros em causa.

O pedido de informações complementares e as informações complementares são apresentados através do portal da UE.

Artigo 7.º

Relatório de avaliação — Aspetos abrangidos pela parte II

1. Cada Estado-Membro em causa avalia o pedido, para o seu próprio território, no que se refere aos seguintes aspetos:

a) Conformidade com os requisitos em matéria de consentimento esclarecido estabelecidos no capítulo V;

b) Conformidade das modalidades de retribuição ou compensação dos sujeitos do ensaio com os requisitos estabelecidos no capítulo V e dos investigadores;

c) Conformidade das modalidades de recrutamento dos sujeitos do ensaio com os requisitos estabelecidos no capítulo V;

d) Conformidade com a Diretiva 95/46/CE;

e) Conformidade com o artigo 49.º;

f) Conformidade com o artigo 50.º;

g) Conformidade com o artigo 76.º;

h) Conformidade com as regras aplicáveis à recolha, armazenamento e utilização futura de amostras biológicas do sujeito do ensaio.

A avaliação dos aspetos referidos no primeiro parágrafo constitui a parte II do relatório de avaliação.

2. Cada Estado-Membro em causa deve concluir a sua avaliação no prazo de 45 dias a contar da data de validação e enviar ao promotor, através o portal UE, a parte II do relatório de avaliação, incluindo a respetiva conclusão.

Cada Estado-Membro em causa pode solicitar informações complementares ao promotor quanto aos aspetos referidos no n.º 1, por motivos justificados, apenas durante o prazo referido no primeiro parágrafo.

3. Para efeitos da obtenção e análise de informações complementares referidas no n.º 2, segundo parágrafo, junto do promotor, nos termos do segundo e terceiro parágrafos, o Estado-Membro em causa pode prorrogar o prazo referido no n.º 2, primeiro parágrafo por um período máximo de 31 dias.

▼B

O promotor apresenta as informações complementares que lhe foram solicitadas no prazo fixado pelo Estado-Membro em causa, o qual não pode ser superior a 12 dias a contar da data de receção do pedido.

Após a receção das informações complementares, o Estado-Membro em causa deve concluir a sua avaliação no prazo máximo de 19 dias.

Caso o promotor não forneça informações complementares no prazo fixado pelo Estado-Membro em causa de acordo com o segundo parágrafo, considera-se que o pedido caducou no Estado-Membro em causa.

O pedido de informações complementares e as informações complementares devem ser apresentados através do portal da UE.

Artigo 8.º

Decisão sobre o ensaio clínico

1. Cada Estado-Membro em causa deve notificar ao promotor, através do portal da UE, se o ensaio clínico é autorizado, se é autorizado sob reserva do cumprimento de certas condições, ou se a autorização é recusada.

A notificação deve ser feita por meio de uma decisão única, no prazo de cinco dias a contar da data do relatório ou do último dia da avaliação referida no artigo 7.º, se esta data for posterior.

Uma autorização de um ensaio clínico sob reserva do cumprimento de certas condições é concedida apenas se existirem condições que, pela sua natureza, não possam ser cumpridas no momento dessa autorização.

2. Caso o Estado-Membro relator conclua, no que diz respeito à parte I do relatório de avaliação, que a realização do ensaio clínico é aceitável, ou aceitável sob reserva do cumprimento de certas condições, considera-se que essa conclusão é a conclusão do Estado-Membro em causa.

Não obstante o primeiro parágrafo, um Estado-Membro em causa pode discordar da conclusão do Estado-Membro relator quanto à parte I do relatório de avaliação unicamente pelos seguintes motivos:

a) Se considerar que a participação no ensaio clínico submeteria um sujeito do ensaio a um tratamento inferior ao da prática clínica normal no Estado-Membro em causa;

b) Violação do direito nacional a que se refere o artigo 90.º;

c) Considerações em matéria de segurança dos sujeitos do ensaio e de fiabilidade e robustez dos dados nos termos do artigo 6.º, n.º 5 ou n.º 8.

Caso um novo Estado-Membro em causa discorde da conclusão com base no segundo parágrafo, deve comunicar o seu desacordo à Comissão, a todos os Estados-Membros e ao promotor através do portal da UE, juntamente com uma justificação pormenorizada.

3. Caso, em relação a aspetos abrangidos pela parte I do relatório de avaliação, o ensaio clínico seja aceitável, ou aceitável sob reserva do cumprimento de certas condições, o Estado-Membro em causa deve incluir na sua decisão a sua conclusão sobre a parte II do relatório de avaliação.

▼B

4. Um Estado-Membro em causa deve recusar autorizar um ensaio clínico se discordar da conclusão do Estado-Membro relator quanto à parte I do relatório de avaliação por qualquer um dos motivos referidos no n.º 2, segundo parágrafo, ou se considerar, por razões devidamente justificadas, que não foram respeitados os aspetos tratados na parte II do relatório de avaliação, ou se uma comissão de ética tiver emitido um parecer negativo que nos termos do direito do Estado-Membro em causa seja válido em todo o Estado-Membro. Esse Estado-Membro deve prever um processo de recurso em relação à referida recusa.

5. Caso a conclusão do Estado-Membro relator sobre a parte I do relatório de avaliação seja a de que o ensaio clínico não é aceitável, considera-se que essa conclusão é a conclusão de todos os Estados-Membros em causa.

6. Caso o Estado-Membro em causa não notifique o promotor da sua decisão nos prazos relevantes referidos no n.º 1, considera-se que a conclusão relativa à parte I do relatório de avaliação constitui a decisão do Estado-Membro em causa sobre o pedido de autorização do ensaio clínico.

7. Os Estados-Membros em causa não podem solicitar ao promotor informações complementares sobre aspetos tratados na parte I do relatório de avaliação após a data do relatório.

8. Para efeitos do presente capítulo, a data de notificação é a data em que a decisão referida no n.º 1 é notificada ao promotor. Caso o promotor não tenha sido notificado nos termos do n.º 1, a data de notificação considera-se ser o último dia do prazo previsto no n.º 1.

9. Se nenhum sujeito tiver sido incluído no ensaio clínico num Estado-Membro em causa no prazo de dois anos a contar da data de notificação da autorização, a autorização caduca nesse Estado-Membro em causa, salvo se tiver sido autorizada uma prorrogação mediante pedido do promotor de acordo com o procedimento estabelecido no capítulo III.

Artigo 9.º

Pessoas encarregadas de avaliar o pedido

1. Os Estados-Membros asseguram que as pessoas encarregadas de validar e avaliar o pedido estão isentas de conflitos de interesses são independentes do promotor, do centro de ensaio clínico, dos investigadores envolvidos e dos indivíduos que financiam o ensaio clínico e estão livres de qualquer outra influência indevida.

A fim de garantir a independência e transparência, os Estados-Membros asseguram que as pessoas encarregadas de receber e avaliar o pedido no que diz respeito aos aspetos tratados nas partes I e II do relatório de avaliação não prosseguem quaisquer interesses de ordem financeira ou pessoal que possam afetar a sua imparcialidade. Tais pessoas devem efetuar uma declaração anual dos seus interesses financeiros.

2. Os Estados-Membros asseguram que a avaliação é feita conjuntamente por um número razoável de pessoas que possuam coletivamente as qualificações e a experiência necessárias.

3. Pelo menos um leigo deve participar na avaliação.

▼B

Artigo 10.º

Situação específica das populações vulneráveis

1. Caso os sujeitos do ensaio sejam menores, deve atender-se especificamente à avaliação do pedido de autorização do ensaio clínico feita com base em conhecimentos especializados pediátricos ou na sequência da obtenção de aconselhamento sobre questões clínicas, éticas e psicossociais no domínio pediátrico.

2. Caso os sujeitos do ensaio sejam sujeitos incapazes, deve atender-se especificamente à avaliação do pedido de autorização do ensaio clínico feita com base em conhecimentos especializados sobre a doença relevante e a população de doentes em causa ou na sequência da obtenção de aconselhamento sobre questões clínicas, éticas e psicossociais no domínio da doença relevante e da população de doentes em causa.

3. Caso os sujeitos do ensaio sejam grávidas ou lactantes, deve atender-se especificamente a uma avaliação do pedido de autorização de um ensaio clínico feita com base em conhecimentos especializados no que respeita à condição relevante e à população representada pelo sujeito do ensaio em causa.

4. Se, de acordo com o protocolo, um ensaio clínico previr a participação de grupos ou subgrupos específicos de sujeitos de ensaio, deve atender-se especificamente, se adequado, à avaliação do pedido de autorização desse ensaio clínico com base em conhecimentos especializados sobre a população representada pelos sujeitos em causa.

5. Em todos os pedidos de autorização de um ensaio clínico referido no artigo 35.º deve atender-se especificamente às circunstâncias da realização do mesmo.

Artigo 11.º

Apresentação e avaliação de pedidos limitados aos aspetos abrangidos pela parte I ou parte II do relatório de avaliação

Caso o promotor assim o solicite, o pedido de autorização de um ensaio clínico, a sua avaliação e a correspondente conclusão limitam-se aos aspetos abrangidos pela parte I do relatório de avaliação.

Após notificação da conclusão sobre os aspetos abrangidos pela parte I do relatório de avaliação, o promotor pode apresentar, no prazo de dois anos, um pedido de autorização limitado aos aspetos abrangidos pela parte II do relatório de avaliação. Nesse pedido de autorização, o promotor deve declarar que não tem conhecimento de qualquer informação substancial nova de natureza científica que alteraria a validade de qualquer um dos elementos apresentados no pedido sobre os aspetos abrangidos pela parte I do relatório de avaliação. Neste caso, esse pedido deve ser avaliado em conformidade com o artigo 7.º e o Estado-Membro em causa deve notificar a sua decisão relativa ao ensaio clínico em conformidade com o disposto no artigo 8.º. Nos Estados-Membros onde o promotor não apresente um pedido de autorização limitado aos aspetos abrangidos pela parte II do relatório de avaliação no prazo de dois anos, considera-se como tendo caducado o pedido sobre os aspetos abrangidos pela parte I do relatório de avaliação.

▼B

Artigo 12.º

Retirada do pedido

O promotor pode retirar o seu pedido a qualquer momento até à data do relatório. Em tal caso, o pedido só pode ser retirado no que diz respeito a todos os Estados-Membros em causa. Os motivos para a retirada do pedido devem ser comunicados através do portal da UE.

Artigo 13.º

Nova apresentação

O presente capítulo não prejudica a possibilidade de, após a recusa de concessão de uma autorização ou a retirada de um pedido, o promotor apresentar um pedido de autorização a qualquer Estado-Membro em causa pretendido. Esse pedido deve ser considerado como um novo pedido de autorização de outro ensaio clínico.

Artigo 14.º

Aditamento posterior de um Estado-Membro em causa

1. Caso o promotor pretenda alargar um ensaio clínico autorizado a outro Estado-Membro («novo Estado-Membro em causa»), deve apresentar um dossiê de pedido a esse Estado-Membro através do portal da UE.

O dossiê de pedido só pode ser apresentado após a data de notificação da decisão de autorização inicial.

2. O Estado-Membro relator do dossiê de pedido referido no n.º 1 é o Estado-Membro relator do procedimento de autorização inicial.

3. O novo Estado-Membro em causa deve notificar ao promotor através do portal da UE, no prazo de 52 dias a contar da data de apresentação do dossiê de pedido referido no n.º 1, por meio de uma decisão única, se o ensaio clínico é autorizado, se é autorizado sob reserva do cumprimento de certas condições ou se a autorização é recusada.

A autorização de um ensaio clínico sob reserva do cumprimento de certas condições é concedida apenas se existirem condições que, pela sua natureza, não possam ser cumpridas no momento dessa autorização.

4. Caso a conclusão do Estado-Membro relator no que diz respeito à parte I do relatório de avaliação seja a de que a realização do ensaio clínico é aceitável, ou aceitável sob reserva do cumprimento de certas condições, considera-se que essa conclusão é a conclusão do novo Estado-Membro em causa.

Não obstante o primeiro parágrafo, um novo Estado-Membro em causa pode discordar da conclusão do Estado-Membro relator quanto à parte I do relatório de avaliação exclusivamente com os seguintes fundamentos:

a) Se considerar que a participação no ensaio clínico submeteria um sujeito do ensaio a um tratamento inferior ao da prática clínica no Estado-Membro em causa;

b) Violação do direito nacional tal como referido no artigo 90.º;

c) Considerações em matéria de segurança dos sujeitos do ensaio e de fiabilidade e robustez dos dados nos termos do n.º 5 ou do n.º 6.

Caso um novo Estado-Membro em causa discorde da conclusão com base no segundo parágrafo, deve comunicar o seu desacordo à Comissão, a todos os Estados-Membros e ao promotor através do portal da UE, juntamente com uma justificação pormenorizada.

▼B

5. Entre a data de apresentação do dossiê de pedido referido no n.º 1 e cinco dias antes do termo do prazo referido no n.º 3, o novo Estado-Membro em causa pode comunicar ao Estado-Membro relator e aos outros Estados-Membros em causa quaisquer considerações relevantes para o pedido através do portal da UE.

6. Entre a data de apresentação do dossiê de pedido referido no n.º 1 e o termo do prazo referido no n.º 3, apenas o Estado-Membro relator pode solicitar ao promotor informações complementares relativas a aspetos tratados na parte I do relatório de avaliação, tendo em conta as considerações enunciadas no n.º 5.

Para efeitos da obtenção e análise dessas informações complementares junto do promotor, nos termos do terceiro e do quarto parágrafos, o Estado-Membro relator pode prorrogar o prazo referido no n.º 3, primeiro parágrafo, por um máximo de 31 dias.

O promotor apresenta as informações complementares que lhe foram solicitadas num prazo fixado pelo Estado-Membro relator, o qual não pode ser superior a 12 dias a contar da data de receção do pedido.

Após receção das informações complementares, o novo Estado-Membro em causa, em colaboração com todos os outros Estados-Membros em causa, devem analisar conjuntamente todas as informações complementares fornecidas pelo promotor, bem como o pedido inicial, e partilhar quaisquer considerações que sejam pertinentes para o pedido. A análise coordenada deve ser realizada num prazo máximo de 12 dias a contar da data de receção das informações complementares e a consolidação posterior deve ser realizada num prazo máximo de sete dias a contar da data de conclusão da análise coordenada. O Estado-Membro relator deve ter em devida conta as considerações dos Estados-Membros em causa e registar o seguimento que lhes foi dado.

Quando o promotor não fornecer informações complementares no prazo fixado pelo Estado-Membro relator nos termos do terceiro parágrafo, considera-se que o pedido caducou no novo Estado-Membro em causa.

O pedido de informações complementares e as informações complementares devem ser apresentados através do portal da UE.

7. O novo Estado-Membro em causa avalia, para o seu território, os aspetos tratados na parte II do relatório de avaliação no prazo referido no n.º 3 e apresenta ao promotor a parte II do relatório de avaliação, incluindo as suas conclusões, através do portal da UE. Durante esse prazo pode, por motivos justificados, solicitar ao promotor informações complementares quanto a aspetos tratados na parte II do relatório de avaliação, no que diga respeito ao seu território.

8. Para efeitos da obtenção e análise de informações complementares referidas no n.º 7 junto do promotor, nos termos do segundo e terceiro parágrafos, o novo Estado-Membro em causa pode prorrogar o prazo referido no n.º 7 por um máximo de 31 dias.

O promotor apresenta as informações complementares que lhe foram solicitadas no prazo fixado pelo novo Estado-Membro em causa, o qual não pode ser superior a 12 dias a contar da data da receção do pedido.

Após a receção das informações complementares, o Estado-Membro em causa deve concluir a sua avaliação no prazo máximo de 19 dias.

▼B

Caso o promotor não forneça informações complementares no prazo no prazo fixado pelo novo Estado-Membro em causa, nos termos do segundo parágrafo, considera-se que o pedido caducou no novo Estado-Membro em causa.

O pedido de informações complementares e as informações complementares devem ser apresentados através do portal da UE.

9. Quando, em relação a aspetos tratados na parte I do relatório de avaliação, a realização do ensaio clínico for aceitável, ou for aceitável sob reserva do cumprimento de certas condições, o novo Estado-Membro em causa deve incluir na sua decisão a sua conclusão sobre a parte II do relatório de avaliação.

10. O novo Estado-Membro em causa deve recusar autorizar o ensaio clínico se discordar da conclusão do Estado-Membro relator quanto à parte I do relatório de avaliação por qualquer dos motivos referidos no n.º 4, segundo parágrafo, ou se considerar, por razões devidamente justificadas, que não foram respeitados aspetos tratados na parte II do relatório de avaliação, ou se uma comissão de ética tiver emitido um parecer negativo que, nos termos do direito do novo Estado-Membro em causa, é válido em todo esse novo Estado-Membro em causa. Esse novo Estado-Membro em causa deve prever um processo de recurso em relação à referida recusa.

11. Caso o novo Estado-Membro em causa não notifique o promotor da sua decisão dentro do prazo referido no n.º 3 ou, se esse prazo tiver sido prorrogado nos termos dos n.º 6 ou do n.º 8, caso o novo Estado-Membro em causa não tenha notificado o promotor da sua decisão dentro do prazo prorrogado, considera-se que a conclusão relativa à parte I do relatório de avaliação constitui a decisão desse novo Estado-Membro em causa sobre o pedido de autorização do ensaio clínico.

12. Um promotor não pode apresentar um dossiê de pedido nos termos do presente artigo se estiver pendente em relação a esse ensaio clínico um procedimento previsto no capítulo III.

CAPÍTULO III

PROCEDIMENTO DE AUTORIZAÇÃO DE UMA ALTERAÇÃO SUBSTANCIAL A UM ENSAIO CLÍNICO

Artigo 15.º

Princípios gerais

Uma alteração substancial, incluindo o aditamento de um centro de ensaio ou a substituição do investigador principal no centro do ensaio clínico, só pode ser efetuada se tiver sido aprovada pelo procedimento estabelecido no presente capítulo.

Artigo 16.º

Apresentação de um pedido

A fim de obter uma autorização, o promotor deve apresentar um dossiê de pedido aos Estados-Membros em causa através do portal da UE.

▼B

Artigo 17.º

Validação de um pedido de autorização de uma alteração substancial relativa a um aspeto abrangido pela parte I do relatório de avaliação

1. O Estado-Membro relator para a autorização de uma alteração substancial é o Estado-Membro que tiver sido relator no âmbito do procedimento de autorização inicial.

Os Estados-Membros em causa podem comunicar ao Estado-Membro relator quaisquer considerações pertinentes para a validação do pedido de uma alteração substancial no prazo de cinco dias a contar da apresentação do dossiê de pedido.

2. No prazo de seis dias a contar da apresentação do dossiê de pedido, o Estado-Membro relator deve validar o pedido tendo em conta as considerações expressas pelos outros Estados-Membros em causa e notificar o promotor, através do portal da UE, se:

a) A alteração substancial diz respeito a um aspeto abrangido pela parte I do relatório de avaliação; e

b) O dossiê de pedido está completo, em conformidade com o anexo II;

3. Caso o Estado-Membro relator não notifique o promotor no prazo referido no n.º 2, primeiro parágrafo, considera-se que a alteração substancial a que o pedido se refere diz respeito a um aspeto abrangido pela parte I do relatório de avaliação e considera-se que o dossiê de pedido está completo.

4. Caso o Estado-Membro relator, tendo em conta as considerações expressas pelos outros Estados-Membros em causa, considere que o pedido não diz respeito a um aspeto abrangido pela parte I do relatório de avaliação ou que o dossiê de pedido não está completo, deve informar o promotor desse facto através do portal da UE e estabelecer um prazo máximo de dez dias para que o promotor apresente as suas observações sobre o pedido ou complete o seu dossiê de pedido através do portal da UE.

No prazo de cinco dias a contar da receção das observações ou do dossiê de pedido completo, o Estado-Membro relator notifica o promotor com informação se o pedido cumpre ou não os requisitos estabelecidos no n.º 2, alíneas a) e b).

Caso o Estado-Membro relator não notifique o promotor no prazo referido no segundo parágrafo, considera-se que a alteração substancial a que o pedido se refere diz respeito a um aspeto abrangido pela parte I do relatório de avaliação e considera-se que o dossiê de pedido está completo.

Se o promotor não apresentar observações nem completar o dossiê de pedido no prazo referido no primeiro parágrafo, considera-se o pedido como tendo caducado em todos os Estados-Membros em causa.

5. Para efeitos do disposto nos artigos 18.º, 19.º e 22.º, a data em que o promotor for notificado nos termos do n.º 2 ou n.º 4 constitui a data de validação do pedido. Se o promotor não for notificado, a data de validação é o último dia dos respetivos prazos referidos no n.º 2 e no n.º 4.

▼B

Artigo 18.º

Avaliação de uma alteração substancial de um aspeto abrangido pela parte I do relatório de avaliação

1. O Estado-Membro relator deve avaliar o pedido no que se refere a um aspeto abrangido pela parte I do relatório de avaliação, nomeadamente a questão de saber se o ensaio clínico continuará a ser um ensaio clínico com mínima intervenção após a sua alteração substancial, e elaborar um relatório de avaliação.

2. O relatório de avaliação deve conter uma das seguintes conclusões relativamente aos aspetos abordados na sua parte I:

a) A alteração substancial é aceitável, tendo em consideração os requisitos estabelecidos no presente regulamento;

b) A alteração substancial é aceitável tendo em consideração os requisitos estabelecidos no presente regulamento, mas sob reserva do cumprimento de condições específicas que devem ser enumeradas na referida conclusão; ou

c) A alteração substancial não é aceitável, tendo em conta os requisitos estabelecidos no presente regulamento.

3. O Estado-Membro relator deve apresentar, através do portal da UE, o relatório de avaliação final, incluindo a sua conclusão, ao promotor e aos outros Estados-Membros em causa no prazo de 38 dias a contar da data de validação.

Para efeitos do presente artigo e dos artigos 19.º e 23.º, a data do relatório é a data em que o relatório de avaliação final é apresentado ao promotor e aos outros Estados-Membros em causa.

4. Para os ensaios clínicos que envolvem mais do que um Estado-Membro, o processo de avaliação de uma alteração substancial inclui três fases:

a) Uma fase de avaliação inicial levada a cabo pelo Estado-Membro relator no prazo de 19 dias a contar da data de validação;

b) Uma fase de análise coordenada realizada no prazo de 12 dias a contar da conclusão da fase de avaliação inicial e que envolve todos os Estados-Membros em causa; e

c) Uma fase de consolidação levada a cabo pelo Estado-Membro relator no prazo de sete dias a contar da conclusão da fase de análise coordenada.

Durante a fase de avaliação inicial, o Estado-Membro relator deve elaborar um projeto do relatório de avaliação e transmiti-lo a todos os Estados-Membros em causa.

Durante a fase de análise coordenada, todos os Estados-Membros em analisam conjuntamente o pedido com base no projeto do relatório de avaliação e partilham quaisquer considerações que sejam pertinentes para o pedido.

Durante a fase de consolidação, o Estado-Membro relator deve ter em devida conta as considerações dos outros Estados-Membros em causa quando finalizar o relatório de avaliação e deve registar o seguimento que lhes foi dado. O Estado-Membro relator deve apresentar o relatório de avaliação final ao promotor e a todos os outros Estados-Membros em causa na data do relatório.

▼B

5. O Estado-Membro relator pode também prorrogar o prazo referido no n.º 3 por um período complementar de 50 dias para ensaios clínicos com medicamentos de terapia experimental avançada ou com medicamentos previstos no ponto 1 do anexo do Regulamento (CE) n.º 726/2004, a fim de poder consultar comités de peritos. Nesse caso, os prazos referidos nos n.ºs 4 e 6 do presente artigo são aplicáveis com as necessárias adaptações.

6. Entre a data de validação e a data do relatório, só o Estado-Membro relator pode solicitar ao promotor informações complementares, tendo em conta as considerações referidas no n.º 4.

Para efeitos da obtenção e análise dessas informações complementares a partir do promotor, nos termos do terceiro e do quarto parágrafos, o Estado-Membro relator pode prorrogar o prazo referido no n.º 3, primeiro parágrafo, até um máximo de 31 dias.

O promotor deve apresentar as informações complementares que lhe foram solicitadas no prazo fixado pelo Estado-Membro relator o qual não pode ser superior a 12 dias a contar da data da receção do pedido.

Após receção das informações complementares, os Estados-Membros em causa devem analisar conjuntamente todas as informações complementares fornecidas pelo promotor, bem como o pedido inicial, e partilhar quaisquer considerações que sejam pertinentes para o pedido. A análise coordenada deve ser realizada num prazo máximo de 12 dias a contar da data de receção das informações complementares e a consolidação posterior deve ser realizada num prazo máximo de sete dias a contar da conclusão da análise coordenada. Quando finalizar o relatório de avaliação, o Estado-Membro relator deve ter em devida conta as considerações dos outros Estados-Membros em causa e deve registar o seguimento que lhes foi dado.

Quando o promotor não fornecer informações complementares no prazo fixado pelo Estado-Membro relator nos termos do terceiro parágrafo, considera-se que o pedido caducou em todos os Estados-Membros em causa.

O pedido de informações complementares e as informações complementares devem ser apresentados através do portal da UE.

Artigo 19.º

Decisão sobre a alteração substancial de um aspeto abrangido pela parte I do relatório de avaliação

1. Cada Estado-Membro em causa deve notificar ao promotor, através do portal da UE, se a alteração substancial é autorizada, se é autorizada sob reserva do cumprimento de certas condições, ou se a autorização é recusada.

A notificação deve ser feita por meio de uma decisão única, no prazo de cinco dias a contar da data do relatório.

A autorização de uma alteração substancial sob reserva do cumprimento de certas condições é concedida apenas se existirem condições que, pela sua natureza, não possam ser cumpridas no momento dessa autorização.

2. Quando o Estado-Membro relator concluir que a alteração substancial é aceitável, ou aceitável sob reserva do cumprimento de certas condições, considera-se que essa conclusão é a conclusão do Estado-Membro em causa.

Não obstante o primeiro parágrafo, um Estado-Membro em causa pode discordar da conclusão do Estado-Membro relator exclusivamente com os seguintes fundamentos:

▼B

a) Se considerar que a participação no ensaio clínico submeteria um sujeito do ensaio a um tratamento inferior ao da prática clínica no Estado-Membro em causa;

b) Violação do direito nacional a que se refere o artigo 90.º;

c) Considerações em matéria de segurança dos sujeitos do ensaio e de fiabilidade e robustez dos dados nos termos do artigo 18.º, n.º 4 ou n.º 6.

Caso o novo Estado-Membro em causa discorde da conclusão com base no segundo parágrafo, deve comunicar o seu desacordo à Comissão, a todos os Estados-Membros em causa e ao promotor através do portal da UE, juntamente com uma justificação pormenorizada.

Um Estado-Membro em causa deve recusar autorizar uma alteração substancial se discordar da conclusão do Estado-Membro relator quanto à parte I do relatório de avaliação por qualquer um dos motivos referidos no segundo parágrafo, ou se uma comissão de ética tiver emitido um parecer negativo que nos termos do direito do Estado-Membro em causa seja válido em todo o Estado-Membro. Esse Estado-Membro deve prever um processo de recurso em relação à referida recusa.

3. Quando a conclusão do Estado-Membro relator relativa à alteração substancial de aspetos abrangidos pela parte I do relatório de avaliação for a de que a alteração substancial não é aceitável, considera-se que essa conclusão é a conclusão de todos os Estados-Membros em causa.

4. Caso o Estado-Membro em causa não notifique o promotor da sua decisão no prazo referido no n.º 1, considera-se que a conclusão do relatório de avaliação é a decisão do Estado-Membro em causa sobre o pedido de autorização da alteração substancial.

Artigo 20.º

Validação, avaliação e decisão relativas a uma alteração substancial de um aspeto abrangido pela parte II do relatório de avaliação

1. No prazo de seis dias a contar da apresentação do dossiê de pedido, o Estado-Membro em causa deve notificar o promotor, através do portal da UE, do seguinte:

a) Se a alteração substancial diz respeito a um aspeto abrangido pela parte II do relatório de avaliação; e

b) Se o dossiê de pedido está completo, em conformidade com o Anexo II.

2. Caso o Estado-Membro em causa não notifique o promotor no prazo referido no n.º 1, considera-se que a alteração substancial a que o pedido se refere diz respeito a um aspeto abrangido pela parte II do relatório de avaliação e considera-se que o dossiê de pedido está completo.

3. Quando o Estado-Membro em causa considerar que a alteração substancial não diz respeito a um aspeto abrangido pela parte II do relatório de avaliação ou que o dossiê de pedido não está completo, deve informar o promotor desse facto através do portal da UE e estabelecer um prazo máximo de dez dias para que o promotor apresente as suas observações sobre o pedido ou complete o seu dossiê de pedido através do portal da UE.

▼B

No prazo de cinco dias a contar da receção das observações ou do dossiê de pedido completo, o Estado-Membro relator deve notificar o promotor com informação se o pedido cumpre ou não os requisitos estabelecidos no n.º 1, alíneas a) e b).

Caso o Estado-Membro em causa não notifique o promotor no prazo referido no segundo parágrafo, considera-se que a alteração substancial diz respeito a um aspeto abrangido pela parte II do relatório de avaliação e considera-se que o dossiê de pedido está completo.

Se o promotor não apresentar observações nem completar o dossiê de pedido no prazo referido no primeiro parágrafo, considera-se que o pedido caducou no Estado-Membro em causa.

4. Para efeitos do presente artigo, a data em que o promotor for notificado nos termos do n.º 1 ou n.º 3 constitui a data de validação do pedido. Se o promotor não for notificado, a data de validação é o último dia dos prazos respetivos referidos no n.º 1 e no n.º 3.

5. Cada Estado-Membro em causa avalia o pedido e apresenta ao promotor, através do portal da UE, a parte II do relatório de avaliação, incluindo as suas conclusões e a decisão se a alteração substancial é autorizada, se é autorizada sob reserva do cumprimento de certas condições, ou se a autorização é recusada.

A notificação deve ser efetuada por meio de uma decisão única, no prazo de 38 dias a contar da data de validação.

A autorização de uma alteração substancial sob reserva do cumprimento de certas condições é concedida apenas se existirem condições que, pela sua natureza, não possam ser cumpridas no momento dessa autorização.

6. Durante o prazo referido no n.º 5, segundo parágrafo, o Estado-Membro em causa pode, por motivos justificados, solicitar ao promotor informações complementares sobre a alteração substancial no que diga respeito ao seu território.

Para efeitos da obtenção e análise destas informações complementares junto do promotor, o Estado-Membro em causa pode prorrogar o prazo referido no n.º 5, segundo parágrafo, por um máximo de 31 dias.

O promotor deve apresentar as informações complementares que lhe foram solicitadas no prazo fixado pelo Estado-Membro em causa o qual não pode ser superior a 12 dias a contar da data de receção do pedido.

Após a receção das informações complementares, o Estado-Membro em causa deve concluir a sua avaliação no prazo máximo de 19 dias.

Quando o promotor não fornecer informações complementares no prazo fixado pelo Estado-Membro em causa nos termos do terceiro parágrafo, considera-se que o pedido caducou nesse Estado-Membro.

O pedido de informações complementares e as informações complementares devem ser apresentados através do portal da UE.

7. Um Estado-Membro em causa deve recusar autorizar a alteração substancial se considerar, por razões devidamente justificadas, que não foram respeitados os aspetos abrangidos pela parte II do relatório de avaliação, ou se uma comissão de ética tiver emitido um parecer negativo que, nos termos do direito desse Estado-Membro em causa, é válido em todo o Estado-Membro. Esse Estado-Membro deve prever um processo de recurso em relação à referida recusa.

▼B

8. Caso o Estado-Membro em causa não notifique o promotor da sua decisão nos prazos fixados no n.º 5 e no n.º 6, considera-se que a alteração substancial foi autorizada nesse Estado-Membro.

Artigo 21.º

Alteração substancial de aspetos abrangidos pelas partes I e II do relatório de avaliação

1. Quando uma alteração substancial disser respeito a aspetos abrangidos pelas partes I e II do relatório de avaliação, o pedido de autorização dessa alteração substancial deve ser validado em conformidade com o artigo 17.º.

2. Os aspetos abrangidos pela parte I do relatório de avaliação devem ser avaliados em conformidade com o artigo 18.º e os aspetos abrangidos pela parte II do relatório de avaliação devem ser avaliados em conformidade com o artigo 22.º

Artigo 22.º

Avaliação de uma alteração substancial de aspetos abrangidos pelas partes I e II do relatório de avaliação — Avaliação dos aspetos abrangidos pela parte II do relatório de avaliação

1. Cada Estado-Membro em causa avalia, para o seu próprio território, os aspetos da alteração substancial que são abrangidos pela parte II do relatório de avaliação e apresenta ao promotor, através do portal UE, esse relatório, incluindo as suas conclusões no prazo de 38 dias a contar da data de validação.

2. Durante o prazo referido no n.º 1, o Estado-Membro em causa pode, por motivos justificados, solicitar ao promotor informações complementares sobre a alteração substancial no que diga respeito ao seu território.

3. Para efeitos da obtenção e análise das informações complementares referidas no n.º 2 junto do promotor, nos termos do terceiro e quarto parágrafo, o Estado-Membro em causa pode prorrogar o prazo referido no n.º 1 até, no máximo, 31 dias.

O promotor apresenta as informações complementares que lhe foram solicitadas no prazo fixado pelo Estado-Membro em causa, o qual não pode ser superior a 12 dias a contar da data de receção do pedido.

Após a receção das informações complementares, o Estado-Membro em causa deve concluir a sua avaliação num prazo máximo de 19 dias.

Quando o promotor não fornecer informações complementares solicitadas no prazo fixado pelo Estado-Membro em causa, nos termos do segundo parágrafo, considera-se que o pedido caducou nesse Estado-Membro.

O pedido de informações complementares e as informações complementares devem ser apresentados através do portal da UE.

Artigo 23.º

Decisão sobre a alteração substancial de aspetos abrangidos pelas partes I e II do relatório de avaliação

1. Cada Estado-Membro em causa deve notificar ao promotor, através do portal da UE, se a alteração substancial é autorizada, se é autorizada sob reserva do cumprimento de certas condições, ou se a autorização é recusada.

▼B

A notificação deve ser feita por meio de uma decisão única, no prazo de cinco dias a contar da data do relatório ou do último dia do prazo de avaliação referido no artigo 22.º, se esta data for posterior.

A autorização de uma alteração substancial sob reserva do cumprimento de certas condições é concedida apenas se existirem condições que, pela sua natureza, não possam ser cumpridas no momento dessa autorização.

2. Quando o Estado-Membro relator concluir que a alteração substancial de aspetos abrangidos pela parte I do relatório de avaliação é aceitável, ou aceitável sob reserva do cumprimento de certas condições, considera-se que essa conclusão é a conclusão do Estado Membro em causa.

Não obstante o primeiro parágrafo, um Estado-Membro em causa pode discordar da conclusão do Estado-Membro relator unicamente pelos seguintes motivos:

a) Se considerar que a participação no ensaio clínico submeteria um sujeito do ensaio a um tratamento inferior ao da prática clínica no Estado-Membro em causa;

b) Violação do direito nacional a que se refere o artigo 90.º;

c) Considerações em matéria de segurança dos sujeitos do ensaio e de fiabilidade e robustez dos dados nos termos do artigo 18.º, n.º 4 ou n.º 6.

Quando o Estado-Membro discordar da conclusão relativa à alteração substancial de aspetos abrangidos pela parte I do relatório de avaliação com base no segundo parágrafo, deve comunicar o seu desacordo à Comissão, a todos os Estados-Membros e ao promotor através do portal da UE, juntamente com uma justificação pormenorizada.

3. Quando, no que diz respeito à alteração substancial de aspetos abrangidos pela parte I do relatório de avaliação, a alteração substancial for aceitável, ou aceitável sob reserva do cumprimento de certas condições, o Estado-Membro em causa deve incluir na sua decisão a sua conclusão sobre a alteração substancial de aspetos abrangidos pela parte II do relatório de avaliação.

4. Um Estado-Membro em causa deve recusar autorizar uma alteração substancial se discordar da conclusão do Estado-Membro relator relativa à alteração substancial de aspetos abrangidos pela parte I do relatório de avaliação por qualquer dos motivos referidos no n.º 2, segundo parágrafo, ou se considerar, por razões devidamente justificadas, que não foram respeitados os aspetos abrangidos pela parte II do relatório de avaliação, ou se uma comissão de ética tiver emitido um parecer negativo que, nos termos do direito do Estado-Membro em causa, é válido em todo esse Estado-Membro. Esse Estado-Membro em causa deve prever um processo de recurso em relação à referida recusa.

▼C1

5. Quando a conclusão do Estado-Membro relator relativa à alteração substancial de aspetos abrangidos pela parte I do relatório de avaliação for a de que a alteração substancial não é aceitável, considera-se que essa conclusão é a conclusão de todos os Estados-Membros em causa.

▼B

6. Caso o Estado-Membro em causa não notifique o promotor da sua decisão nos prazos referidos no n.º 1, considera-se que a conclusão relativa à alteração substancial de aspetos abrangidos pela parte I do relatório de avaliação é a decisão do Estado-Membro em causa sobre o pedido de autorização da alteração substancial.

Artigo 24.º

Pessoas encarregadas de avaliar o pedido para uma alteração substancial

O artigo 9.º é aplicável às avaliações efetuadas ao abrigo do presente capítulo.

CAPÍTULO IV

DOSSIÊ DE PEDIDO

Artigo 25.º

Instrução do dossiê de pedido

1. O dossiê de pedido de autorização de um ensaio clínico deve conter todos os documentos e informações exigidos que sejam necessários para a validação e a avaliação referidas no capítulo II relacionados com:

a) A realização do ensaio clínico, incluindo o contexto científico e as disposições adotadas;

b) O promotor, os investigadores, os potenciais sujeitos do ensaio, os sujeitos do ensaio e os centros de ensaio clínico;

c) Os medicamentos experimentais e, se necessário, os medicamentos auxiliares, nomeadamente as suas propriedades, rotulagem, fabrico e controlo;

d) As medidas de proteção dos sujeitos do ensaio;

e) Justificação do facto de se tratar de um ensaio clínico com mínima intervenção, quando tal for alegado pelo promotor.

A lista de documentos e informações exigidos consta do Anexo I.

2. O dossiê de pedido de autorização de uma alteração substancial deve conter todos os documentos e informações exigidos que sejam necessários para a validação e a avaliação referidas no capítulo III:

a) Uma referência ao ensaio ou ensaios clínicos que são alterados substancialmente através da utilização do número UE do ensaio referido no artigo 81.º, n.º 1, terceiro parágrafo (a seguir designado «número UE do ensaio»);

b) Uma descrição clara da alteração substancial, em particular a natureza da mesma e as razões que lhe subjazem;

c) Uma apresentação dos dados e informações adicionais em apoio da alteração substancial, sempre que necessário;

d) Uma descrição clara das consequências da alteração substancial no que diz respeito aos direitos e à segurança dos sujeitos do ensaio clínico e à fiabilidade e robustez dos dados nele produzidos.

▼B

A lista de documentos e informações exigidos consta do Anexo II.

3. As informações não clínicas apresentadas num dossiê de pedido de autorização devem basear-se em dados obtidos a partir de estudos conformes com o direito da União relativo aos princípios de boas práticas de laboratório aplicável no momento da realização desses estudos.

4. Se no dossiê de pedido de autorização for feita referência a dados produzidos num ensaio clínico, esse ensaio deve ter sido realizado em conformidade com o presente regulamento, ou, caso tenha sido realizado antes da data referida no artigo 99.º, segundo parágrafo, em conformidade com a Diretiva 2001/20/CE.

5. Se o ensaio clínico a que se refere o n.º 4 tiver sido realizado fora da União, deve ter sido realizado em conformidade com princípios equivalentes aos do presente regulamento no que diz respeito aos direitos e à segurança dos sujeitos do ensaio clínico e à fiabilidade e robustez dos dados nele produzidos.

6. Os dados relativos a um ensaio clínico iniciado a partir da data referida no artigo 99.º, segundo parágrafo, apenas podem ser apresentados num dossiê de pedido de autorização se esse ensaio clínico tiver sido registado, antes do seu início, num registo público que constitua um registo principal ou parceiro da PIREC da OMS ou num fornecedor de dados dessa plataforma.

Os dados relativos a um ensaio clínico iniciado antes da data referida no artigo 99.º, segundo parágrafo, apenas podem ser apresentados num dossiê de pedido se esse ensaio clínico tiver sido registado num registo público que constitua um registo principal ou parceiro da PIREC da OMS ou num fornecedor de dados dessa plataforma ou se os resultados desse ensaio clínico tiverem sido publicados numa publicação científica independente avaliada pelos pares.

7. Os dados apresentados num dossiê de pedido de autorização que não estejam em conformidade com o disposto nos n.os 3 a 6 não devem ser tomados em consideração na avaliação de um pedido de autorização de um ensaio clínico ou de uma alteração substancial.

Artigo 26.º

Requisitos linguísticos

O idioma do dossiê de pedido de autorização, ou das respetivas partes, deve ser determinado pelo Estado-Membro em causa.

Ao aplicarem o primeiro parágrafo, os Estados-Membros devem considerar a possibilidade de aceitarem, para a documentação não dirigida aos sujeitos do ensaio, um idioma comummente compreendido no domínio médico.

Artigo 27.º

Atualização mediante atos delegados

A Comissão fica habilitada a adotar atos delegados, nos termos do artigo 85.º, no que respeita a alterar os anexos I e II a fim de os adaptar ao progresso técnico ou de ter em conta a evolução da regulamentação a nível internacional na qual a União e os Estados-Membros estão envolvidos, no domínio dos ensaios clínicos.

▼B

CAPÍTULO V

PROTEÇÃO DOS SUJEITOS DO ENSAIO E CONSENTIMENTO ESCLARECIDO

Artigo 28.º

Regras gerais

1. Um ensaio clínico só pode ser realizado se estiverem reunidas todas as condições seguintes:

a) Os benefícios esperados, tanto para os sujeitos do ensaio como em matéria de saúde pública, justificam os riscos e inconvenientes previsíveis e a observância desta condição é objeto de monitorização constante;

b) Os sujeitos do ensaio ou, quando um sujeito do ensaio não puder dar o seu consentimento esclarecido, o seu representante legalmente autorizado, terem sido informados nos termos do artigo 29.º, n.os 2 a 6;

c) Os sujeitos do ensaio ou, quando um sujeito do ensaio não puder dar o seu consentimento esclarecido, o seu representante legalmente autorizado, tiverem dado o seu consentimento esclarecido nos termos do artigo 29.º, n.os 1, 7 e 8;

d) É salvaguardado o direito dos sujeitos do ensaio ao respeito da sua integridade física e mental, bem como à privacidade e à proteção dos dados que lhes dizem respeito nos termos da Diretiva 95/46/CE;

e) O ensaio clínico foi concebido para limitar a dor, o desconforto, o medo e qualquer outro risco previsível para os sujeitos do ensaio ao mínimo possível, e tanto o limiar do risco como o grau de sofrimento são objeto de uma definição específica e de monitorização constante;

f) Os cuidados médicos prestados aos sujeitos do ensaio são da responsabilidade de um médico devidamente qualificado ou, se for o caso, de um dentista qualificado;

g) O sujeito do ensaio ou, quando este não puder dar o seu consentimento esclarecido, o seu representante legalmente autorizado, recebeu dados de contacto de uma entidade junto da qual é possível obter informações complementares em caso de necessidade;

h) Os sujeitos do ensaio não foram submetidos a uma influência indevida, incluindo de natureza financeira, no sentido de participarem no ensaio clínico.

2. Sem prejuízo da Diretiva 95/46/CE, o promotor pode, no momento em que o sujeito do ensaio ou o seu representante legalmente autorizado dá o seu consentimento esclarecido para participar no ensaio clínico, pedir ao sujeito do ensaio ou, quando este não puder dar o seu consentimento esclarecido, ao seu representante legalmente autorizado o consentimento para utilizar os seus dados fora do âmbito do protocolo do ensaio clínico exclusivamente para fins científicos. O sujeito do ensaio, ou o seu representante legalmente autorizado, pode retirar esse consentimento em qualquer altura.

A investigação científica na qual são utilizados os dados fora do âmbito do protocolo do ensaio clínico deve ser realizada em conformidade com o direito aplicável em matéria de proteção de dados.

▼B

3. Os sujeitos do ensaio ou, quando este não puder dar o seu consentimento esclarecido, o seu representante legalmente autorizado podem, sem que daí decorra qualquer prejuízo e sem terem que apresentar qualquer justificação, retirar-se do ensaio clínico a qualquer momento através da revogação do seu consentimento esclarecido. Sem prejuízo da Diretiva 95/46/CE, a retirada do consentimento esclarecido não afeta as atividades já realizadas nem a utilização dos dados obtidos com base no consentimento esclarecido antes de este ter sido retirado.

Artigo 29.º

Consentimento esclarecido

1. O consentimento esclarecido deve ser reduzido a escrito e ser datado e assinado pela pessoa que realiza a entrevista a que se refere o n.º 2, alínea c), e pelo sujeito do ensaio ou, caso este não possa dar o consentimento esclarecido, pelo seu representante legalmente autorizado depois de ter sido devidamente informado em conformidade com o n.º 2. Quando o sujeito do ensaio não puder escrever, o consentimento pode ser dado e registado através de meios alternativos adequados na presença de, no mínimo, uma testemunha imparcial. Nesse caso, a testemunha deve assinar e datar o documento que contém o consentimento esclarecido. O sujeito do ensaio ou, caso este não possa dar o consentimento esclarecido, o seu representante legalmente autorizado devem receber uma cópia do documento (ou do registo) pelo qual foi dado o consentimento esclarecido. O consentimento esclarecido deve ser documentado. Deve ser concedido tempo adequado ao sujeito do ensaio ou ao seu representante legalmente autorizado para ponderar a sua decisão de participar no ensaio clínico.

2. As informações prestadas ao sujeito do ensaio ou, caso este não possa dar o consentimento esclarecido, ao seu representante legalmente autorizado para efeitos da obtenção do seu consentimento esclarecido devem:

a) Permitir ao sujeito do ensaio ou ao seu representante legalmente autorizado compreender:

   i) a natureza, os objetivos, os benefícios, as consequências, os riscos e os inconvenientes do ensaio clínico,

   ii) os direitos e garantias em matéria de proteção do sujeito do ensaio, em particular o seu direito de recusar participar no ensaio clínico e o direito de se retirar do mesmo em qualquer altura sem que daí decorra qualquer prejuízo e sem ter que justificar tal decisão,

   iii) as condições em que será realizado o ensaio clínico, incluindo a duração prevista para a participação dos sujeitos no mesmo, e

   iv) as possíveis modalidades de tratamento alternativas, incluindo as medidas de acompanhamento se a participação do sujeito no ensaio clínico for interrompida;

b) Ser exaustivas, concisas, claras, relevantes e compreensíveis para um leigo e;

c) Ser fornecidas no âmbito de uma entrevista prévia com um membro da equipa de investigação devidamente qualificado em conformidade com o direito nacional do Estado-Membro em causa;

d) Incluir informações relativas ao sistema de compensação por danos aplicável a que se refere o artigo 76, n.º 1; e

▼B

e) Incluir o número UE do ensaio, bem como informação sobre a disponibilidade dos resultados do ensaio clínico, nos termos do n.º 6.

3. As informações referidas no n.º 2 devem ser reduzidas a escrito e disponibilizadas ao sujeito do ensaio ou, quando este não puder dar o seu consentimento esclarecido, ao seu representante legalmente autorizado.

4. Durante a entrevista a que se refere o n.º 2, alínea c), deve ser dada especial atenção às necessidades de informação de populações de doentes específicas e de sujeitos de ensaio individuais, bem como aos métodos utilizados para dar essa informação.

5. Deve confirmar-se, durante a entrevista a que se refere o n.º 2, alínea c), que o sujeito do ensaio compreendeu as informações.

6. O sujeito do ensaio deve ser informado de que o resumo dos resultados do ensaio clínico e um resumo apresentado em termos compreensíveis para um leigo são disponibilizados na base de dados da UE a que se refere o artigo 81.º («base de dados da UE»), de acordo com o artigo 37.º, n.º 4, independentemente dos resultados do ensaio clínico, e, na medida do possível, sobre a data em que os resumos estarão disponíveis.

7. O presente regulamento é aplicável sem prejuízo do direito nacional que imponha que, no formulário de consentimento esclarecido, podem exigir-se ambas as assinaturas da pessoa incapaz e do seu representante legalmente autorizado.

8. O presente regulamento é aplicável sem prejuízo do direito nacional que imponha que, além do consentimento esclarecido dado pelo representante legalmente autorizado, um menor capaz de formar uma opinião e de avaliar as informações que lhe são fornecidas deve igualmente dar o seu assentimento a fim de participar num ensaio clínico.

Artigo 30.º

Consentimento esclarecido em ensaios clínicos por grupos

1. Se um ensaio clínico for realizado exclusivamente num Estado-Membro, esse Estado-Membro pode, sem prejuízo do artigo 35.º, e em derrogação do artigo 28.º, n.º 1, alíneas b), c) e g), do artigo 29.º, n.º 1, do artigo 29.º, n.º 2, alínea c), do artigo 29.º, n.ºs 3, 4 e 5, do artigo 31.º, n.º 1, alíneas a), b), e c), e do artigo 32.º, n.º 1, alíneas a), b) e c) autorizar o investigador a obter o consentimento esclarecido por meio simplificado previsto no n.º 2 do presente artigo, desde que estejam preenchidas todas as condições estabelecidas no n.º 3 do presente artigo.

2. Para os ensaios clínicos que satisfazem as condições previstas no n.º 3, considera-se que o consentimento esclarecido foi obtido se:

a) As informações exigidas nos termos do artigo 29.º, n.º 2, alíneas a), b), d) e e), são fornecidas em conformidade com o estabelecido no protocolo antes da inclusão do sujeito no ensaio clínico e especificam, em particular, que o sujeito pode recusar participar no ensaio clínico ou retirar-se dele em qualquer altura, sem que daí decorra qualquer prejuízo; e

b) Depois de ter sido informado, o potencial sujeito do ensaio não se opõe a participar no ensaio clínico.

▼B

3. O consentimento esclarecido pode ser obtido por meio simplificado tal como estabelecido no n.º 2, desde que estejam reunidas todas as condições seguintes:

a) O meio simplificado de obtenção do consentimento esclarecido respeita a legislação do Estado-Membro em causa;

b) A metodologia do ensaio clínico exige que grupos de sujeitos, em vez de sujeitos individuais, recebam diferentes medicamentos experimentais no âmbito de um ensaio clínico;

c) O ensaio clínico é um ensaio com mínima intervenção e os medicamentos experimentais são utilizados em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado;

d) Não são realizadas quaisquer intervenções para além do tratamento padrão dos sujeitos em causa;

e) O protocolo justifica as razões para a obtenção de consentimento esclarecido por meio simplificado, e descreve o alcance das informações prestadas aos sujeitos, bem como as modalidades de prestação de informações.

4. O investigador deve documentar todas as recusas e retiradas do ensaio e garantir que não são recolhidos quaisquer dados para o ensaio clínico de sujeitos que nele se recusem a participar ou que se tenham retirado do mesmo.

Artigo 31.º

Ensaios clínicos em sujeitos incapazes

1. No caso de sujeitos incapazes que não tenham dado, nem recusado dar, o seu consentimento esclarecido antes do início da sua incapacidade, um ensaio clínico apenas pode ser realizado se, para além das condições previstas no artigo 28.º, estiverem reunidas todas as condições seguintes:

a) Foi obtido o consentimento esclarecido do seu representante legalmente autorizado;

b) O sujeito incapaz recebeu as informações referidas no artigo 29.º, n.º 2, de forma adequada tendo em conta a sua capacidade de compreensão das mesmas;

c) O investigador respeita o desejo explícito de um sujeito incapaz que possa formar uma opinião e avaliar as informações referidas no artigo 29.º, n.º 2, de se recusar a participar ou de ser retirado do ensaio clínico a qualquer momento;

d) Não são concedidos quaisquer incentivos nem benefícios financeiros aos sujeitos do ensaio ou aos seus representantes legalmente autorizados, além de uma compensação limitada à cobertura de despesas ou perdas de remuneração incorridas pela participação no ensaio clínico;

e) O ensaio clínico é essencial para os sujeitos incapazes e não é possível obter dados de validade comparável em ensaios clínicos realizados com pessoas capazes de dar o seu consentimento esclarecido ou através de outros métodos de investigação;

f) O ensaio clínico está diretamente relacionado com o quadro clínico do sujeito do ensaio;

g) Há motivos de natureza científica para esperar que a participação no ensaio clínico comporte:

▼B

i) benefícios diretos para o sujeito incapaz que superem os riscos e sobrecargas inerentes ao ensaio, ou

ii) algum benefício para a população representada pelos sujeitos incapazes em causa, quando o ensaio clínico está diretamente relacionado com o quadro clínico que põe a vida do sujeito em perigo ou o debilita e quando o ensaio clínico implica apenas um risco e uma sobrecarga mínimos para o sujeito incapaz em causa em comparação com o tratamento padrão correspondente à sua condição.

2. O n.º 1, alínea g), subalínea ii), não prejudica as regras nacionais mais rigorosas que proíbem a realização de tais ensaios clínicos em sujeitos incapazes quando não há motivos de natureza científica para esperar que a participação no ensaio clínico comporte benefícios diretos para o sujeito incapaz que superem os riscos e inconvenientes envolvidos.

3. O sujeito do ensaio deve, na medida do possível, tomar parte no procedimento de consentimento esclarecido.

Artigo 32.º

Ensaios clínicos em menores

1. Um ensaio clínico apenas pode ser realizado em menores se, para além das condições enunciadas no artigo 28.º, estiverem reunidas todas as condições seguintes:

a) Foi obtido o consentimento esclarecido do seu representante legalmente autorizado;

b) Os menores receberam, por parte dos investigadores ou membros da equipa de investigação dotados de formação ou experiência de trabalho com crianças, as informações referidas no artigo 29.º, n.º 2, de modo adaptado à sua idade e maturidade mental;

c) O investigador respeita o desejo explícito do menor, quando este for capaz de formar uma opinião e de avaliar as informações referidas no artigo 29.º, n.º 2, de se recusar a participar ou de ser retirado do ensaio clínico a qualquer momento;

d) Não são concedidos quaisquer incentivos nem benefícios financeiros ao sujeito do ensaio ou ao seu representante legalmente autorizado além de uma compensação limitada à cobertura de despesas ou perdas de remuneração incorridas pela participação no ensaio clínico;

e) O ensaio clínico tem como finalidade a investigação de tratamentos para um quadro clínico que apenas se verifica em menores ou é essencial no que diz respeito a menores para validar dados obtidos em ensaios clínicos realizados com pessoas capazes de dar o seu consentimento esclarecido ou através de outros métodos de investigação;

f) O ensaio clínico tem uma relação direta com o quadro clínico do menor em causa ou, pela sua natureza, apenas pode ser realizado em menores;

g) Há motivos de natureza científica para esperar que a participação no ensaio clínico comporte:

▼B

i) benefícios diretos para o menor em causa que superem os riscos e inconvenientes envolvidos, ou

ii) algum benefício para a população representada pelo menor em causa e que esse ensaio clínico implique apenas um risco e um inconveniente mínimos para o menor em causa em comparação com o tratamento padrão correspondente à sua condição.

2. O menor deve tomar parte no procedimento de consentimento esclarecido de modo adaptado à sua idade e maturidade mental.

3. Sempre que, no decurso do ensaio clínico, o menor atinja a idade legal para dar o consentimento esclarecido, de acordo com a legislação do Estado-Membro em causa, deve obter-se expressamente o seu consentimento esclarecido antes de o sujeito do ensaio poder continuar a sua participação no ensaio clínico.

Artigo 33.º

Ensaios clínicos em grávidas ou lactantes

Um ensaio clínico apenas pode ser realizado em grávidas ou lactantes se, para além das condições enunciadas no artigo 28.º, estiverem reunidas as condições seguintes:

a) O ensaio clínico possivelmente comporta benefícios diretos para a saúde das grávidas ou lactantes em causa, ou para a saúde do embrião, do feto ou do recém-nascido, que superam os riscos e sobrecargas que o ensaio clínico implica; ou

b) Se o ensaio clínico não comporta benefícios diretos para a saúde das grávidas ou lactantes em causa, ou para a saúde do embrião, do feto ou do recém-nascido, pode ser realizado apenas se estiverem reunidas as condições seguintes:

   i) não é possível realizar um ensaio clínico com eficácia comparável em mulheres que não estejam grávidas ou que não sejam lactantes,

   ii) o ensaio clínico contribui para a obtenção de resultados capazes de produzir efeitos benéficos nas grávidas ou lactantes, ou noutras mulheres, para efeitos de reprodução, ou noutros embriões, fetos ou crianças, e

   iii) o ensaio clínico representa um risco mínimo para as grávidas ou lactantes em causa e para o embrião, feto ou recém-nascido, e impõe-lhes uma sobrecarga mínima.

c) Se a investigação for realizada em lactantes, é dispensado um cuidado particular para evitar qualquer impacto adverso na saúde da criança; e

d) Não são concedidos quaisquer incentivos nem benefícios financeiros ao sujeito do ensaio além de uma compensação limitada à cobertura de despesas ou perdas de remuneração incorridas pela participação no ensaio clínico.

Artigo 34.º

Medidas nacionais complementares

Os Estados-Membros podem manter as medidas complementares que dizem respeito às pessoas que se encontrem a cumprir o serviço militar obrigatório, às pessoas privadas de liberdade, às pessoas que, por força de uma decisão judicial, não podem participar em ensaios clínicos e às pessoas residentes em instituições de cuidados de saúde.

▼B

Artigo 35.º

Ensaios clínicos em situações de emergência

1. Em derrogação do disposto no artigo 28.º, n.º 1, alíneas b) e c), no artigo 31.º, n.º 1, alíneas a) e b), e no artigo 32.º, n.º 1, alíneas a) e b), pode ser obtido o consentimento esclarecido para participar num ensaio clínico e podem ser fornecidas informações sobre o ensaio clínico após a decisão de incluir o sujeito no ensaio clínico, contanto que essa decisão seja tomada no momento da primeira intervenção no sujeito do ensaio, de acordo com o protocolo relativo à realização desse ensaio clínico, e que estejam reunidas todas as condições seguintes:

a) Devido à urgência da situação, causada por uma situação clínica repentina de perigo de vida ou outra situação grave, o sujeito do ensaio não pode dar o consentimento esclarecido prévio nem receber informações prévias;

b) Existem motivos de natureza científica para esperar que a participação do sujeito no ensaio clínico tenha potencial para gerar um benefício direto relevante para o sujeito do ponto de vista clínico que se traduza numa melhoria mensurável no plano médico suscetível de aliviar o sofrimento e/ou melhorar o estado de saúde do sujeito do ensaio, ou o diagnóstico do seu quadro clínico;

c) Não é possível, dentro dos limites de intervalo terapêutico, fornecer todas as informações prévias e obter o consentimento esclarecido prévio do seu representante legalmente autorizado;

d) O investigador certifica que não tem conhecimento de quaisquer objeções à participação no ensaio clínico anteriormente expressas pelo sujeito;

e) O ensaio clínico tem uma relação direta com o quadro clínico do sujeito do ensaio, o qual torna impossível, dentro dos limites do intervalo terapêutico, obter o consentimento esclarecido prévio do sujeito do ensaio ou do seu representante legalmente autorizado e fornecer informações prévias, e o ensaio clínico apenas pode, pela sua natureza, ser realizado em situações de emergência;

f) O ensaio clínico representa um risco mínimo para o sujeito do ensaio e impõe-lhe uma sobrecarga mínima em comparação com o tratamento padrão correspondente à condição do sujeito.

2. Na sequência de uma intervenção em aplicação do n.º 1, é necessário solicitar o consentimento esclarecido nos termos do artigo 29.º para a continuação da participação do sujeito no ensaio clínico, e as informações sobre o ensaio clínico devem ser dadas, em conformidade com os seguintes requisitos:

a) No que diz respeito a sujeitos incapazes e a menores, o consentimento esclarecido deve ser solicitado pelo investigador junto do seu representante legalmente autorizado sem demora indevida e as informações referidas no artigo 29.º, n.º 2, devem ser fornecidas ao sujeito do ensaio e ao seu representante legalmente autorizado assim que possível;

b) No que diz respeito a outros sujeitos do ensaio, o consentimento esclarecido deve ser solicitado sem demora indevida pelo investigador junto do sujeito do ensaio ou do seu representante legalmente autorizado, consoante o que se proporcionar primeiro, e as informações referidas no artigo 29.º, n.º 2, devem ser fornecidas assim que possível ao sujeito do ensaio ou ao seu representante legalmente autorizado, consoante o que se proporcionar primeiro.

▼B

Para efeitos da alínea b), se o consentimento esclarecido tiver sido dado pelo representante legalmente autorizado, deve obter-se o consentimento esclarecido para a continuação da participação no ensaio junto do sujeito do ensaio assim que este for capaz de o dar.

3. Se o sujeito do ensaio ou, se for esse o caso, o seu representante legal autorizado não consentir a continuação da investigação, é informado de que lhe assiste o direito de se opor à utilização dos dados obtidos a partir do ensaio clínico.

CAPÍTULO VI

INÍCIO, CONCLUSÃO, INTERRUPÇÃO TEMPORÁRIA E CONCLUSÃO ANTECIPADA DE UM ENSAIO CLÍNICO

Artigo 36.º

Notificação do início de um ensaio clínico e do final do recrutamento dos sujeitos do ensaio

1. O promotor deve notificar cada Estado-Membro em causa do início de um ensaio clínico no que se refere a esse Estado-Membro, através do portal da UE.

Essa notificação deve ser feita no prazo de 15 dias a contar do início do ensaio clínico nesse Estado-Membro.

2. O promotor deve notificar cada Estado-Membro em causa da primeira consulta do primeiro sujeito do ensaio no que se refere a esse Estado-Membro, através do portal da UE.

Essa notificação deve ser feita no prazo de 15 dias a contar da primeira consulta do primeiro sujeito do ensaio que se refere a esse Estado-Membro.

3. O promotor deve notificar cada Estado-Membro em causa do final do recrutamento de sujeitos para um ensaio clínico nesse Estado-Membro, através do portal da UE.

Essa notificação deve ser feita no prazo de 15 dias a contar do final do recrutamento dos sujeitos do ensaio. Em caso de reinício das atividades de recrutamento é aplicável o n.º 1.

Artigo 37.º

Conclusão de um ensaio clínico, interrupção temporária e conclusão antecipada de um ensaio clínico e apresentação dos resultados

1. O promotor deve notificar cada Estado-Membro em causa da conclusão de um ensaio clínico no que se refere a esse Estado-Membro, através do portal da UE.

Essa notificação deve ser feita no prazo de 15 dias a contar da conclusão do ensaio clínico nesse Estado-Membro.

2. O promotor deve notificar cada Estado-Membro em causa da conclusão de um ensaio clínico em todos os Estados-Membros em causa, através do portal da UE.

Essa notificação deve ser feita no prazo de 15 dias a contar da conclusão do ensaio clínico no último Estado-Membro em causa.

▼B

3. O promotor deve notificar cada Estado-Membro em causa da conclusão de um ensaio clínico em todos os Estados-Membros em causa e em todos os países terceiros onde o ensaio clínico foi realizado, através do portal da UE.

Essa notificação deve ser feita no prazo de 15 dias a contar da conclusão do ensaio clínico no último dos Estados-Membros em causa e países terceiros onde o ensaio clínico foi realizado.

4. Independentemente dos resultados de um ensaio clínico, no prazo de um ano a contar da conclusão de um ensaio clínico em todos os Estados-Membros em causa, o promotor deve enviar à base de dados da UE um resumo dos resultados do ensaio clínico. O conteúdo desse resumo consta do Anexo IV.

Deve ser acompanhado por um resumo escrito de forma compreensível para leigos. O conteúdo desse resumo consta do Anexo V.

Porém, quando, por motivos científicos descritos no protocolo, não for possível enviar um resumo dos resultados no prazo de um ano, esse resumo deve ser enviado assim que estiver disponível. Nesse caso, o protocolo deverá especificar em que momento os resultados serão enviados, juntamente com uma justificação.

Além do resumo dos resultados, se o ensaio clínico se destinar a ser utilizado para efeitos de obtenção de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento experimental, o requerente da autorização de introdução no mercado deve enviar à base de dados da UE o relatório de estudo clínico no prazo de 30 dias após a data em que a autorização de introdução no mercado foi concedida, o procedimento de concessão da autorização de introdução no mercado foi completado, ou o pedido de autorização de introdução no mercado foi retirado pelo requerente.

Para os casos em que o promotor decida partilhar dados não tratados numa base voluntária, a Comissão deve elaborar diretrizes sobre a formatação e a partilha desses dados.

5. O promotor deve notificar cada Estado-Membro em causa, através do portal da UE, em caso de interrupção temporária de um ensaio clínico em todos os Estados-Membros em causa por razões que não afetem a relação benefício-risco.

Essa notificação deve ser feita no prazo de 15 dias a contar da interrupção temporária do ensaio clínico em todos os Estados-Membros em causa e incluir as razões para tal medida.

6. Quando um ensaio clínico temporariamente interrompido referido no n.º 5 for reiniciado, o promotor deve notificar cada Estado-Membro em causa através do portal da UE.

Essa notificação deve ser feita no prazo de 15 dias a contar do reinício do ensaio clínico temporariamente interrompido em todos os Estados-Membros em causa.

7. Se um ensaio clínico que tiver sido interrompido temporariamente não for reiniciado no prazo de dois anos, considera-se que a data de caducidade desse prazo ou a data da decisão do promotor de não reiniciar o ensaio clínico, consoante o que se verificar primeiro, é a data de conclusão do ensaio clínico. Em caso de conclusão antecipada do ensaio clínico, considera-se que a data da conclusão antecipada é a data de conclusão do ensaio clínico.

▼B

Em caso de cessação antecipada do ensaio clínico por razões que não afetem a relação benefício-risco, o promotor deve notificar cada Estado-Membro em causa, através do portal da UE, das razões para tal medida e, se for caso disso, das medidas de acompanhamento dos sujeitos.

8. Sem prejuízo do disposto no n.º 4, quando o protocolo do ensaio clínico previr uma data de análise dos dados intermédios anterior à conclusão do ensaio clínico, e os respetivos resultados do ensaio clínico estiverem disponíveis, deve enviar-se um resumo desses resultados à base de dados da UE no prazo de um ano a contar da data de análise dos dados intermédios.

Artigo 38.º

Interrupção temporária ou conclusão antecipada pelo promotor por motivo de segurança dos sujeitos do ensaio

1. Para efeitos do presente regulamento, a interrupção temporária ou a conclusão antecipada de um ensaio clínico devido a uma alteração da relação benefício-risco será notificada aos Estados-Membros através do portal da UE.

A notificação deve ser feita sem demora indevida, mas o mais tardar no prazo de 15 dias a contar da data da interrupção temporária ou da conclusão antecipada. Deve incluir as razões para tal medida e especificar as medidas de acompanhamento.

2. O reinício do ensaio clínico após a interrupção temporária referida no n.º 1 é considerado uma alteração substancial sujeita ao procedimento de autorização previsto no Capítulo III.

Artigo 39.º

Atualização do conteúdo do resumo dos resultados e do resumo para leigos

A Comissão fica habilitada a adotar atos delegados, nos termos do artigo 89.º, a fim de alterar os Anexos IV e V, a fim de os adaptar ao progresso técnico ou ter em conta a evolução da regulamentação a nível internacional, na qual a União ou os Estados-Membros estejam envolvidos, no domínio dos ensaios clínicos.

CAPÍTULO VII

COMUNICAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA NO CONTEXTO DE UM ENSAIO CLÍNICO

Artigo 40.º

Base de dados eletrónica para a comunicação de informações de segurança

1. A Agência Europeia de Medicamentos criada pelo Regulamento (CE) n.º 726/2004 («Agência») deve estabelecer e manter uma base de dados eletrónica para a comunicação das informações previstas nos artigos 42.º e 43.º Essa base de dados deve ser um módulo da base de dados referida no artigo 24.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 («base de dados Eudravigilance»).

▼B

2. A Agência, em colaboração com os Estados-Membros, deve criar um formulário estruturado padrão acessível na *Web*, para os promotores notificarem à base de dados a que se refere o n.º 1 as suspeitas de reações adversas graves inesperadas.

Artigo 41.º

Notificação de acontecimentos adversos e de acontecimentos adversos graves pelo investigador ao promotor

1. O investigador deve registar e documentar os acontecimentos adversos ou resultados laboratoriais anormais definidos no protocolo como determinantes para a avaliação de segurança e deles notificar o promotor, de acordo com os requisitos de notificação e dentro dos prazos especificados no protocolo.

2. O investigador deve registar e documentar todos os acontecimentos adversos, salvo disposição em contrário no protocolo. O investigador deve comunicar ao promotor todos os acontecimentos adversos graves ocorridos com sujeitos por si tratados no ensaio clínico, salvo disposição em contrário no protocolo.

O investigador deve notificar ao promotor acontecimentos adversos graves, sem demora indevida, mas num prazo não superior a 24 horas a contar da tomada de conhecimento dos acontecimentos, a menos que, no caso de determinados acontecimentos adversos graves, o protocolo preveja que não carecem de notificação imediata. Se pertinente, o investigador deve enviar ao promotor um relatório de seguimento para permitir que este avalie se o acontecimento adverso grave tem impacto na relação benefício-risco do ensaio clínico.

3. O promotor deve conservar registos pormenorizados de todos os acontecimentos adversos que lhe são notificados pelo investigador.

4. Se, após concluído o ensaio clínico, o investigador tomar conhecimento da ocorrência de um acontecimento adverso grave num sujeito por si tratado, com suspeita de relação causal com o medicamento experimental, o investigador deve, sem demora indevida, notificar o acontecimento adverso grave ao promotor.

Artigo 42.º

Notificação de suspeitas de reações adversas graves inesperadas pelo promotor à Agência

1. O promotor de um ensaio clínico conduzido em pelo menos um Estado-Membro deve transmitir por via eletrónica e sem demora à base de dados referida no artigo 40.º, n.º 1, todas as seguintes informações relevantes relativas a suspeitas de reações adversas graves:

a) Todas as suspeitas de reações adversas graves inesperadas a medicamentos experimentais ocorridas nesse ensaio clínico, independentemente de a suspeita de reação adversa grave inesperada ter ocorrido num centro de ensaio clínico na União ou num país terceiro;

b) Todas as suspeitas de reações adversas graves inesperadas relacionadas com a mesma substância ativa, independentemente da forma farmacêutica, da dosagem ou da indicação em estudo, constante de medicamentos experimentais utilizados no ensaio clínico conduzido exclusivamente num país terceiro, se esse ensaio clínico for promovido:

▼B

i) por esse promotor, ou

ii) por outro promotor que faça parte da mesma empresa-mãe que o promotor do ensaio clínico ou que desenvolva um medicamento em conjunto, mediante acordo formal, com o promotor do ensaio clínico. Para este efeito, o fornecimento do medicamento experimental ou de informações sobre questões de segurança a um futuro potencial titular de uma autorização de introdução no mercado não pode ser considerado um desenvolvimento conjunto; e

c) Todas as suspeitas de reações adversas graves inesperadas a medicamentos experimentais que ocorram em qualquer um dos sujeito do ensaio clínico, identificadas pelo promotor ou das quais este tome conhecimento após a conclusão do ensaio clínico.

2. O prazo da notificação das suspeitas de reações adversas graves inesperadas pelo promotor à Agência deve ter em conta a gravidade da reação, devendo ser o seguinte:

a) No caso de suspeitas de reações adversas graves inesperadas que tenham causado, ou possam causar, a morte, o mais rapidamente possível e, em todo o caso, no prazo de sete dias a contar da notificação da reação ao promotor;

b) No caso de suspeitas de reações adversas graves inesperadas que não sejam mortais nem ponham a vida em perigo, no prazo de 15 dias a contar da notificação da reação ao promotor;

c) No caso de suspeitas de reações adversas graves inesperadas inicialmente consideradas como não tendo causado a morte ou não pondo a vida em perigo, mas que se vem a descobrir causarem ou poderem causar a morte, o mais rapidamente possível e, em todo o caso, no prazo de sete dias a contar da notificação, ao promotor, da reação mortal ou que põe a vida em perigo.

Quando necessário, para assegurar a notificação atempada, o promotor pode apresentar um relatório inicial incompleto, seguido de um relatório completo, em conformidade com o Anexo III, ponto 2.4.

3. Quando um promotor tenha obtido o acordo do Estado-Membro em causa, mas não tenha a possibilidade de transmitir as informações à base de dados referida no artigo 40.º, n.º 1, devido a falta de recursos, pode notificá-las ao Estado-Membro em que a suspeita de reação adversa grave inesperada tiver ocorrido. Esse Estado-Membro deve notificar a suspeita de reação adversa grave inesperada em conformidade com o disposto no n.º 1 do presente artigo.

Artigo 43.º

Apresentação de um relatório anual pelo promotor à Agência

1. No que se diz respeito a medicamentos experimentais que não sejam placebos, o promotor deve apresentar anualmente à Agência, através da base de dados referida no artigo 40.º, n.º 1, um relatório sobre a segurança de cada medicamento experimental utilizado num ensaio clínico do qual seja promotor.

2. No caso de um ensaio clínico que envolva a utilização de vários medicamentos experimentais, o promotor pode, se previsto no protocolo, apresentar um único relatório de segurança sobre a totalidade dos medicamentos experimentais utilizados no ensaio clínico.

▼B

3. O relatório anual referido no n.º 1 deve conter apenas dados agregados e anonimizados.

4. A obrigação referida no n.º 1 inicia-se com a primeira autorização de um ensaio clínico em conformidade com o presente regulamento. Termina com a conclusão do último ensaio clínico realizado pelo promotor com o medicamento experimental.

Artigo 44.º

Avaliação pelos Estados-Membros

1. A Agência deve transmitir, por via eletrónica, aos Estados-Membros relevantes as informações comunicadas em conformidade com o artigo 42.º e o artigo 43.º.

2. Os Estados-Membros devem cooperar na avaliação das informações comunicadas em conformidade com o artigo 42.º e o artigo 43.º. A Comissão pode criar ou alterar, por meio de atos de execução, as normas para essa cooperação. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 88.º, n.º 2.

3. A comissão de ética responsável deve participar na avaliação das informações referidas nos n.ºs 1 e 2, se tal estiver previsto no direito do Estado-Membro em causa.

Artigo 45.º

Aspetos técnicos

Os aspetos técnicos relativos à comunicação de informações de segurança em conformidade com os artigos 41.º a 44.º constam do anexo III. Se necessário, no intuito de aumentar o nível de proteção dos sujeitos, a Comissão fica habilitada a adotar atos delegados, nos termos do artigo 89.º, a fim de alterar o anexo III tendo em vista qualquer dos seguintes objetivos:

a) Melhorar as informações sobre a segurança dos medicamentos;

b) Adaptar os requisitos técnicos ao progresso técnico;

c) Ter em consideração a evolução da regulamentação a nível internacional no domínio dos requisitos de segurança dos ensaios clínicos autorizados por organismos no âmbito dos quais a União ou os Estados-Membros participam.

Artigo 46.º

Comunicação de informações relativas aos medicamentos auxiliares

A comunicação de informações de segurança relativas a medicamentos auxiliares deve ser feita em conformidade com o título IX, capítulo 3, da Diretiva 2001/83/CE.

▼B

CAPÍTULO VIII

REALIZAÇÃO DE UM ENSAIO CLÍNICO, SUPERVISÃO PELO PROMOTOR, FORMAÇÃO E EXPERIÊNCIA, MEDICAMENTOS AUXILIARES

Artigo 47.º

Conformidade com o protocolo e as boas práticas clínicas

O promotor de um ensaio clínico e o investigador devem assegurar que o ensaio clínico seja realizado em conformidade com o protocolo e com os princípios de boas práticas clínicas.

Sem prejuízo de qualquer outra disposição na legislação da União e das diretrizes da Comissão, o promotor e o investigador, aquando da elaboração do protocolo e para efeitos de aplicação do presente regulamento e do protocolo, devem ainda ter em devida conta as normas em matéria de qualidade e as diretrizes ICH sobre as boas práticas clínicas.

A Comissão deve disponibilizar publicamente as diretrizes ICH pormenorizadas em matéria de boas práticas clínicas referidas no segundo parágrafo.

Artigo 48.º

Monitorização

O promotor deve monitorizar adequadamente a realização de um ensaio clínico para assegurar a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos sujeitos do ensaio clínico, a fiabilidade e a robustez dos dados comunicados, bem como a condução do ensaio clínico em conformidade com o disposto no presente regulamento. O âmbito e a natureza da monitorização devem ser determinados pelo promotor com base numa avaliação que toma em conta todas as características do ensaio clínico, incluindo as seguintes:

a) O facto de se tratar ou não de um ensaio clínico com mínima intervenção;

b) O objetivo e a metodologia do ensaio clínico; e

c) O grau de desvio da intervenção em relação à prática clínica normal.

Artigo 49.º

Idoneidade das pessoas envolvidas na realização do ensaio clínico

O investigador deve ser um médico, tal como definido no direito nacional, ou uma pessoa que exerça uma profissão reconhecida no Estado-Membro em causa para o exercício da atividade de investigação devido aos conhecimentos científicos e à experiência na prestação de cuidados a doentes que a mesma exija.

As outras pessoas envolvidas na realização de um ensaio clínico devem ter habilitações, formação e experiência consentâneas com o desempenho das respetivas tarefas.

▼B

Artigo 50.º

Adequação dos centros de ensaio clínico

As instalações em que se prevê realizar o ensaio clínico devem ser adequadas à condução do mesmo, em conformidade com os requisitos previstos no presente regulamento.

Artigo 51.º

Rastreabilidade, armazenamento, devolução e destruição de medicamentos experimentais

1. Os medicamentos experimentais devem ser rastreáveis. Devem ser armazenados, devolvidos e/ou destruídos por meios adequados e proporcionais ao objetivo de garantia da segurança dos sujeitos do ensaio e de fiabilidade e robustez dos dados produzidos no ensaio clínico, tomando nomeadamente em conta o facto de o medicamento experimental ser ou não um medicamento experimental autorizado e de o ensaio clínico ser ou não um ensaio clínico com mínima intervenção.

O primeiro parágrafo é igualmente aplicável aos medicamentos auxiliares não autorizados.

2. As informações pertinentes relativas à rastreabilidade, armazenamento, devolução e destruição dos medicamentos referidas no n.º 1 devem constar do dossiê de pedido de autorização.

Artigo 52.º

Comunicação de infrações graves

1. O promotor deve notificar os Estados-Membros em causa de uma infração grave ao presente regulamento ou à versão do protocolo aplicável no momento da infração, através do portal da UE, sem demora indevida, mas no máximo no prazo de sete dias a contar da data em que dela teve conhecimento.

2. Para efeitos do presente artigo, entende-se por «infração grave» uma infração suscetível de afetar de modo significativo a segurança e os direitos de um sujeito do ensaio clínico ou a fiabilidade e robustez dos dados nele produzidos.

Artigo 53.º

Outras obrigações de comunicação relevantes para a segurança dos sujeitos do ensaio

1. O promotor deve notificar os Estados-Membros em causa, através do portal da UE, de todos os acontecimentos inesperados que afetem a relação benefício-risco do ensaio clínico mas não constituam suspeitas de reações adversas graves inesperadas tal como referidas no artigo 42.º Essa notificação deve ser efetuada sem demora indevida, mas no máximo no prazo de 15 dias a contar da data da notificação do acontecimento ao promotor.

2. O promotor deve apresentar aos Estados-Membros em causa, através do portal da UE, todos os relatórios de inspeção de autoridades de países terceiros relativos ao ensaio clínico. Se um Estado-Membro o solicitar, o promotor deve apresentar uma tradução do relatório ou do seu resumo numa língua oficial da UE indicada no pedido.

▼B

Artigo 54.º

Medidas de segurança urgentes

1. Quando um acontecimento inesperado for suscetível de afetar seriamente a relação benefício-risco, o promotor e o investigador devem tomar medidas de segurança urgentes adequadas para proteger os sujeitos do ensaio.

2. O promotor deve informar os Estados-Membros em causa desse acontecimento e das medidas tomadas, através do portal da UE.

Essa notificação deve ser feita sem demora indevida, mas no máximo no prazo de sete dias a contar da data em que foram tomadas as medidas.

3. O presente artigo é aplicável sem prejuízo do disposto nos capítulos III e VII.

Artigo 55.º

Brochura do investigador

1. O promotor deve fornecer ao investigador a brochura do investigador.

2. A brochura do investigador deve ser atualizada sempre que estejam disponíveis informações de segurança novas e pertinentes, e deve ser analisada pelo promotor pelo menos uma vez por ano.

Artigo 56.º

Registo, processamento, tratamento e conservação de informações

1. Todas as informações relativas aos ensaios clínicos devem ser registadas, processadas, tratadas e conservadas pelo promotor ou pelo investigador, conforme o caso, de forma a permitir a sua comunicação, interpretação e verificação rigorosas protegendo, ao mesmo tempo, a confidencialidade dos registos e dos dados pessoais referentes aos sujeitos dos ensaios, em conformidade com o direito aplicável em matéria de proteção de dados pessoais.

2. Devem ser postas em prática medidas técnicas e organizativas adequadas a fim de proteger as informações e os dados pessoais tratados contra o acesso, a comunicação, a difusão, a alteração ou a destruição não autorizados ou ilícitos ou a perda acidental, em especial quando o tratamento implica a transmissão através de uma rede.

Artigo 57.º

Processo permanente do ensaio clínico

O promotor e o investigador devem manter um processo permanente do ensaio clínico. O processo permanente do ensaio clínico deve conter sempre a documentação essencial sobre o mesmo, a qual permite verificar a condução do ensaio clínico e a qualidade dos dados gerados tomando em conta todas as características do ensaio, incluindo, designadamente, se se trata ou não de um ensaio clínico com mínima intervenção. O processo deve estar imediatamente à disposição e ser diretamente acessível, mediante pedido, aos Estados-Membros.

O processo permanente do ensaio clínico mantido pelo investigador e o processo mantido pelo promotor podem apresentar conteúdos diferentes, se tal se justificar devido à natureza diferente das responsabilidades do investigador e do promotor.

▼B

Artigo 58.º

Arquivo do processo permanente do ensaio clínico

Salvo se outra legislação da União exigir o arquivamento durante um período mais longo, o promotor e o investigador devem arquivar o conteúdo do processo permanente do ensaio clínico durante, pelo menos, 25 anos após a conclusão do ensaio clínico. No entanto, os processos clínicos dos sujeitos do ensaio devem ser arquivados em conformidade com o direito nacional.

O conteúdo do processo permanente do ensaio clínico deve ser arquivado de maneira a estar imediatamente à disposição e acessível às autoridades competentes, mediante pedido.

Qualquer mudança de propriedade do conteúdo do processo permanente do ensaio clínico deve ser documentada. O novo proprietário assume as responsabilidades estabelecidas no presente artigo.

O promotor deve nomear as pessoas que, na sua organização, são responsáveis pelos arquivos. O acesso aos arquivos ficará restrito a essas pessoas.

Os meios usados para arquivar o conteúdo do processo permanente do ensaio clínico devem permitir mantê-lo completo e legível durante todo o período referido no primeiro parágrafo.

Deve ser possível rastrear qualquer alteração ao conteúdo do processo permanente do ensaio clínico.

Artigo 59.º

Medicamentos auxiliares

1. Num ensaio clínico só podem ser utilizados medicamentos auxiliares autorizados.

2. O n.º 1 não é aplicável nos casos em que não estejam disponíveis na União medicamentos auxiliares autorizados ou nos casos em que não se possa razoavelmente esperar que o promotor utilize um medicamento auxiliar autorizado. Deve incluir-se no protocolo uma justificação desta circunstância.

3. Os Estados-Membros devem assegurar que medicamentos auxiliares não autorizados possam entrar nos respetivos territórios para fins de utilização num ensaio clínico nos termos do n.º 2.

CAPÍTULO IX

FABRICO E IMPORTAÇÃO DE MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS E DE MEDICAMENTOS AUXILIARES

Artigo 60.º

Âmbito de aplicação do presente capítulo

O presente capítulo é aplicável ao fabrico e à importação de medicamentos experimentais e de medicamentos auxiliares.

Artigo 61.º

Autorização de fabrico e de importação

1. O fabrico e a importação de medicamentos experimentais na União estão sujeitos à titularidade de uma autorização.

▼M1

Contudo, a importação de medicamentos experimentais provenientes de outras partes do Reino Unido na Irlanda do Norte e, até 31 de dezembro de 2024, em Chipre, na Irlanda e em Malta não está sujeita à titularidade de uma tal autorização, desde que estejam preenchidas todas as seguintes condições:

▼M1

a) Os medicamentos experimentais foram objeto de certificação de libertação de lotes na União ou em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte, a fim de verificar a conformidade com os requisitos estabelecidos no artigo 63.º, n.º 1;

b) Os medicamentos experimentais só são disponibilizados aos sujeitos do ensaio no Estado-Membro em que esses medicamentos experimentais são importados ou, se importados na Irlanda do Norte, só são disponibilizados aos sujeitos do ensaio na Irlanda do Norte.

▼B

2. Para obter a autorização prevista no n.º 1, o requerente deve satisfazer os requisitos seguintes:

a) Ter ao seu dispor, para o fabrico ou importação, instalações adequadas e suficientes, equipamento técnico e possibilidades de controlo conformes com os requisitos estabelecidos no presente regulamento;

b) Dispor permanente e continuamente dos serviços de pelo menos uma pessoa qualificada que satisfaça as condições de qualificação enunciadas no artigo 49.º, n.ºs 2 e 3, da Diretiva 2001/83/CE (a seguir designada «pessoa qualificada»).

3. O requerente deve especificar, no pedido de autorização, os tipos e formas farmacêuticas do medicamento experimental fabricado ou importado, as operações de fabrico ou de importação, o processo de fabrico, quando relevante, o local em que os medicamentos experimentais são fabricados ou o local da União para onde são importados, bem como informações pormenorizadas sobre a pessoa qualificada.

4. Os artigos 42.º a 45.º e o artigo 46.º, alínea e), da Diretiva 2001/83/CE são aplicáveis com as necessárias adaptações à autorização referida no n.º 1.

5. O n.º 1 não se aplica aos seguintes processos:

a) Re-rotulagem ou reacondicionamento, sempre que estas operações sejam efetuadas em hospitais, centros de saúde ou clínicas por farmacêuticos ou outras pessoas legalmente autorizadas no Estado-Membro em causa a efetuar tais processos e os medicamentos experimentais se destinem a ser utilizados exclusivamente em hospitais, centros de saúde ou clínicas, que participem no mesmo ensaio clínico no mesmo Estado-Membro;

b) Preparação de medicamentos radiofarmacêuticos utilizados como medicamentos experimentais de diagnóstico sempre que esta operação seja efetuada em hospitais, centros de saúde ou clínicas por farmacêuticos ou outras pessoas legalmente autorizadas no Estado-Membro a efetuar tais operações e os medicamentos experimentais se destinem a ser utilizados exclusivamente em hospitais, centros de saúde ou clínicas, que participem no mesmo ensaio clínico no mesmo Estado-Membro;

c) Preparação dos medicamentos referidos no artigo 3.º, n.ºs 1 e 2, da Diretiva 2001/83/CE a serem utilizados como medicamentos experimentais, sempre que esse processo seja realizado em hospitais, centros de saúde ou clínicas legalmente autorizados no Estado-Membro em causa a efetuar tais operações e os medicamentos experimentais se destinem a ser utilizados unicamente em hospitais, centros de saúde ou clínicas que participem no mesmo ensaio clínico no mesmo Estado-Membro;

6. Os Estados-Membros devem submeter as operações referidas no n.º 5 a requisitos adequados e proporcionais para garantir a segurança dos sujeitos do ensaio clínico e a fiabilidade e robustez dos dados nele produzidos. Devem ainda submeter as operações a inspeções periódicas.

▼B

Artigo 62.º

Responsabilidades da pessoa qualificada

1. A pessoa qualificada deve garantir que cada lote de medicamentos experimentais fabricados ou importados na União está em conformidade com os requisitos estabelecidos no artigo 63.º e deve certificar o cumprimento desses requisitos.

2. O certificado referido no n.º 1 deve ser disponibilizado pelo promotor a pedido do Estado-Membro em causa.

Artigo 63.º

Fabrico e importação

1. No fabrico de medicamentos experimentais devem ser aplicadas práticas de fabrico que garantam a qualidade desses medicamentos, de modo a proteger a segurança dos sujeitos do ensaio clínico e a fiabilidade e robustez dos dados nele produzidos (a seguir designadas «boas práticas de fabrico»). A Comissão fica habilitada a adotar atos delegados, nos termos do artigo 89.º, a fim de especificar os princípios e as diretrizes das boas práticas de fabrico, assim como as modalidades de inspeção, que garantam a qualidade dos medicamentos experimentais, tendo em conta a segurança dos sujeitos do ensaio ou a fiabilidade e robustez dos dados, o progresso técnico e a evolução da regulamentação a nível internacional na qual a União e os Estados-Membros estão envolvidos.

Além disso, a Comissão deve ainda adotar e publicar diretrizes pormenorizadas conformes com esses princípios de boas práticas de fabrico e revê-los sempre que necessário, para ter em conta o progresso científico e técnico.

2. O n.º 1 não se aplica aos processos referidos no artigo 61.º, n.º 5.

3. Os medicamentos experimentais importados na União devem ser fabricados de acordo com normas de qualidade pelo menos equivalentes às estabelecidas em aplicação do n.º 1.

4. Os Estados-Membros devem assegurar o cumprimento dos requisitos do presente artigo através da realização de inspeções.

Artigo 64.º

Alteração de medicamentos experimentais autorizados

Os artigos 61.º, 62.º e 63.º são aplicáveis aos medicamentos experimentais autorizados unicamente no que se refere a qualquer alteração de tais medicamentos não abrangida por uma autorização de introdução no mercado.

Artigo 65.º

Fabrico de medicamentos auxiliares

Os medicamentos auxiliares não autorizados e os medicamentos auxiliares autorizados que sejam alterados, não estando essa alteração abrangida por uma autorização de introdução no mercado, devem ser fabricados de acordo com as boas práticas de fabrico referidas no artigo 63.º, n.º 1, ou pelo menos com uma norma equivalente, a fim de garantir a qualidade devida.

▼B

CAPÍTULO X

ROTULAGEM

Artigo 66.º

Medicamentos experimentais não autorizados e medicamentos auxiliares não autorizados

1. As seguintes informações devem figurar na embalagem externa e no acondicionamento primário dos medicamentos experimentais não autorizados e dos medicamentos auxiliares não autorizados:

a) Informações de identificação das pessoas de contacto ou das pessoas envolvidas no ensaio clínico;

b) Informações de identificação do ensaio clínico;

c) Informações de identificação do medicamento;

d) Informações relacionadas com a utilização do medicamento.

2. As informações que devem figurar na embalagem externa e no acondicionamento primário devem garantir a segurança dos sujeitos do ensaio e a fiabilidade e robustez dos dados nele produzidos, tendo simultaneamente em conta a conceção do ensaio clínico, bem como o facto de se tratar de um medicamento experimental ou de um medicamento auxiliar, ou ainda de um medicamento com características específicas.

As informações que devem figurar na embalagem externa e no acondicionamento primário devem ser claramente legíveis.

A lista de informações que devem figurar na embalagem externa e no acondicionamento primário consta do anexo VI.

Artigo 67.º

Medicamentos experimentais autorizados e medicamentos auxiliares autorizados

1. Os medicamentos experimentais autorizados e os medicamentos auxiliares autorizados devem ser rotulados:

a) Em conformidade com o artigo 66.º, n.º 1; ou

b) Em conformidade com o título V da Diretiva 2001/83/CE.

2. Não obstante o n.º 1, alínea b), sempre que as circunstâncias específicas de um ensaio clínico previstas no protocolo o exijam a fim de garantir a segurança dos sujeitos do ensaio e a fiabilidade e robustez dos dados nele produzidos, devem figurar na embalagem externa e no acondicionamento primário dos medicamentos experimentais autorizados indicações complementares relativas à identificação do ensaio clínico e da pessoa de contacto. A lista destas informações complementares que devem figurar na embalagem externa e no acondicionamento primário consta do Anexo IV, secção C.

Artigo 68.º

Medicamentos radiofarmacêuticos utilizados como medicamentos experimentais ou como medicamentos auxiliares para diagnóstico médico

Os artigos 66.º e 67.º não se aplicam aos medicamentos radiofarmacêuticos utilizados como medicamentos experimentais de diagnóstico ou como medicamentos auxiliares de diagnóstico.

▼B

Os medicamentos referidos no primeiro parágrafo devem ser adequadamente rotulados a fim de garantir a segurança dos sujeitos dos ensaios e a fiabilidade e robustez dos dados neles produzidos.

Artigo 69.º

Idioma

O idioma das informações constantes do rótulo deve ser determinado pelo Estado-Membro em causa. O medicamento pode ser rotulado em vários idiomas.

Artigo 70.º

Atos delegados

A Comissão fica habilitada a adotar atos delegados, nos termos do artigo 89.º, para alterar o anexo VI a fim de garantir a segurança dos sujeitos dos ensaios clínicos e a fiabilidade e robustez dos dados neles produzidos ou para o adaptar ao progresso técnico.

CAPÍTULO XI

PROMOTOR E INVESTIGADOR

Artigo 71.º

Promotor

Um ensaio clínico pode ter um ou vários promotores.

Qualquer promotor pode, num contrato escrito, delegar qualquer uma ou a totalidade das suas funções numa pessoa, numa empresa, numa instituição ou numa organização. Essa delegação não afeta a responsabilidade do promotor, designadamente no que respeita à segurança dos sujeitos do ensaio e à fiabilidade e robustez dos dados nele produzidos.

O investigador e o promotor podem ser a mesma pessoa.

Artigo 72.º

Copromotor

1. Sem prejuízo do artigo 74.º, quando um ensaio clínico tiver mais de um promotor, todos os promotores assumem as responsabilidades do promotor estabelecidas no presente regulamento, salvo se os promotores decidirem em contrário num contrato escrito que defina as respetivas responsabilidades. Quando o contrato não especificar a que promotor é atribuída uma dada responsabilidade, esta incumbe a todos os promotores.

2. Em derrogação do n.º 1, os promotores são conjuntamente responsáveis pela designação:

a) Um promotor responsável por assegurar o cumprimento das obrigações do promotor no âmbito dos procedimentos de autorização estabelecidos nos capítulos II e III;

▼B

b) Um promotor responsável por ser o ponto de contacto para a receção de todas as perguntas sobre o ensaio clínico colocadas por sujeitos do ensaio, investigadores ou qualquer Estado-Membro em causa, e dar resposta às mesmas;

c) Um promotor responsável por aplicar as medidas tomadas em conformidade com o artigo 77.º.

Artigo 73.º

Investigador principal

O investigador principal assegura que um ensaio clínico conduzido num centro de ensaio clínico cumpra os requisitos do presente regulamento.

O investigador principal atribui tarefas aos membros da equipa de investigadores de forma a não comprometer a segurança dos sujeitos do ensaio e a fiabilidade e robustez dos dados produzidos no ensaio clínico conduzido nesse centro de ensaio clínico.

Artigo 74.º.º

Representante legal do promotor na União

1. Quando o promotor de um ensaio clínico não estiver estabelecido na União, deve garantir que exista um representante legal, seja ele uma pessoa singular ou coletiva, estabelecido na União. Esse representante legal é responsável por assegurar o cumprimento das obrigações do promotor nos termos do presente regulamento, devendo ainda ser o destinatário de todas as comunicações com o promotor previstas no presente regulamento. Qualquer comunicação com esse representante legal deve ser considerada como comunicação com o promotor.

2. Os Estados-Membros podem decidir não aplicar o n.º 1 no que se refere aos ensaios clínicos a conduzir unicamente nos respetivos territórios, ou nestes e no território de um país terceiro, desde que garantam que o promotor estabelece pelo menos uma pessoa de contacto nos respetivos territórios relativamente a esse ensaio clínico, que deve ser o destinatário de todas as comunicações com o promotor, tal como previsto no presente regulamento.

3. No que respeita a ensaios clínicos conduzidos em mais de um Estado-Membro, todos os Estados-Membros podem optar por não aplicar o n.º 1, desde que garantam que o promotor estabelece pelo menos uma pessoa de contacto na União relativamente a esse ensaio clínico, que deve ser o destinatário de todas as comunicações com o promotor, tal como previsto no presente regulamento.

Artigo 75.º

Responsabilidade

O presente capítulo não afeta a responsabilidade civil e penal do promotor, do investigador ou das pessoas nas quais o promotor tenha delegado funções.

▼B

CAPÍTULO XII

COMPENSAÇÃO POR DANOS

Artigo 76.º

Compensação por danos

1. Os Estados-Membros devem assegurar que estão em vigor sistemas de indemnização de quaisquer danos sofridos por um sujeito em resultado da participação num ensaio clínico conduzido no seu território, sob a forma de seguro, garantia ou acordo semelhante, equivalente quanto à sua finalidade e adequado à natureza e à extensão do risco.

2. O promotor e o investigador devem utilizar o sistema referido no n.º 1 de forma adequada ao Estado-Membro em que o ensaio clínico é conduzido.

3. Os Estados-Membros não devem exigir do promotor qualquer utilização adicional do sistema referido no n.º 1 quando se trate de ensaios clínicos com mínima intervenção, cujos danos potencialmente sofridos por um sujeito do ensaio, em resultado da utilização do medicamento experimental em conformidade com o protocolo desse ensaio clínico específico no território desse Estado-Membro, estejam abrangidos pelo sistema de compensação aplicável já em vigor.

CAPÍTULO XIII

SUPERVISÃO PELOS ESTADOS-MEMBROS, INSPEÇÕES E CONTROLOS PELA UNIÃO

Artigo 77.º

Medidas corretivas a tomar pelos Estados-Membros

1. Quando um Estado-Membro em causa tiver razões justificadas para considerar que os requisitos estabelecidos no presente regulamento deixaram de ser cumpridos, pode tomar as seguintes medidas no seu território:

a) Revogar a autorização de um ensaio clínico;

b) Suspender um ensaio clínico;

c) Exigir do promotor a alteração de qualquer aspeto do ensaio clínico.

2. Salvo nos casos em que seja necessária uma ação imediata, antes de o Estado-Membro em causa tomar das medidas referidas no n.º 1, deve solicitar o parecer do promotor e/ou do investigador. Este parecer deve ser emitido no prazo de sete dias.

3. Após tomar uma medida referida no n.º 1, o Estado-Membro em causa deve informar imediatamente todos os Estados-Membros em causa através do portal da UE.

4. Cada Estado-Membro em causa pode consultar os outros Estados-Membros em causa antes de tomar uma das medidas referidas no n.º 1.

▼B

Artigo 78.º

Inspeções efetuadas pelos Estados-Membros

1. Os Estados-Membros devem designar inspetores para realizar inspeções de modo a supervisionar o cumprimento do presente regulamento. Devem garantir que esses inspetores dispõem de qualificações e formação adequadas.

2. As inspeções devem ser realizadas sob a responsabilidade do Estado-Membro em que a inspeção se realiza.

3. Quando um Estado-Membro em causa pretender efetuar uma inspeção, no seu território ou num país terceiro, a um ou vários ensaios clínicos realizados em mais de um Estado-Membro, deve notificar da sua intenção os outros Estados-Membros em causa, a Comissão e a Agência, através do portal da UE, e informá-los das suas conclusões após a inspeção.

4. Os promotores não comerciais podem ficar isentos das taxas de inspeção, caso existam.

5. Por forma a utilizar eficazmente os recursos disponíveis e a evitar duplicações, a Agência deve coordenar a cooperação entre os Estados-Membros em causa em matéria das inspeções realizadas nos Estados-Membros, em países terceiros e das inspeções realizadas no âmbito de um pedido de autorização de introdução no mercado ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

6. Após uma inspeção, o Estado-Membro sob cuja responsabilidade esta foi realizada deve elaborar um relatório de inspeção. Esse Estado-Membro deve facultar o relatório de inspeção à entidade inspecionada e ao promotor do ensaio clínico e deve transmiti-lo através do portal da UE.

7. A Comissão especifica, por meio de atos de execução, as modalidades dos procedimentos de inspeção, incluindo os requisitos de qualificação e de formação dos inspetores. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 88.º, n.º 2.

Artigo 79.º

Controlos efetuados pela União

1. A Comissão pode efetuar controlos para verificar:

a) Se os Estados-Membros supervisionam corretamente o cumprimento do presente regulamento;

b) Se o sistema regulamentar aplicável aos ensaios clínicos realizados fora da União garante que o ponto 8 da Introdução e Princípios Gerais do anexo I da Diretiva 2001/83/CE é cumprido;

c) Se o sistema regulamentar aplicável aos ensaios clínicos realizados fora da União garante que o artigo 25.º, n.º 5, do presente regulamento é cumprido.

2. Os controlos efetuados pela União referidos no n.º 1, alínea a), devem ser organizados em colaboração com os Estados-Membros em causa.

A Comissão, em colaboração com os Estados-Membros, prepara um programa para os tipos de controlos referidos no n.º 1, alíneas b) e c).

▼B

A Comissão elabora um relatório sobre os resultados de cada controlo efetuado pela União. Esses relatórios devem incluir recomendações, se adequado. A Comissão deve apresentar esses relatórios através do portal da UE.

CAPÍTULO XIV

INFRAESTRUTURA INFORMÁTICA

Artigo 80.º

Portal da UE

A Agência, em colaboração com os Estados-Membros e a Comissão, deve criar e manter um portal a nível da União, que constitua um ponto de entrada único para a apresentação de dados e informações relativos aos ensaios clínicos em conformidade com o presente regulamento. O portal da UE deve ser tecnicamente avançado e de fácil utilização, evitando trabalho desnecessário.

Os dados e as informações apresentados através do portal da UE devem ser armazenados na base de dados da UE.

Artigo 81.º

Base de dados da UE

1. A Agência, em colaboração com os Estados-Membros e a Comissão, deve criar e manter a nível da União uma base de dados da UE. A Agência é considerada a autoridade responsável pela base de dados da UE e é responsável por evitar a duplicação desnecessária entre essa base de dados da UE e as bases EudraCT e EudraVigilance.

A base de dados da UE deve conter os dados e informações apresentados em conformidade com o presente regulamento.

Na base de dados da UE cada ensaio clínico deve ser identificado através de um único número UE do ensaio. O promotor deve fazer referência a este número UE do ensaio em todas as subsequentes solicitações relacionadas com esse ensaio clínico ou que a este se refiram.

2. A base de dados da UE deve ser criada a fim de permitir a cooperação entre as autoridades competentes dos Estados-Membros em causa, na medida do necessário para a aplicação do presente regulamento e para a pesquisa de ensaios clínicos específicos. Deve igualmente facilitar a comunicação entre os promotores e os Estados-Membros em causa e permitir que os promotores remetam para pedidos de autorização de um ensaio clínico ou de alteração substancial apresentados anteriormente. Deve igualmente permitir aos cidadãos da União o acesso a informações clínicas sobre medicamentos. Para o efeito, todos os dados contidos na base de dados da UE devem ser apresentados num formato facilmente acessível, todos os dados conexos devem ser agrupados por meio do número UE do ensaio, devendo ser fornecidas hiperligações que permitam estabelecer a ligação entre os dados e os documentos relacionados mantidos na base de dados da UE e nas outras bases de dados geridas pela Agência.

3. A base de dados da UE deve apoiar o registo e a apresentação no dicionário de medicamentos, constante da base de dados Eudravigilance, de todas os dados sobre os medicamentos sem autorização de introdução no mercado da União, e substâncias não autorizadas, como parte de um medicamento na União, necessárias para a manutenção do referido

▼B

dicionário. Para este efeito, e ainda com o objetivo de permitir ao promotor remeter para pedidos anteriores, deve ser emitido um número de medicamento da UE para cada medicamento sem autorização de introdução no mercado, assim como um código de substância ativa da UE deve ser emitido para cada nova substância ativa não anteriormente autorizada na União como parte de um medicamento. Tal deve ser efetuado antes ou no decurso do pedido de autorização do primeiro ensaio clínico com o medicamento ou a substância ativa em causa, apresentado nos termos do presente regulamento. Esses números devem ser referidos em todos os subsequentes pedidos de ensaios clínicos e de alterações substanciais.

Os dados apresentados, nos termos do primeiro parágrafo, descrevendo os medicamentos e as substâncias devem cumprir as normas da União e internacionais em matéria de identificação de medicamentos e de substâncias ativas. Sempre que um medicamento experimental que já tenha uma autorização de introdução no mercado da União e/ou uma substância ativa que faça parte de um medicamento que tenha uma autorização de introdução no mercado da União sejam utilizados num ensaio clínico, os números do medicamento e da substância ativa em causa devem ser referidos no pedido de autorização desse ensaio clínico.

4. A base de dados da UE deve ser acessível ao público, exceto se se justificar manter a confidencialidade da totalidade ou de parte dos dados e informações nela contidos por qualquer dos seguintes motivos:

a) Proteção de dados pessoais, em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 45/2001;

b) Proteção de informações comerciais confidenciais, tendo nomeadamente em conta o estado da autorização de introdução no mercado do medicamento, a menos que seja invocado um interesse público prioritário que justifique a divulgação;

c) Proteção de comunicações confidenciais entre Estados-Membros relacionadas com a elaboração do relatório de avaliação;

d) Garantia da supervisão eficaz da realização de um ensaio clínico pelos Estados-Membros.

5. Sem prejuízo do n.º 4, a menos que seja invocado um interesse público prioritário que justifique a divulgação, os dados constantes do dossiê de pedido não devem ser acessíveis ao público antes de ser tomada a decisão sobre o ensaio clínico.

6. A base de dados da UE só pode conter dados pessoais na medida em que tal for necessário para efeitos do n.º 2.

7. Os dados pessoais dos sujeitos do ensaio não podem estar acessíveis ao público.

8. A interface do utilizador da base de dados da União deve estar disponível em todos as línguas oficiais da União.

9. O promotor deve atualizar permanentemente, na base de dados da UE, as informações sobre quaisquer alterações ao ensaio clínico que não sejam alterações substanciais mas sejam relevantes para a supervisão do ensaio clínico pelos Estados-Membros em causa.

10. A Agência, Comissão e os Estados-Membros devem assegurar que a pessoa em causa pode exercer efetivamente os seus direitos de informação, de acesso, de retificação e de oposição, em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 45/2001 e a legislação nacional de proteção de dados que transpõe a Diretiva 95/46/CE, respetivamente. Devem assegurar que a pessoa em causa pode exercer efetivamente o direito de acesso aos dados que lhe dizem respeito, bem como o direito

▼B

à retificação ou apagamento dos dados inexatos ou incompletos. No âmbito das respetivas responsabilidades, a Agência, a Comissão e os Estados-Membros devem assegurar que os dados inexatos e tratados de forma ilícita são suprimidos, em conformidade com o direito aplicável. As retificações e supressões devem ser efetuadas com a maior brevidade possível, e o no máximo num prazo de 60 dias a contar da apresentação do pedido pela pessoa em causa.

Artigo 82.º

Funcionalidade do portal da UE e da base de dados da UE

1. A Agência, em colaboração com os Estados-Membros e a Comissão, define as especificações funcionais do portal da UE e da base de dados da UE e fixa o calendário para a sua aplicação.

2. O Conselho de Administração da Agência deve, com base num relatório de auditoria independente, informar a Comissão após ter verificado que o portal da UE e a base de dados da UE se encontram plenamente operacionais e que os sistemas cumprem as especificações funcionais elaboradas nos termos do n.º 1.

3. A Comissão, após se certificar do cumprimento das condições previstas no n.º 2, publica um aviso para o efeito no *Jornal Oficial da União Europeia*.

CAPÍTULO XV

COOPERAÇÃO ENTRE OS ESTADOS-MEMBROS

Artigo 83.º

Pontos de contacto nacionais

1. Cada Estado-Membro deve designar um ponto de contacto nacional, a fim de facilitar os procedimentos previstos nos capítulos II e III.

2. Cada Estado-Membro deve comunicar esse ponto de contacto a que se refere o n.º 1 à Comissão. A Comissão publica uma lista dos pontos de contacto nacionais.

Artigo 84.º

Apoio da Agência e da Comissão

A Agência deve apoiar a cooperação entre os Estados-Membros no âmbito dos procedimentos de autorização estabelecidos nos capítulos II e III do presente regulamento através da manutenção e da atualização do portal da UE e da base de dados da UE, em conformidade com a experiência adquirida durante a aplicação do presente regulamento.

A Comissão deve apoiar a cooperação entre os Estados-Membros referidos no artigo 44.º, n.º 2.

Artigo 85.º

Grupo Consultivo e de Coordenação de Ensaios Clínicos

1. É estabelecido um Grupo Consultivo e de Coordenação de Ensaios Clínicos (GCEC), constituído pelos pontos de contacto nacionais referidos no artigo 83.º.

▼B

2. O GCEC tem as seguintes funções:

a) Apoiar o intercâmbio de informações entre os Estados-Membros e a Comissão sobre a experiência adquirida no que respeita à execução do presente regulamento;

b) Assistir a Comissão na prestação do apoio referido no artigo 84.º, segundo parágrafo;

c) Preparar recomendações sobre os critérios de seleção do Estado-Membro relator.

3. O GCEC é presidido por um representante da Comissão.

4. O GCEC reunir-se a intervalos regulares e sempre que a situação o exija, a pedido da Comissão ou de um Estado-Membro. Os pontos são inscritos na ordem do dia da reunião a pedido da Comissão ou de um Estado-Membro.

5. O secretariado é assegurado pela Comissão.

6. O GCEC aprova o seu regulamento interno. O regulamento interno é tornado público.

CAPÍTULO XVI

TAXAS

Artigo 86.º

Princípio geral

O presente regulamento não obsta a que os Estados-Membros cobrem uma taxa pelas atividades nele previstas, desde que o montante da taxa seja estabelecido de modo transparente e com base em princípios de recuperação de custos. Os Estados-Membros podem fixar taxas reduzidas para ensaios clínicos não comerciais.

Artigo 87.º

Pagamento único por atividade e por Estado-Membro

Um Estado-Membro não pode exigir, para a avaliação prevista nos capítulos II e III, pagamentos múltiplos aos diferentes organismos envolvidos na avaliação.

CAPÍTULO XVII

ATOS DE EXECUÇÃO E ATOS DELEGADOS

Artigo 88.º

Procedimento de comité

1. A Comissão é assistida pelo Comité Permanente dos Medicamentos para Uso Humano criado pela Diretiva 2001/83/CE. Esse comité deve ser entendido como comité na aceção do Regulamento (UE) n.º 182/2011.

2. Caso se faça referência ao presente número, aplica-se o artigo 5.º do Regulamento (UE) n.º 182/2011.

Na falta de parecer do comité, a Comissão não pode adotar o projeto de ato de execução, aplicando-se o artigo 5.º, n.º 4, terceiro parágrafo, do Regulamento (UE) n.º 182/2011.

▼B

Artigo 89

Exercício da delegação

1. O poder de adotar atos delegados é conferido à Comissão nas condições estabelecidas no presente artigo.

2. O poder de adotar atos delegados referido nos artigos 27.º, 39.º e 45.º, no artigo 63.º, n.º 1, e no artigo 70.º é conferido à Comissão por um prazo de cinco anos a contar da data referida no artigo 99.º, segundo parágrafo. A Comissão elabora um relatório relativo à delegação de poderes pelo menos seis meses antes do final do prazo de cinco anos. A delegação de poderes é tacitamente prorrogada por prazos de igual duração, salvo se o Parlamento Europeu ou o Conselho a tal se opuserem pelo menos três meses antes do final de cada prazo.

3. A delegação de poderes referida nos artigos 27.º, 39.º e 45.º, no artigo 63.º, n.º 1, e no artigo 70.º pode ser revogada em qualquer momento pelo Parlamento Europeu ou pelo Conselho. A decisão de revogação põe termo à delegação dos poderes nela especificados. A decisão de revogação produz efeitos a partir do dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia* ou de uma data posterior nela especificada. A decisão de revogação não afeta os atos delegados já em vigor.

4. Assim que adotar um ato delegado, a Comissão notifica-o simultaneamente ao Parlamento Europeu e ao Conselho.

5. Os atos delegados adotados nos termos dos artigos 27.º, 39.º e 45.º, do artigo 63.º, n.º 1, e do artigo 70.º só entram em vigor se não tiverem sido formuladas objeções pelo Parlamento Europeu ou pelo Conselho no prazo de dois meses a contar da notificação desse ato ao Parlamento Europeu e ao Conselho, ou se, antes do termo desse prazo, o Parlamento Europeu e o Conselho tiverem informado a Comissão de que não têm objeções a formular. O referido prazo é prorrogado por dois meses por iniciativa do Parlamento Europeu ou do Conselho.

CAPÍTULO XVIII

DISPOSIÇÕES DIVERSAS

Artigo 90.º

Requisitos específicos aplicáveis a grupos especiais de medicamentos

O presente regulamento não afeta a aplicação do direito nacional que proíba ou restrinja a utilização de qualquer tipo específico de células de origem humana ou animal, ou a venda, o fornecimento ou a utilização de medicamentos que contenham, sejam constituídos por, ou derivem dessas células, ou de medicamentos utilizados como abortivos, ou de medicamentos que contenham estupefacientes, na aceção das convenções internacionais pertinentes em vigor, tal como a Convenção Única de 1961 sobre os Estupefacientes, das Nações Unidas. Os Estados-Membros devem comunicar à Comissão o direito nacional em questão.

Não podem ser realizados quaisquer ensaios clínicos de terapia génica que deem origem a modificações na identidade genética germinal do sujeito.

▼B

Artigo 91.º

Relação com a demais legislação da União

O presente regulamento é aplicável sem prejuízo da Diretiva 97/43/Euratom do Conselho ([1]), da Diretiva 96/29/Euratom do Conselho ([2]), da Diretiva 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ([3]), da Diretiva 2004/23/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ([4]), da Diretiva 2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ([5]), da Diretiva 2010/53/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ([6]), e da Diretiva 2009/41/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ([7]).

Artigo 92.º

Medicamentos experimentais, outros medicamentos e procedimentos, sem custos para o sujeito do ensaio

Sem prejuízo da competência dos Estados-Membros em matéria de definição das respetivas políticas de saúde e de organização e prestação de serviços de saúde e cuidados médicos, os custos dos medicamentos experimentais, dos medicamentos auxiliares, dos dispositivos médicos utilizados para a administração destes, bem como dos procedimentos especificamente exigidos pelo protocolo não devem ser suportados pelo sujeito do ensaio, salvo disposição em contrário no direito do Estado-Membro em causa.

Artigo 93.º

Proteção de dados

1. Os Estados-Membros devem aplicar a Diretiva 95/46/CE ao tratamento de dados pessoais efetuado nos Estados-Membros nos termos do presente regulamento.

2. O Regulamento (CE) n.º 45/2001 é aplicável ao tratamento de dados pessoais efetuado pela Comissão e pela Agência nos termos do presente regulamento.

([1]) Diretiva 97/43/Euratom do Conselho, de 30 de junho de 1997, relativa à proteção da saúde das pessoas contra os perigos resultantes de radiações ionizantes em exposições radiológicas médicas e que revoga a Diretiva 84/466/Euratom (JO L 180 de 9.7.1997, p. 22).

([2]) Diretiva 96/29/Euratom do Conselho, de 13 de maio de 1996, que fixa as normas de segurança de base relativas à proteção sanitária da população e dos trabalhadores contra os perigos resultantes das radiações ionizantes (JO L 159 de 29.6.1996, p. 1).

([3]) Diretiva 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de março de 2001, relativa à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados e que revoga a Diretiva 90/220/CEE do Conselho (JO L 106 de 17.4.2001, p. 1).

([4]) Diretiva 2004/23/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004, relativa ao estabelecimento de normas de qualidade e segurança em relação à dádiva, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento e distribuição de tecidos e células de origem humana (JO L 102 de 7.4.2004, p. 48).

([5]) Diretiva 2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de janeiro de 2003, que estabelece normas de qualidade e segurança em relação à colheita, análise, processamento, armazenamento e distribuição de sangue humano e de componentes sanguíneos e que altera a Diretiva 2001/83/CE (JO L 33 de 8.2.2003, p. 30).

([6]) Diretiva 2010/53/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 7 de julho de 2010, relativa a normas de qualidade e segurança dos órgãos humanos destinados a transplantação (JO L 207 de 6.8.2010, p. 14).

([7]) Diretiva 2009/41/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de maio de 2009, relativa à utilização confinada de microrganismos geneticamente modificados (JO L 125 de 21.5.2009, p. 75).

▼B

Artigo 94.º

Sanções

1. Os Estados-Membros estabelecem as regras relativas às sanções aplicáveis às infrações ao presente regulamento e tomam as medidas necessárias para garantir a sua aplicação. As sanções previstas devem ser efetivas, proporcionadas e dissuasivas.

2. As sanções previstas no n.º 1 aplicam-se, entre outras, ao seguinte:

a) Não cumprimento das disposições previstas no presente regulamento sobre a apresentação das informações que devem ser disponibilizadas ao público na base de dados da UE;

b) Não cumprimento das disposições previstas no presente regulamento sobre a segurança dos sujeitos.

Artigo 95.º

Responsabilidade civil e penal

O presente regulamento é aplicável sem prejuízo do direito nacional e da União em matéria de responsabilidade civil e penal do promotor e do investigador.

CAPÍTULO XIX

DISPOSIÇÕES FINAIS

Artigo 96.º

Revogação

1. A Diretiva 2001/20/CE é revogada com efeitos a partir da data referida no artigo 99.º, segundo parágrafo.

2. As referências à Diretiva 2001/20/CE devem entender-se como sendo feitas ao presente regulamento e devem ser lidas de acordo com a tabela de correspondência constante do anexo VII.

Artigo 97.º

Reexame

No prazo de cinco anos após a data fixada no artigo 99.º, segundo parágrafo, e, posteriormente, de cinco em cinco anos, a Comissão deve apresentar ao Parlamento Europeu e ao Conselho um relatório sobre a aplicação do presente regulamento. Esse relatório deve incluir uma avaliação do impacto da aplicação do regulamento na evolução científica e tecnológica, informação exaustiva sobre os diferentes tipos de ensaios clínicos autorizados nos termos do presente regulamento e as medidas a adotar para manter a competitividade da investigação clínica europeia. A Comissão apresenta ainda, se adequado, uma proposta legislativa baseada nesse relatório, a fim de atualizar as disposições previstas no presente regulamento.

Artigo 98.º

Disposições transitórias

1. Em derrogação do artigo 96.º, n.º 1, do presente regulamento, caso o pedido de autorização de um ensaio clínico seja apresentado

▼B

antes da data referida no artigo 99.º, segundo parágrafo, do presente regulamento, em aplicação da Diretiva 2001/20/CE, esse ensaio clínico continua a ser regulado por essa diretiva até três anos a contar da data referida nessa disposição.

2. Em derrogação do artigo 96.º, n.º 1, do presente regulamento, caso o pedido de autorização de um ensaio clínico seja apresentado entre seis meses após a data da publicação do aviso referido no artigo 82.º, n.º 3, do presente regulamento, e 18 meses após a data da publicação desse aviso ou, se a publicação desse aviso ocorrer antes de 28 de novembro de 2015, caso o referido pedido seja apresentado entre 28 de maio de 2016 e 28 de maio de 2017, esse ensaio clínico pode ser iniciado em conformidade com os artigos 6.º, 7.º e 9.º da Diretiva 2001/20/CE. Esse ensaio clínico continua a ser regulado pela referida diretiva até 42 meses após a data de publicação do aviso referido no artigo 82.º, n.º 3, do presente regulamento, ou, se essa publicação ocorrer antes de 28 de novembro de 2015 até 28 de maio de 2019.

Artigo 99.º

Entrada em vigor

O presente regulamento entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.

O presente regulamento é aplicável a partir de seis meses após a publicação do aviso referido no artigo 82.º, n.º 3, mas nunca antes de 28 de maio de 2016.

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e diretamente aplicável em todos os Estados Membros.

▼B

ANEXO I

DOSSIÊ DE PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO PARA UM PRIMEIRO PEDIDO

A. INTRODUÇÃO E PRINCÍPIOS GERAIS

1. O promotor deve, quando adequado, fazer remissão para quaisquer pedidos anteriores. Se esses pedidos tiverem sido apresentados por outro promotor, deve incluir-se o acordo escrito desse promotor.

2. Sempre que um ensaio clínico tenha mais de um promotor, o dossiê de pedido deve incluir informações pormenorizadas sobre as responsabilidades de cada um dos promotores.

3. O pedido deve ser assinado pelo promotor ou pelo seu representante. Esta assinatura confirma que o promotor se certificou de que:

   a) As informações fornecidas estão completas;

   b) Os documentos anexos refletem de forma rigorosa as informações disponíveis;

   c) O ensaio clínico é realizado em conformidade com o protocolo; e

   d) O ensaio clínico é realizado em conformidade com o presente regulamento.

4. O dossiê de um pedido relativamente a um pedido limitado à parte I do relatório de avaliação referido no artigo 11.º limita-se às secções B a J e Q do presente anexo.

5. Sem prejuízo do artigo 26.º, o dossiê de um pedido relativamente a um pedido limitado à parte II do relatório de avaliação referido no artigo 11.º e o dossiê de um pedido relativamente a um pedido referido no artigo 14.º limita-se às secções K a R do presente anexo.

B. CARTA DE ACOMPANHAMENTO

6. A carta de acompanhamento deve especificar o número UE do ensaio e o número universal de registo do ensaio e deve chamar a atenção para quaisquer características específicas do ensaio clínico.

7. Não é, no entanto, necessário reproduzir na carta de acompanhamento informações que já estejam contidas no formulário do pedido de autorização UE, com exceção dos seguintes elementos:

   a) Características específicas da população do ensaio clínico, por exemplo sujeitos do ensaio incapazes de dar o seu consentimento esclarecido, menores e grávidas ou lactantes;

   b) Se o ensaio clínico envolve a primeira administração de uma nova substância ativa em seres humanos;

   c) Eventual existência de pareceres científicos relacionados com o ensaio clínico ou o medicamento experimental emitidos pela Agência, um Estado-Membro ou país terceiro;

   d) Se o ensaio clínico faz parte ou se destina a fazer parte de um plano de investigação pediátrica (PIP), como referido no título II, capítulo 3, do Regulamento (CE) n.º 1901/2006 (caso a Agência tenha já adotado uma decisão sobre o PIP, a carta de acompanhamento deve conter a ligação para essa decisão no sítio *web* da Agência);

   e) Se os medicamentos experimentais ou os medicamentos auxiliares são narcóticos, psicotrópicos ou radiofarmacêuticos;

▼B

f) Se os medicamentos experimentais consistem em ou contêm um ou mais organismos geneticamente modificados;

g) Se o promotor obteve a designação de medicamento órfão para o medicamento experimental de uma doença órfã;

h) Uma lista exaustiva, incluindo a situação regulamentar de todos os medicamentos experimentais e uma lista de todos os medicamentos auxiliares; e

i) Uma lista dos dispositivos médicos a serem investigados no ensaio clínico, mas que não façam parte do(s) medicamento(s) experimental(ais), bem como uma declaração sobre se os dispositivos médicos têm a marcação CE para a utilização prevista.

8. A carta de acompanhamento deve indicar em que parte do dossiê de pedido estão localizadas as informações especificadas no n.º 7.

9. A carta de acompanhamento deve indicar se o promotor considera que o ensaio clínico é um ensaio clínico com mínima intervenção e apresentar uma justificação pormenorizada.

10. A carta de acompanhamento deve indicar se a metodologia do ensaio clínico exige que sejam atribuídos diferentes medicamentos experimentais no âmbito de um ensaio clínico a grupos de sujeitos, em vez de a sujeitos individuais, e se, como consequência, deverá ser obtido o consentimento informado por meio simplificado.

11. A carta de acompanhamento deve indicar a localização exata, no dossiê de pedido, das informações necessárias para avaliar se uma reação adversa constitui uma suspeita de reação adversa grave inesperada, ou seja, as informações de segurança de referência.

12. Caso se trate de uma reapresentação, a carta de acompanhamento deve especificar o número UE do ensaio do pedido de autorização de ensaio clínico anterior, destacar as alterações que foram feitas em relação ao pedido anterior e, se aplicável, especificar quantas questões não solucionadas no primeiro pedido foram abordadas.

C. FORMULÁRIO DE PEDIDO UE

13. O formulário de pedido de autorização UE, devidamente preenchido.

D. PROTOCOLO

14. O protocolo deve descrever o objetivo, a conceção, a metodologia, as considerações estatísticas e a organização do ensaio clínico.

15. O protocolo deve ser identificado pelo seguinte:

a) O título do ensaio clínico;

b) O número UE do ensaio;

c) O número de código do protocolo atribuído pelo promotor e que é específico para todas as suas versões (se pertinente);

d) A data e o número da versão, que serão atualizados sempre que o protocolo for alterado;

e) Um título sintético ou designação abreviada atribuídos ao protocolo; e

f) O nome e o endereço do promotor, bem como o nome e a função do representante ou representantes do promotor autorizados a assinar o protocolo ou qualquer alteração significativa do mesmo.

▼B

16. O protocolo deve, sempre que possível, ser escrito num formato facilmente acessível e pesquisável, e não em imagens digitalizadas.

17. O protocolo deve pelo menos incluir:

a) Uma declaração de que o ensaio clínico deverá ser realizado em conformidade com o protocolo, com o presente regulamento e com os princípios de boas práticas clínicas;

b) Uma lista exaustiva de todos os medicamentos experimentais e de todos os medicamentos auxiliares;

c) Um resumo dos resultados de estudos não clínicos com potencial significado clínico, bem como de outros ensaios clínicos pertinentes para o ensaio clínico;

d) Um resumo dos riscos e benefícios conhecidos e potenciais, incluindo uma apreciação dos benefícios e riscos previsíveis, de modo a permitir uma avaliação nos termos do artigo 6.º; relativamente aos sujeitos num ensaio clínico em situação de emergência, devem ser documentados os fundamentos científicos da previsão de que a participação dos sujeitos do ensaio tenha potencial para gerar um benefício direto relevante em termos clínicos;

e) Caso a conceção do ensaio clínico tenha tido a participação de doentes, uma descrição da sua participação;

f) Uma descrição e justificação da dosagem, do regime de dosagem, da via e do modo de administração, assim como do período de tratamento para todos os medicamentos experimentais e medicamentos auxiliares;

g) Uma declaração sobre se os medicamentos experimentais e os medicamentos auxiliares utilizados no ensaio clínico estão autorizados; caso estejam autorizados, se se destinam à utilização no ensaio clínico em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado, assim como, caso não estejam autorizados, uma justificação da utilização de medicamentos auxiliares não autorizados no ensaio clínico;

h) Uma descrição dos grupos e subgrupos de sujeitos que participam no ensaio clínico incluindo, se pertinente, os grupos de sujeitos com necessidades especiais, por exemplo, idade, género, participação de voluntários saudáveis, sujeitos do ensaio com doenças raras e ultra-raras;

i) Referências à literatura e aos dados pertinentes para o ensaio clínico e que proporcionam uma base para o ensaio clínico;

j) Uma análise da pertinência do ensaio clínico, de modo a permitir uma avaliação nos termos do artigo 6.º;

k) Uma descrição do tipo de ensaio clínico a realizar e uma análise da sua conceção (incluindo um diagrama da conceção do estudo, dos procedimentos e das fases, se pertinente);

l) A especificação dos parâmetros de avaliação final primários e secundários, se existirem, a medir durante o ensaio clínico;

m) Uma descrição das medidas tomadas para reduzir ao mínimo os condicionalismos tendenciosos, designadamente, se aplicável, a aleatorização e a ocultação;

n) Uma descrição da duração prevista para a participação dos sujeitos e uma descrição da sequência e da duração de todos os períodos do ensaio clínico, nomeadamente o seguimento, se pertinente;

▼B

o) Uma definição clara e inequívoca da conclusão do ensaio clínico em questão e se não coincidir com a data da última consulta do último sujeito do ensaio, especificação da data prevista para a conclusão do ensaio clínico e uma justificação da mesma;

p) Uma descrição dos critérios para a suspensão de partes ou da totalidade do ensaio clínico;

q) As medidas de manutenção dos códigos de aleatorização do tratamento do ensaio clínico e os procedimentos de interpretação dos códigos, se pertinente;

r) Uma descrição dos procedimentos de identificação dos dados a serem diretamente registados nos formulários de notificação de casos, considerados dados de base;

s) Uma descrição das medidas destinadas a assegurar o cumprimento das regras aplicáveis em matéria de recolha, armazenamento e futura utilização das amostras biológicas dos sujeitos do ensaio, se aplicável, a menos que incluída num documento separado;

t) Uma descrição das medidas para o rastreio, a armazenamento, a destruição e a devolução do medicamento experimental e do medicamento auxiliar não autorizado em conformidade com o artigo 51.º;

u) Uma descrição dos métodos estatísticos a empregar, incluindo, se pertinente:

— o calendário das avaliações intercalares previstas e a previsão do número de sujeitos previstos para serem recrutados,

— os motivos da escolha da dimensão da amostra,

— os cálculos da capacidade do ensaio clínico e da relevância clínica,

— o grau de significância a ser usado,

— os critérios de conclusão do ensaio clínico,

— os procedimentos de controlo dos dados inexistentes, não utilizados e espúrios, bem como de notificação de qualquer desvio do plano estatístico original, e

— a seleção dos sujeitos a serem integrados nas análises;

v) Uma descrição da integração dos sujeitos e dos critérios de exclusão, nomeadamente dos critérios para a retirada de sujeitos individuais do tratamento ou do ensaio clínico;

w) Uma descrição dos procedimentos relativos à retirada de sujeitos do tratamento ou do ensaio clínico, incluindo os procedimentos para a recolha de dados sobre os sujeitos retirados, os procedimentos para a substituição dos sujeitos e o acompanhamento dos sujeitos retirados do tratamento ou do ensaio clínico;

x) Uma justificação para a inclusão de sujeitos incapazes de darem o seu consentimento esclarecido ou outras populações especiais, como os menores;

▼B

y) Uma justificação da distribuição em razão do género e da idade dos sujeitos do ensaio e, se um género ou grupo etário específico forem excluídos ou se se encontrarem sub-representados nos ensaios clínicos, uma explicação das razões e justificação desses critérios de exclusão;

z) Uma descrição pormenorizada do procedimento de recrutamento e de obtenção do consentimento esclarecido, sobretudo quando os sujeitos do ensaio são incapazes de dar o seu consentimento esclarecido;

aa) Uma descrição dos tratamentos, nomeadamente dos medicamentos permitidos ou não, antes e durante o ensaio clínico;

ab) Uma descrição dos procedimentos de controlo do fornecimento e da administração de medicamentos a sujeitos, incluindo a manutenção da ocultação, se aplicável;

ac) Uma descrição dos procedimentos de monitorização do cumprimento pelos sujeitos, se aplicável;

ad) Uma descrição das medidas de monitorização da condução do ensaio clínico;

ae) Uma descrição das medidas para prestação de cuidados aos sujeitos do ensaio uma vez terminada a sua participação, sempre que esses cuidados adicionais sejam necessários devido à participação do sujeito no ensaio clínico e sempre que sejam diferentes do que seria habitualmente esperado de acordo com o seu estado de saúde,

af) Uma especificação dos parâmetros de avaliação da eficácia e segurança, assim como dos métodos e do calendário de avaliação, registo e análise desses parâmetros;

ag) Uma descrição das considerações éticas relacionadas com o ensaio clínico, se não tiverem sido descritas noutro sítio;

ah) Uma declaração do promotor (no protocolo ou num documento separado) confirmando que os investigadores e as instituições participantes no ensaio clínico devem autorizar o acompanhamento, as auditorias e as inspeções regulamentares relacionadas com o ensaio clínico, nomeadamente o fornecimento de acesso direto aos dados e à documentação de base;

ai) Uma descrição das políticas em matéria de publicação;

aj) Motivos devidamente justificados para a apresentação do resumo dos resultados dos ensaios clínicos decorrido mais de um ano;

ak) Uma descrição das medidas destinadas a assegurar o cumprimento das regras aplicáveis em matéria de proteção dos dados pessoais; em especial as medidas técnicas e organizativas que serão postas em prática para prevenir o acesso, a comunicação, difusão e alteração não autorizados ou a perda de informações e dados pessoais tratados;

al) Uma descrição das medidas que serão postas em prática para assegurar a confidencialidade dos registos e dados pessoais dos sujeitos de ensaios clínicos,

am) Uma descrição das medidas que serão postas em prática em caso de violação da segurança dos dados a fim de atenuar os eventuais efeitos adversos.

▼B

18. Se um ensaio clínico for efetuado com uma substância ativa que esteja disponível na União com denominações comerciais diferentes, em vários medicamentos autorizados, o protocolo pode definir o tratamento apenas em termos da substância ativa ou do código ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*) (nível 3-5), sem especificar a denominação comercial de cada medicamento.

19. No que se refere à notificação de acontecimentos adversos, o protocolo deve identificar as seguintes categorias:

    a) Os acontecimento adversos ou resultados laboratoriais anormais que são determinantes para as avaliações de segurança e têm de ser notificados ao promotor pelo investigador, e

    b) Os acontecimentos adversos graves que não carecem de notificação imediata pelo investigador ao promotor.

20. O protocolo deve descrever os procedimentos para:

    a) A indução e o registo, pelo investigador, de acontecimentos adversos, bem como a notificação, do promotor pelo investigador, de acontecimentos adversos relevantes;

    b) A notificação ao promotor pelo investigador dos acontecimentos adversos graves identificados no protocolo como não carecendo de notificação imediata;

    c) A notificação de suspeitas de reações adversas graves e inesperadas pelo promotor à base de dados Eudravigilance; e

    d) O acompanhamento dos sujeitos após as reações adversas, designadamente o tipo e a duração do acompanhamento.

21. Caso o promotor tencione apresentar um único relatório de segurança para a totalidade dos medicamentos experimentais utilizados no ensaio clínico em conformidade com o artigo 43.º, n.º 2, o protocolo deve indicar as razões para tal.

22. As questões relativas à rotulagem e à quebra de ocultação dos medicamentos experimentais devem ser abordadas no protocolo, sempre que necessário.

23. O protocolo deve ser acompanhado da Carta da Comissão de Monitorização da Segurança dos Dados, se aplicável.

24. O protocolo deve ser acompanhado de uma sinopse do mesmo.

E. BROCHURA DO INVESTIGADOR (BI)

25. Deve ser apresentada uma BI elaborada de acordo com o estado dos conhecimentos científicos e as orientações internacionais.

26. A BI destina-se a fornecer aos investigadores e a outros intervenientes no ensaio clínico informações que lhes permitam compreender a fundamentação dos principais aspetos do protocolo, tais como a dose, a frequência/intervalo de administração, os métodos de administração e os procedimentos de monitorização da segurança, e assegurar o respetivo cumprimento.

27. As informações contidas na BI devem ser apresentadas de forma concisa, simples, objetiva, equilibrada e não promocional, para que os clínicos ou investigadores possam compreendê-las e avaliar de forma

▼B

imparcial a adequação do ensaio clínico proposto tendo em conta os seus riscos e benefícios. A BI deve ser preparada com base em todas as informações e provas que fundamentem o ensaio clínico proposto e a segurança da utilização do medicamento experimental no ensaio clínico e deve ser apresentada sob a forma de resumos.

28. Se o medicamento experimental estiver autorizado e for utilizado de acordo com os termos da autorização de introdução no mercado, o resumo das características do medicamento (RCM) aprovado constituirá a BI. Se as condições de utilização no ensaio clínico divergirem das condições autorizadas, o RCM deve ser complementado com um resumo dos dados clínicos e não clínicos relevantes que justifiquem a utilização do medicamento experimental no ensaio clínico. Se o medicamento experimental estiver identificado no protocolo apenas pela sua substância ativa, o promotor deve escolher um RCM como equivalente à BI para todos os medicamentos que contenham essa substância ativa e sejam utilizados em qualquer centro de investigação.

29. No caso de um ensaio clínico multinacional em que o medicamento a utilizar em cada Estado-Membro em causa seja autorizado a nível nacional e o RCM não seja idêntico nos vários Estados-Membros em causa, o promotor deve selecionar um RCM para todo o ensaio clínico. Deve selecionar-se o RCM mais adequado em termos de garantia da segurança dos doentes.

30. Se a BI não for um RCM, deve incluir uma secção claramente identificável denominada «informações de segurança de referência» (ISR). Em conformidade com os pontos 10 e 11 do anexo III, as ISR devem conter informação sobre o medicamento experimental e sobre como determinar que reações adversas devem ser consideradas reações adversas esperadas e sobre a frequência e a natureza dessas reações adversas.

F. DOCUMENTAÇÃO RELATIVA À CONFORMIDADE COM AS BOAS PRÁTICAS DE FABRICO (BPF) DO MEDICAMENTO EXPERIMENTAL

31. No que diz respeito à documentação relativa à conformidade com as BPF é aplicável o seguinte.

32. Não é necessário apresentar qualquer documentação sempre que o medicamento experimental esteja autorizado e não seja alterado, quer seja ou não fabricado na União.

33. Se o medicamento experimental não estiver autorizado e não dispuser de uma autorização de introdução no mercado num país terceiro que seja parte na Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Medicamentos para Uso Humano (ICH), e não for fabricado na União, deve ser apresentada a seguinte documentação:

    a) Cópia da autorização referida no artigo 61.º; e

    b) Certificado, emitido pela pessoa qualificada na União, que confirme que o fabrico obedece a BPF pelo menos equivalentes às BPF aplicadas na União, salvo se forem aplicáveis disposições específicas previstas em acordos de reconhecimento mútuo celebrados entre a União e países terceiros.

34. Em todos os outros casos deve apresentar-se uma cópia da autorização referida no artigo 61.º.

35. No caso de processos relacionados com os medicamentos experimentais estabelecidos no artigo 61.º, n.º 5, que não carecem de autorização em conformidade com o artigo 61.º, deve ser apresentada documentação que demonstre a conformidade com os requisitos referidos no artigo 61.º, n.º 6.

▼B

G. DOSSIÊ DO MEDICAMENTO EXPERIMENTAL (DME)

36. O DME deve fornecer informações sobre a qualidade de qualquer medicamento experimental, o fabrico e o controlo do medicamento experimental, bem como dados dos estudos não clínicos e da sua utilização clínica.

1.1. **Dados relativos ao medicamento experimental**

Introdução

37. No que se refere aos dados, o DME pode ser substituído por outra documentação, a qual pode ser apresentada autonomamente ou em conjunto com um DME simplificado. As informações pormenorizadas relativas a este «DME simplificado» constam da secção 1.2 «DME simplificado com remissão para outra documentação».

38. Cada secção do DME deve conter, no início, um índice pormenorizado e um glossário dos termos.

39. As informações fornecidas no DME devem ser concisas. O DME não deve ser desnecessariamente volumoso. É preferível que os dados sejam apresentados sob a forma de tabelas, acompanhados de uma breve descrição salientando os pontos mais significativos.

Dados relativos à qualidade

40. Os dados relativos à qualidade devem ser apresentados de acordo com uma estrutura lógica, tal como a do formato do Módulo 3 do Common Technical Document ICH.

Dados de toxicologia e farmacologia não clínica

41. O DME deve conter também resumos de dados de toxicologia e farmacologia não clínica para qualquer medicamento experimental utilizado no ensaio clínico em conformidade com as orientações internacionais. Deve incluir uma lista dos estudos realizados e referências bibliográficas adequadas. Quando apropriado, é preferível que os dados sejam apresentados sob a forma de tabelas, acompanhados de uma breve descrição salientando os pontos mais significativos. Os resumos dos estudos realizados devem permitir avaliar a adequação do estudo e determinar se este foi realizado em conformidade com um protocolo aceitável.

42. Os dados de toxicologia e farmacologia não clínica devem ser apresentados de acordo com uma estrutura lógica, tal como a do formato do Módulo 4 do Common Technical Document ICH.

43. O DME deve apresentar uma análise crítica dos dados, incluindo uma justificação para qualquer omissão de dados, bem como a avaliação da segurança do medicamento no contexto do ensaio clínico proposto, e não um simples resumo factual dos estudos realizados.

44. O DME deve conter uma declaração relativa à situação de conformidade com as boas práticas de laboratório ou normas equivalentes, tal como referido no artigo 25.º, n.º 3.

45. O material de ensaio utilizado em estudos de toxicidade deve ser representativo do utilizado no ensaio clínico em termos de perfis qualitativos e quantitativos das impurezas. A preparação do material de ensaio deve ser sujeita aos controlos necessários para garantir o cumprimento deste requisito, por forma a assegurar a validade do estudo.

▼B

Dados de ensaios clínicos anteriores e experiência humana prévia

46. Os dados de ensaios clínicos anteriores e à experiência em seres humanos devem ser apresentados de acordo com uma estrutura lógica, tal como a do formato do Módulo 5 do Common Technical Document ICH.

47. Esta secção deve fornecer resumos de todos os dados disponíveis de anteriores ensaios clínicos e de experiência humana prévia com os medicamentos experimentais.

Deve conter uma declaração de conformidade com as boas práticas clínicas para esses ensaios clínicos anteriores, bem como uma referência ao registo público a que se faz referência no artigo 25.º, n.º 6.

Avaliação global dos riscos e benefícios

48. Esta secção deve apresentar um breve resumo integrado que analise de forma crítica os dados clínicos e não clínicos no que respeita aos riscos e benefícios potenciais do medicamento experimental no ensaio clínico proposto, a menos que esta informação já conste do protocolo. Neste último caso, deve fazer uma remissão para a secção relevante do protocolo. O texto deve identificar quaisquer estudos a que tenha sido posto termo prematuramente e discutir as razões desse facto. Qualquer avaliação de riscos previsíveis e benefícios esperados de estudos com menores ou adultos incapazes deve ter em conta as disposições específicas estabelecidas no presente regulamento.

49. Quando adequado, as margens de segurança devem ser analisadas em termos da exposição sistémica relativa ao medicamento experimental, de preferência com base nos valores da área sob a curva (AUC) ou da concentração no pico (C_{max}), consoante o que for considerado mais relevante, e não em termos da dose administrada. Deve analisar-se igualmente a relevância clínica de quaisquer resultados dos estudos clínicos e não clínicos, bem como eventuais recomendações para monitorização posterior dos efeitos e da segurança em ensaios clínicos.

1.2. **DME simplificado com remissão para outra documentação**

50. O requerente pode remeter para outra documentação apresentada autonomamente ou com um DME simplificado.

Possibilidade de remissão para a BI

51. O requerente pode fornecer um DME autónomo ou optar por remeter para a BI no que respeita às informações de segurança de referência e aos resumos das partes pré-clínicas e clínicas do DME. No segundo caso, os resumos da informação pré-clínica e clínica devem incluir dados, de preferência sob a forma de tabelas, com um nível de pormenor suficiente para permitir aos avaliadores tomar uma decisão sobre a toxicidade potencial do medicamento experimental e a segurança da sua utilização no ensaio clínico proposto. Se algum aspeto especial dos dados pré-clínicos ou clínicos exigir uma explicação ou discussão circunstanciadas por um perito para além do que seria normalmente incluído na BI, as informações pré-clínicas e clínicas devem ser apresentadas como parte integrante do DME.

Possibilidade de remissão para o RCM

52. Se o medicamento experimental estiver autorizado, o requerente pode apresentar a versão do RCM em vigor no momento do pedido como DME. Os requisitos concretos são indicados no quadro 1. Se forem fornecidos dados novos, estes devem ser claramente identificados.

▼B

Quadro 1 — Conteúdo de um DME simplificado

Tipo de avaliação anterior	Dados relativos à qualidade	Dados não clínicos	Dados clínicos
O medicamento experimental está autorizado ou dispõe de autorização de introdução no mercado num país ICH e é utilizado no ensaio clínico:			
— de acordo com as condições previstas no RCM	RCM		
— em condições diferentes das previstas no RCM	RCM	Se adequado	Se adequado
— após alteração (por exemplo, ocultação)	M+A	RCM	RCM
Outra forma farmacêutica ou dosagem do medicamento experimental está autorizada ou dispõe de autorização de introdução no mercado num país ICH e o medicamento experimental é fornecido pelo titular da autorização de introdução no mercado	RCM+M+A	Sim	Sim
O medicamento experimental não está autorizado e não dispõe de autorização de introdução no mercado num país ICH, mas a substância ativa está contida num medicamento autorizado, e			
— é fornecida pelo mesmo fabricante	RCM+M+A	Sim	Sim
— é fornecida por outro fabricante	RCM+S+M+A	Sim	Sim
O medicamento experimental foi objeto de um pedido de autorização de ensaio clínico anterior e foi autorizado no Estado-Membro em causa, não tendo sido alterado, e			
— não estão disponíveis novos dados desde a última alteração ao pedido de autorização de ensaio clínico,	Remissão para o dossiê anterior		
— estão disponíveis novos dados desde a última alteração ao pedido de autorização de ensaio clínico,	Novos dados	Novos dados	Novos dados
— é utilizado em condições diferentes	Se adequado	Se adequado	Se adequado

(S: dados relativos à substância ativa; P: dados relativos ao medicamento experimental; A: informação adicional sobre Instalações e Equipamento, Avaliação da Segurança dos Agentes Adventícios, Novos Excipientes e Solventes para Reconstituição e Diluentes)

53. Se o medicamento experimental estiver definido no protocolo em termos da substância ativa ou do código ATC (ver ponto 18), o requerente pode substituir o DME por um RCM representativo de cada substância ativa, ou de cada substância ativa que pertença a esse grupo ATC. Em alternativa, pode apresentar um documento coligido contendo informações equivalentes às dos RCM representativos de cada substância ativa que possa ser utilizada como medicamento experimental no ensaio clínico.

1.3. **DME no caso de placebos**

54. Se o medicamento experimental for um placebo, os requisitos de informação limitam-se aos dados relativos à qualidade. Não é exigida documentação adicional se o placebo tiver a mesma composição que o medicamento experimental sujeito a ensaio (com exceção da substância ativa), for fabricado pelo mesmo fabricante e não for estéril.

▼B

H. DOSSIÊ DO MEDICAMENTO AUXILIAR

55. Sem prejuízo do artigo 65.º, os requisitos em matéria de documentação estabelecidos nas secções F e G são igualmente aplicáveis aos medicamentos auxiliares. No entanto, se o medicamento auxiliar estiver autorizado no Estado-Membro em causa, não é necessária informação suplementar.

I. PARECERES CIENTÍFICOS E PLANO DE INVESTIGAÇÃO PEDIÁTRICA (PIP)

56. Se estiverem disponíveis, devem apresentar-se cópias dos resumos de pareceres científicos da Agência ou de qualquer Estado-Membro ou país terceiro respeitantes ao ensaio clínico.

57. Se o ensaio clínico fizer parte de um PIP aprovado, deve apresentar-se cópia da decisão da Agência relativa à aprovação do PIP e o parecer do Comité Pediátrico, exceto se estes documentos estiverem integralmente acessíveis na Internet. Neste último caso, é suficiente inserir a hiperligação para esta documentação na carta de acompanhamento (ver secção B).

J. CONTEÚDO DA ROTULAGEM DOS MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS

58. Deve ser fornecida uma descrição do conteúdo da rotulagem dos medicamentos experimentais nos termos do Anexo VI.

K. MODALIDADES DE RECRUTAMENTO (INFORMAÇÕES POR ESTADO-MEMBRO EM CAUSA)

59. Em documento separado devem descrever-se pormenorizadamente os procedimentos de recrutamento dos sujeitos do ensaio, salvo se já estiverem descritos no protocolo, bem como uma clara indicação do primeiro ato de recrutamento.

60. Quando o recrutamento dos sujeitos do ensaio é feito através de anúncios publicitários, devem apresentar-se cópias do material publicitário, incluindo material impresso e gravações áudio ou vídeo. Devem descrever-se os procedimentos propostos para o tratamento das respostas ao anúncio, Tal abrange cópias das comunicações feitas para convidar os sujeitos a participarem nos ensaios clínicos e as disposições previstas para a informação ou o aconselhamento das pessoas que respondam ao anúncio e não sejam consideradas adequadas para inclusão no ensaio clínico.

L. INFORMAÇÃO DOS SUJEITOS DO ENSAIO, CONSENTIMENTO ESCLARECIDO E PROCEDIMENTO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO (INFORMAÇÕES POR ESTADO-MEMBRO EM CAUSA)

61. Devem apresentar-se todas as informações dadas aos sujeitos do ensaio (ou, se for caso disso, aos respetivos representantes legalmente autorizados) antes da sua decisão de participarem ou não no ensaio, juntamente com o formulário de consentimento esclarecido por escrito ou os outros meios alternativos, nos termos do artigo 29.º, n.º 1, para registar o consentimento esclarecido.

62. Uma descrição dos procedimentos respeitantes ao consentimento esclarecido relativamente a todos os sujeitos, designadamente:

a) Nos ensaios clínicos com sujeitos menores ou incapazes, devem descrever-se os procedimentos para a obtenção do consentimento esclarecido dos representantes legalmente autorizados, assim como o envolvimento do sujeito menor ou incapaz;

▼B

b) Se se recorrer a um procedimento de consentimento constatado por uma testemunha imparcial, devem ser fornecidas informações relevantes sobre a razão para o uso de uma testemunha imparcial, sobre a seleção da testemunha imparcial e sobre o procedimento de obtenção do consentimento esclarecido;

c) No caso dos ensaios clínicos em situações de emergência a que se refere o artigo 35.º deve descrever-se o procedimento de obtenção do consentimento esclarecido do sujeito do ensaio ou do representante legalmente autorizado para a continuação do ensaio clínico;

d) No caso de ensaios clínicos em situações de emergência a que se refere o artigo 35.º devem descrever-se os procedimentos seguidos para identificar a situação de urgência e para a documentar;

e) No caso de ensaios clínicos em que a sua metodologia exija que grupos de sujeitos do ensaio, em vez de sujeitos individuais, recebam diferentes medicamentos experimentais, como referido no artigo 30.º, e se, consequentemente, o consentimento esclarecido deva ser obtido por meio simplificado, o meio simplificado deve ser descrito.

63. Nos casos indicados no ponto 62, devem fornecer-se as informações dadas ao sujeito do ensaio e ao seu representante legalmente autorizado.

M. IDONEIDADE DO INVESTIGADOR (INFORMAÇÕES POR ESTADO-MEMBRO EM CAUSA)

64. Deve apresentar-se uma lista dos centros de ensaio clínico previstos, o nome e cargo dos principais investigadores e a previsão do número de sujeitos do ensaio nos centros.

65. Deve fornecer-se uma descrição dos investigadores num curriculum vitae atualizado, bem como outros documentos relevantes. Deve descrever-se qualquer formação anterior em matéria de princípios de boas práticas clínicas ou experiência prévia obtida no contexto de ensaios clínicos e prestação de cuidados a doentes.

66. Devem indicar-se quaisquer condições, por exemplo interesses económicos e filiações institucionais, que são passíveis de influenciar a imparcialidade dos investigadores.

N. ADEQUAÇÃO DAS INSTALAÇÕES (INFORMAÇÕES POR ESTADO-MEMBRO EM CAUSA)

67. Deve apresentar-se uma declaração escrita devidamente justificada relativa à adequação dos centros de ensaio clínico adaptados à natureza e à utilização do medicamento experimental, incluindo uma descrição da adequação das instalações, do equipamento, dos recursos humanos, assim como uma descrição dos conhecimentos especializados, emitida pelo diretor da clínica/instituição do centro de ensaio clínico ou por qualquer outra pessoa responsável, de acordo com o sistema vigente no Estado-Membro em causa.

O. PROVA DE COBERTURA POR UM SEGURO OU MECANISMO DE INDEMNIZAÇÃO (INFORMAÇÕES POR ESTADO-MEMBRO EM CAUSA)

68. Deve ser apresentada prova da existência de um seguro, uma garantia ou mecanismo similar, se aplicável.

P. DISPOSIÇÕES FINANCEIRAS E OUTRAS (INFORMAÇÕES POR ESTADO-MEMBRO EM CAUSA)

69. Uma descrição sucinta do financiamento do ensaio clínico.

▼B

70. Devem apresentar-se informações sobre as transações financeiras e compensações pagas aos sujeitos do ensaio e ao investigador/centro de ensaio pela participação no ensaio clínico.

71. Deve fornecer-se uma descrição de qualquer outro acordo entre o promotor e o centro de ensaio.

Q. PROVA DE PAGAMENTO DA TAXA (INFORMAÇÕES POR ESTADO-MEMBRO EM CAUSA)

72. Deve ser apresentada a prova de pagamento, se aplicável.

R. PROVA DE QUE OS DADOS SERÃO TRATADOS EM CONFORMIDADE COM O DIREITO DA UNIÃO EM MATÉRIA DE PROTEÇÃO DE DADOS

73. Deve ser fornecida uma declaração, pelo promotor ou o seu representante, de que os dados serão recolhidos e tratados nos termos da Diretiva 95/46/CEE.

▼B

ANEXO II

DOSSIÊ DE PEDIDO DE ALTERAÇÃO SUBSTANCIAL

A. INTRODUÇÃO E PRINCÍPIOS GERAIS

1. Se uma alteração substancial disser respeito a mais de um ensaio clínico do mesmo promotor e do mesmo medicamento experimental, o promotor pode apresentar um único pedido de autorização da alteração substancial. A carta de acompanhamento deve conter uma lista de todos os ensaios clínicos a que se refere o pedido de alteração substancial, com os números de ensaio UE e os respetivos números de código da alteração de cada um desses ensaios clínicos.

2. O pedido deve ser assinado pelo promotor ou pelo seu representante. Esta assinatura confirma que o promotor se certificou de que:

   a) As informações fornecidas estão completas;

   b) Os documentos anexos refletem de forma rigorosa as informações disponíveis; e

   c) O ensaio clínico será realizado em conformidade com a documentação alterada.

B. CARTA DE ACOMPANHAMENTO

3. A carta de acompanhamento deve incluir a seguinte informação:

   a) Na linha «assunto», o número UE do ensaio, bem como o título do ensaio clínico e o número de código da alteração substancial, que permite identificar inequivocamente a alteração substancial e deve ser utilizado consistentemente no dossiê de pedido;

   b) A identificação do requerente;

   c) A identificação da alteração substancial (o número de código da alteração substancial atribuído pelo promotor e data), podendo a mesma alteração referir-se a várias modificações do protocolo ou dos documentos científicos de apoio;

   d) Uma indicação, em destaque, de quaisquer questões especiais relacionadas com a alteração, e a indicação do local onde se encontram as informações ou textos relevantes no dossiê inicial do pedido;

   e) A identificação de quaisquer informações não contidas no formulário de pedido de alteração suscetíveis de ter incidência em termos do risco para os sujeitos do ensaio; e

   f) Se aplicável, uma lista de todos os ensaios clínicos que são alterados substancialmente, com os números UE do ensaio e os respetivos números de código da alteração.

C. FORMULÁRIO DE PEDIDO DE ALTERAÇÃO

4. O formulário de pedido de alteração, devidamente preenchido.

D. DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO

5. A alteração deve ser apresentada e descrita do seguinte modo:

   a) Excertos dos documentos a serem alterados mostrando a redação anterior e a nova redação, indicada através da função «registar alterações» (*track changes*), bem como os excertos apenas com a nova redação, bem como uma explicação das alterações; e

   b) Sem prejuízo da alínea a), deve apresentar-se uma nova versão de todo o documento se as alterações forem de tal forma dispersas ou importantes que o justifiquem (em tais casos, deve incluir-se uma tabela adicional com a lista das alterações aos documentos, na qual as alterações idênticas podem ser agrupadas).

▼B

6. A nova versão do documento deve ser identificada pela respetiva data e um número de versão atualizado.

E. INFORMAÇÕES DE APOIO

7. As informações adicionais de apoio devem pelo menos incluir, se aplicável:

a) Resumos de dados;

b) Uma avaliação global dos riscos e benefícios atualizada;

c) Consequências possíveis para os sujeitos já incluídos no ensaio clínico;

d) Consequências possíveis para a avaliação dos resultados.

e) Documentos relacionados com quaisquer alterações das informações fornecidas aos sujeitos do ensaio ou aos seus representantes legalmente autorizados, o procedimento de consentimento esclarecido, os formulários de consentimento esclarecido, as folhas de informação ou com as cartas de convite, e

f) Uma justificação das alterações pretendidas no pedido de autorização da alteração substancial.

F. ATUALIZAÇÃO DO FORMULÁRIO DE PEDIDO UE

8. Se uma alteração substancial envolver modificações aos dados inseridos no formulário de pedido UE referido no anexo I, deve apresentar-se uma versão revista desse formulário. Os campos afetados pela alteração substancial devem ser destacados no formulário revisto.

G. PROVA DE PAGAMENTO DA TAXA (INFORMAÇÕES POR ESTADO-MEMBRO EM CAUSA)

9. Deve ser apresentada a prova de pagamento, se aplicável.

▼B

ANEXO III

COMUNICAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA

1. NOTIFICAÇÃO DE ACONTECIMENTOS ADVERSOS GRAVES PELO INVESTIGADOR AO PROMOTOR

1. O investigador não precisa de monitorizar ativamente a ocorrência de acontecimentos adversos após a conclusão do ensaio clínico, no que diz respeito aos sujeitos do ensaio por si tratados, salvo disposição em contrário no protocolo.

2. NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS GRAVES INESPERADAS (SUSAR) PELO PROMOTOR À AGÊNCIA, EM CONFORMIDADE COM O ARTIGO 42.º

2.1. **Acontecimentos adversos e causalidade**

2. Os erros de medicação, a gravidez ou utilizações não previstas no protocolo, incluindo a utilização indevida e o abuso do medicamento, são sujeitos às mesmas obrigações de notificação que as reações adversas.

3. Ao determinar se um acontecimento adverso é uma reação adversa deve considerar-se se existe uma possibilidade razoável de estabelecer uma relação causal entre o acontecimento e o medicamento experimental com base na análise das provas disponíveis.

4. Se o investigador que comunica o acontecimento não fornecer informações sobre a causalidade, o promotor deve consultá-lo, encorajando-o a exprimir uma opinião sobre essa questão. 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 dever incluir tanto a opinião do investigador como a do promotor.

2.2. **Caráter esperado, inesperado e as ISR**

5. Ao determinar se um acontecimento adverso é inesperado, deve considerar-se se o acontecimento acrescenta informações significativas sobre a especificidade, o aumento da ocorrência ou a gravidade de uma reação adversa grave conhecida e já documentada.

6. O caráter esperado de uma reação adversa é estabelecido pelo promotor nas ISR. O caráter esperado é determinado com base em acontecimentos anteriormente observados com a substância ativa e não com base nas propriedades farmacológicas de um medicamento que podem ser previstas, nem em acontecimentos relacionados com a doença do sujeito.

7. As ISR devem constar do RCM ou da BI. A carta de acompanhamento deve fazer referência à localização das ISR no dossiê de pedido. Se o medicamento experimental estiver autorizado em vários Estados-Membros em causa com diferentes RCM, o promotor deve selecionar o RCM mais adequado, relativamente à segurança dos sujeitos do ensaio, como ISR.

8. As ISR podem sofrer alterações durante a realização de um ensaio clínico. Para efeitos de notificação SUSAR, aplica-se a versão das ISR em vigor no momento de ocorrência da SUSAR. Assim, uma alteração das ISR tem impacto no número de reações adversas que devem ser notificadas como SUSAR. Relativamente às ISR aplicáveis para efeitos do relatório anual de segurança, ver ponto 3 do presente anexo.

9. O promotor deve ter em consideração se o investigador que notifica o caso forneceu informações sobre o caráter esperado.

▼B

2.3. **Informações sobre a notificação de SUSAR**

10. As informações devem incluir, no mínimo:

a) Um número UE do ensaio válido,

b) Um número do estudo do promotor,

c) Um participante identificável codificado,

d) Um notificador identificável,

e) Uma SUSAR,

f) Um medicamento experimental suspeito (incluindo o código da substância ativa),

g) Uma avaliação da causalidade.

11. Além disso, a fim de processar o relatório eletronicamente de forma adequada, devem ser fornecidas as seguintes informações administrativas:

a) O identificador único do relatório de segurança (caso) do remetente;

b) A data de receção da informação inicial da fonte primária;

c) A data de receção da informação mais recente;

d) O número de identificação do caso, único a nível mundial;

e) O identificador do remetente.

2.4. **Relatório de seguimento das SUSAR**

12. Se o relatório inicial de uma SUSAR referida no artigo 42.º, n.º 2, alínea a) (tenham causado, ou possam causar, a morte) estiver incompleto, por exemplo, se o promotor não tiver fornecido toda a informação no prazo de sete dias, o promotor deve apresentar um relatório completo, com base na informação inicial, num novo prazo de oito dias.

13. A contagem do prazo para a notificação inicial (dia 0 = Di 0) começa assim que o promotor recebe informações que contenham os critérios mínimos para apresentar uma notificação.

14. 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 receção das novas informações. Estas informações devem ser comunicadas sob a forma de relatório de seguimento no prazo de 15 dias.

15. Nos casos em que o relatório de uma SUSAR referida no artigo 42.º, n.º 2, alínea c), inicialmente considerada como não mortal ou não pondo a vida em perigo, mas que se descobre ser mortal ou pôr a vida em perigo, está incompleto, um relatório de seguimento deve ser elaborado o mais rapidamente possível, no máximo sete dias após ter sido tomado conhecimento da reação mortal ou que põe a vida em perigo. O promotor deve apresentar o relatório completo num novo prazo de oito dias.

16. Nos casos em que se descubra que uma SUSAR é mortal ou põe a vida em perigo, quando tinha sido inicialmente considerada como não mortal nem pondo a vida em perigo, deve ser criado um relatório combinado, se o relatório inicial ainda não tiver sido enviado.

2.5. **Quebra da ocultação no que respeita à atribuição do tratamento**

17. O investigador só deve quebrar a ocultação da atribuição do tratamento a um sujeito durante um ensaio clínico se a quebra da ocultação for relevante para a segurança do sujeito do ensaio.

▼B

18. Ao notificar uma SUSAR à Agência, o promotor só deve quebrar a ocultação da atribuição do tratamento do sujeito afetado a quem a SUSAR diz respeito.

19. Se existir a possibilidade de um acontecimento ser uma SUSAR, o promotor só deve quebrar a ocultação para esse sujeito do ensaio apenas. A ocultação deve ser mantida para as outras pessoas responsáveis pela continuidade do ensaio clínico (tais como os gestores, os monitores e os investigadores) e para os responsáveis pela análise dos dados e interpretação dos resultados no final do ensaio clínico, tais como o pessoal responsável pelos dados biométricos.

20. As informações reveladas devem ser apenas acessíveis às pessoas envolvidas na comunicação de informações de segurança à Agência, às comissões de monitorização da segurança dos dados (DSMB), ou a pessoas que efetuem avaliações de segurança contínuas durante o ensaio clínico.

21. No entanto, para os ensaios clínicos conduzidos relativamente a doenças com taxas de morbilidade ou de mortalidade elevadas, em que os parâmetros de avaliação final 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 final 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 destacar no protocolo os acontecimentos graves que devem ser tratados como relacionados com a doença, não estando sistematicamente sujeitos a uma quebra da ocultação e notificação expedita.

22. Se após a quebra da ocultação, um acontecimento se revelar uma SUSAR, aplicam-se as regras de notificação para as SUSAR estabelecidas no artigo 42.º e no ponto 2 do presente anexo.

3. APRESENTAÇÃO DE RELATÓRIOS ANUAIS DE SEGURANÇA PELO PROMOTOR

23. O relatório deve conter em anexo as informações de segurança de referência em vigor no início do período a que se refere.

24. As informações de segurança de referência em vigor no início do período abrangido pelo relatório devem ser utilizadas como informações de segurança aplicáveis durante todo esse período.

25. Se existirem alterações significativas das informações de segurança de referência durante o período abrangido pelo relatório, estas devem ser incluídas no relatório anual de segurança. Além disso, nesse caso, as informações de segurança de referência revistas devem ser apresentadas como anexo ao relatório, para além das informações de referência em vigor no início do período do relatório. Independentemente das alterações, as informações de segurança de referência em vigor no início do período abrangido pelo relatório são aplicáveis a todo esse período.

▼B

ANEXO IV

CONTEÚDO DO RESUMO DOS RESULTADOS DOS ENSAIOS CLÍNICOS

O resumo dos resultados do ensaio clínico deve conter informações sobre os seguintes elementos:

A. INFORMAÇÕES SOBRE O ENSAIO CLÍNICO:

1. Identificação do ensaio clínico (designadamente o título do ensaio e o número de protocolo);

2. Identificadores (designadamente o número UE do ensaio, outros identificadores);

3. Dados do promotor (designadamente os pontos de contacto públicos e científicos);

4. Dados regulamentares pediátricos (designadamente informações sobre se o ensaio clínico faz parte de um plano de investigação pediátrica);

5. Fase de análise dos resultados (incluindo informações sobre a data de análise dos dados intermédios, a fase de análise intercalar ou final, a data da conclusão global do ensaio clínico). Em caso dos ensaios que reproduzem estudos sobre medicamentos experimentais já autorizados e utilizados de acordo com os termos da autorização de introdução no mercado, o resumo dos resultados deve também indicar as dúvidas identificadas nos resultados globais do ensaio clínico relativamente a aspetos relevantes da eficácia do medicamento relacionado;

6. Informações gerais sobre o ensaio clínico (incluindo informações sobre os objetivos principais do ensaio, a conceção do ensaio, os antecedentes científicos e a explicação dos fundamentos do ensaio; a data de início do ensaio, as medidas tomadas em matéria de proteção dos sujeitos, a terapêutica de base; e os métodos estatísticos usados).

7. A população dos sujeitos do ensaio (incluindo informações contendo o número real de sujeitos incluídos no ensaio clínico no Estado-Membro em causa, na União e nos países terceiros; a repartição por grupo etário, a repartição por género).

B. DISPOSIÇÃO DOS SUJEITOS:

1. Recrutamento (incluindo informações sobre o número de sujeitos rastreados, recrutados e retirados; os critérios de inclusão e de exclusão; os pormenores sobre a aleatorização e a ocultação; os medicamentos experimentais usados);

2. Período pré-inclusão;

3. Período pós-inclusão.

C. CARACTERÍSTICAS DE REFERÊNCIA:

1. Características de referência (obrigatórias) — idade;

2. Características de referência (obrigatórias) — género;

3. Características de referência (opcionais) — características específicas do estudo.

D. PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO FINAL (*END POINTS*):

1. Definições de parâmetros de avaliação final [1]

2. Parâmetro de avaliação final n.º 1

Análises estatísticas

[1] Devem ser fornecidas informações para o mesmo número de parâmetros de avaliação final que o definido no protocolo.

▼B

3. Parâmetro de avaliação final n.º 2

Análises estatísticas

E. ACONTECIMENTOS ADVERSOS:

1. Informações sobre os acontecimentos adversos;

2. Grupo inquirido sobre acontecimentos adversos;

3. Acontecimento adverso grave;

4. Acontecimentos adversos sem gravidade.

F. INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES:

1. Alterações substanciais globais;

2. Interrupções e reinícios a nível global;

3. Limitações, abordagem de potenciais fontes de distorção, imprecisões e advertências;

4. Declaração da parte comunicante quanto à exatidão da informação apresentada.

▼B

ANEXO V

CONTEÚDO DO RESUMO DOS RESULTADOS DOS ENSAIOS CLÍNICOS PARA LEIGOS

O resumo dos resultados dos ensaios clínicos para leigos deve incluir informações sobre os seguintes elementos:

1. Identificação do ensaio clínico (incluindo o título do ensaio, o número de protocolo, o número UE do ensaio e outros identificadores);

2. O nome e os dados de contacto do promotor;

3. Informações gerais sobre o ensaio clínico (incluindo onde e quando foi o ensaio clínico conduzido, os principais objetivos do ensaio e a explicação das razões para a realização do ensaio);

4. A população dos sujeitos do ensaio (incluindo informações sobre o número de sujeitos incluídos no ensaio no Estado-Membro em causa, na União e nos países terceiros; a repartição por grupo etário e a repartição por género; os critérios de inclusão e de exclusão);

5. Medicamentos experimentais utilizados;

6. Descrição das reações adversas e respetiva frequência;

7. Resultados globais do ensaio clínico;

8. Observações sobre o resultado do ensaio clínico;

9. Indicação sobre se estão previstos ensaios clínicos de seguimento;

10. Informação sobre onde encontrar informações adicionais.

▼B

ANEXO VI

ROTULAGEM DE MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS E MEDICAMENTOS AUXILIARES

A. MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS NÃO AUTORIZADOS

A.1. **Regras gerais**

1. O acondicionamento primário e a embalagem externa devem conter as seguintes indicações:

   a) Nome, endereço e número de telefone do ponto de contacto principal para a informação sobre o medicamento, o ensaio clínico e a quebra de ocultação de emergência; pode tratar-se do promotor, do organismo de investigação contratado ou do investigador (sendo designado, para efeitos do presente anexo, por «ponto de contacto principal»);

   b) Nome da substância e respetiva dosagem ou potência, sendo que, no caso de ensaios clínicos com ocultação, o nome da substância deve constar com o nome do comparador ou do placebo na embalagem, quer do medicamento experimental não autorizado, quer do comparador ou do placebo;

   c) Forma farmacêutica, via de administração, quantidade de unidades de administração;

   d) Número do lote ou número de código que identifique o conteúdo e a operação de embalagem;

   e) Um código de referência do ensaio clínico que permita identificar o ensaio, o centro de ensaio, o investigador e o promotor, se não tiver sido indicado noutro local;

   f) Número de identificação do sujeito e/ou número do tratamento e, se for caso disso, número da consulta;

   g) Nome do investigador [se não tiver sido incluído na alínea a) ou e)];

   h) Instruções de utilização (pode ser feita referência a um folheto ou outro documento explicativo destinado ao sujeito do ensaio ou à pessoa que administra o medicamento);

   i) «Apenas para utilização no ensaio clínico» ou indicação similar;

   j) Condições de conservação;

   k) Período de utilização (prazo de validade ou de reensaio, conforme aplicável), indicado no formato mês/ano e de uma forma que evite qualquer ambiguidade; e

   l) «Manter fora do alcance das crianças», exceto quando o medicamento se destina a ser utilizado em ensaios em que não é levado para casa pelos sujeitos do ensaio.

2. Podem ser incluídos símbolos ou pictogramas para clarificar certas informações mencionadas *supra*. Podem mencionar-se informações, avisos ou instruções de manipulação adicionais.

3. O endereço e o número de telefone do ponto de contacto principal não necessitam de figurar na rotulagem se tiver sido fornecido aos sujeitos do ensaio um folheto ou cartão que contenha estas informações e lhes forem dadas instruções para manterem permanentemente na sua posse esse folheto ou cartão.

A.2. **Rotulagem limitada do acondicionamento primário**

A.2.1. *Acondicionamento primário e embalagem externa fornecidos conjuntamente*

4. Quando o medicamento é fornecido ao sujeito do ensaio ou à pessoa que administra o medicamento num acondicionamento primário e numa embalagem externa destinados a permanecer juntos, e a embalagem externa apresentar as indicações referidas no ponto A.1,

▼B

as indicações seguintes devem figurar no acondicionamento primário (ou em qualquer dispositivo de dosagem selado que contenha o acondicionamento primário):

a) Nome do ponto de contacto principal;

b) Forma farmacêutica, via de administração (informação não obrigatória no caso de formas de dosagem sólidas para uso oral), quantidade de unidades de administração e, no caso de ensaios clínicos que não impliquem ocultação do rótulo, o nome/identificador e a dosagem/potência;

c) Número do lote e/ou número de código que identifique o conteúdo e a operação de embalagem;

d) Um código de referência do ensaio que permita identificar o ensaio, o centro de ensaio clínico, o investigador e o promotor, se não tiver sido indicado noutro local;

e) Número de identificação do sujeito e/ou número do tratamento e, se for caso disso, número da consulta; e

f) Período de utilização (prazo de validade ou de reensaio, conforme aplicável), indicado no formato mês e ano e de uma forma que evite qualquer ambiguidade.

A.2.2. *Acondicionamento primário de pequena dimensão*

5. Se o acondicionamento primário assumir a forma de blisters ou de pequenas unidades, por exemplo ampolas, em que as informações exigidas no ponto A.1 não podem ser apostas, essas informações devem figurar num rótulo na embalagem externa. O acondicionamento primário deve conter as seguintes indicações:

a) Nome do ponto de contacto principal;

b) Via de administração (informação não obrigatória no caso de formas de dosagem sólidas para uso oral) e, no caso de ensaios clínicos que não impliquem ocultação do rótulo, o nome/identificador e a dosagem/potência;

c) Número do lote ou número de código que identifique o conteúdo e a operação de embalagem;

d) Um código de referência do ensaio clínico que permita identificar o ensaio, o centro de ensaio, o investigador e o promotor, se não tiver sido indicado noutro local;

e) Número de identificação do sujeito/número do tratamento e, se for caso disso, número da consulta; e

f) Período de utilização (prazo de validade ou de reensaio, conforme aplicável), indicado no formato mês/ano e de uma forma que evite qualquer ambiguidade;

B. MEDICAMENTOS AUXILIARES NÃO AUTORIZADOS

6. O acondicionamento primário e a embalagem externa devem conter as seguintes indicações:

a) Nome do ponto de contacto principal;

b) Nome do medicamento, seguido das suas dosagem e forma farmacêutica;

c) Composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas por unidade de administração;

d) Número do lote ou número de código que identifique o conteúdo e a operação de embalagem;

e) Código de referência do ensaio clínico que permita identificar o centro de ensaio clínico, o investigador e o sujeito do ensaio;

▼B

f) Instruções de utilização (pode ser feita referência a um folheto ou outro documento explicativo destinado ao sujeito do ensaio ou à pessoa que administra o medicamento);

g) «Apenas para utilização no ensaio clínico» ou indicação similar;

h) Condições de conservação; e

i) Período de utilização (prazo de validade ou de reensaio, conforme aplicável).

C. ROTULAGEM ADICIONAL NO CASO DE MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS AUTORIZADOS

7. Em conformidade com o artigo 67.º, n.º 2, o acondicionamento primário e a embalagem externa devem conter as seguintes indicações:

a) Nome do ponto de contacto principal;

b) Código de referência do ensaio clínico que permita identificar o centro de ensaio clínico, o investigador, o promotor e o sujeito do ensaio;

c) «Apenas para utilização no ensaio clínico» ou indicação similar.

D. SUBSTITUIÇÃO DE INFORMAÇÕES

8. As indicações enumeradas nas secções A, B e C, que não as apresentadas no ponto 9, podem ser omitidas do rótulo do medicamento e disponibilizadas por outros meios de informação, por exemplo, um sistema eletrónico de aleatorização centralizado, um sistema de informação centralizado, desde que a segurança dos sujeitos do ensaio e a fiabilidade e robustez dos dados não sejam comprometidas. Tal deve ser justificado no protocolo.

9. As indicações referidas nas seguintes alíneas não podem ser omitidas do rótulo de um medicamento:

a) N.º 1, alíneas b), c), d), f), j) e k);

b) N.º 4, alíneas b), c), e) e f);

c) N.º 5, alíneas b), c), e) e f);

d) N.º 6, alíneas b), d), e), h) e j).

▼B

ANEXO VII

TABELA DE CORRESPONDÊNCIA

Diretiva 2001/20/CE	Presente regulamento
Artigo 1.º, n.º 1	Artigo 1.º e artigo 2.º, n.os 1 e 2, pontos 1, 2 e 4
Artigo 1.º, n.º 2	Artigo 2.º, n.º 2, ponto 30
Artigo 1.º, n.º 3, primeiro parágrafo	—
Artigo 1.º, n.º 3, segundo parágrafo	Artigo 47.º, terceiro parágrafo
Artigo 1.º, n.º 4	Artigo 47.º, segundo parágrafo
Artigo 2.º	Artigo 2.º
Artigo 3.º, n.º 1	—
Artigo 3.º, n.º 2	Artigos 4.º, 28.º, 29.º e 76.º
Artigo 3.º, n.º 3	Artigo 28.º, n.º 1, alínea f)
Artigo 3.º, n.º 4	Artigo 28.º, n.º 1, alínea g)
Artigo 4.º	Artigo 10.º, n.º 1, e artigos 28.º, 29.º e 32.º
Artigo 5.º	Artigos 10.º, n.º 2, e artigos 28.º, 29.º e 31.º
Artigo 6.º	Artigos 4.º a 14.º
Artigo 7.º	Artigos 4.º a 14.º
Artigo 8.º	—
Artigo 9.º	Artigos 4.º a 14.º
Artigo 10.º, alínea a)	Artigos 15.º a 24.º
Artigo 10.º, alínea b)	Artigo 54.º
Artigo 10.º, alínea c)	Artigos 37.º e 38.º
Artigo 11.º	Artigo 81.º
Artigo 12.º	Artigo 77.º
Artigo 13.º, n.º 1	Artigo 61.º, n.os 1 a 4
Artigo 13.º, n.º 2	Artigo 61.º, n.º 2
Artigo 13.º, n.º 3, primeiro parágrafo	Artigo 62.º, n.º 1, e artigo 63.º, n.os 1 e 3
Artigo 13.º, n.º 3, segundo parágrafo	Artigo 63.º, n.º 1
Artigo 13.º, n.º 3, terceiro parágrafo	—
Artigo 13.º, n.º 4	Artigo 62.º
Artigo 13.º, n.º 5	—
Artigo 14.º	Artigos 66.º a 70.º
Artigo 15.º, n.º 1	Artigo 78.º, n.os 1, 2 e 5
Artigo 15.º, n.º 2	Artigo 78.º, n.º 6

▼B

Diretiva 2001/20/CE	Presente regulamento
Artigo 15.º, n.º 3	—
Artigo 15.º, n.º 4	—
Artigo 15.º, n.º 5	Artigos 57.º e 58.º e artigo 78.º, n.º 7
Artigo 16.º	Artigo 41.º
Artigo 17.º, n.º 1, alíneas a) a c)	Artigo 42.º
Artigo 17.º, n.º 1, alínea d)	—
Artigo 17.º, n.º 2	Artigo 43.º
Artigo 17.º, n.º 3, alínea a)	—
Artigo 17.º, n.º 3, alínea b)	Artigo 44.º, n.º 1
Artigo 18.º	—
Artigo 19.º, primeiro parágrafo, primeira frase	Artigo 75.º
Artigo 19.º, primeiro parágrafo, segunda frase	Artigo 74.º
Artigo 19.º, segundo parágrafo	Artigo 92.º
Artigo 19.º, terceiro parágrafo	—
Artigo 20.º	—
Artigo 21.º	Artigo 88.º
Artigo 22.º	—
Artigo 23.º	—
Artigo 24.º	—