COMISSÃO
EUROPEIA

Estrasburgo, 16.12.2025
COM(2025) 1022 final

ANNEXES 1 to 3

ANEXOS

da

Proposta de

REGULAMENTO DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO

que estabelece um quadro de medidas de reforço dos setores biotecnológico e de biofabricação da União, em especial no domínio da saúde, e que altera os Regulamentos (CE) n.º 178/2002, (CE) n.º 1394/2007, (UE) n.º 536/2014, (UE) 2019/6, (UE) 2024/795 e (UE) 2024/1938 (Regulamento Europeu Biotecnologia)

{SWD(2025) 1055 final}

ANEXO I

Produtos biotecnológicos que suscitam preocupação

1. Equipamento de bancada para a síntese de ácidos nucleicos

Qualquer instrumento concebido, comercializado ou configurado para a síntese de ácidos nucleicos [ácido desoxirribonucleico (ADN), ácido ribonucleico (ARN)] *de novo* ou os seus análogos de bases, incluindo o ácido nucleico bloqueado [LNA, do inglês *locked nucleic acid*], o ácido péptido nucleico [PNA, do inglês *peptide nucleic acid*] e o ácido xenonucleico [AXN], por meios químicos ou enzimáticos para utilização por um utilizador individual, um laboratório ou uma instalação.

2. Sequências que suscitam preocupação

Moléculas de ácidos nucleicos poliméricos com uma sequência sintetizada *de novo* (sem cadeia molde), incluindo ARN ou ADN de cadeia simples ou dupla, com pelo menos 50 nucleótidos de comprimento, ou a sequência de pelo menos 17 aminoácidos correspondente, e que satisfazem pelo menos um dos seguintes critérios:

a) Correspondem exatamente ou da forma mais aproximada possível a uma sequência de um agente constante de listas de controlo internacionalmente reconhecidas que seja i) específica de um dos vírus constantes da lista ou ii) específica de uma das bactérias constantes da lista que, por si só ou através dos produtos resultantes da sua transcrição ou tradução, represente um perigo significativo para a saúde humana, a saúde animal ou a fitossanidade. Este critério exclui os casos em que a sequência correspondente seja um elemento não nocivo comprovadamente presente num agente não regulamentado, incluindo genes de manutenção sem função patogénica;

b) É razoável esperar, com base em normas internacionais, nas provas científicos atuais e nas boas práticas da indústria para a previsão da função biológica a partir da sequência, que aumentem a capacidade de um agente biológico para ser utilizado com vista a causar deliberadamente uma doença ou a morte, ao contribuir para a patogenicidade, para a toxicidade ou para outros critérios, mesmo que não sejam derivadas de um agente constante da lista;

c) Têm potencial para formar sequências com um comprimento mínimo de 200 nucleótidos e satisfazem o disposto nas alíneas a) ou b) se forem combinadas com outros ácidos nucleicos sintéticos fornecidos pelo mesmo operador económico ao cliente numa encomenda agrupada ou em múltiplas encomendas realizadas durante os 12 meses anteriores.

ANEXO II

Os anexos do Regulamento (UE) n.º 536/2014 são alterados do seguinte modo:

1) O anexo I passa a ter a seguinte redação:

«Anexo I

Parte I

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 do que 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. (suprimido)

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 de pedido 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 um 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;

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

f-A) Se os medicamentos experimentais consistem em ou contêm um ou mais organismos geneticamente modificados e, se for caso disso, se se enquadram numa ou mais das categorias enumeradas no artigo 4.º-A, n.º 1, alíneas a) a d), do Regulamento (CE) n.º 1394/2007;

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

h) Uma lista exaustiva, incluindo o estatuto 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 dos medicamentos experimentais, 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 ponto 7.

9. A carta de acompanhamento deve indicar se o promotor considera que o ensaio clínico é um ensaio clínico de mínima intervenção ou de baixa 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 esclarecido 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 resolvidas.

12-A. A carta de acompanhamento deve incluir um resumo das atividades que se planeia realizar fora dos centros de ensaio tradicionais, possibilitadas por tecnologias digitais, procedimentos à distância e modelos de administração alternativos em ensaios clínicos.

C. FORMULÁRIO DE PEDIDO UE

13. O formulário de pedido 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 substancial do mesmo.

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 ultrarraras;

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 acompanhamento, se pertinente;

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, uma 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, o 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 o número previsto de sujeitos a recrutar,

– os motivos da escolha da dimensão da amostra,

– os cálculos do poder estatístico do ensaio clínico e da relevância clínica,

– o grau de significância a ser usado,

– os critérios de cessação 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 incluir nas análises;

v) Uma descrição dos critérios de inclusão e de exclusão dos sujeitos, 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;

y) Uma justificação da distribuição dos sujeitos do ensaio em termos de género e de idade 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;

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

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

a-C) Uma descrição dos procedimentos de monitorização do cumprimento pelos sujeitos, se aplicável;

a-D) Uma descrição das medidas de monitorização da condução do ensaio clínico;

a-E) 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;

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

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

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

a-I) Uma descrição das políticas em matéria de publicação;

a-J) Motivos devidamente justificados pelos quais o resumo dos resultados dos ensaios clínicos é apresentado após mais de um ano;

a-K) Uma descrição das medidas destinadas a assegurar o cumprimento das regras aplicáveis em matéria de proteção dos dados pessoais, em especial medidas organizacionais e técnicas que serão postas em prática para impedir o acesso, divulgação, difusão e alteração não autorizados ou a perda de informações e dados pessoais tratados;

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

a-M) 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;

a-N) Uma justificação da autorização de entrega direta de um medicamento experimental ao sujeito do ensaio;

a-O) Uma descrição pormenorizada da gestão dos medicamentos experimentais ou auxiliares entregues diretamente ao sujeito do ensaio («entrega direta ao sujeito do ensaio»), incluindo os aspetos da proteção da privacidade e da confidencialidade. Devem incluir-se informações sobre a garantia de que o produto chega ao destinatário previsto (por exemplo, o participante ou o seu representante designado) e sobre a manutenção da integridade e da qualidade do medicamento (por exemplo, ocultação, armazenamento) ao longo de toda a cadeia de abastecimento;

a-P) Uma justificação para a inclusão de sujeitos do ensaio que apenas possam dar um consentimento esclarecido através de meios eletrónicos;

a-Q) Se o promotor tiver utilizado uma ferramenta de IA, uma explicação clara da finalidade específica da utilização dessa ferramenta e uma descrição dos processos em que é utilizada. Se uma ferramenta de IA for certificada em conformidade com o Regulamento (UE) 2024/1689 que cria regras harmonizadas em matéria de inteligência artificial, o promotor deve fornecer as informações contidas no certificado.

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 da Classificação Anatómica, Terapêutica e

Química (classificação ATC) (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 acontecimentos 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 ao promotor, por parte do investigador, de acontecimentos adversos relevantes;

    b) A notificação ao promotor, por parte do 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 tratadas 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 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 ensaio clínico.

29. No caso de um ensaio clínico de âmbito multinacional em que o medicamento a utilizar em cada Estado-Membro em causa esteja 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) Uma cópia da autorização referida no artigo 61.º; e

    b) Um 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.

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.

36-B. Quando aplicável, no caso de medicamentos experimentais de terapia avançada, deve incluir uma declaração do promotor, em conformidade com o artigo 4.º-A, n.º 2, do Regulamento (CE) n.º 1394/2007.

36.1. 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 quadros, 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 Documento Técnico Comum do ICH.

Dados de toxicologia e farmacologia não clínica

41. O DME deve conter igualmente 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 quadros, 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 Documento Técnico Comum do ICH.

43. O DME deve apresentar uma análise crítica dos dados, incluindo uma justificação para qualquer omissão de dados, bem como uma 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 anteriores ensaios clínicos e da experiência clínica

46. Os dados de anteriores ensaios clínicos e da experiência clínica devem ser apresentados de acordo com uma estrutura lógica, tal como a do formato do Módulo 5 do Documento Técnico Comum do ICH.

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

Deve conter uma declaração da conformidade com as boas práticas clínicas para esses ensaios clínicos anteriores, bem como uma referência ao registo público a que se refere o 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 que tenham sido objeto de cessação prematura 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 no que se refere ao medicamento experimental, de preferência com base nos valores da área sob a curva (AUC) ou da concentração máxima (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.

49.1. 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 quadros, 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 do DME simplificado

Tipo de avaliação anterior	Dados relativos à	Dados não clínicos	Dados clínicos
O medicamento experimental está autorizado ou dispõe de uma autorização de introdução no mercado num país ICH e é utilizado no ensaio clínico:			
	RCM		
	RCM	Se adequado	Se adequado
— de acordo com as condições previstas no RCM	M+A	RCM	RCM
— em condições diferentes das previstas no RCM			
— após alteração (por exemplo, ocultação)			
Outra forma farmacêutica ou dosagem do medicamento experimental está autorizada ou dispõe de uma 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 uma autorização de introdução no mercado num país ICH, mas a substância ativa está contida num medicamento autorizado, e			
	RCM+M+A	Sim	Sim
— é fornecida pelo mesmo fabricante	RCM+S+M+A	Sim	Sim
— é fornecida por outro fabricante			
O medicamento experimental foi objeto de um pedido de autorização de ensaio clínico anterior e foi autorizado em, pelo menos, dois Estados-Membros, 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; M: dados relativos ao medicamento experimental; A: informações adicionais 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 da classificação 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, o requerente 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.

G-A — DOSSIÊ DE BASE

54-A. O dossiê de base do medicamento experimental (DBME), enquanto instrumento de apoio ao desenvolvimento do medicamento experimental, deve coligir informações pertinentes para os processos regulamentares. O DBME deve descrever o âmbito da utilização autorizada em ensaios clínicos, incluindo as populações, as vias e os modos de administração previstos, as gamas de dosagem, a gama de exposição, as fases de desenvolvimento e, se for caso disso, os parâmetros relevantes que determinam a sua aplicabilidade aos ensaios clínicos.

O DBME contém dados e informações específicos sobre o medicamento na BI e no DME, em conformidade com o anexo I, secções E e G. A documentação relacionada com as BPF pode ser incluída em conformidade com o anexo I, secção F.

Ao utilizar uma referência a um DBME aprovado num pedido de autorização de ensaio clínico, o promotor deve confirmar que o ensaio clínico correspondente pretendido é abrangido pelo seu âmbito de aplicação definido, tal como descrito no ponto 1.

A título complementar, podem ser fornecidas informações específicas sobre o ensaio clínico no dossiê de pedido de autorização do ensaio clínico correspondente.

G-B — POSSIBILIDADE DE REMISSÃO PARA O DME SIMPLIFICADO

54-B. Possibilidade de remissão para um dossiê principal da substância ativa, um dossiê principal suplementar, um dossiê principal da tecnologia de plataforma ou um certificado correspondente, ou um certificado que confirme que a qualidade da substância é adequadamente controlada pela monografia pertinente da Farmacopeia Europeia, ou um dossiê principal da tecnologia de plataforma certificado, tal como referido na [Diretiva 2001/83/CE revista]. Se for caso disso, o promotor pode, em vez de apresentar todas as informações pertinentes sobre a qualidade da substância ativa ou de qualquer outra substância presente ou utilizada no fabrico do medicamento experimental, incluir na secção relativa à qualidade do DME um dossiê principal da substância ativa (DPSA), ou qualquer outro dossiê principal suplementar da qualidade ou um certificado válido correspondente, ou um certificado que confirme que a qualidade da substância é adequadamente controlada pela monografia pertinente da Farmacopeia Europeia, ou, se for caso disso, um dossiê principal da tecnologia de plataforma certificado, tal como referido na [Diretiva 2001/83/CE revista], desde que a substância ativa seja produzida em conformidade com o dossiê principal ou o respetivo certificado. Essa referência deve ser acompanhada de uma carta de acesso do fabricante da substância, caso esta não seja fabricada pelo promotor. O fabricante ou o titular do certificado deverá, porém, fornecer ao promotor todos os dados eventualmente necessários para que este possa responsabilizar-se pelo medicamento. O fabricante deve confirmar por escrito ao promotor que garantirá a consistência entre lotes. Os titulares dos dossiês principais ou dos certificados conexos não podem alterar os dados do dossiê principal sem informar o promotor. Devem ser fornecidos às autoridades competentes e ao promotor os documentos e as informações que fundamentem o pedido relativo a essa alteração, consoante aplicável. O promotor deve incluir no DME simplificado quaisquer dados relevantes relativos à substância ativa ou ao seu fabrico que não estejam abrangidos pelo dossiê principal ou certificado referenciado. Além disso, devem ser fornecidos todos os dados relativos à qualidade do medicamento experimental e ao seu fabrico, juntamente com os dados clínicos e não clínicos.

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.

Parte II

Princípio geral:

Sem prejuízo dos artigos 26.º e 69.º, no que diz respeito às traduções dos documentos da parte I, 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 S do presente anexo.

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

59. Em documento separado devem descrever-se pormenorizadamente os procedimentos para a inclusão 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 no ensaio clínico 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 PRESTADA AOS 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. Se forem utilizados meios eletrónicos, o promotor deve assegurar que os sistemas utilizados têm níveis de segurança proporcionados e que existem salvaguardas em matéria de confidencialidade.

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) 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 urgência da situação 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 caso, como consequência, o consentimento esclarecido deva ser obtido por meio simplificado, o meio simplificado deve ser descrito;

f) Em caso de utilização do consentimento esclarecido por via eletrónica, uma descrição do sistema eletrónico e do procedimento para informar, obter, documentar e armazenar o consentimento esclarecido.

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 investigadores principais e a previsão do número de sujeitos do ensaio nos centros.

65. Deve fornecer-se uma descrição das qualificações dos investigadores em *curriculum vitae* atualizados, 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.

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.

S. QUALQUER TRADUÇÃO DE DOCUMENTOS DO ANEXO I-A EXIGIDA NA LÍNGUA NACIONAL DO ESTADO-MEMBRO EM CAUSA em conformidade com o artigo 26.º e o artigo 69.º

Esta apresentação pode incluir, entre outros, em função dos requisitos do Estado-Membro em causa, a carta de acompanhamento, a síntese científica, o resumo para leigos, os rótulos e os documentos destinados aos doentes da parte I do dossiê de pedido.».

ANEXO III

O anexo II do Regulamento (UE) 2019/6 é alterado do seguinte modo:

1) É suprimida a secção I.1.8.

2) Na secção IIIa.2C2.1, é suprimido o ponto 7.

3) A secção IIIa.3A6 é alterada do seguinte modo:

   i) é suprimido o título da secção IIIa.3A6.1,

   ii) ao ponto 1, é aditado o seguinte parágrafo:

   «Os pormenores relativos à avaliação do risco ambiental devem ser apresentados em conformidade com as diretrizes publicadas pela Agência. Se os riscos ambientais de um medicamento veterinário já tiverem sido avaliados, pode ser fornecida uma justificação pertinente para a não apresentação de uma nova avaliação do risco ambiental.»,

   iii) no ponto 2, o primeiro parágrafo passa a ter a seguinte redação:

   «A avaliação do risco ambiental deve seguir uma abordagem faseada. A primeira fase deve avaliar a possível exposição do ambiente ao medicamento e o nível de risco associado a essa exposição, tomando em conta, em especial, os seguintes aspetos:»,

   iv) no ponto 3, o primeiro parágrafo passa a ter a seguinte redação:

   «Se as conclusões da primeira fase indicarem um risco potencial relevante para o ambiente, o requerente deve passar à segunda fase. Na segunda fase, serão realizados estudos complementares sobre o destino e os efeitos do medicamento em ecossistemas específicos, em conformidade com as diretrizes publicadas pela Agência. Tomar-se-á em consideração o grau de exposição do ambiente ao medicamento e a informação disponível sobre as propriedades físico-químicas, farmacológicas e/ou toxicológicas da(s) substância(s) em questão (incluindo os metabolitos no caso de um risco identificado), apuradas aquando da realização dos restantes testes e ensaios requeridos pelo presente regulamento.»,

   v) é aditado o seguinte ponto 4:

   «No caso dos medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados, a avaliação do risco ambiental deve ter em conta os seguintes elementos, que se baseiam nos princípios gerais estabelecidos no anexo II da Diretiva 2001/18/CE:

   a) A descrição do organismo geneticamente modificado, das alterações introduzidas e das características do produto acabado[1]; é aceitável a referência cruzada a outras partes do pedido;

   b) A identificação e caracterização dos perigos para o ambiente, para os animais e para a saúde humana;

   c) A caracterização da exposição, avaliando a probabilidade de os perigos identificados se concretizarem;

[1] É possível a referência cruzada a outras partes do pedido.

d) A caracterização do risco, tendo em conta a magnitude de cada perigo possível e a probabilidade de ocorrência desse efeito adverso;

e) As estratégias de minimização dos riscos propostas para fazer face aos riscos identificados.»,

vi) é suprimida a secção IIIa.3A6.2.

4) Na secção IIIb.2C2.1, é suprimido o ponto 5.

5) A secção IIIb.3D é alterada do seguinte modo:

i) ao ponto 1, é aditado o seguinte parágrafo:

«Os pormenores relativos à avaliação do risco ambiental devem ser apresentados em conformidade com as diretrizes publicadas pela Agência. Se os riscos ambientais de um medicamento veterinário já tiverem sido avaliados, pode ser fornecida uma justificação pertinente para a não apresentação de uma nova avaliação do risco ambiental.»,

ii) no ponto 2, o primeiro parágrafo passa a ter a seguinte redação:

«A avaliação do risco ambiental deve seguir uma abordagem faseada. A primeira fase deve avaliar a possível exposição do ambiente ao medicamento e o nível de risco associado a essa exposição, tomando em conta, em especial, os seguintes aspetos:»,

iii) o ponto 5 passa a ter a seguinte redação:

«No caso dos medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados, a avaliação do risco ambiental deve ter em conta os seguintes elementos, que se baseiam nos princípios gerais estabelecidos no anexo II da Diretiva 2001/18/CE:

a) A descrição do organismo geneticamente modificado, das alterações introduzidas e das características do produto acabado; é aceitável a referência cruzada a outras partes do pedido;

b) A identificação e caracterização dos perigos para o ambiente, para os animais e para a saúde humana;

c) A caracterização da exposição, avaliando a probabilidade de os perigos identificados se concretizarem;

d) A caracterização do risco, tendo em conta a magnitude de cada perigo possível e a probabilidade de ocorrência desse efeito adverso;

e) As estratégias de minimização dos riscos propostas para fazer face aos riscos identificados.».

6) É suprimida a secção IIIb.3E.

7) É suprimida a secção V.1.3.2.