COMISSÃO EUROPEIA

Bruxelas, 17.7.2012
COM(2012) 369 final

2012/0192 (COD)

Proposta de

REGULAMENTO DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO

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

(Texto relevante para efeitos do EEE)

{SWD(2012) 200 final}
{SWD(2012) 201 final}

EXPOSIÇÃO DE MOTIVOS

1. CONTEXTO DA PROPOSTA

Os ensaios clínicos, tal como definidos na Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril de 2001, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano[1], consistem numa investigação de medicamentos, conduzida no ser humano, na qual os medicamentos são ministrados fora da prática clínica normal, com base num protocolo de investigação.

Os ensaios clínicos são realizados em muitos contextos diferentes. Os pedidos de autorização de introdução no mercado e os artigos publicados em revistas médicas baseiam-se em dados produzidos em ensaios clínicos. Estes são, pois, uma parte indispensável da investigação clínica, a qual, por sua vez, é essencial para o desenvolvimento de medicamentos e a melhoria do tratamento médico. Sem ensaios clínicos não seria possível obter novos medicamentos ou desenvolver os medicamentos existentes, nem introduzir melhorias nos tratamentos com fármacos baseadas na evidência.

Na UE e no EEE, são apresentados todos os anos cerca de 4 400 pedidos de autorização de ensaios clínicos[2]. Aproximadamente 60 % dos ensaios clínicos são promovidos pela indústria farmacêutica e 40 % por outras partes interessadas, como o setor académico.

Cerca de 24 % de todos os pedidos de autorização de ensaios clínicos apresentados na UE referem-se a ensaios multinacionais, ou seja, ensaios a realizar pelo menos em dois Estados-Membros. Embora pareça uma percentagem relativamente baixa, estes 24 % abrangem cerca de 67 % de todos os sujeitos objeto de ensaios clínicos. Tal significa que, em média, um ensaio clínico que inclua mais de 40 sujeitos do ensaio é realizado em mais de um Estado-Membro. Os ensaios clínicos de âmbito nacional limitam-se a estudos de pequena dimensão com metas de recrutamento reduzidas.

A Diretiva 2001/20/CE proporcionou melhorias importantes em termos de segurança e solidez ética dos ensaios clínicos na UE e de fiabilidade dos respetivos dados. Todavia, a diretiva relativa aos ensaios clínicos é provavelmente o mais criticado diploma legislativo da UE no domínio dos produtos farmacêuticos. As críticas provêm de todos os setores interessados – doentes, indústria e investigação académica.

Os dados disponíveis vêm corroborar estas críticas:

- Verificou-se uma descida de 25 % no número de pedidos de autorização de ensaios clínicos entre 2007 e 2011[3].

- Os custos da realização de ensaios clínicos aumentaram. Em comparação com a situação existente antes da aplicação da Diretiva 2001/20/CE, os promotores da

---

1 JO L 121 de 1.5.2001, p. 34.
2 Dados de 2010.
3 A descida foi de 12 % entre 2007 e 2010.

indústria necessitam do dobro de recursos humanos (107 %) para o tratamento do processo de autorização de ensaios clínicos. Para as pequenas empresas, o aumento foi ainda mais acentuado. No caso dos promotores não comerciais, o aumento dos requisitos administrativos decorrente da Diretiva 2001/20/CE conduziu a um agravamento em 98 % dos custos administrativos. Além disso, desde a aplicação da Diretiva 2001/20/CE, as despesas de seguro suportadas pelos promotores industriais sofreram um aumento de 800 %.

- O período médio decorrido até ao lançamento de um ensaio clínico aumentou 90 %, atingindo 152 dias.

Não seria correto atribuir a quebra na atividade relacionada com ensaios clínicos única e exclusivamente à Diretiva 2001/20/CE. No entanto, esta diretiva teve muitos efeitos diretos no custo e na viabilidade da realização de ensaios clínicos, que conduziram a um declínio desta atividade na UE. Além do mais, os requisitos regulamentares impostos pela Diretiva 2001/20/CE e os custos deles decorrentes agravaram os outros fatores causais (como os custos salariais e a necessidade de realizar ensaios multinacionais para atingir os objetivos de recrutamento).

Por conseguinte, as disposições em vigor da Diretiva 2001/20/CE parecem ter entravado a realização de ensaios clínicos na Europa. A Comissão deve, pois, tomar medidas.

2. RESULTADOS DAS CONSULTAS DAS PARTES INTERESSADAS E AVALIAÇÃO DE IMPACTO

A fim de preparar a avaliação de impacto relativa à presente proposta, a Comissão realizou duas consultas públicas, a primeira de 9 de outubro de 2009 a 8 de janeiro de 2010 e a segunda de 9 de fevereiro a 13 de maio de 2011.

Ambas respeitaram todos os «Princípios gerais e regras mínimas de consulta das partes interessadas pela Comissão». A Comissão publicou as respostas na íntegra, bem como o respetivo resumo.

A Comissão organizou igualmente, desde 2009, diversas reuniões com as partes interessadas a fim de conhecer a sua opinião sobre o funcionamento da diretiva relativa aos ensaios clínicos e discutir o impacto das opções políticas possíveis. Em 31 de março de 2011 realizou-se um *workshop* com um vasto grupo de partes interessadas destinado a clarificar vários pontos do documento de reflexão apresentado para consulta pública.

A Comissão efetuou uma avaliação de impacto em conformidade com as suas orientações relativas às avaliações de impacto e publicou os resultados sob a forma de um relatório de avaliação de impacto.

3. ELEMENTOS JURÍDICOS DA PROPOSTA

3.1. Âmbito de aplicação (capítulos 1 e 2 do regulamento proposto)

O âmbito de aplicação do regulamento proposto é basicamente idêntico ao da Diretiva 2001/20/CE. Está limitado à investigação clínica de medicamentos, mas é

muito vasto na medida em que apenas exclui os estudos clínicos que não implicam uma «intervenção» (por exemplo, inquéritos a médicos sem intervenção adicional ou «prospeção de dados»). No que diz respeito aos «estudos sem intervenção», que consistem em estudos de segurança pós-autorização iniciados, geridos ou financiados pelo titular da autorização de introdução no mercado, por iniciativa própria ou nos termos de obrigações impostas pela autoridade competente para a autorização de introdução no mercado, são aplicáveis as normas estabelecidas na Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano[4].

3.2 PROCEDIMENTO DE AUTORIZAÇÃO E DOSSIÊ DE AUTORIZAÇÃO (APRESENTAÇÃO, AVALIAÇÃO, DECISÃO; CAPÍTULOS 2, 3, 14 E 15 DO REGULAMENTO PROPOSTO)

A proposta introduz um novo procedimento de autorização de ensaios clínicos baseado nos seguintes elementos:

- Um dossiê de autorização harmonizado, que codifica, em parte, as orientações da Comissão em vigor contidas no EudraLex, Volume 10;

- Um «portal único» para a apresentação de pedidos de autorização de ensaios clínicos, ligado a uma base de dados da UE. Este portal é gerido pela Comissão Europeia, sendo gratuito para os promotores;

- Um procedimento de avaliação flexível e rápido que não estabelece nova burocracia a nível central. Esta avaliação é controlada, em grande medida, pelos Estados-Membros. Todos os Estados-Membros em que o promotor tenciona realizar o ensaio estão envolvidos na avaliação;

- Um mecanismo claro para a designação de um «Estado-Membro relator»;

- Prazos claros e um princípio de aprovação tácita a fim de assegurar o cumprimento;

- Um fórum de coordenação e consulta encarregado de responder aos problemas que possam surgir no âmbito do procedimento de autorização. Este fórum é gerido e presidido pela Comissão;

- Uma distinção clara entre os aspetos para cuja avaliação os Estados-Membros atuam em colaboração e os aspetos de natureza intrinsecamente ética ou nacional/local, cuja avaliação deve ser feita por cada Estado-Membro individualmente;

- A opção dada aos Estados-Membros, em certos casos bem definidos, de não subscreverem as conclusões da avaliação de um pedido de autorização de ensaio clínico («exclusão qualificada»);

[4] JO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

- Caberá a cada Estado-Membro definir a estrutura organizacional e as competências internas para a avaliação de pedidos de autorização de ensaios clínicos, desde que sejam cumpridas as diretrizes internacionais relativas à independência dos avaliadores;

- Um procedimento rápido para «alargar» um ensaio clínico a Estados-Membros adicionais;

- Se um ensaio clínico for alterado depois de ter sido autorizado, esta alteração só está sujeita a autorização se tiver repercussões significativas na segurança ou nos direitos dos sujeitos do ensaio ou na fiabilidade e robustez dos dados nele produzidos.

Um aspeto fundamental das regras de autorização de ensaios clínicos consiste na distinção clara entre os aspetos relativamente aos quais os Estados-Membros atuam em colaboração no âmbito da avaliação do pedido de autorização (artigo 6.º do regulamento proposto) e os aspetos sobre os quais realizam uma avaliação individual (artigo 7.º do regulamento proposto). Estes últimos abrangem aspetos de natureza intrinsecamente nacional (responsabilidade por danos, por exemplo), ética (por exemplo o consentimento esclarecido), ou local (como a adequação do centro de ensaio clínico).

Esta distinção é aplicável independentemente do organismo encarregado de realizar a avaliação em cada Estado-Membro. A proposta não interfere na organização interna, em cada Estado-Membro, dos organismos que participam na autorização (ou não) de um ensaio clínico. Competirá aos Estados-Membros definir a estrutura organizacional adequada para assegurarem a conformidade com o procedimento de autorização estabelecido no presente regulamento.

Assim, ao contrário da Diretiva 2001/20/CE, o regulamento proposto não define o organismo ou organismos ao(s) qual(ais) compete, *dentro* de um Estado-Membro, aprovar (ou não) um ensaio clínico. Por conseguinte, o regulamento proposto não regula nem harmoniza o funcionamento concreto dos comités de ética, não impõe uma cooperação sistemática a nível operacional entre os comités de ética na UE, nem limita o âmbito da avaliação a efetuar por estes comités a assuntos estritamente éticos (a ciência e a ética não podem ser dissociadas).

A proposta permite aos Estados-Membros organizar internamente a atribuição de tarefas a diferentes organismos. Com efeito, o importante é que os Estados-Membros assegurem uma avaliação independente e de elevada qualidade dentro dos prazos fixados na legislação. Além disso, é fundamental garantir clareza quanto aos assuntos que são abordados no âmbito de uma colaboração entre os Estados-Membros e os que são abordados individualmente por cada Estado-Membro devido ao seu caráter intrinsecamente nacional, local ou ético.

Neste contexto, o regulamento proposto mantém, no entanto, que todos os pedidos relativos a ensaios clínicos devem ser avaliados conjuntamente por um número razoável de pessoas independentes que disponham coletivamente das qualificações e experiência necessárias em todos os domínios relevantes e representem igualmente o ponto de vista de leigos. Deste modo, a proposta é coerente com as orientações internacionais e assegura a exaustividade, independência e elevada qualidade da

avaliação de pedidos relativos a ensaios clínicos em toda a UE, sem interferir nas competências dos Estados-Membros em matéria de organização dos processos de decisão internos em relação a pedidos de autorização de ensaios clínicos.

3.3. INTERLIGAÇÃO COM O «ACONSELHAMENTO CIENTÍFICO»

Independentemente da regulamentação dos ensaios clínicos, as entidades reguladoras podem estar envolvidas na fase preparatória de um ensaio no contexto do apoio à elaboração de protocolos[5], do plano de investigação pediátrica[6], do aconselhamento científico[7] e dos estudos de segurança/eficácia pós-autorização[8] (elementos a seguir designados por «aconselhamento científico»).

O regulamento proposto não «mistura» o aspeto do aconselhamento científico com o da autorização de um ensaio clínico por duas razões:

- O envolvimento de uma entidade reguladora no contexto do aconselhamento científico é, em termos conceptuais, uma questão totalmente distinta da autorização de um ensaio clínico: enquanto no primeiro caso se determina quais são os dados clínicos *desejáveis* tendo em vista a eventual concessão ou manutenção de uma autorização de introdução no mercado numa fase posterior, no segundo caso determina-se se um ensaio clínico é *aceitável* tendo em conta os direitos e a segurança dos doentes, bem como a fiabilidade e robustez dos dados. Com efeito, é perfeitamente concebível (e já aconteceu no passado) que estas duas abordagens conduzam a resultados opostos: embora possa ser desejável, do ponto de vista de uma futura autorização de introdução no mercado, obter certos dados clínicos com base em experiências com seres humanos, esses ensaios clínicos podem não ser aceitáveis do ponto de vista da proteção dos sujeitos do ensaio.

- A legislação relativa a ensaios clínicos na UE trata esta matéria em abstrato, ou seja, independentemente de os resultados se destinarem a utilização num futuro pedido de autorização de introdução no mercado ou a quaisquer outros fins (p. ex. melhoria de estratégias de tratamento, comparação de tratamentos com medicamentos diferentes, etc.). Esta diferença é geralmente discutida em termos da dicotomia entre ensaios clínicos «comerciais» e ensaios clínicos «académicos». Estes últimos representam aproximadamente 40 % de todos os pedidos de autorização de ensaios clínicos apresentados na UE. Por conseguinte, «misturar» o aconselhamento científico e a autorização de ensaios clínicos não seria viável para mais de um terço de todos os ensaios clínicos. No

---

5 Artigo 6.º, n.º 1, do Regulamento (CE) n.º 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 1999, relativo aos medicamentos órfãos (JO L 18 de 22.1.2000, p. 1).

6 Artigo 15.º do Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de dezembro de 2006, relativo a medicamentos para uso pediátrico (JO L 378 de 27.12.2006, p. 1).

7 Artigo 56.º, n.º 3, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos (JO L 136 de 30.4.2004, p. 1).

8 Artigo 21.º-A, alíneas b) e f), da Diretiva 2001/83/CE.

entanto, com a presente proposta pretende-se precisamente incentivar em especial estes ensaios clínicos «académicos».

3.4. PROTEÇÃO DOS SUJEITOS DE ENSAIOS E CONSENTIMENTO ESCLARECIDO (CAPÍTULO 5 DO REGULAMENTO PROPOSTO)

Em conformidade com o disposto no artigo 3.º, n.º 2, primeiro travessão, da Carta dos Direitos Fundamentais da UE, nenhuma intervenção no domínio da medicina e da biologia pode ser realizada sem o consentimento livre e esclarecido da pessoa em questão. O direito da UE tem de obedecer a este princípio. As regras em matéria de proteção dos sujeitos de ensaios e de consentimento livre e esclarecido foram amplamente debatidas no âmbito do processo legislativo que conduziu à adoção da Diretiva 2001/20/CE. O regulamento proposto não altera estas regras quanto ao fundo, exceto no que diz respeito aos ensaios clínicos em situações de emergência (ver parágrafo seguinte). No entanto, em termos de redação, algumas disposições foram reordenadas por razões de clareza e, quando possível, abreviadas. A título de exemplo, as disposições relacionadas com o procedimento de autorização foram transferidas para os capítulos 2 e 3 do regulamento proposto e as disposições relativas à compensação por danos foram transferidas para o capítulo 12 do regulamento proposto.

Quanto aos ensaios clínicos em situações de emergência, a Diretiva 2001/20/CE não aborda os casos específicos em que, devido à urgência da situação, é impossível obter o consentimento livre e esclarecido dos sujeitos dos ensaios ou dos seus representantes legais («ensaios clínicos em situações de emergência»). Foram, pois, introduzidas disposições específicas relativas a ensaios clínicos em situações de emergência, em consonância com documentos internacionais de orientação existentes sobre esta matéria.

Além disso, no que se refere à proteção dos dados pessoais, são aplicáveis as disposições da Diretiva 95/46/CE[9] e do Regulamento (CE) n.º 45/2001[10].

Na base de dados da UE não serão registados dados pessoais dos participantes em ensaios clínicos.

É importante que os dados pessoais dos investigadores, que podem ser registados na base de dados da UE, sejam conservados em conformidade com a derrogação prevista no artigo 17.º, n.º 3, alínea b), da proposta de regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados (regulamento geral sobre a proteção de dados). Caso se detetem irregularidades num ensaio clínico, seria importante, por exemplo, identificar todos os ensaios clínicos em que tenham estado envolvidos os mesmos investigadores, mesmo vários anos depois de terem terminado.

---

9 JO L 281 de 23.11.1995, p. 31.

10 JO L 8 de 12.1.2001, p. 1.

3.5. COMUNICAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA (CAPÍTULO 7 DO REGULAMENTO PROPOSTO)

As regras relativas à comunicação de informações de segurança seguem os princípios estabelecidos nos documentos internacionais de orientação aplicáveis. Em comparação com a Diretiva 2001/20/CE, as regras foram racionalizadas, simplificadas e modernizadas do seguinte modo:

- Opção de exclusão da notificação de acontecimentos adversos ao promotor por parte do investigador, se tal estiver previsto no protocolo;

- Comunicação direta de suspeitas de reações adversas graves e inesperadas à base de dados EudraVigilance pelo promotor;

- Apresentação simplificada do relatório anual de segurança pelo promotor. Além disso, não é apresentado um relatório anual de segurança no caso de medicamentos experimentais autorizados que sejam utilizados no âmbito da indicação autorizada. Estes produtos estão sujeitos às regras normais de farmacovigilância.

As regras pormenorizadas em matéria de comunicação de informações de segurança, que codificam, em parte, as diretrizes da Comissão aplicáveis[11], constam de um anexo do regulamento proposto. Facilita-se assim a atualização das normas em vigor, através de atos delegados, para ter em conta o progresso técnico e a harmonização regulamentar a nível internacional.

No que diz respeito à base de dados EudraVigilance, esta base já existe para efeitos de farmacovigilância em conformidade com a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004, estando a sua manutenção e gestão a cargo da Agência Europeia de Medicamentos. A Diretiva 2001/20/CE já incluía uma referência a esta base de dados e ao papel desempenhado pela Agência Europeia de Medicamentos na sua administração. O regulamento proposto não introduz alterações a este respeito.

3.6. REALIZAÇÃO DO ENSAIO (CAPÍTULO 8 DO REGULAMENTO PROPOSTO)

A Diretiva 2001/20/CE contém relativamente poucas regras sobre a realização dos ensaios propriamente dita. Estas regras constam, em parte, da Diretiva 2005/28/CE da Comissão, de 8 de abril de 2005, que estabelece princípios e diretrizes pormenorizadas de boas práticas clínicas no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como os requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico ou de importação desses produtos[12], e também de documentos de orientação da Comissão. O regulamento proposto reúne essas normas.

---

11 JO C 172 de 11.6.2011, p. 1.

12 JO L 91 de 9.4.2005, p. 13.

3.7. MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS E AUXILIARES, FABRICO, ROTULAGEM (CAPÍTULOS 9 A 10 DO REGULAMENTO PROPOSTO)

Os medicamentos destinados a ensaios de investigação e desenvolvimento estão excluídos do âmbito de aplicação da Diretiva 2001/83/CE, incluindo no que diz respeito às normas de fabrico, importação e rotulagem. Estas normas são estabelecidas na Diretiva 2001/20/CE, na Diretiva 2005/28/CE e em diretrizes da Comissão.

O regulamento proposto reúne essas normas. As normas novas continuam a basear-se no conceito de «medicamento experimental». No entanto, as novas normas propostas refletem com maior clareza o facto de que os medicamentos experimentais podem ser medicamentos autorizados, ou seja, podem já ter sido introduzidos no mercado em conformidade com a Diretiva 2001/83/CE.

Além disso, a experiência adquirida no âmbito da aplicação da Diretiva 2001/20/CE tornou patente a necessidade de clareza no que diz respeito aos medicamentos utilizados no contexto de um ensaio clínico que não sejam medicamentos experimentais. Estes «medicamentos auxiliares» (até agora referidos nas diretrizes de execução da Comissão como «medicamentos não experimentais») serão objeto de disposições proporcionadas relativas ao fabrico e à rotulagem.

3.8. PROMOTORES, COPROMOTORES, PESSOA DE CONTACTO NA UE (CAPÍTULO 11 DO REGULAMENTO PROPOSTO)

Um ensaio clínico deve necessariamente ter um «promotor», ou seja, uma pessoa singular ou coletiva responsável pela iniciação e pela gestão do ensaio.

Esta responsabilidade não pode ser confundida com a responsabilidade por danos sofridos por um doente. As normas em matéria de responsabilidade por danos são regidas pela legislação nacional aplicável e são independentes da responsabilidade pelo ensaio clínico que cabe ao promotor.

No que diz respeito à responsabilidade pelo ensaio clínico, é claramente preferível que cada ensaio tenha um único promotor. O conceito de «promotor único» constitui a melhor forma de assegurar que os organismos de supervisão do ensaio clínico recebem a totalidade das informações relativas a todo o ensaio clínico e que são tomadas todas as medidas necessárias.

Porém, os ensaios clínicos são cada vez mais levados a cabo por redes pouco estruturadas de cientistas ou de instituições científicas estabelecidas num Estado-Membro ou abrangendo vários Estados-Membros. Por razões de ordem prática ou de ordem jurídica, estas redes têm por vezes dificuldade em decidir qual dos seus membros deve agir como «promotor único». Podem igualmente confrontar-se com dificuldades práticas ou jurídicas ao tentarem constituir, conjuntamente, uma entidade jurídica que atue como «promotor único».

Para resolver este problema, assegurando ao mesmo tempo que a supervisão efetiva dos ensaios clínicos não seja comprometida, o regulamento proposto introduz o conceito de «copromotor». Em princípio, todos os copromotores são responsáveis por todo o ensaio clínico. O regulamento proposto permite, no entanto, que os

copromotores «dividam» entre si a responsabilidade pelos ensaios clínicos. Porém, mesmo em caso de divisão das responsabilidades, todos os copromotores continuam a ser responsáveis por designar um promotor que possa tomar as medidas requeridas por um Estado-Membro e fornecer informações sobre todo o ensaio clínico.

As obrigações do promotor são aplicáveis independentemente de este estar estabelecido na UE ou num país terceiro. No entanto, se o promotor estiver estabelecido num país terceiro deve ser indicada uma pessoa de contacto na UE, a fim de assegurar uma supervisão eficaz do ensaio clínico. A comunicação com essa pessoa de contacto é considerada como comunicação com o promotor.

3.9. COMPENSAÇÃO POR DANOS (CAPÍTULO 12 DO REGULAMENTO PROPOSTO)

A Diretiva 2001/20/CE introduziu um «seguro/indemnização» obrigatório. Este seguro/indemnização agravou substancialmente os custos e a carga administrativa da realização de ensaios clínicos, mas não há provas de que os pedidos de compensação por danos tenham aumentado, quer em número quer em montante, com a entrada em vigor da diretiva.

O regulamento proposto reconhece que os ensaios clínicos nem sempre acarretam um risco adicional para os sujeitos dos ensaios em comparação com o tratamento no âmbito da prática clínica normal. Por conseguinte, quando não exista um risco adicional, ou quando o risco adicional seja negligenciável, não é necessário prever uma compensação específica por danos (quer sob a forma de um seguro quer de um mecanismo de indemnização) para o ensaio clínico. Em tais casos, o seguro do médico ou da instituição, ou o seguro de responsabilidade pelo medicamento, proporciona cobertura suficiente.

Quando um ensaio clínico acarrete um risco adicional, o regulamento proposto obriga o promotor a garantir compensação – quer mediante um seguro, quer através de um mecanismo de indemnização. Neste último caso, o regulamento proposto impõe aos Estados-Membros a obrigação de estabelecer um mecanismo nacional de indemnização que opere numa base não lucrativa. Pretende-se, assim, ajudar, em especial, os «promotores não comerciais» a obter cobertura para eventuais compensações. Estes promotores têm tido grandes dificuldades em obter essa cobertura desde a introdução do «seguro/indemnização» obrigatório pela Diretiva 2001/20/CE.

3.10. INSPEÇÕES (CAPÍTULO 13 DO REGULAMENTO PROPOSTO)

As disposições em matéria de inspeções baseiam-se em grande medida na Diretiva 2001/20/CE. No que diz respeito à capacidade de inspeção, o regulamento proposto estabelece a base jurídica que permitirá ao pessoal da Comissão efetuar controlos nos Estados-Membros e em países terceiros no contexto do acervo da UE em matéria de medicamentos para uso humano e ensaios clínicos.

3.11. REVOGAÇÕES E ENTRADA EM VIGOR (CAPÍTULO 19 DO REGULAMENTO PROPOSTO)

O regulamento proposto aborda os aspetos regulados na Diretiva 2001/20/CE. Essa diretiva é, pois, revogada.

Para permitir a passagem harmoniosa das regras da Diretiva 2001/20/CE (transposta) para as do presente regulamento, as disposições dos dois atos estarão em vigor paralelamente durante três anos a contar da data de aplicação do presente regulamento. Esta solução facilitará a transição, em especial no que se refere aos aspetos do procedimento de autorização.

3.12 SIMPLIFICAÇÃO DE NORMAS SUBSTANTIVAS RELATIVAS A ENSAIOS CLÍNICOS COM MEDICAMENTOS AUTORIZADOS E ENSAIOS CLÍNICOS COM MÍNIMA INTERVENÇÃO

A regulamentação dos ensaios clínicos aborda dois riscos distintos: o risco para a segurança dos sujeitos do ensaio e o risco relacionado com a fiabilidade dos dados. O primeiro pode apresentar grandes variações, dependendo de um conjunto de fatores, em especial:

- O nível de conhecimentos e de experiência prévia relativos ao medicamento experimental (em especial o facto de este estar ou não autorizado na UE), e

- O tipo de intervenção (que pode variar entre a simples colheita de uma amostra de sangue e a realização de uma biopsia sofisticada).

A Diretiva 2001/20/CE é alvo de fortes críticas por não ter suficientemente em conta estas diferenças de risco. Em vez disso, as obrigações e limitações previstas na referida diretiva aplicam-se, na sua maior parte, independentemente do risco para a segurança dos sujeitos do ensaio.

Este aspeto é abordado pormenorizadamente no relatório de avaliação de impacto. Com base nessa avaliação, os aspetos da proporcionalidade do risco foram tomados em conta atentamente no regulamento proposto.

3.13. FORMA JURÍDICA – REGULAMENTO

O diploma proposto assume a forma de um regulamento e substitui a Diretiva 2001/20/CE.

A forma jurídica do regulamento assegura um procedimento coerente para a apresentação de pedidos de autorização de ensaios clínicos ou de pedidos de alterações substanciais aos mesmos.

Com efeito, a experiência adquirida torna patentes as dificuldades que surgem quando, no âmbito das atividades realizadas em cooperação, os Estados-Membros baseiam o seu trabalho em disposições nacionais de transposição «semelhantes, mas diferentes». Só a forma jurídica do regulamento garante que os Estados-Membros

baseiem a respetiva avaliação de um pedido de autorização de um ensaio clínico num texto idêntico e não em medidas nacionais de transposição divergentes.

Esta constatação é válida não só em relação ao processo de autorização, mas também no que diz respeito a todos os outros aspetos abordados no presente regulamento, como a comunicação de informações de segurança durante os ensaios clínicos e os requisitos em matéria de rotulagem dos medicamentos utilizados no contexto de um ensaio clínico.

Além do mais, a experiência mostrou que os Estados-Membros utilizaram indevidamente o processo de transposição para introduzirem requisitos processuais adicionais.

Por último, a forma jurídica do regulamento tem um efeito de simplificação importante. A substituição das medidas de transposição a nível nacional permite que os intervenientes planifiquem e levem a cabo ensaios clínicos, incluindo ensaios multinacionais, com base num único quadro normativo, em vez da «manta de retalhos» constituída pelos 27 quadros nacionais da legislação transposta nos Estados-Membros.

Apesar de a forma jurídica escolhida ser o regulamento, subsistem domínios em que o quadro normativo europeu terá de ser complementado por legislação nacional. Refiram-se, a título de exemplo, as normas destinadas a determinar quem constitui um «representante legal» do sujeito do ensaio, bem como as normas substantivas em matéria de responsabilidade por danos.

3.14. COMPETÊNCIAS, DUPLA BASE JURÍDICA E SUBSIDIARIEDADE

O regulamento proposto, tal como a Diretiva 2001/20/CE, baseia-se no artigo 114.º do Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia (TFUE). Adicionalmente, o regulamento proposto baseia-se também no artigo 168.º, n.º 4, alínea c), do TFUE.

O regulamento proposto baseia-se no artigo 114.º do TFUE uma vez que tem como objetivo harmonizar o quadro normativo dos ensaios clínicos. Além disso, o regulamento proposto tem igualmente como objetivo contribuir para a harmonização das normas aplicáveis aos produtos farmacêuticos colocados no mercado, incluindo no que diz respeito à respetiva autorização de introdução no mercado. Por último, o regulamento proposto visa harmonizar as normas aplicáveis aos medicamentos utilizados no contexto de ensaios clínicos, permitindo assim a sua livre circulação na União.

No que se refere à harmonização das normas em matéria de ensaios clínicos, quase todos os ensaios clínicos de maior dimensão abrangem mais de um Estado-Membro. Além disso, os resultados obtidos num ensaio clínico podem ser utilizados como base de outros ensaios. A este respeito, é fundamental garantir que as normas em matéria de direitos e segurança dos doentes e fiabilidade e robustez dos dados sejam harmonizadas, para que possam ser reconhecidas em toda a União.

No que se refere à harmonização das normas em matéria de medicamentos em geral, a existência de normas harmonizadas sobre ensaios clínicos permite fazer referência a resultados e conclusões de ensaios clínicos nos pedidos de autorização de

introdução de medicamentos no mercado da União, incluindo nas posteriores alterações ou alargamentos dessas autorizações.

No que se refere à harmonização das normas em matéria de medicamentos utilizados no contexto de um ensaio clínico, importa recordar que os medicamentos destinados a ensaios de investigação e desenvolvimento estão excluídos do código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. No entanto, esses medicamentos podem ser produzidos num Estado-Membro diferente daquele em que o ensaio clínico é realizado. Assim, tais medicamentos não beneficiam de legislação derivada da União que garanta a sua livre circulação, assegurando um nível elevado de proteção da saúde humana.

Adicionalmente, o regulamento proposto baseia-se no artigo 168.º, n.º 4, alínea c), do TFUE, uma vez que tem por objetivo estabelecer normas elevadas de qualidade e segurança dos medicamentos. Em conformidade com o artigo 168.º, n.º 4, e o artigo 4.º, n.º 2, alínea k), do TFUE, esta competência da União constitui – tal como o artigo 114.º do TFUE – uma competência partilhada que é exercida mediante a adoção do regulamento proposto.

O regulamento proposto visa estabelecer normas elevadas de qualidade e segurança dos medicamentos a dois níveis:

- Assegura a robustez e fiabilidade dos dados produzidos nos ensaios clínicos, garantido assim que os tratamentos e medicamentos que se presume serem «mais seguros» para o doente têm por base dados clínicos fiáveis e robustos. As entidades reguladoras, os cientistas, a indústria e o público só poderão tomar decisões adequadas para garantir um nível elevado de qualidade e segurança dos medicamentos se os dados em que essas decisões se baseiam forem robustos e fiáveis. As disposições destinadas a garantir este objetivo referem-se, em especial, ao procedimento de autorização e às normas relativas à realização do ensaio clínico, incluindo a monitorização e supervisão pelos Estados-Membros.

- Visa estabelecer normas elevadas destinadas a garantir a qualidade e segurança dos medicamentos administrados aos sujeitos de ensaios clínicos (reconhecendo que esta garantia só é possível no quadro de limitações impostas pela ausência de conhecimentos, o que caracteriza um ensaio clínico). Tal é assegurado, nomeadamente, através do procedimento de autorização estabelecido no regulamento proposto, bem como através das normas respeitantes ao fabrico de medicamentos a utilizar no contexto de ensaios clínicos, à comunicação de informações de segurança e às inspeções.

O artigo 168.º, n.º 4, alínea c), não pode constituir a única base jurídica, devendo ser complementado pelo artigo 114.º do TFUE, pelos seguintes motivos:

- Como acima exposto, o regulamento proposto tem como objetivo, em igual medida, o estabelecimento e funcionamento do mercado interno e a definição de normas elevadas de qualidade e segurança dos medicamentos.

- O regulamento proposto pretende estabelecer normas elevadas no que diz respeito não só à qualidade e segurança mas também à *eficácia* dos

medicamentos para uso humano: assegura, como para o aspeto da segurança, que os sujeitos de um ensaio clínico podem receber um tratamento/medicamento eficaz. Pretende igualmente garantir que os dados produzidos num ensaio clínico são robustos e fiáveis não só quanto aos aspetos de qualidade e segurança mas também quanto ao aspeto da *eficácia* do medicamento. Porém, este aspeto da eficácia não é mencionado especificamente no artigo 168.º, n.º 4, alínea c), do TFUE. Trata-se de um aspeto de saúde pública que é abrangido pelo artigo 114.º, n.º 3, do TFUE (nível elevado de proteção da saúde).

As situações desta natureza eram tratadas de forma insatisfatória até à entrada em vigor da Diretiva 2001/20/CE. As disposições legislativas, regulamentares e administrativas em vigor nos Estados-Membros eram divergentes entre si. As diferenças obrigavam os titulares de autorizações de introdução no mercado a adaptar os respetivos pedidos de autorização para a colocação dos seus medicamentos no mercado. Além disso, representavam um entrave à distribuição destes produtos, o que afetava diretamente a realização e o funcionamento do mercado interno.

A legislação da UE no domínio dos ensaios clínicos procura responder a esta necessidade. Estabelece, ao nível da União, as regras processuais a cumprir em relação a aspetos como a autorização e a realização de ensaios clínicos, a comunicação de informações de segurança e o fabrico e rotulagem dos medicamentos utilizados num ensaio clínico.

Ao regulamentar os ensaios clínicos, a União exerce a sua competência partilhada em conformidade com o artigo 4.º, n.º 2, do TFUE.

Quaisquer alterações a estas normas por parte dos Estados-Membros seriam contrárias ao Tratado, uma vez que só a União as pode alterar.

No entanto, o Tratado estabelece limites no que diz respeito à harmonização dos aspetos éticos da autorização e regulamentação dos ensaios clínicos. Os aspetos éticos referem-se, em especial, à necessidade de obter o «consentimento esclarecido» do sujeito do ensaio ou do seu representante legal. Independentemente do risco que um ensaio clínico pode representar para um doente, o simples facto de o tratamento fazer parte de uma experiência torna necessário – de um ponto de vista ético – obter o consentimento esclarecido do sujeito do ensaio. Por conseguinte, a avaliação dos aspetos relacionados com o «consentimento esclarecido» caberá a cada Estado-Membro, não fazendo parte dos domínios que são objeto de cooperação entre os Estados-Membros.

Existem também vários outros aspetos de natureza intrinsecamente nacional, designadamente:

- As regras destinadas a determinar quem constitui o «representante legal» de um sujeito do ensaio que não pode dar o seu consentimento esclarecido (por exemplo quando o sujeito do ensaio é uma criança): observam-se grandes divergências na UE em relação a estas regras, dependendo da tradição e das práticas nacionais.

- As regras relativas ao alcance e aos pré-requisitos da responsabilidade por danos sofridos por um sujeito do ensaio: estas regras estão profundamente arreigadas no direito civil nacional em matéria de responsabilidade médica. Isto aplica-se não só ao grau de negligência (por exemplo, responsabilidade objetiva), mas também às regras relativas ao ónus da prova e ao cálculo da compensação por danos.

Consequentemente, embora a regulamentação dos ensaios clínicos e, em particular, a revisão da Diretiva 2001/20/CE sejam compatíveis com o princípio da subsidiariedade, o Tratado define limites que devem ser tomados em conta.

4. INCIDÊNCIA ORÇAMENTAL

As implicações orçamentais da presente proposta são as seguintes:

- Custos relativos às bases de dados (custos não recorrentes e despesas de manutenção);

- Pessoal da Comissão encarregado de gerir a aplicação do regulamento;

- Custos de reuniões dos Estados-Membros destinadas a assegurar que o procedimento de autorização previsto no regulamento funciona devidamente;

- Pessoal da Comissão e outros custos relacionados com a realização de controlos e inspeções pela União.

As informações pormenorizadas sobre os custos constam da ficha financeira legislativa. O relatório de avaliação de impacto contém um exame exaustivo dos custos.

Os custos serão cobertos pela dotação do programa Saúde para o Crescimento 2014-2020.

2012/0192 (COD)

Proposta de

REGULAMENTO DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO

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

(Texto relevante para efeitos do EEE)

O PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia, nomeadamente o artigo 114.º e o artigo 168.º, n.º 4, alínea c),

Tendo em conta a proposta da Comissão Europeia[13],

Após transmissão do projeto de ato legislativo aos parlamentos nacionais,

Tendo em conta o parecer do Comité Económico e Social Europeu[14],

Tendo em conta o parecer do Comité das Regiões[15],

Após consulta da Autoridade Europeia para a Proteção de Dados[16],

Deliberando de acordo com o processo legislativo ordinário[17],

Considerando o seguinte:

(1) Num ensaio clínico é necessário proteger a segurança e os direitos dos sujeitos do ensaio e os dados produzidos devem ser sólidos e fiáveis.

(2) Para que possa ser feito um controlo independente da observância destes princípios, os ensaios clínicos devem ser sujeitos a autorização prévia.

(3) Importa clarificar a definição de ensaio clínico em vigor, estabelecida na Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril de 2001, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos

---

13 JO C , p. .
14 JO C , p. .
15 JO C , p. .
16 XXX.
17 JO C , p. .

ensaios clínicos de medicamentos para uso humano[18]. Para esse efeito, deve definir-se de forma mais precisa o conceito de ensaio clínico, mediante a introdução do conceito mais amplo de «estudo clínico», de que o ensaio clínico constitui uma categoria. Essa categoria deve ser definida com base em critérios específicos. Esta abordagem toma devidamente em conta as diretrizes internacionais e está em conformidade com a legislação da UE relativa aos medicamentos, que se baseia na dicotomia entre «ensaio clínico» e «estudo sem intervenção».

(4) A Diretiva 2001/20/CE tinha por objetivo simplificar e harmonizar as disposições administrativas relativas a ensaios clínicos na União Europeia. Contudo, a experiência demonstrou que a abordagem de harmonização da regulamentação dos ensaios clínicos só parcialmente foi conseguida. Esta situação dificulta, em especial, a realização de ensaios clínicos em vários Estados-Membros. No entanto, a evolução científica leva a crer que, no futuro, os ensaios clínicos visarão populações de doentes mais específicas, por exemplo subgrupos identificados através de informação genómica. Para que esses ensaios incluam um número de doentes suficiente, pode ser necessário envolver muitos Estados-Membros, ou mesmo todos. Os novos procedimentos de autorização de ensaios clínicos devem incentivar a inclusão do maior número possível de Estados-Membros. Por conseguinte, a fim de simplificar os procedimentos de apresentação de pedidos, deve evitar-se a apresentação repetida de informações em grande parte idênticas, prevendo em vez disso a apresentação de um só dossiê de pedido, através de um portal único, a todos os Estados-Membros em causa.

(5) A experiência adquirida com a Diretiva 2001/20/CE revelou também que o objetivo de simplificar e harmonizar as disposições administrativas relativas a ensaios clínicos na União não pode ser alcançado mediante a forma jurídica de uma diretiva, só podendo ser alcançado com recurso à forma jurídica do regulamento. Só a forma jurídica do regulamento assegura que os Estados-Membros baseiam a respetiva avaliação de um pedido de autorização de um ensaio clínico em critérios idênticos e não em medidas nacionais de transposição divergentes. Esta constatação é válida não só em relação ao processo de autorização na sua globalidade, mas também no que diz respeito a todos os outros aspetos abordados no presente regulamento, como a comunicação de informações de segurança durante os ensaios clínicos e os requisitos em matéria de rotulagem dos medicamentos utilizados no contexto de um ensaio clínico.

(6) Os Estados-Membros em causa devem cooperar no âmbito da avaliação de um pedido de autorização de ensaio clínico. Esta cooperação não deve abranger aspetos de natureza intrinsecamente nacional, nem os aspetos éticos de um ensaio clínico, como o consentimento esclarecido.

(7) O procedimento deve ser flexível e eficaz, para que possa ser dado início aos ensaios clínicos sem atrasos administrativos.

(8) Os prazos para a avaliação dos dossiês de pedido de autorização de ensaios clínicos devem ser suficientemente longos para permitir a avaliação do dossiê, assegurando, ao mesmo tempo, um rápido acesso a tratamentos novos e inovadores e garantindo que a União Europeia continua a ser um local atrativo para a realização de ensaios clínicos.

---

[18] JO L 121 de 1.5.2001, p. 34.

Neste contexto, a Diretiva 2001/20/CE introduziu o conceito de autorização tácita. Este conceito deve ser mantido a fim de assegurar o cumprimento dos prazos. Em caso de crise de saúde pública, os Estados-Membros devem ter a possibilidade de avaliar e autorizar rapidamente um pedido de autorização de ensaio clínico. Por conseguinte, não devem ser estabelecidos prazos de aprovação mínimos.

(9) Os riscos para a segurança dos sujeitos de um ensaio clínico provêm principalmente de duas fontes: o medicamento experimental e a intervenção. No entanto, muitos ensaios clínicos apresentam apenas um risco adicional mínimo para a segurança dos sujeitos do ensaio em comparação com a prática clínica normal. É este o caso, em especial, quando o medicamento experimental está coberto por uma autorização de introdução no mercado (ou seja, a qualidade, a segurança e a eficácia já foram avaliadas no âmbito do procedimento de autorização de introdução no mercado) e quando a intervenção apresenta apenas um risco adicional muito limitado para o sujeito do ensaio em comparação com a prática clínica normal. Estes «ensaios clínicos com mínima intervenção» são frequentemente de importância determinante para avaliar tratamentos e diagnósticos padrão, otimizando assim a utilização dos medicamentos e contribuindo, por conseguinte, para um elevado nível de saúde pública. Devem ser objeto de regras menos rigorosas, como prazos de aprovação mais curtos.

(10) A avaliação do pedido de autorização de um ensaio clínico deve abordar, em especial, os benefícios esperados, tanto terapêuticos como em matéria de saúde pública («relevância») e os riscos e inconvenientes para o sujeito do ensaio. Quanto à relevância, devem ser tidos em conta vários aspetos, incluindo o facto de o ensaio clínico ter, ou não, sido recomendado ou imposto pelas autoridades reguladoras responsáveis pela avaliação e autorização de introdução no mercado dos medicamentos.

(11) O procedimento de autorização deve prever a possibilidade de se suspender a avaliação, a fim de permitir que o promotor responda às perguntas ou observações que surjam durante a avaliação do dossiê de pedido. A duração máxima da suspensão deve refletir o facto de se tratar, ou não, de um ensaio clínico com mínima intervenção. Além disso, deve garantir-se que, após o termo da suspensão, há sempre um período de tempo suficiente para avaliar as informações complementares apresentadas.

(12) Alguns aspetos de um pedido de autorização de ensaio clínico dizem respeito a questões de caráter intrinsecamente nacional ou a aspetos éticos do ensaio clínico. Estas questões não devem ser avaliadas no âmbito da cooperação entre todos os Estados-Membros em causa.

(13) A autorização de um ensaio clínico deve abordar todos os aspetos relacionados com a proteção dos sujeitos do ensaio e a robustez e fiabilidade dos dados. A autorização do ensaio clínico deve, por conseguinte, ser objeto de uma única decisão administrativa tomada pelo Estado-Membro em causa.

(14) Deve ser deixada ao Estado-Membro em causa a determinação do organismo ou organismos aos quais caberá efetuar a avaliação. Essa decisão depende da organização interna de cada Estado-Membro. Aquando da determinação do organismo ou organismos competentes, os Estados-Membros devem assegurar a participação de leigos e de doentes. Devem igualmente assegurar que estão disponíveis os conhecimentos especializados necessários. No entanto, e de acordo com as diretrizes

internacionais, a avaliação deve, em qualquer caso, ser feita conjuntamente por um número razoável de pessoas que possuam coletivamente as qualificações e a experiência necessárias. As pessoas que avaliam o pedido devem ser independentes do promotor, da instituição do centro de ensaio e dos investigadores envolvidos, e livres de qualquer outra influência indevida.

(15) Na prática, quando apresentam um pedido de autorização de um ensaio clínico, os promotores nem sempre sabem com toda a certeza em que Estados-Membros o ensaio clínico acabará por ser realizado. Os promotores devem poder apresentar um pedido unicamente com base nos documentos avaliados conjuntamente pelos Estados-Membros onde o ensaio clínico poderá ser efetuado.

(16) O promotor deve ser autorizado a retirar o pedido de autorização de um ensaio clínico. No entanto, a fim de garantir a fiabilidade do funcionamento do processo de avaliação, só se deve poder retirar um pedido relativamente à totalidade do ensaio clínico. O promotor deve poder apresentar um novo pedido de autorização de um ensaio clínico após a retirada de um pedido anterior.

(17) Na prática, a fim de atingir os objetivos de recrutamento ou por outras razões, os promotores podem ter interesse em alargar o ensaio clínico a mais Estados-Membros após a respetiva autorização inicial. Deve prever-se um mecanismo de autorização para permitir esse alargamento sem que seja necessária uma reavaliação do pedido por todos os Estados-Membros envolvidos na autorização inicial do ensaio clínico.

(18) Os ensaios clínicos são geralmente sujeitos a muitas alterações após terem sido autorizados. Estas alterações podem dizer respeito à realização, à conceção, à metodologia, ao medicamento experimental ou auxiliar, ou ao investigador ou centro de ensaio envolvidos. Quando essas alterações têm um impacto substancial na segurança ou nos direitos dos sujeitos do ensaio clínico ou na fiabilidade e robustez dos dados nele produzidos, devem ser objeto de um procedimento de autorização semelhante ao procedimento de autorização inicial.

(19) O conteúdo do dossiê de pedido de autorização de um ensaio clínico deve ser harmonizado, a fim de garantir que todos os Estados-Membros dispõem da mesma informação e simplificar o processo de apresentação de um pedido.

(20) A fim de aumentar a transparência em matéria de ensaios clínicos, os dados relativos a ensaios clínicos fornecidos em apoio de um pedido de autorização de ensaio clínico devem basear-se apenas em ensaios clínicos registados numa base de dados acessível ao público.

(21) Deve competir a cada Estado-Membro estabelecer os requisitos linguísticos aplicáveis ao dossiê de pedido. Para assegurar o bom funcionamento do procedimento de avaliação do pedido de autorização de um ensaio clínico, os Estados-Membros devem considerar a possibilidade de aceitarem um idioma comummente compreendido no domínio médico como idioma da documentação não destinada aos sujeitos do ensaio.

(22) A dignidade e o direito à integridade do ser humano são reconhecidos na Carta dos Direitos Fundamentais da União Europeia. A Carta exige, em especial, que qualquer intervenção no domínio da biologia e da medicina só possa ser realizada com o consentimento livre e esclarecido da pessoa em causa. A Diretiva 2001/20/CE continha um vasto conjunto de regras de proteção dos sujeitos dos ensaios. Estas

regras devem ser mantidas. As regras relativas à determinação do representante legal de pessoas incapazes e de menores diferem entre os Estados-Membros. Deve, pois, ser conferida aos Estados-Membros a faculdade de determinar o representante legal de pessoas incapazes e de menores.

(23) O presente regulamento deve prever regras claras relativas ao consentimento esclarecido em situações de emergência. Tais situações abrangem casos em que, por exemplo, um doente se encontre repentinamente numa situação clínica de perigo de vida devido a traumatismos múltiplos, acidente vascular cerebral ou ataque cardíaco, necessitando de intervenção médica imediata. Neste tipo de casos, a intervenção no âmbito de um ensaio clínico em curso que já tenha sido aprovado pode ser pertinente. Porém, em certas circunstâncias, quando o doente está inconsciente e um representante legal não está imediatamente disponível, não é possível obter o consentimento esclarecido antes da intervenção. O regulamento deve, pois, estabelecer regras claras que permitam integrar o doente no ensaio clínico sob condições muito rigorosas. Além disso, o ensaio clínico em questão deve estar diretamente relacionado com a situação clínica que impede o doente de dar o consentimento esclarecido. Deve respeitar-se qualquer objeção anteriormente expressa pelo doente e deve obter-se o consentimento esclarecido do doente ou do seu representante legal assim que possível.

(24) De acordo com as diretrizes internacionais, o consentimento livre e esclarecido do sujeito do ensaio deve ser reduzido a escrito, salvo em situações excecionais. Deve basear-se em informações claras, pertinentes e compreensíveis para o sujeito do ensaio.

(25) A fim de permitir que os doentes avaliem as possibilidades de participar num ensaio clínico, e para permitir a supervisão eficaz de um ensaio clínico pelo Estado-Membro em causa, o início do ensaio clínico, o final do recrutamento para o ensaio e a conclusão do ensaio devem ser notificados. Em conformidade com as normas internacionais, os resultados do ensaio clínico devem ser comunicados às autoridades competentes no prazo de um ano a contar da conclusão do ensaio.

(26) Para que o promotor possa avaliar todas as informações de segurança potencialmente relevantes, o investigador deve comunicar-lhe todos os acontecimentos adversos graves.

(27) O promotor deve avaliar as informações enviadas pelo investigador e comunicar à Agência as informações de segurança sobre acontecimentos adversos graves que constituam suspeitas de reações adversas graves inesperadas.

(28) A Agência deve transmitir essas informações aos Estados-Membros para que estes as avaliem.

(29) Os membros da Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Medicamentos para Uso Humano (ICH) acordaram num conjunto de diretrizes pormenorizadas de boas práticas clínicas que constituem agora uma norma aceite internacionalmente para a conceção, a realização, o registo e a notificação de ensaios clínicos, de acordo com princípios que têm a sua origem na Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial. Quando da conceção, realização, registo e notificação de ensaios clínicos, podem surgir questões de pormenor quanto ao padrão de qualidade adequado. Neste caso, as diretrizes da ICH em matéria de boas práticas

clínicas devem ser utilizadas como orientação para a aplicação das regras estabelecidas no presente regulamento, na condição de a Comissão não ter emitido outras orientações específicas e de essas diretrizes não prejudicarem o disposto no presente regulamento.

(30) A realização de um ensaio clínico deve ser devidamente monitorizada pelo promotor, a fim de garantir a fiabilidade e a robustez dos resultados. A monitorização pode também contribuir para a segurança dos sujeitos do ensaio, tendo em conta as características do ensaio clínico e respeitando os direitos fundamentais dos sujeitos do ensaio. Quando se determina a extensão da monitorização, deve atender-se às características do ensaio clínico.

(31) As pessoas envolvidas na realização do ensaio clínico, em especial os investigadores e outros profissionais de saúde, devem ser suficientemente qualificadas para desempenharem as tarefas que lhes incumbem no âmbito do ensaio e as instalações onde este será realizado devem ser adequadas para o efeito.

(32) Consoante as circunstâncias do ensaio clínico, deve ser possível rastrear o medicamento experimental e determinados medicamentos auxiliares, a fim de garantir a segurança dos sujeitos do ensaio e a robustez e fiabilidade dos dados. Pelas mesmas razões, esses medicamentos devem ser destruídos, quando necessário, e, dependendo das circunstâncias do ensaio clínico, submetidos a condições de conservação específicas.

(33) Durante um ensaio clínico, o promotor pode ter conhecimento de infrações graves às regras relativas à realização do ensaio. Este facto deve ser comunicado aos Estados-Membros em causa para que tomem medidas adequadas, quando necessário.

(34) Para além da notificação de suspeitas de reações adversas graves inesperadas, podem ocorrer outros acontecimentos relevantes em termos da relação benefício-risco, os quais devem ser comunicados atempadamente aos Estados-Membros em causa.

(35) Quando os acontecimentos inesperados exigirem uma alteração urgente de um ensaio clínico, o promotor e o investigador devem poder tomar medidas urgentes de segurança sem aguardarem autorização prévia.

(36) Para assegurar que o ensaio clínico seja realizado em conformidade com o protocolo, e para que os investigadores sejam informados sobre os medicamentos experimentais que administram, o promotor deve fornecer aos investigadores uma brochura do investigador.

(37) As informações produzidas no ensaio clínico devem ser registadas, tratadas e armazenadas de modo adequado para garantir os direitos e a segurança dos sujeitos do ensaio, a robustez e a fiabilidade dos dados produzidos no ensaio, a comunicação e interpretação rigorosas, a monitorização eficaz por parte do promotor e a inspeção eficaz pelos Estados-Membros ou pela Comissão.

(38) Para poder demonstrar a conformidade com o protocolo e com o presente regulamento, o promotor e o investigador devem manter um processo permanente do ensaio clínico, que contenha documentação relevante para permitir uma supervisão eficaz (monitorização pelo promotor e inspeção pelos Estados-Membros e pela Comissão).

Esse processo permanente deve ser arquivado adequadamente a fim de permitir a supervisão depois de o ensaio clínico ter terminado.

(39) Os medicamentos destinados a ensaios de investigação e desenvolvimento não são abrangidos pelo âmbito de aplicação da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano[19]. Entre esses medicamentos contam-se os medicamentos utilizados no contexto de um ensaio clínico. Tais medicamentos devem ser abrangidos por regras específicas que tenham em conta as suas especificidades. Ao estabelecer essas regras, deve ser feita uma distinção entre os medicamentos experimentais (medicamento ensaiado e respetivos medicamentos de referência, incluindo placebos) e os medicamentos auxiliares (medicamentos utilizados no contexto de um ensaio clínico, mas não como medicamentos experimentais), tais como medicamentos utilizados no tratamento de base, agentes indutores, medicação de resgate, ou medicamentos utilizados para avaliar os parâmetros finais num ensaio clínico. Os medicamentos auxiliares não devem incluir medicação concomitante, ou seja, medicação não relacionada com o ensaio clínico e não relevante para a sua conceção.

(40) A fim de garantir a segurança dos sujeitos de um ensaio clínico e a fiabilidade e robustez dos dados nele produzidos, bem como para permitir a distribuição de medicamentos experimentais e auxiliares aos centros de ensaio clínico em toda a União, devem estabelecer-se regras sobre o fabrico e a importação tanto de medicamentos experimentais como de medicamentos auxiliares. Como é já o caso no âmbito da Diretiva 2001/20/CE, essas regras devem refletir as normas existentes em matéria de boas práticas de fabrico dos medicamentos abrangidos pela Diretiva 2001/83/CE. Em alguns casos específicos, deverá ser possível autorizar derrogações a essas regras, a fim de facilitar a realização de um ensaio clínico. Por conseguinte, as regras aplicáveis devem permitir uma certa flexibilidade, desde que a segurança dos sujeitos e a fiabilidade e robustez dos dados produzidos no ensaio clínico não sejam comprometidas.

(41) Os medicamentos experimentais e os medicamentos auxiliares devem ser rotulados de forma adequada a fim de garantir a segurança dos sujeitos e a fiabilidade e robustez dos dados produzidos num ensaio clínico, bem como para permitir a distribuição desses medicamentos aos centros de ensaio clínico em toda a União. As regras de rotulagem devem ser adaptadas aos riscos para a segurança dos sujeitos e para a fiabilidade e robustez dos dados produzidos no ensaio clínico. Quando o medicamento experimental ou o medicamento auxiliar já tiverem sido introduzidos no mercado como medicamentos autorizados em conformidade com a Diretiva 2001/83/CE, em regra geral não deve ser exigida rotulagem adicional para os ensaios clínicos sem ocultação. Além disso, para certos produtos específicos, como os medicamentos radiofarmacêuticos utilizados como medicamentos experimentais de diagnóstico, as regras gerais em matéria de rotulagem são inadequadas tendo em conta o contexto muito controlado da utilização de medicamentos radiofarmacêuticos em ensaios clínicos.

---

[19] JO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

(42) A fim de definir claramente as responsabilidades, a Diretiva 2001/20/CE introduziu o conceito de «promotor» de um ensaio clínico, em conformidade com orientações internacionais. Este conceito deve ser mantido.

(43) Na prática, um ensaio clínico pode ser organizado conjuntamente por redes informais, pouco estruturadas, de investigadores ou instituições de investigação. Essas redes devem poder atuar como copromotores de ensaios clínicos. A fim de não enfraquecer o conceito de responsabilidade num ensaio clínico, se o ensaio clínico tiver vários promotores, estes devem estar todos sujeitos às obrigações impostas aos promotores pelo presente regulamento. No entanto, os copromotores devem poder repartir as responsabilidades do promotor por acordo contratual.

(44) O promotor de um ensaio clínico pode estar situado num país terceiro. A fim de facilitar a supervisão e o controlo, um promotor situado num país terceiro deve designar uma pessoa de contacto na União para assegurar a comunicação entre a autoridade competente do Estado-Membro em causa e o promotor. Essa pessoa de contacto pode ser uma pessoa coletiva ou uma pessoa singular.

(45) Quando, no decurso de um ensaio clínico, eventuais danos causados ao sujeito do ensaio implicarem a responsabilidade civil ou penal do promotor ou do investigador, devem continuar a ser previstas pela legislação nacional as condições que, nesses casos, são aplicáveis em matéria de responsabilidade, nomeadamente no que diz respeito ao nexo de causalidade e ao nível da compensação pelos danos e das sanções.

(46) Em ensaios clínicos com medicamentos experimentais não autorizados, ou quando a intervenção representa um risco não negligenciável para a segurança do sujeito do ensaio, deve ser garantida compensação por danos reconhecidos em conformidade com a legislação aplicável.

(47) Atualmente, a compensação por danos é prestada por meio de um seguro. O seguro pode cobrir o montante a pagar ao sujeito do ensaio pelo promotor e pelo investigador caso tenha sido reconhecida a sua responsabilidade. Pode também compensar o sujeito do ensaio diretamente, sem necessidade de determinação prévia da responsabilidade do promotor ou do investigador. A experiência mostra que o mercado de seguros é pequeno e os custos dos seguros são desproporcionadamente elevados. Além disso, como os regimes em matéria de responsabilidade por danos variam grandemente entre os Estados-Membros, é difícil e oneroso para o promotor de um ensaio multinacional contratar seguros em conformidade com as diversas legislações nacionais. Por conseguinte, cada Estado-Membro deve estabelecer um mecanismo nacional de indemnização que permita compensar os sujeitos de ensaios em conformidade com a sua legislação nacional.

(48) O Estado-Membro em causa deve ter competência para pôr termo antecipadamente, suspender ou alterar um ensaio clínico.

(49) A fim de garantir a conformidade com o presente regulamento, os Estados-Membros devem poder efetuar inspeções e devem dispor de capacidades de inspeção adequadas.

(50) A Comissão deve poder verificar se os Estados-Membros procedem a uma correta supervisão da conformidade com o presente regulamento. Além disso, a Comissão deve poder verificar se os sistemas regulamentares de países terceiros asseguram a

conformidade com as disposições específicas do presente regulamento e da Diretiva 2001/83/CE relativas aos ensaios clínicos realizados em países terceiros.

(51) A fim de racionalizar e facilitar o fluxo de informações entre os promotores e os Estados-Membros, bem como entre Estados-Membros, a Comissão deve criar e manter uma base de dados, acessível através de um portal.

(52) A base de dados deve conter todas as informações pertinentes para o ensaio clínico. Na base de dados da UE não devem ser registados dados pessoais dos sujeitos de ensaios clínicos. As informações da base de dados devem ser públicas, salvo se, por razões específicas, uma determinada informação não deva ser publicada, a fim de proteger o direito das pessoas à vida privada e o direito à proteção dos dados pessoais, reconhecidos nos artigos 7.º e 8.º da Carta dos Direitos Fundamentais da União Europeia.

(53) Num Estado-Membro podem existir vários organismos envolvidos na autorização de ensaios clínicos. A fim de permitir uma cooperação efetiva e eficiente entre os Estados-Membros, cada Estado-Membro deve designar um ponto de contacto.

(54) O procedimento de autorização estabelecido no presente regulamento é, em grande parte, controlado pelos Estados-Membros. No entanto, a Comissão deve prestar apoio no sentido de assegurar o bom funcionamento desse procedimento, em conformidade com o presente regulamento.

(55) Tendo em vista a realização das atividades previstas no presente regulamento, os Estados-Membros devem ser autorizados a cobrar taxas. Todavia, os Estados-Membros não devem exigir pagamentos múltiplos a diferentes organismos encarregados de avaliar, num dado Estado-Membro, um pedido de autorização de um ensaio clínico.

(56) A fim de garantir condições uniformes de execução do presente regulamento, devem ser conferidas à Comissão competências de execução tendo em vista a adoção de atos de execução relativos às inspeções. Essas competências devem ser exercidas em conformidade com o Regulamento (UE) n.º 182/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de fevereiro de 2011, que estabelece as regras e os princípios gerais relativos aos mecanismos de controlo pelos Estados-Membros do exercício das competências de execução pela Comissão[20].

(57) Para que as informações e a documentação apresentadas num pedido de autorização de um ensaio clínico ou de uma alteração substancial permitam avaliar o pedido em função do progresso técnico e dos requisitos regulamentares aplicáveis a nível internacional, e por forma a garantir um nível elevado de proteção dos sujeitos e de fiabilidade e robustez dos dados produzidos em ensaios clínicos através de um processo de comunicação de informações de segurança que funcione devidamente e da aplicação de requisitos pormenorizados para o fabrico e a rotulagem de medicamentos utilizados no contexto de um ensaio clínico, devem ser conferidos poderes à Comissão para adotar atos delegados em conformidade com o artigo 290.º do Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia, a fim de alterar a lista de documentação e

[20] JO L 55 de 28.2.2011, p. 13.

informações a apresentar num pedido de autorização de um ensaio clínico ou de uma alteração substancial, alterar os aspetos técnicos da comunicação de informações de segurança no contexto de um ensaio clínico, adotar requisitos pormenorizados relativos às boas práticas de fabrico e alterar a lista de informações que devem figurar na rotulagem dos medicamentos utilizados no contexto de um ensaio clínico. É particularmente importante que a Comissão proceda a consultas adequadas durante os seus trabalhos preparatórios, incluindo a nível de peritos. No contexto da preparação e elaboração de atos delegados, a Comissão deve assegurar uma transmissão simultânea, atempada e adequada dos documentos relevantes ao Parlamento Europeu e ao Conselho.

(58) O artigo 4.º, n.º 5, da Diretiva 2001/83/CE determina que a legislação nacional que proíba ou restrinja a utilização de qualquer tipo específico de células de origem humana ou animal não deve, em princípio, ser afetada pela referida diretiva nem por qualquer dos regulamentos nela referidos. Do mesmo modo, o presente regulamento não deve afetar a legislação nacional que proíba ou restrinja a utilização de qualquer tipo específico de células de origem humana ou animal. Como na Diretiva 2001/83/CE, os Estados-Membros devem comunicar essas disposições nacionais à Comissão.

(59) A Diretiva 95/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 24 de outubro de 1995, relativa à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados[21], é aplicável ao tratamento de dados pessoais efetuado nos Estados-Membros, sob a supervisão das respetivas autoridades competentes, em especial as autoridades públicas independentes por eles designadas, e o Regulamento (CE) n.º 45/2001 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 18 de dezembro de 2000, relativo à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais pelas instituições e pelos órgãos comunitários e à livre circulação desses dados[22], rege o tratamento de dados pessoais efetuado pela Comissão e pela Agência no quadro do presente regulamento, sob a supervisão da Autoridade Europeia para a Proteção de Dados.

(60) Sem prejuízo dos regimes nacionais em matéria de custos e reembolso de tratamentos médicos, os sujeitos do ensaio não devem ter de pagar os medicamentos experimentais.

(61) O procedimento de autorização estabelecido no presente regulamento deve ser aplicado o mais rapidamente possível para que os promotores possam colher os benefícios de um procedimento de autorização simplificado. No entanto, a fim de permitir que sejam criadas, ao nível da União, as vastas funcionalidades informáticas requeridas para o procedimento de autorização, deve estabelecer-se um período razoável antes da aplicação do presente regulamento.

(62) Há que revogar a Diretiva 2001/20/CE a fim de garantir que a realização de ensaios clínicos na União é regida por um único conjunto de regras. A fim de facilitar a transição para as regras estabelecidas no presente regulamento, os promotores devem

---

21 JO L 281 de 23.11.1995, p. 31.
22 JO L 8 de 12.1.2001, p. 1.

ser autorizados a iniciar e realizar um ensaio clínico em conformidade com a Diretiva 2001/20/CE durante um período de transição.

(63) O presente regulamento está em conformidade com os principais documentos internacionais de orientação sobre ensaios clínicos, por exemplo a versão mais recente (2008) da Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial, e respeita as boas práticas clínicas que emanam da Declaração de Helsínquia.

(64) O presente regulamento fundamenta-se numa dupla base jurídica, o artigo 114.º e o artigo 168.º, n.º 4, alínea c), do TFUE. Tem como objetivo a realização de um mercado interno no que diz respeito aos ensaios clínicos e aos medicamentos para uso humano, tomando como base um nível elevado de proteção da saúde. Ao mesmo tempo, o presente regulamento define normas elevadas de qualidade e de segurança dos medicamentos para responder às preocupações comuns de segurança relativas a esses produtos. Ambos os objetivos são visados em simultâneo. Ambos estão ligados de forma indissociável e nenhum deles é secundário em relação ao outro. Em relação ao artigo 114.º do TFUE, o presente regulamento harmoniza as regras relativas à realização de ensaios clínicos na UE, garantindo assim o funcionamento do mercado interno no que diz respeito à realização de um ensaio clínico em vários Estados-Membros, a aceitabilidade em toda a União de dados produzidos num ensaio clínico e apresentados no pedido de autorização de outro ensaio clínico ou de autorização da introdução de um medicamento no mercado, bem como a livre circulação de medicamentos utilizados no contexto de um ensaio clínico. Em relação ao artigo 168.º, n.º 4, alínea c), do TFUE, o presente regulamento estabelece normas elevadas de qualidade e segurança dos medicamentos ao garantir a robustez e fiabilidade dos dados produzidos nos ensaios clínicos, assegurando assim que as terapêuticas e medicamentos que se presume constituírem uma melhoria no tratamento dos doentes assentam em dados fiáveis e robustos. Além disso, o presente regulamento define normas elevadas de qualidade e segurança dos medicamentos utilizados no contexto de um ensaio clínico, garantindo, assim, a segurança dos sujeitos de ensaios clínicos.

(65) O presente regulamento respeita os direitos fundamentais e observa os princípios reconhecidos, nomeadamente, na Carta dos Direitos Fundamentais da União Europeia, em especial a dignidade e a integridade do ser humano, os direitos das crianças, o respeito pela vida privada e familiar, a proteção dos dados pessoais e a liberdade das artes e das ciências. O presente regulamento deve ser aplicado pelos Estados-Membros em conformidade com estes direitos e princípios.

(66) Dado que o objetivo do presente regulamento, designadamente assegurar, em toda a União, a fiabilidade e robustez dos dados dos ensaios clínicos, garantido ao mesmo tempo a segurança e a proteção dos direitos dos sujeitos dos ensaios, não pode ser suficientemente realizado pelos Estados-Membros e pode, pois, devido à dimensão da ação, ser mais bem alcançado ao nível da União, a União pode adotar medidas, em conformidade com o princípio da subsidiariedade consagrado no artigo 5.º do Tratado da União Europeia. Em conformidade com o princípio da proporcionalidade consagrado no mesmo artigo, o presente regulamento não excede o necessário para se alcançar aquele objetivo,

ADOTARAM O PRESENTE REGULAMENTO:

Capítulo I
Disposições gerais

Artigo 1.º
Âmbito de aplicação

O presente regulamento é aplicável aos ensaios clínicos realizados na União.

Não é aplicável a estudos sem intervenção.

Artigo 2.º
Definições

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

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 analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção de um ou mais medicamentos;

com o objetivo de apurar a respetiva segurança ou eficácia.

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

a) Os medicamentos experimentais não estão autorizados;

b) De acordo com o protocolo do estudo clínico, os medicamentos experimentais não são utilizados em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado do Estado-Membro em causa;

c) 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;

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

e) São aplicados ao sujeito do ensaio 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 estão autorizados;

b) De acordo com o protocolo do ensaio clínico, os medicamentos experimentais são utilizados em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado ou a sua utilização constitui um tratamento padrão em qualquer dos Estados-Membros em causa;

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, inclusivamente 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, do Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho[23];

(8) «Medicamento auxiliar»: um medicamento utilizado no contexto de um ensaio clínico, mas não como medicamento experimental;

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

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

(11) «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 e III do presente regulamento;

---

[23] JO L 324 de 10.12.2007, p. 121.

(12) «Alteração substancial»: qualquer alteração a qualquer aspeto do ensaio clínico efetuada após notificação da decisão referida nos artigos 8.º, 14.º, 19.º, 20.º e 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;

(13) «Promotor»: uma pessoa, empresa, instituto ou organismo responsável pela iniciação e gestão do ensaio clínico;

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

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

(16) «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;

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

(18) «Representante legal»: uma pessoa singular ou coletiva, uma entidade ou um organismo que, de acordo com a legislação nacional do Estado-Membro em causa, dá o consentimento esclarecido em nome de um sujeito incapaz ou de um menor;

(19) «Consentimento esclarecido»: um processo pelo qual um sujeito do ensaio confirma voluntariamente a sua vontade de participar num ensaio específico, depois de ter sido informado de todos os aspetos do ensaio que sejam relevantes para a sua decisão de participar;

(20) «Protocolo»: um documento que descreve os objetivos, a conceção, a metodologia, os aspetos estatísticos e a organização de um ensaio clínico;

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

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

(23) «Conclusão do ensaio clínico»: a última consulta do último sujeito do ensaio, salvo definição diferente constante do protocolo;

(24) «Interrupção temporária do ensaio clínico»: interrupção da realização de um ensaio clínico pelo promotor quando este tem a intenção de retomar o mesmo ensaio;

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

(26) «Boas práticas clínicas»: um conjunto de requisitos de qualidade éticos e científicos pormenorizados para a conceção, realização, monitorização, auditoria, registo, análise e notificação de ensaios clínicos, que asseguram a proteção dos direitos, da

segurança e do bem-estar dos sujeitos e a fiabilidade e robustez dos dados produzidos no ensaio clínico;

(27) «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, nas instalações do promotor e/ou do organismo de investigação contratado, ou em qualquer outro estabelecimento que a autoridade competente considere necessário inspecionar;

(28) «Acontecimento adverso»: qualquer manifestação nociva registada num sujeito do ensaio tratado por um medicamento e que não tem necessariamente uma relação causal com esse tratamento;

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

(30) «Reação adversa grave inesperada»: uma reação adversa grave cuja natureza, gravidade ou consequências sejam incompatíveis com as informações de segurança de referência.

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

– os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos do ensaio estiverem protegidos; e

– os dados produzidos no ensaio clínico forem fiáveis e robustos.

Capítulo II
Procedimento de autorização de ensaios clínicos

Artigo 4.º
Autorização prévia

Os ensaios clínicos carecem de autorização em conformidade com o presente capítulo.

Artigo 5.º
Apresentação de um pedido

1. A fim de obter uma autorização, o promotor deve apresentar um dossiê de pedido aos Estados-Membros em causa pretendidos através do portal referido no artigo 77.º (a seguir designado por «portal da UE»).

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

   Quando o Estado-membro relator proposto não quiser desempenhar essa função, deve chegar a acordo com outro Estado-Membro em causa para que seja este o Estado-Membro relator. Se nenhum dos Estados-Membros em causa aceitar ser Estado-Membro relator, o Estado-Membro relator será o Estado-Membro que tiver sido proposto como tal.

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

   a) Se é o Estado-Membro relator, ou que outro Estado-Membro em causa é o Estado-Membro relator;

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

   c) Se o pedido está completo, em conformidade com o anexo I;

   d) Se se trata efetivamente de um ensaio clínico com mínima intervenção, quando tal for alegado pelo promotor.

3. Quando o Estado-Membro relator proposto não notificar o promotor no prazo referido no n.º 2, considera-se que o ensaio clínico a que o pedido se refere é abrangido pelo âmbito de aplicação do presente regulamento, que o pedido está completo e que se trata de um ensaio clínico com mínima intervenção, se tal for alegado pelo promotor, e o Estado-Membro relator proposto será o Estado-Membro relator.

4. Quando o Estado-Membro relator proposto considerar que o pedido não está completo, que o ensaio clínico a que o pedido se refere não é abrangido pelo âmbito de aplicação do presente regulamento ou que não se trata de um ensaio clínico com mínima intervenção embora tal seja alegado pelo promotor, deve informar o promotor desse facto através do portal da UE e estabelecer um prazo máximo de seis dias para que o promotor apresente as suas observações ou complete o seu pedido através do portal da UE.

   Quando o promotor não apresentar observações nem completar o pedido no prazo referido no primeiro parágrafo, considera-se que o pedido foi retirado.

   Quando o Estado-Membro relator proposto não notificar o promotor em conformidade com o disposto no n.º 2, alíneas a) a d), no prazo de três dias a contar da receção das observações ou do pedido completo, considera-se que o pedido está

completo, que o ensaio clínico é abrangido pelo âmbito de aplicação do presente regulamento e que se trata de um ensaio clínico com mínima intervenção, se tal for alegado pelo promotor, e o Estado-Membro relator proposto será o Estado-Membro relator.

5. Para efeitos do disposto no presente capítulo, a data em que o promotor for notificado em conformidade com o disposto no n.º 2 constituirá a data de validação do pedido. Se o promotor não for notificado, a data de validação será o último dia dos prazos referidos no n.º 2 e no n.º 4.

Artigo 6.º
Relatório de avaliação – Aspetos abrangidos pela parte I

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

a) 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, tendo em conta o estado dos conhecimentos científicos e o facto de o ensaio clínico ter ou não sido recomendado ou imposto pelas autoridades reguladoras responsáveis pela avaliação e a autorização da introdução no mercado dos medicamentos,

– fiabilidade e robustez dos dados produzidos no ensaio clínico, tendo em conta as abordagens estatísticas, a conceção do ensaio 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;

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

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

d) 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;

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 a parte I do relatório de avaliação, incluindo a sua conclusão, ao promotor e aos outros Estados-Membros em causa dentro dos seguintes prazos:

a) No prazo de 10 dias a contar da data de validação, para os ensaios clínicos com mínima intervenção;

b) No prazo de 25 dias a contar da data de validação, para os ensaios clínicos que não sejam ensaios com mínima intervenção;

c) No prazo de 30 dias a contar da data de validação, para qualquer ensaio clínico com um medicamento experimental de terapia avançada.

Para efeitos do disposto no presente capítulo, a data de avaliação é a data em que o relatório de avaliação é apresentado ao promotor e aos outros Estados-Membros em causa.

5. Até à data de avaliação, os Estados-Membros em causa podem comunicar ao Estado-Membro relator quaisquer considerações relevantes para o pedido. O Estado-Membro relator deve tomar devidamente em conta essas considerações.

6. O Estado-Membro relator, e apenas este Estado-Membro, pode, entre a data de validação e a data de avaliação, solicitar ao promotor explicações complementares, tendo em conta as considerações referidas no n.º 5.

Para efeitos da obtenção dessas explicações complementares, o Estado-Membro relator pode suspender o prazo previsto no n.º 4 durante um período máximo de 10

dias para ensaios clínicos com mínima intervenção e durante um período máximo de 20 dias para ensaios clínicos que não sejam ensaios com mínima intervenção.

Quando, após receção das explicações complementares, o período de tempo remanescente para a apresentação da parte I do relatório de avaliação for inferior a três dias no caso de ensaios clínicos com mínima intervenção e inferior a cinco dias no caso de ensaios clínicos que não sejam ensaios com mínima intervenção, esse período deve ser alargado para três e cinco dias, respetivamente.

Quando o promotor não fornecer explicações complementares no prazo fixado pelo Estado-Membro relator em conformidade com o segundo parágrafo, considera-se que o pedido foi retirado.

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

7. O promotor pode, por sua própria iniciativa, alterar o teor do pedido apenas entre a data de validação e a data de avaliação e unicamente por motivos devidamente justificados. Neste caso, o Estado-Membro relator pode, em função da dimensão da alteração ao teor do pedido, suspender o prazo previsto no n.º 4 durante um período máximo de 60 dias.

Artigo 7.º
Relatório de avaliação – Aspetos abrangidos pela parte II

1. Cada Estado-Membro em causa deve avaliar 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 investigadores e sujeitos do ensaio com os requisitos estabelecidos no capítulo V;

   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 disposto no artigo 46.º;

   f) Conformidade com o disposto no artigo 47.º;

   g) Conformidade com o disposto no artigo 72.º;

   h) Conformidade com as regras aplicáveis à recolha, armazenagem 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 10 dias a contar da data de validação. Pode solicitar explicações complementares ao promotor quanto aos aspetos referidos no n.º 1, por motivos justificados, apenas durante esse período de tempo.

3. Para efeitos da obtenção de explicações complementares junto do promotor, o Estado-Membro em causa pode suspender o prazo referido no n.º 2 por um período máximo de 10 dias.

Quando, após receção das explicações complementares, o período de tempo remanescente para a conclusão da avaliação referida no n.º 1 for inferior a cinco dias, esse período deve ser alargado para cinco dias.

Quando o promotor não fornecer explicações complementares no prazo fixado pelo Estado-Membro em conformidade com o primeiro parágrafo, considera-se que o pedido foi retirado. A retirada do pedido refere-se apenas ao Estado-Membro em causa.

O pedido de explicações complementares e as explicações 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 10 dias a contar da data de avaliação ou do último dia da avaliação referida no artigo 7.º, se esta data for posterior.

2. Quando o Estado-Membro relator concluir, 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, a conclusão do Estado-Membro em causa deve ser idêntica à do Estado-Membro relator.

Não obstante o disposto no primeiro parágrafo, um Estado-Membro em causa pode discordar da conclusão do Estado-Membro relator unicamente pelos seguintes motivos:

a) Existência de diferenças significativas na prática clínica normal entre o Estado-Membro em causa e o Estado-Membro relator, devido às quais o sujeito do ensaio iria receber um tratamento inferior ao da prática clínica normal;

b) Violação da legislação nacional referida no artigo 86.º

Quando o Estado-Membro em causa discordar da conclusão com base na alínea a) do 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 baseada em argumentos científicos e socioeconómicos, bem como um resumo da mesma.

3. Quando, em relação à parte I do relatório de avaliação, o ensaio clínico 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 parte II do relatório de avaliação.

4. Quando o Estado-Membro em causa não notificar o promotor da sua decisão nos prazos 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.

5. Os Estados-Membros em causa não devem solicitar explicações complementares ao promotor após a data de avaliação.

6. 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. Quando o promotor não tiver sido notificado em conformidade com o n.º 1, a data de notificação é o último dia do prazo previsto no n.º 1.

Artigo 9.º
Pessoas encarregadas de avaliar o pedido

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

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

3. Na avaliação deve ser tomado em conta o ponto de vista de pelo menos uma pessoa cuja principal área de interesse não seja científica. Deve igualmente ser tomado em conta o ponto de vista de pelo menos um doente.

Artigo 10.º
Situação específica das populações vulneráveis

1. Quando os sujeitos do ensaio forem 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. Quando os sujeitos do ensaio forem pessoas 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. Nos pedidos de autorização dos ensaios clínicos referidos no artigo 32.º deve atender-se especificamente às circunstâncias da realização do ensaio clínico.

Artigo 11.º
Apresentação e avaliação de pedidos limitados aos aspetos cobertos pela parte I do relatório de avaliação

Quando o promotor assim o solicitar, o pedido de autorização de um ensaio clínico, a sua avaliação e a correspondente decisão limitar-se-ão aos aspetos cobertos pela parte I do relatório de avaliação.

Após notificação da decisão sobre os aspetos cobertos pela parte I do relatório de avaliação, o promotor pode apresentar um pedido de autorização limitado aos aspetos cobertos pela parte II 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 à parte II do relatório de avaliação em conformidade com o disposto no artigo 8.º

Artigo 12.º
Retirada do pedido

O promotor pode retirar o seu pedido a qualquer momento até à data de avaliação. Em tal caso, o pedido só pode ser retirado no que diz respeito a todos os Estados-Membros em causa.

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

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

2. O Estado-Membro relator do 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, 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, dentro dos seguintes prazos:

a) 25 dias a contar da data de apresentação do pedido referido no n.º 1, para ensaios clínicos com mínima intervenção;

b) 35 dias a contar da data de apresentação do pedido referido no n.º 1, para ensaios clínicos que não sejam ensaios com mínima intervenção;

c) 40 dias a contar da data de apresentação do pedido referido no n.º 1, para qualquer ensaio clínico com um medicamento experimental de terapia avançada.

4. Quando o Estado-Membro relator concluir, 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, a conclusão do novo Estado-Membro em causa deve ser idêntica à conclusão do Estado-Membro relator referida no artigo 6.º, n.º 3.

Não obstante o disposto no primeiro parágrafo, um novo Estado-Membro em causa pode discordar da conclusão do Estado-Membro relator unicamente pelos seguintes motivos:

a) Existência de diferenças significativas na prática clínica normal entre o Estado-Membro em causa e o Estado-Membro relator, devido às quais o sujeito do ensaio iria receber um tratamento inferior ao da prática clínica normal;

b) Violação da legislação nacional referida no artigo 86.º

Quando o novo Estado-Membro em causa discordar da conclusão com base na alínea a) do 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 baseada em argumentos científicos e socioeconómicos, bem como um resumo da mesma.

5. Entre a data de apresentação do pedido referido no n.º 1 e o termo do prazo relevante referido no n.º 3, o novo Estado-Membro em causa pode comunicar ao Estado-Membro relator quaisquer considerações relevantes para o pedido.

6. O Estado-Membro relator, e apenas este Estado-Membro, pode, entre a data de apresentação do pedido referido no n.º 1 e o termo do prazo relevante referido no n.º 3, solicitar ao promotor explicações complementares relativas à parte I do relatório de avaliação, tendo em conta as considerações enunciadas no n.º 5.

Para efeitos de obtenção dessas explicações complementares, o Estado-Membro relator pode suspender o prazo relevante previsto no n.º 3 durante um período máximo de 10 dias para ensaios clínicos com mínima intervenção e durante um período máximo de 20 dias para ensaios clínicos que não sejam ensaios com mínima intervenção.

Quando, após receção das explicações complementares, o período de tempo remanescente para notificar a decisão referida no n.º 4 for inferior a três dias no caso de ensaios clínicos com mínima intervenção e inferior a cinco dias no caso de

ensaios clínicos que não sejam ensaios com mínima intervenção, esse período deve ser alargado para três e cinco dias, respetivamente.

Quando o promotor não fornecer explicações complementares no prazo fixado pelo Estado-Membro relator em conformidade com o segundo parágrafo, considera-se que o pedido foi retirado.

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

7. O novo Estado-Membro em causa deve avaliar, para o seu território, os aspetos relativos à parte II do relatório de avaliação no prazo de 10 dias a contar da data de apresentação do pedido referido no n.º 1. Durante este prazo pode, por motivos justificados, solicitar ao promotor explicações complementares quanto a aspetos relacionados com a parte II do relatório de avaliação, no que diga respeito ao seu território.

8. Para efeitos da obtenção de explicações complementares, o novo Estado-Membro em causa pode suspender o prazo referido no n.º 7 por um período máximo de 10 dias. Quando, após receção das explicações complementares, o período de tempo remanescente para avaliar os aspetos relativos à parte II do relatório de avaliação for inferior a cinco dias, esse período deve ser alargado para cinco dias.

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

9. Quando, em relação à parte I do relatório de avaliação, o ensaio clínico for aceitável, ou 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. Quando o novo Estado-Membro em causa não notificar o promotor da sua decisão dentro do prazo relevante referido no n.º 3, considera-se que a conclusão relativa à parte I do relatório de avaliação constitui a decisão do novo Estado-Membro em causa sobre o pedido de autorização do ensaio clínico.

11. Um promotor não pode apresentar um pedido em conformidade com o presente artigo se estiver pendente em relação a esse ensaio um procedimento referido no capítulo III.

Capítulo III
Procedimento de autorização de uma alteração substancial a um ensaio clínico

Artigo 15.º
Princípios gerais

Uma alteração substancial só pode ser efetuada se tiver sido aprovada em conformidade com o 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.

Artigo 17.º
Validação de um pedido de autorização de uma alteração substancial relativa a um aspeto coberto 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.

2. No prazo de quatro dias a contar da apresentação do dossiê de pedido, o Estado-Membro relator deve notificar o promotor, através do portal da UE, do seguinte:

   a) Se a alteração substancial diz respeito a um aspeto coberto pela parte I do relatório de avaliação;

   b) Se o pedido está completo, em conformidade com o anexo II;

   c) Quando se tratar de um ensaio clínico com mínima intervenção, se este continuará a ser um ensaio clínico com mínima intervenção após a sua alteração substancial.

3. Quando o Estado-Membro relator não notificar o promotor no prazo referido no n.º 2, considera-se que a alteração substancial a que o pedido se refere diz respeito a um aspeto coberto pela parte I do relatório de avaliação, que o pedido está completo e, se se tratar de um ensaio clínico com mínima intervenção, que este continuará a ser um ensaio clínico com mínima intervenção após a sua alteração substancial.

4. Quando o Estado-Membro relator considerar que o pedido não diz respeito a um aspeto coberto pela parte I do relatório de avaliação, que o pedido não está completo ou que o ensaio clínico deixará de ser um ensaio clínico com mínima intervenção após a alteração substancial, contrariamente ao alegado pelo promotor, deve informar o promotor desse facto através do portal da UE e estabelecer um prazo máximo de seis dias para que o promotor apresente as suas observações ou complete o seu pedido através do portal da UE.

   Quando o promotor não apresentar observações nem completar o pedido no prazo referido no primeiro parágrafo, considera-se que o pedido foi retirado.

   Quando o Estado-Membro relator não notificar o promotor em conformidade com o disposto no n.º 2, alíneas a) a c), no prazo de três dias a contar da receção das observações ou do pedido completo, considera-se que o pedido está completo e, se se tratar de um ensaio clínico com mínima intervenção, que este continuará a ser um ensaio clínico com mínima intervenção após a sua alteração substancial.

5. Para efeitos do disposto nos artigos 18.º, 19.º e 22.º, a data em que o promotor for notificado em conformidade com o disposto no n.º 2 constituirá a data de validação

do pedido. Se o promotor não for notificado, a data de validação será o último dia dos prazos referidos no n.º 2 e no n.º 4.

Artigo 18.º
Avaliação de uma alteração substancial de um aspeto coberto pela parte I do relatório de avaliação

1. O Estado-Membro relator deve avaliar o pedido 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 conta os requisitos estabelecidos no presente regulamento;

   b) A alteração substancial 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;

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

3. O Estado-Membro relator deve apresentar a parte I do relatório de avaliação, incluindo a sua conclusão, ao promotor e aos outros Estados-Membros em causa no prazo de 15 dias a contar da data de validação.

   Para efeitos do disposto no presente artigo e nos artigos 19.º e 23.º, a data de avaliação é a data em que o relatório de avaliação é apresentado ao promotor e aos outros Estados-Membros em causa.

4. Até à data de avaliação, os Estados-Membros em causa podem comunicar ao Estado-Membro relator quaisquer considerações relevantes para o pedido. O Estado-Membro relator deve tomar devidamente em conta essas considerações.

5. O Estado-Membro relator, e apenas este Estado-Membro, pode, entre a data de validação e a data de avaliação, solicitar ao promotor explicações complementares, tendo em conta as considerações referidas no n.º 4.

   Para efeitos da obtenção das explicações complementares, o Estado-Membro relator pode suspender o prazo referido no n.º 4 durante um período máximo de 10 dias.

   Quando, após receção das explicações complementares, o período de tempo remanescente para apresentar a parte I do relatório de avaliação for inferior a cinco dias, esse período deve ser alargado para cinco dias.

   Quando o promotor não fornecer explicações complementares no prazo fixado pelo Estado-Membro relator em conformidade com o segundo parágrafo, considera-se que o pedido foi retirado.

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

6. O promotor pode, por sua própria iniciativa, alterar o teor do pedido apenas entre a data de validação e a data de avaliação e unicamente por motivos devidamente justificados. Neste caso, o Estado-Membro relator pode, em função da dimensão da alteração ao teor do pedido, suspender o prazo previsto no n.º 3 durante um período máximo de 60 dias.

Artigo 19.º

Decisão sobre a alteração substancial de um aspeto coberto 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 10 dias a contar da data de avaliação.

2. Quando o Estado-Membro relator concluir que a alteração substancial é aceitável, ou aceitável sob reserva do cumprimento de certas condições, a conclusão do Estado-Membro em causa deve ser idêntica à do Estado-Membro relator.

   Não obstante o disposto no primeiro parágrafo, um Estado-Membro em causa pode discordar da conclusão do Estado-Membro relator unicamente pelos seguintes motivos:

   a) Existência de diferenças significativas na prática clínica normal entre o Estado-Membro em causa e o Estado-Membro relator, devido às quais o sujeito do ensaio iria receber um tratamento inferior ao da prática clínica normal;

   b) Violação da legislação nacional referida no artigo 86.º

   Quando o Estado-Membro em causa discordar da conclusão com base na alínea a) do 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 baseada em argumentos científicos e socioeconómicos, bem como um resumo da mesma.

3. Quando o Estado-Membro em causa não notificar o promotor da sua decisão no prazo referido no n.º 1, considera-se que a conclusão do relatório de avaliação constitui 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 coberto pela parte II do relatório de avaliação

1. No prazo de quatro 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 coberto pela parte II do relatório de avaliação; e

b) Se o pedido está completo, em conformidade com o anexo II.

2. Quando o Estado-Membro em causa não notificar 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 coberto pela parte II do relatório de avaliação e que o pedido está completo.

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

Quando o promotor não apresentar observações nem completar o pedido no prazo referido no primeiro parágrafo, considera-se que o pedido foi retirado.

Quando o Estado-Membro em causa não notificar o promotor em conformidade com o disposto no n.º 1, alíneas a) e b), no prazo de três dias a contar da receção das observações ou do pedido completo, considera-se que a alteração substancial diz respeito a um aspeto coberto pela parte II do relatório de avaliação e que o pedido está completo.

4. Para efeitos do disposto no presente artigo, a data em que o promotor for notificado em conformidade com o disposto no n.º 1 constituirá a data de validação do pedido. Se o promotor não for notificado, a data de validação será o último dia dos prazos referidos no n.º 1 e no n.º 3.

5. Cada Estado-Membro em causa deve avaliar o pedido e 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 10 dias a contar da data de validação.

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

Para efeitos da obtenção de explicações complementares, o Estado-Membro em causa pode suspender o prazo referido no segundo parágrafo do n.º 5 por um período máximo de 10 dias.

Quando, após receção das explicações complementares, o período de tempo remanescente para notificar a decisão referida no segundo parágrafo do n.º 5 for inferior a cinco dias, esse período deve ser alargado para cinco dias.

Quando o promotor não fornecer explicações complementares no prazo fixado pelo Estado-Membro em conformidade com o primeiro e segundo parágrafos, considera-se que o pedido foi retirado.

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

7. Quando o Estado-Membro em causa não notificar 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.

Artigo 21.º

Alteração substancial de aspetos cobertos 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 cobertos pela parte I do relatório de avaliação devem ser avaliados em conformidade com o artigo 18.º e os aspetos cobertos 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 cobertos pelas partes I e II do relatório de avaliação – Avaliação dos aspetos cobertos pela parte II do relatório de avaliação

1. Cada Estado-Membro em causa deve avaliar, para o seu território, os aspetos da alteração substancial que são cobertos pela parte II do relatório de avaliação no prazo de 10 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 explicações complementares sobre a alteração substancial no que diga respeito ao seu território.

3. Para efeitos da obtenção de explicações complementares junto do promotor, o Estado-Membro em causa pode suspender o prazo referido no n.º 1 por um período máximo de 10 dias.

Quando, após receção das explicações complementares, o período de tempo remanescente para a avaliação referida no n.º 1 for inferior a cinco dias, esse período deve ser alargado para cinco dias.

Quando o promotor não fornecer explicações complementares no prazo referido no primeiro e segundo parágrafos, considera-se que o pedido foi retirado.

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

Artigo 23.º
Decisão sobre a alteração substancial de aspetos cobertos 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.

   A notificação deve ser feita por meio de uma decisão única, no prazo de 10 dias a contar da data de avaliação ou do último dia da avaliação referida no artigo 22.º, se esta data for posterior.

2. Quando o Estado-Membro relator concluir que a alteração substancial coberta pela parte I do relatório de avaliação é aceitável, ou aceitável sob reserva do cumprimento de certas condições, a conclusão do Estado-Membro em causa deve ser idêntica à do Estado-Membro relator.

   Não obstante o disposto no primeiro parágrafo, um Estado-Membro em causa pode discordar da conclusão do Estado-Membro relator unicamente pelos seguintes motivos:

   a) Existência de diferenças significativas na prática clínica normal entre o Estado-Membro em causa e o Estado-Membro relator, devido às quais o sujeito do ensaio iria receber um tratamento inferior ao da prática clínica normal;

   b) Violação da legislação nacional referida no artigo 86.º

   Quando o Estado-Membro em causa discordar da conclusão relativa à alteração substancial de aspetos cobertos pela parte I do relatório de avaliação com base na alínea a) do 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 baseada em argumentos científicos e socioeconómicos, bem como um resumo da mesma.

3. Quando, no que diz respeito à alteração substancial de aspetos cobertos 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 cobertos pela parte II do relatório de avaliação.

4. Quando o Estado-Membro em causa não notificar o promotor da sua decisão nos prazos referidos no n.º 1, considera-se que a conclusão relativa à alteração substancial de aspetos cobertos pela parte I do relatório de avaliação constitui a decisão do Estado-Membro em causa sobre o pedido de autorização da alteração substancial.

Artigo 24.º
Pessoas encarregadas de avaliar o pedido

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 necessários para a validação e a avaliação referidas no capítulo II relacionados com:

   a) A realização do ensaio, 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;

   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.

   A lista de documentos e informações consta do anexo I.

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

   a) Uma referência ao ensaio ou ensaios clínicos que são alterados substancialmente;

   b) Uma descrição clara da alteração substancial;

   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.

   A lista de documentos e informações consta do anexo II.

3. Os dados não clínicos apresentados num dossiê de pedido de autorização devem basear-se em estudos conformes com a legislação da União relativa aos princípios de boas práticas de laboratório aplicável no momento da realização desses estudos, ou com normas equivalentes.

4. Quando no dossiê de pedido de autorização é feita referência a dados produzidos num ensaio clínico, esse ensaio deve ter sido realizado em conformidade com o presente regulamento.

5. Se o ensaio clínico tiver sido realizado fora da União, deve estar conforme 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 apresentados num dossiê de pedido de autorização devem basear-se em ensaios clínicos inscritos antes do seu início num registo público que constitua um registo principal da plataforma internacional de registo de ensaios clínicos da Organização Mundial de Saúde.

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 em conformidade com o artigo 85.º, a fim de alterar os anexos I e II com o objetivo de os adaptar ao progresso técnico ou à evolução da regulamentação a nível internacional.

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 terapêuticos como em matéria de saúde pública, justificam os riscos e inconvenientes previsíveis;

   b) A conformidade com a alínea a) é assegurada permanentemente;

   c) O sujeito do ensaio, ou, quando este não puder dar o seu consentimento esclarecido, o seu representante legal, deu o seu consentimento esclarecido;

d) O sujeito do ensaio, ou, quando este não puder dar o seu consentimento esclarecido, o seu representante legal, teve a possibilidade, no âmbito de uma entrevista prévia com o investigador ou com um membro da equipa de investigação, de compreender os objetivos, os riscos e os inconvenientes do ensaio, bem como as condições em que será realizado, e foi, além disso, informado do direito que lhe assiste de se retirar do ensaio a qualquer momento sem sofrer qualquer prejuízo;

e) É salvaguardado o direito do sujeito do ensaio ao respeito da sua integridade física e mental, bem como à privacidade e à proteção dos dados que lhe dizem respeito em conformidade com a Diretiva 95/46/CE.

2. Os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos do ensaio prevalecem sobre os interesses da ciência e da sociedade.

3. Os sujeitos do ensaio podem, sem que daí decorra qualquer prejuízo, retirar-se do ensaio clínico a qualquer momento através da revogação do seu consentimento esclarecido. A retirada do consentimento esclarecido não afeta as atividades realizadas com base no consentimento 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, devendo ser dado livremente pelo sujeito do ensaio ou pelo seu representante legal depois de ter sido devidamente informado sobre a natureza, o alcance, as consequências e os riscos do ensaio clínico. O consentimento esclarecido deve ser devidamente documentado. Quando o sujeito do ensaio não puder escrever, em casos excecionais pode dar o seu consentimento oral na presença de, no mínimo, uma testemunha imparcial. O sujeito do ensaio ou o seu representante legal deve receber uma cópia do documento pelo qual foi dado o consentimento esclarecido.

2. As informações escritas dadas ao sujeito do ensaio e/ou ao representante legal para efeitos da obtenção do seu consentimento esclarecido devem ser concisas, claras, relevantes e compreensíveis para um leigo. Devem incluir tanto informações médicas como informações jurídicas. Devem também informar o sujeito do ensaio sobre o direito que lhe assiste de revogar o seu consentimento esclarecido.

3. Deve ser comunicado ao sujeito do ensaio um ponto de contacto junto do qual possa obter informações complementares.

Artigo 30.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 representante legal, o qual deve refletir a vontade presumível do sujeito do ensaio;

b) O sujeito incapaz recebeu informações adequadas, em função da sua capacidade de compreensão, sobre o ensaio e os respetivos riscos e benefícios;

c) O investigador toma em conta o desejo explícito de um sujeito incapaz que possa formar uma opinião e avaliar essas informações de se recusar a participar ou de ser retirado do ensaio clínico a qualquer momento;

d) Não são concedidos quaisquer incentivos nem benefícios financeiros além de uma compensação pela participação no ensaio clínico;

e) A investigação é essencial 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) A investigação está diretamente relacionada com um quadro clínico que ponha a vida do sujeito em perigo ou o debilite;

g) O ensaio clínico foi concebido para minimizar a dor, o desconforto, o medo e qualquer outro risco previsível relacionado com a doença e a respetiva fase de desenvolvimento e tanto o limiar do risco como o grau de sofrimento são objeto de uma definição específica e de uma observação permanente;

h) Há motivos para esperar que a participação no ensaio clínico comporte para o sujeito incapaz benefícios que superem os riscos ou não implique risco algum.

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

Artigo 31.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 representante legal, o qual deve refletir a vontade presumível do menor;

b) O menor recebeu, por parte de pessoal dotado de formação ou experiência de trabalho com crianças, todas as informações relevantes, adaptadas à sua idade e maturidade, relativas ao ensaio e aos respetivos riscos e benefícios;

c) O investigador toma devidamente em conta, de acordo com a idade e maturidade do menor, quando este for capaz de formar uma opinião e de avaliar essas informações, o seu desejo explícito de se recusar a participar ou de ser retirado do ensaio clínico a qualquer momento;

d) Não são concedidos quaisquer incentivos nem benefícios financeiros além de uma compensação pela participação no ensaio clínico;

e) A investigação é essencial 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) A investigação tem uma relação direta com o quadro clínico do menor em causa ou, pela sua natureza, apenas pode ser realizada em menores;

g) O ensaio clínico foi concebido para minimizar a dor, o desconforto, o medo e qualquer outro risco previsível relacionado com a doença e a respetiva fase de desenvolvimento e tanto o limiar do risco como o grau de sofrimento são objeto de uma definição específica e de uma observação permanente;

h) O ensaio clínico comporta benefícios diretos para o grupo de doentes.

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

Artigo 32.º
Ensaios clínicos em situações de emergência

1. Em derrogação do disposto no artigo 28.º, n.º 1, alíneas c) e d), no artigo 30.º, n.º 1, alíneas a) e b), e no artigo 31.º, n.º 1, alíneas a) e b), o consentimento esclarecido pode ser obtido após o início do ensaio clínico, tendo em vista a continuação do ensaio clínico, e as informações sobre o ensaio clínico podem ser fornecidas após o início do ensaio clínico, desde 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, é impossível obter previamente o consentimento esclarecido do sujeito do ensaio e é impossível fornecer-lhe informações prévias;

b) Não está disponível um representante legal;

c) O sujeito do ensaio clínico não expressou anteriormente objeções de que o investigador tenha conhecimento;

d) A investigação tem uma relação direta com um quadro clínico que torna impossível obter previamente o consentimento esclarecido e fornecer informações prévias;

e) O ensaio clínico representa um risco mínimo para o sujeito do ensaio e impõe-lhe uma sobrecarga mínima.

2. O consentimento esclarecido referido no n.º 1 deve ser obtido, 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 referido no n.º 1 deve ser obtido assim que possível junto do representante legal e as informações referidas no n.º 1 devem ser fornecidas ao sujeito do ensaio assim que possível;

b) No que diz respeito a outros sujeitos do ensaio, o consentimento esclarecido referido no n.º 1 deve ser obtido assim que possível junto do representante legal ou do sujeito do ensaio, consoante o que se proporcionar primeiro, e as informações referidas no n.º 1 devem ser fornecidas assim que possível ao representante legal ou ao sujeito do ensaio, consoante o que se proporcionar primeiro.

Para efeitos do disposto na alínea b), se o consentimento esclarecido tiver sido dado pelo representante legal, deve obter-se o consentimento esclarecido para a continuação do ensaio junto do sujeito do ensaio assim que este for capaz de o dar.

Capítulo VI
Início, conclusão, suspensão, interrupção temporária e conclusão antecipada de um ensaio clínico

Artigo 33.º
Notificação do início do 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 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 34.º
Conclusão do ensaio clínico, conclusão antecipada do ensaio clínico

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 do ensaio clínico através do portal da UE.

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

3. No prazo de um ano a contar da conclusão de um ensaio clínico, o promotor deve enviar à base de dados da UE um resumo dos resultados do ensaio clínico.

Porém, quando, por motivos científicos, 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 explicação.

4. Para efeitos do presente regulamento, se um ensaio clínico que tiver sido suspenso ou interrompido temporariamente não for reiniciado, a data da decisão do promotor de não reiniciar o ensaio clínico é considerada como data de conclusão do ensaio clínico. Em caso de conclusão antecipada, a data da conclusão antecipada é considerada como data de conclusão do ensaio clínico.

5. Sem prejuízo do disposto no n.º 3, quando o ensaio clínico previr uma data de conclusão preliminar anterior à conclusão do ensaio, 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 conclusão preliminar.

Artigo 35.º
Interrupção temporária ou conclusão antecipada pelo promotor por motivo de segurança dos sujeitos do ensaio

Para efeitos do presente regulamento, a interrupção temporária ou a conclusão antecipada de um ensaio clínico devido a uma alteração da relação benefício-risco e o reinício do ensaio clínico após essa interrupção temporária devem ser considerados como uma alteração substancial de um ensaio clínico.

Capítulo VII
Comunicação de informações de segurança no contexto de um ensaio clínico

Artigo 36.º
Base de dados eletrónica para a comunicação de informações de segurança

A Agência Europeia de Medicamentos criada pelo Regulamento (CE) n.º 726/2004 (a seguir designada por «Agência») deve estabelecer e manter uma base de dados eletrónica para a comunicação das informações previstas nos artigos 38.º e 39.º

Artigo 37.º
Notificação de acontecimentos adversos e de acontecimentos adversos graves pelo investigador ao promotor

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

2. O investigador deve notificar imediatamente ao promotor os acontecimentos adversos graves, a menos que o protocolo preveja que determinados acontecimentos

adversos não carecem de notificação. O investigador deve registar todos os acontecimentos adversos graves. Se necessário, o investigador deve enviar ao promotor um relatório de seguimento.

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

Artigo 38.º
Notificação de suspeitas de reações adversas graves inesperadas pelo promotor à Agência

1. O promotor deve transmitir por via eletrónica e sem demora à base de dados eletrónica referida no artigo 36.º todas as informações relevantes relativas a suspeitas de reações adversas graves inesperadas a medicamentos experimentais, na medida em que as suspeitas de reações adversas graves inesperadas tenham ocorrido num ensaio clínico realizado pelo promotor ou num ensaio clínico relacionado com o promotor.

2. O prazo da notificação deve ter em conta a gravidade da reação. Quando seja necessário para assegurar uma notificação atempada, o promotor pode apresentar um relatório inicial incompleto, seguido de um relatório completo.

3. Quando um promotor não tenha a possibilidade de transmitir as informações à base de dados eletrónica referida no artigo 36.º 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.

Artigo 39.º
Apresentação de um relatório anual pelo promotor à Agência

1. No que se diz respeito a medicamentos experimentais não autorizados que não sejam placebos e a medicamentos experimentais autorizados que, de acordo com o protocolo, não sejam utilizados em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado, o promotor deve apresentar anualmente à Agência, por via eletrónica, um relatório sobre a segurança de cada medicamento experimental utilizado num ensaio clínico do qual seja promotor.

2. 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 40.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 38.º e o artigo 39.º

2. Os Estados-Membros devem cooperar na avaliação das informações comunicadas em conformidade com o artigo 38.º e o artigo 39.º

Artigo 41.º
Apresentação de um relatório anual pelo promotor ao titular da autorização de introdução no mercado

1. No que se diz respeito a medicamentos autorizados que, de acordo com o protocolo, são utilizados em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado, o promotor deve informar anualmente o titular da autorização de introdução no mercado de todas as suspeitas de reações adversas graves.

2. 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 ensaio clínico.

Artigo 42.º
Aspetos técnicos

Os aspetos técnicos relativos à comunicação de informações de segurança em conformidade com os artigos 37.º a 41.º constam do anexo III. A Comissão deve ter poderes para adotar atos delegados, em conformidade com o artigo 85.º, a fim de alterar o anexo III tendo em vista qualquer dos seguintes objetivos:

– garantir um elevado nível de proteção dos sujeitos do ensaio,

– melhorar as informações sobre a segurança dos medicamentos,

– adaptar os requisitos técnicos ao progresso técnico,

– criar ou alterar regras pormenorizadas sobre a cooperação no âmbito da avaliação das informações comunicadas em conformidade com o artigo 38.º e o artigo 39.º,

– tomar em conta a evolução da regulamentação a nível internacional no domínio dos ensaios clínicos.

Artigo 43.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 capítulo 3 da Diretiva 2001/83/CE.

Capítulo VIII
Realização do ensaio, supervisão pelo promotor, formação e experiência, medicamentos auxiliares

Artigo 44.º
Conformidade com o protocolo e as boas práticas clínicas

Cada ensaio clínico deve ser realizado em conformidade com o protocolo.

Sem prejuízo da legislação da União e das diretrizes específicas da Comissão, o promotor e o investigador, aquando da elaboração do protocolo e para efeitos de aplicação do presente regulamento e do protocolo, devem ter em devida conta as normas de qualidade estabelecidas nas diretrizes internacionais pormenorizadas em matéria de boas práticas clínicas da Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Medicamentos para Uso Humano (ICH).

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

Artigo 45.º
Monitorização

O promotor deve monitorizar adequadamente a realização de um ensaio clínico. O alcance e a natureza da monitorização devem ser determinados pelo promotor com base em 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;

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

Artigo 46.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.

Artigo 47.º
Adequação dos centros de ensaio

As instalações em que se prevê realizar o ensaio clínico devem ser adequadas para esse efeito.

Artigo 48.º
Rastreabilidade, armazenagem, destruição e devolução de medicamentos

1. Os medicamentos experimentais devem ser rastreáveis e ser armazenados, destruídos e devolvidos por meios adequados e proporcionais ao objetivo de garantia da segurança dos sujeitos e de fiabilidade e robustez dos dados produzidos no ensaio clínico, tomando em conta o facto de o medicamento experimental estar ou não 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, armazenagem, destruição e devolução dos medicamentos referidas no n.º 1 devem constar do dossiê de pedido de autorização.

Artigo 49.º
Comunicação de infrações graves

1. Quando o promotor tiver conhecimento, no que respeita a um ensaio clínico do qual seja promotor, de uma infração grave ao presente regulamento ou à versão do protocolo aplicável no momento da infração, deve notificá-la aos Estados-Membros em causa, através do portal da UE, 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 dos sujeitos do ensaio clínico ou a fiabilidade e robustez dos dados nele produzidos.

Artigo 50.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 e sem demoras injustificadas, 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 38.º

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 a um ensaio clínico por ele realizado.

Artigo 51.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 sem demora os Estados-Membros em causa desse acontecimento e das medidas tomadas, através do portal da UE.

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

Artigo 52.º
Brochura do investigador

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

2. A brochura do investigador deve conter todos os dados clínicos e não clínicos relativos aos medicamentos experimentais que sejam relevantes para o ensaio clínico.

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

Artigo 53.º
Registo, processamento, tratamento e conservação de informações

1. Todas as informações relativas aos ensaios clínicos devem ser registadas, processadas, tratadas e conservadas 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 a legislação 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 54.º
Processo permanente do ensaio clínico

O promotor e o investigador devem manter um processo permanente do ensaio clínico.

O conteúdo do processo permanente de um ensaio clínico deve permitir verificar o modo como o ensaio está a ser realizado, tomando em conta todas as características do ensaio, designadamente se este é ou não um ensaio clínico com mínima intervenção.

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.

Artigo 55.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, cinco anos após a conclusão do ensaio clínico. No entanto, os processos clínicos dos sujeitos do ensaio devem ser arquivados em conformidade com a legislação nacional.

O conteúdo do processo permanente do ensaio clínico deve ser arquivado de maneira a estar imediatamente à disposição das 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 56.º
Medicamentos auxiliares

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

2. O disposto no 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.

Capítulo IX
Fabrico e importação de medicamentos experimentais e de medicamentos auxiliares

Artigo 57.º
Âmbito de aplicação

Sem prejuízo do disposto no artigo 1.º, o presente capítulo é aplicável ao fabrico e à importação de medicamentos experimentais e de medicamentos auxiliares.

Artigo 58.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.

2. Para obter a autorização prevista no artigo 1.º, 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 uma pessoa que satisfaça as condições enunciadas no artigo 49.º, n.os 2 e 3, da Diretiva 2001/83/CE (a seguir designado por «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 serão fabricados, bem como informações pormenorizadas sobre a pessoa qualificada.

4. Os artigos 42.º a 46.º, alínea e), da Diretiva 2001/83/CE são aplicáveis à autorização de fabrico e de importação referida no n.º 1.

5. O disposto no n.º 1 não se aplica a nenhum dos seguintes processos:

   a) Re-rotulagem, reacondicionamento ou reconstituição antes da utilização ou acondicionamento, sempre que estes processos sejam efetuados em hospitais, centros de saúde ou clínicas por farmacêuticos ou outras pessoas legalmente autorizadas no Estado-Membro a efetuar tais processos e os medicamentos experimentais se destinem a ser utilizados exclusivamente nessas instituições;

   b) Fabrico ou importação de medicamentos radiofarmacêuticos utilizados como medicamentos experimentais de diagnóstico sempre que estes processos sejam efetuados em hospitais, centros de saúde ou clínicas por farmacêuticos ou outras pessoas legalmente autorizadas no Estado-Membro a efetuar tais processos e os medicamentos experimentais se destinem a ser utilizados exclusivamente nessas instituições;

   c) Preparação dos medicamentos referidos no artigo 3.º, n.º 1 e n.º 2, da Diretiva 2001/83/CE.

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

Artigo 59.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 60.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 60.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 por «boas práticas de fabrico»). A Comissão deve ter poderes para adotar atos delegados, em conformidade com o artigo 85.º, a fim de especificar os requisitos pormenorizados das boas práticas de fabrico que garantam a qualidade dos medicamentos experimentais, tendo em conta a segurança dos sujeitos do ensaio ou a

fiabilidade e solidez dos dados, o progresso técnico e a evolução da regulamentação a nível internacional.

2. O disposto no n.º 1 não se aplica aos processos referidos no artigo 58.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 com base no presente regulamento.

Artigo 61.º
Alteração de medicamentos experimentais autorizados

Os artigos 58.º, 59.º e 60.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 62.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 normas necessárias para garantir a devida qualidade.

Capítulo X
Rotulagem

Artigo 63.º
Medicamentos experimentais não autorizados e medicamentos auxiliares não autorizados

1. As seguintes informações devem figurar na embalagem exterior 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 a mencionar na embalagem exterior 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, bem como o facto de se tratar de um medicamento experimental ou de um medicamento auxiliar, ou ainda de um medicamento com características específicas.

A lista de informações que devem figurar na embalagem exterior e no acondicionamento primário é estabelecida no anexo IV.

Artigo 64.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 disposto no artigo 63.º, n.º 1; ou

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

2. Não obstante o disposto no n.º 1, alínea b), sempre que as circunstâncias específicas de um ensaio clínico 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 exterior e no acondicionamento primário dos medicamentos experimentais autorizados indicações complementares relativas à identificação do ensaio e da pessoa de contacto. A lista destas informações complementares que devem figurar na embalagem exterior e no acondicionamento primário é estabelecida no anexo IV.

Artigo 65.º
Medicamentos radiofarmacêuticos utilizados como medicamentos experimentais para diagnóstico médico

Os artigos 63.º e 64.º não se aplicam aos medicamentos radiofarmacêuticos utilizados como medicamentos experimentais para um diagnóstico médico.

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

Artigo 66.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 67.º
Atos delegados

A Comissão deve ter poderes para adotar atos delegados, em conformidade com o artigo 85.º, a fim de alterar o anexo IV de modo a 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 68.º
Promotor

Um ensaio clínico pode ter um ou vários promotores.

Qualquer promotor pode 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.

O investigador e o promotor podem ser a mesma pessoa.

Artigo 69.º
Copromotor

1. Quando um ensaio clínico tiver mais de um promotor, todos os promotores ficarão sujeitos às responsabilidades do promotor estabelecidas no presente regulamento, salvo se os promotores decidirem em contrário num contrato que defina as respetivas responsabilidades. Quando o contrato não especificar a que promotor é atribuída uma dada responsabilidade, esta incumbirá a todos os promotores.

2. Em derrogação do disposto no n.º 1, incumbe a todos os promotores designar um promotor responsável por cada um dos seguintes aspetos:

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

    b) Responder a todas as perguntas sobre o ensaio clínico colocadas por sujeitos do ensaio, investigadores ou qualquer Estado-Membro em causa;

    c) Aplicar as medidas tomadas em conformidade com o artigo 74.º

Artigo 70.º
Pessoa de contacto do promotor na União

Quando o promotor de um ensaio clínico não estiver estabelecido na União, deve garantir que esteja estabelecida na União uma pessoa de contacto. Essa pessoa de contacto deve ser o destinatário de todas as comunicações com o promotor previstas no presente regulamento. Qualquer comunicação com a pessoa de contacto deve ser considerada como comunicação com o promotor.

Artigo 71.º
Responsabilidade

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

Capítulo XII
Compensação por danos, seguro e mecanismo nacional de indemnização

Artigo 72.º
Compensação por danos

Para ensaios clínicos que não sejam ensaios com mínima intervenção, o promotor deve assegurar a compensação, em conformidade com a legislação aplicável em matéria de responsabilidade do promotor e do investigador, por quaisquer danos sofridos pelo sujeito do ensaio. Esta compensação por danos deve ser prestada independentemente da capacidade financeira do promotor e do investigador.

Artigo 73.º
Mecanismo nacional de indemnização

1. Os Estados-Membros devem estabelecer um mecanismo nacional de indemnização tendo em vista a compensação por danos referida no artigo 72.º

2. Considera-se que o promotor cumpre o disposto no artigo 72.º quando fizer uso do mecanismo nacional de indemnização no Estado-Membro em causa.

3. O recurso ao mecanismo nacional de indemnização será gratuito sempre que, por razões objetivas, quando da apresentação do pedido de autorização do ensaio clínico este não se destinar a ser utilizado para a obtenção de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento.

   Em todos os outros ensaios clínicos, o recurso ao mecanismo nacional de indemnização pode ser sujeito a uma taxa. Os Estados-Membros devem estabelecer essa taxa numa base sem fins lucrativos, tendo em conta os riscos do ensaio clínico, os danos potenciais e a probabilidade de ocorrência dos danos.

Capítulo XIII
Supervisão pelos Estados-Membros, inspeções e controlos pela União

Artigo 74.º
Medidas corretivas a tomar pelos Estados-Membros

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

   a) Pôr termo antecipadamente ao ensaio clínico;

   b) Suspender o ensaio clínico;

   c) Alterar qualquer aspeto do ensaio clínico.

2. As medidas referidas no n.º 1 devem ser comunicadas a todos os Estados-Membros em causa através do portal da UE.

Artigo 75.º
Inspeções efetuadas pelos Estados-Membros

1. Os Estados-Membros devem designar inspetores para 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 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. A Agência deve coordenar a cooperação entre os Estados-Membros em matéria de inspeções, as inspeções realizadas pelos Estados-Membros em países terceiros e as inspeções realizadas no âmbito de um pedido de autorização de introdução no mercado ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

5. 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 ao promotor do ensaio clínico e deve transmiti-lo, através do portal da UE, à base de dados da UE.

   Ao facultar o relatório de inspeção ao promotor, o Estado-Membro referido no primeiro parágrafo deve garantir a proteção da confidencialidade.

6. A Comissão deve especificar as modalidades dos procedimentos de inspeção por meio de atos de execução. Esses atos de execução devem ser adotados de acordo com o procedimento de exame a que se refere o artigo 84.º, n.º 2.

Artigo 76.º
Controlos e inspeções 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 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.°, n.º 3, do presente regulamento é cumprido.

2. A Comissão pode efetuar inspeções sempre que o considere necessário.

Capítulo XIV
Infraestrutura informática

Artigo 77.º
Portal da UE

A Comissão deve criar e manter um portal a nível da União, que constituirá um ponto de entrada único para a apresentação de dados e informações relativos aos ensaios clínicos em conformidade com o presente regulamento.

Os dados e as informações apresentados através do portal da UE devem ser armazenados na base de dados da UE referida no artigo 78.º

Artigo 78.º
Base de dados da UE

1. A Comissão deve criar e manter uma base de dados a nível da União (a seguir designada por «base de dados da UE»). A Comissão será considerada responsável pelo tratamento de dados da base.

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

2. A base de dados da UE será criada a fim de permitir a cooperação entre as autoridades competentes dos Estados-Membros, na medida do necessário para a aplicação do presente regulamento e para a pesquisa de ensaios clínicos específicos. Deve igualmente permitir que os promotores remetam para pedidos de autorização de um ensaio clínico ou de alteração substancial apresentados anteriormente.

3. 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:

   – proteção de dados pessoais, em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 45/2001,

   – proteção de informações comerciais confidenciais,

   – garantia da supervisão eficaz da realização de um ensaio clínico pelos Estados-Membros.

4. A base de dados da UE só pode conter dados pessoais na medida em que tal for necessário para efeitos do disposto no n.º 2.

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

6. 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.

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

Capítulo XV
Cooperação entre Estados-Membros

Artigo 79.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 à Comissão. A Comissão publicará uma lista dos pontos de contacto.

Artigo 80.º
Apoio da Comissão

A Comissão deve apoiar a cooperação entre os Estados-Membros no âmbito dos procedimentos de autorização referidos nos capítulos II e III do presente regulamento, bem como a cooperação referida no artigo 40.º, n.º 2.

Artigo 81.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 79.º

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 80.º

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

4. O GCEC reunir-se-á a intervalos regulares e sempre que a situação o exija, a pedido da Comissão ou de um Estado-Membro.

5. O secretariado é assegurado pela Comissão.

Capítulo XVI
Taxas

Artigo 82.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.

Artigo 83.º
Taxa única 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 84.º
Comité

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

2. Sempre que se faça referência ao presente número, é aplicável o artigo 5.º do Regulamento (UE) n.º 182/2011.

   Se for necessário obter o parecer do Comité por procedimento escrito, tal procedimento será encerrado sem resultados caso, dentro do prazo fixado para a formulação do parecer do Comité, o seu presidente assim o decidir, ou a maioria simples dos seus membros assim o requerer.

Artigo 85.º
Exercício da delegação

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

2. A delegação de poderes referida nos artigos 27.º, 42.º, 60.º e 67.º é concedida à Comissão por um período indeterminado a partir da data de entrada em vigor do presente regulamento.

3. A delegação de poderes referida nos artigos 27.º, 42.º, 60.º e 67.º pode ser revogada em qualquer momento pelo Parlamento Europeu ou pelo Conselho. A decisão de revogação põe termo à delegação dos poderes especificados nessa decisão. Produz efeitos no dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia* ou numa data posterior nela indicada. A decisão de revogação não prejudica a validade de quaisquer atos delegados já em vigor.

4. Assim que adotar um ato delegado, a Comissão deve notificá-lo simultaneamente ao Parlamento Europeu e ao Conselho.

5. Os atos delegados adotados em aplicação do disposto nos artigos 27.°, 42.º, 60.º e 67.º só entram em vigor se nem o Parlamento Europeu nem o Conselho formularem objeções no prazo de dois meses a contar da notificação do ato a estas duas instituições ou se, antes do termo desse prazo, o Parlamento Europeu e o Conselho informarem a Comissão de que não formularão objeções. Por iniciativa do Parlamento Europeu ou do Conselho, esse prazo pode ser prorrogado por um período de dois meses.

Capítulo XVIII
Disposições diversas

Artigo 86.º
Medicamentos que contenham, sejam constituídos por, ou derivem de células

O presente regulamento não afeta a aplicação de legislação 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, por motivos não cobertos pelo presente regulamento. Os Estados-Membros devem comunicar à Comissão a legislação nacional em questão.

Artigo 87.º
Relação com outros atos legislativos

O presente regulamento é aplicável sem prejuízo do disposto na Diretiva 97/43/Euratom do Conselho[24], na Diretiva 96/29/Euratom do Conselho[25], na Diretiva 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho[26] e na Diretiva 2009/41/CE do Parlamento Europeu e do Conselho[27].

Artigo 88.º
Medicamentos experimentais 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 não devem ser suportados pelo sujeito do ensaio.

Artigo 89.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 Europeia de Medicamentos nos termos do presente regulamento.

Artigo 90.º
Responsabilidade civil e penal

O presente regulamento é aplicável sem prejuízo das regras nacionais e das regras da UE em matéria de responsabilidade civil e penal do promotor e do investigador.

---

24 JO L 180 de 9.7.1997, p. 22.
25 JO L 159 de 29.6.1996, p. 1.
26 JO L 106 de 17.4.2001, p. 1.
27 JO L 125 de 21.5.2009, p. 75.

Capítulo XIX
Disposições finais

Artigo 91.º
Revogação

1. A Diretiva 2001/20/CE é revogada a partir de [*indicar uma data específica - dois anos após a publicação do presente regulamento*].

2. Em derrogação do disposto no n.º 1, se o pedido de autorização de um ensaio clínico tiver sido apresentado antes da data fixada no segundo parágrafo do artigo 92.º [data de aplicação] em conformidade com a Diretiva 2001/20/CE, o ensaio clínico deve continuar a ser regido por essa diretiva até [*indicar uma data específica - cinco anos após a publicação do presente regulamento*].

3. As remissões para a Diretiva 2001/20/CE devem entender-se como sendo feitas para o presente regulamento e devem ser lidas de acordo com o quadro de correspondência constante do anexo V.

Artigo 92.º
Disposições transitórias

Em derrogação do disposto no artigo 91.º, n.º 1, se o pedido de autorização de um ensaio clínico for apresentado entre [*indicar uma data específica - dois anos a contar da data de publicação do presente regulamento*] e [*indicar uma data específica - três anos após a data de publicação*], o 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 continuará a ser regido pela referida diretiva até [*indicar uma data específica - cinco anos após a publicação do presente regulamento*].

Artigo 93.º
Entrada em vigor

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

É aplicável a partir de [*indicar data específica – dois anos após a publicação*].

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

Feito em Bruxelas, em

Pelo Parlamento Europeu
O Presidente

Pelo Conselho
O Presidente

ANEXO I
Dossiê de pedido de autorização para um primeiro pedido

1. INTRODUÇÃO E PRINCÍPIOS GERAIS

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

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

   - as informações fornecidas estão completas,
   - os documentos anexos refletem de forma rigorosa as informações disponíveis,
   - o ensaio clínico será realizado em conformidade com o protocolo.

3. O dossiê de um pedido referido no artigo 11.º limitar-se-á às secções 2 a 10 do presente anexo.

4. Sem prejuízo do disposto no artigo 26.º, o dossiê de um pedido referido no artigo 14.º limitar-se-á às secções 11 a 17 do presente anexo.

2. CARTA DE ACOMPANHAMENTO

5. A carta de acompanhamento deve chamar a atenção para quaisquer particularidades do ensaio.

6. 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:

   - características específicas da população do ensaio, por exemplo sujeitos do ensaio incapazes de dar o seu consentimento esclarecido ou menores,
   - se o ensaio envolve a primeira administração de uma nova substância ativa em seres humanos,
   - eventual existência de pareceres científicos relacionados com o ensaio ou o medicamento experimental emitidos pela Agência ou pela autoridade nacional competente de um Estado-Membro ou país terceiro, e
   - se o ensaio 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 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de dezembro de

2006, relativo a medicamentos para uso pediátrico[28] (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),

- se os medicamentos experimentais ou os medicamentos auxiliares são narcóticos e psicotrópicos,

- se o promotor obteve a designação de medicamento órfão ou doença órfã para o medicamento experimental ou a doença.

7. A carta de acompanhamento deve indicar em que parte do dossiê do pedido estão localizadas as informações relevantes.

8. A carta de acompanhamento deve indicar a localização exata, no dossiê do pedido, das informações de segurança de referência com base nas quais se avaliará se uma reação adversa constitui uma suspeita de reação adversa grave inesperada.

9. Caso se trate de uma reapresentação, a carta de acompanhamento deve destacar as alterações que foram feitas em relação ao pedido anterior.

3. FORMULÁRIO DE PEDIDO UE

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

4. PROTOCOLO

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

12. O protocolo deve ser identificado pelo título, pelo número de código do protocolo atribuído pelo promotor e que é específico para todas as suas versões (se disponível), pela data e o número da versão, que serão atualizados sempre que o protocolo for alterado, e por um título sintético ou designação abreviada que lhe forem atribuídos.

13. O protocolo deve incluir, em especial:

- uma definição clara e inequívoca da conclusão do ensaio clínico em questão (na maior parte dos casos, tratar-se-á da data da última consulta do último sujeito do ensaio; quaisquer exceções a esta regra devem ser justificadas no protocolo),

- uma análise da pertinência do ensaio clínico e da sua conceção, de modo a permitir uma avaliação nos termos do artigo 6.º,

- uma apreciação dos benefícios e riscos previsíveis, de modo a permitir uma avaliação nos termos do artigo 6.º,

- os critérios de inclusão e de exclusão,

[28] JO L 378 de 27.11.2006, p. 1.

- uma justificação para a inclusão de sujeitos incapazes de darem o seu consentimento esclarecido ou outras populações especiais, como os menores,

- se as pessoas idosas ou as mulheres forem excluídas do ensaio clínico, uma explicação e justificação desses critérios de exclusão,

- 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,

- um resumo das medidas de monitorização,

- uma descrição das políticas em matéria de publicação,

- 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 e sempre que sejam diferentes do que seria habitualmente esperado de acordo com o seu estado de saúde,

- uma descrição das medidas, caso existam, para o rastreio, a armazenagem, a destruição e a devolução do medicamento experimental e do medicamento auxiliar em conformidade com o artigo 48.º,

- 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, comunicação, difusão e alteração não autorizados ou a perda de informações e dados pessoais tratados,

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

- 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,

- motivos devidamente justificados para a apresentação do resumo dos resultados dos ensaios clínicos passado mais de um ano,

- uma justificação para a utilização de medicamentos auxiliares não autorizados.

14. Se um ensaio clínico for efetuado com uma substância ativa que esteja disponível na União Europeia 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.

15. No que se refere à notificação de acontecimentos adversos, o protocolo deve identificar:

- os acontecimento adversos ou resultados laboratoriais anormais que são determinantes para as avaliações de segurança e devem ser notificados ao promotor, e

- os acontecimentos adversos graves que não carecem de notificação pelo investigador.

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

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

5. BROCHURA DO INVESTIGADOR (BI)

18. A BI destina-se a fornecer aos investigadores e a outros intervenientes no ensaio 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.

19. 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 e deve ser apresentada sob a forma de resumos.

20. 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.

21. No caso de um ensaio multinacional em que o medicamento a utilizar em cada Estado-Membro seja o medicamento autorizado a nível nacional e o RCM não seja idêntico nos vários Estados-Membros, 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.

22. Se a BI não for um RCM, deve incluir uma secção claramente identificável que determine as reações adversas que devem ser consideradas reações adversas esperadas, incluindo informações sobre a frequência e a natureza das reações adversas («informações de segurança de referência»).

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

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

24. Não é necessário apresentar qualquer documentação nos seguintes casos:

- o ME está autorizado, não é alterado e é fabricado na UE, ou
- o ME não é fabricado na UE mas está autorizado e não é alterado.

25. Se o ME 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 UE, deve ser apresentada a seguinte documentação:

- cópia da autorização de importação referida no artigo 58.º, e
- certificado, emitido pela pessoa qualificada na UE, que confirme que o fabrico obedece a BPF pelo menos equivalentes às BPF aplicadas na UE, salvo se forem aplicáveis disposições específicas previstas em acordos de reconhecimento mútuo celebrados entre a UE e países terceiros.

26. Em todos os outros casos deve apresentar-se uma cópia da autorização de fabrico/importação referida no artigo 58.º.

27. No caso de medicamentos experimentais cujo fabrico ou importação não careça de autorização em conformidade com o disposto no artigo 58.º, deve ser apresentada documentação que demonstre a conformidade com os requisitos referidos no artigo 58.º, n.º 6.

7. DOSSIÊ DO ME (DME)

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

7.1.1. Dados relativos ao ME

7.1.1.1. Introdução

29. 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 7.1.2.

30. O DME deve conter, no início, um índice pormenorizado e um glossário dos termos.

31. 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.

7.1.1.2. Dados relativos à qualidade

32. Os dados relativos à qualidade devem ser apresentados de acordo com uma estrutura lógica.

7.1.1.3. Dados de toxicologia e farmacologia não clínica

33. O DME deve conter também resumos de dados de toxicologia e farmacologia não clínica para qualquer ME utilizado no ensaio clínico. 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.

34. Os dados de toxicologia e farmacologia não clínica devem ser apresentados de acordo com uma estrutura lógica, por exemplo as rubricas da versão em vigor do Módulo 4 do *Common Technical Document*, ou o formato eCTD.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

7.1.1.4. Dados de ensaios clínicos anteriores e experiência humana prévia

38. Os dados relativos a ensaios clínicos e à experiência em seres humanos devem ser apresentados de acordo com uma estrutura lógica, por exemplo a das rubricas da versão em vigor do Módulo 5 do *Common Technical Document*, ou do formato eCTD.

39. Esta secção deve fornecer resumos de todos os dados disponíveis de anteriores ensaios clínicos e de experiência humana prévia com os ME.

40. Deve conter uma declaração de conformidade com as BPC para os ensaios clínicos mencionados, bem como uma referência ao registo público a que se faz referência no artigo 25.º, n.º 4 a n.º 6.

7.1.1.5. Avaliação global dos riscos e benefícios

41. 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 ensaio 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.

42. Quando adequado, as margens de segurança devem ser analisadas em termos da exposição sistémica relativa ao ME, 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.

7.1.2. DME simplificado com remissão para outra documentação

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

7.1.2.1. Possibilidade de remissão para a BI

44. O requerente pode fornecer um DME autónomo ou optar por remeter para a BI no que respeita às 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 ME e a segurança da sua utilização no ensaio 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.

7.1.2.2. Possibilidade de remissão para o RCM

45. Se o ME estiver autorizado, o requerente pode apresentar a versão em vigor do RCM como DME. Os requisitos concretos são indicados no quadro 1.

Quadro 1: Conteúdo de um DME simplificado

<table>
<tr><th>Tipo de avaliação anterior</th><th>Dados relativos à qualidade</th><th>Dados não clínicos</th><th>Dados clínicos</th></tr>
<tr><td>O ME está autorizado ou dispõe de autorização de introdução no mercado num país ICH e é utilizado no ensaio:</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>- de acordo com as condições previstas no RCM</td><td colspan="3">RCM</td></tr>
</table>

- em condições diferentes das previstas no RCM	RCM	Se adequado	Se adequado
- após alteração (p. ex. ocultação)	M+A	RCM	RCM
Outra forma farmacêutica ou dosagem do ME está autorizada ou dispõe de autorização de introdução no mercado num país ICH e o ME é fornecido pelo titular da autorização de introdução no mercado	RCM+M+A	Sim	Sim
O ME 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 ME 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 à AEC	Remissão para o dossiê anterior		
- estão disponíveis novos dados desde a última alteração à AEC	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 ME; A: informação adicional sobre Instalações e Equipamento, Avaliação da Segurança dos Agentes Adventícios, Novos Excipientes e Solventes para Reconstituição e Diluentes)

46. Se o ME estiver definido no protocolo em termos da substância ativa ou do código ATC (ver secção 4), 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 ME no ensaio clínico.

7.1.3. DME no caso de placebos

47. Se o ME 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, for fabricado pelo mesmo fabricante e não for estéril.

8. DOSSIÊ DO MEDICAMENTO AUXILIAR

48. Sem prejuízo do disposto no artigo 62.º, os requisitos em matéria de documentação estabelecidos nas secções 6 e 7 são igualmente aplicáveis aos medicamentos

auxiliares. No entanto, se o medicamento auxiliar estiver autorizado no Estado-Membro em causa, não é apresentada informação suplementar.

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

49. 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.

50. 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 a esta documentação na carta de acompanhamento (ver secção 2).

10. CONTEÚDO DA ROTULAGEM DOS ME

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

51. Em documento separado devem descrever-se pormenorizadamente os procedimentos de recrutamento dos sujeitos do ensaio, salvo se já estiverem descritos no protocolo.

52. 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, incluindo as disposições previstas para a informação ou o aconselhamento das pessoas que respondam ao anúncio e não sejam consideradas adequadas para inclusão no ensaio.

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

53. Devem apresentar-se todas as informações dadas aos sujeitos do ensaio (ou, se for caso disso, aos progenitores ou ao representante legal) antes da sua decisão de participarem ou não no ensaio, juntamente com o formulário de consentimento esclarecido por escrito.

54. Descrição dos procedimentos respeitantes ao consentimento esclarecido em circunstâncias específicas:

- nos ensaios com sujeitos menores ou incapazes, devem descrever-se os procedimentos para a obtenção do consentimento esclarecido do(s) progenitor(es) ou do representante legal, assim como o envolvimento do sujeito menor ou incapaz;

- se se recorrer a um procedimento de consentimento com testemunha, devem ser fornecidas informações relevantes sobre a razão para o uso de uma

testemunha, sobre a seleção da testemunha e sobre o procedimento de obtenção do consentimento esclarecido;

– no caso dos ensaios clínicos referidos no artigo 32.º, deve descrever-se o procedimento de obtenção do consentimento esclarecido do representante legal e do sujeito do ensaio para a continuação do ensaio clínico.

– no caso de ensaios clínicos em situações de emergência, devem descrever-se os procedimentos seguidos para identificar a situação de urgência e para a documentar.

55. Nestes casos, devem fornecer-se as informações dadas ao sujeito do ensaio e aos progenitores ou ao representante legal.

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

56. Deve apresentar-se uma lista dos centros de ensaio clínico previstos, o nome e cargo dos investigadores responsáveis por uma equipa de investigadores que realiza um ensaio clínico num centro de ensaio («investigador principal») e o número de sujeitos do ensaio nos centros.

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

58. Devem indicar-se quaisquer condições, por exemplo interesses económicos, das quais se possa suspeitar que são passíveis de influenciar a imparcialidade dos investigadores principais.

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

59. Deve apresentar-se uma declaração escrita relativa à adequação dos centros de ensaio, emitida pelo diretor da clínica/instituição do centro de ensaio ou por qualquer outra pessoa responsável, de acordo com o sistema vigente no Estado-Membro.

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

16. DISPOSIÇÕES FINANCEIRAS (INFORMAÇÕES POR ESTADO-MEMBRO EM CAUSA)

60. 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.

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

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

ANEXO II
Dossiê de pedido de alteração substancial

1. INTRODUÇÃO E PRINCÍPIOS GERAIS

1. Se uma alteração substancial disser respeito a mais de um ensaio clínico do mesmo promotor e ao mesmo ME, o promotor pode apresentar um único pedido de autorização. A carta de acompanhamento e a notificação devem conter uma lista de todos os ensaios clínicos afetados, com os números de identificação oficial e os respetivos números de código da alteração.

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

   - as informações fornecidas estão completas;
   - os documentos anexos refletem de forma rigorosa as informações disponíveis;
   - o ensaio clínico será realizado em conformidade com a documentação alterada.

2. CARTA DE ACOMPANHAMENTO

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

   – na linha «assunto», o número UE do ensaio e o número de protocolo atribuído pelo promotor (se estiver disponível), bem como o título do ensaio e o número de código atribuído pelo promotor à alteração, que permite identificar inequivocamente a alteração substancial, devendo assegurar-se uma utilização consistente do número de código;

   – a identificação do requerente;

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

   – 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;

   – 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;

   – se aplicável, uma lista de todos os ensaios clínicos afetados, com os números de identificação oficial e os respetivos números de código da alteração (ver supra).

3. FORMULÁRIO DE PEDIDO DE ALTERAÇÃO

4. DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO

4. A alteração deve ser descrita do seguinte modo:

   – excertos dos documentos 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;

   – sem prejuízo do ponto anterior, 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).

5. A nova versão deve ser identificada pela respetiva data e um número de versão atualizado.

5. INFORMAÇÕES DE APOIO

6. As informações adicionais de apoio devem incluir, se aplicável:

   – resumos de dados;

   – uma avaliação global dos riscos e benefícios atualizada;

   – consequências possíveis para os sujeitos já incluídos no ensaio;

   – consequências possíveis para a avaliação dos resultados.

6. ATUALIZAÇÃO DO FORMULÁRIO DE PEDIDO UE

7. Se uma alteração substancial envolver modificações aos dados inseridos no formulário de pedido UE, deve apresentar-se uma versão revista desse formulário. Os campos afetados pela alteração substancial devem ser destacados no formulário revisto.

ANEXO III
Comunicação de informações de segurança

1. NOTIFICAÇÃO DE ACONTECIMENTOS ADVERSOS GRAVES PELO INVESTIGADOR AO PROMOTOR

1. Um acontecimento adverso pode ser qualquer sinal desfavorável e não intencional (incluindo resultados de análise anormais, por exemplo), um sintoma ou uma doença temporariamente associados à utilização de um medicamento.

2. O investigador deve notificar os acontecimentos adversos graves referidos no artigo 37.º, n.º 2, imediatamente após ter tomado conhecimento do acontecimento adverso grave. Se necessário, deve ser enviado um relatório de seguimento para permitir ao promotor determinar se o acontecimento adverso grave requer uma reavaliação da relação benefício-risco do ensaio clínico.

3. O investigador é responsável por notificar ao promotor todos os acontecimentos adversos graves relacionados com os sujeitos do ensaio por si tratados no ensaio clínico. 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.

4. Se o investigador tomar conhecimento de acontecimentos adversos graves que ocorram com um sujeito do ensaio após a conclusão do ensaio clínico, no que diz respeito a sujeitos do ensaio por si tratados, deve notificá-los ao promotor.

2. NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS GRAVES INESPERADAS (SUSAR) PELO PROMOTOR À AGÊNCIA

2.1. Acontecimento adverso, «reação»

5. Um acontecimento médico que exija uma intervenção a fim de evitar uma das características/consequências referidas no artigo 2.º, segundo parágrafo, ponto 29, é um acontecimento adverso grave.

6. A definição de reação adversa contempla também erros de medicação ou utilizações não previstas no protocolo, incluindo a utilização indevida e o abuso do medicamento.

7. A definição implica uma possibilidade razoável de existir uma relação causal entre o acontecimento e o ME. Isto significa que existem factos (evidências) ou argumentos que sugerem uma relação causal.

8. Se o investigador que comunica o acontecimento não fornecer informações sobre a causalidade, o promotor deve consultá-lo, encorajando-o a exprimir uma opinião a esse respeito. O promotor não deve desvalorizar a avaliação de causalidade feita pelo investigador. Se o promotor discordar da avaliação de causalidade feita pelo investigador, o relatório dever incluir tanto a opinião do investigador como a do promotor.

2.2. Caráter «esperado»/«inesperado»

9. No que diz respeito ao caráter inesperado, os acontecimentos notificados que acrescentem informações significativas sobre a especificidade, o aumento da ocorrência ou a gravidade de uma reação adversa grave conhecida e já documentada constituem acontecimentos inesperados.

10. O caráter esperado de uma reação adversa é determinado pelo promotor nas informações de segurança de referência (ISR). Esta determinação é feita na perspetiva de acontecimentos anteriormente observados e não com base nos efeitos que podem ser previstos tendo em conta as propriedades farmacológicas de um medicamento.

11. As informações de segurança de referência constam do resumo das características do medicamento (RCM) ou da brochura do investigador (BI). A carta de acompanhamento apresentada com o dossiê de pedido deve fazer referência às ISR. Se o ME 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.

12. As ISR podem sofrer alterações durante a realização de um ensaio clínico. Para efeitos de notificação de suspeitas de reações adversas graves inesperadas (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 secção 3.

13. O promotor deve ter em consideração se o investigador que notifica o caso disponibilizou informações sobre o caráter esperado.

2.3. Âmbito pormenorizado das SUSAR que carecem de notificação

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

- todas as SUSAR que ocorram nesse ensaio clínico, independentemente de terem ocorrido num centro de ensaio de um Estado-Membro ou de um país terceiro em causa; e

- todas as SUSAR relacionadas com a mesma substância ativa (independentemente da forma farmacêutica e da dosagem ou da indicação em estudo) num ensaio clínico realizado exclusivamente num país terceiro, se esse ensaio clínico for

  – promovido pelo mesmo promotor, ou

  – promovido por outro promotor que faça parte da mesma empresa-mãe ou que desenvolva um medicamento em conjunto, mediante acordo formal, com esse outro promotor. O fornecimento do ME ou de informações sobre questões de segurança a um futuro potencial titular de uma autorização de introdução no mercado não deve ser considerado um desenvolvimento conjunto.

15. As SUSAR identificadas após a conclusão do ensaio também devem ser notificadas.

2.4. Prazos para a notificação de SUSAR mortais ou que ponham a vida em perigo

16. Relativamente às SUSAR mortais ou que ponham a vida em perigo, o promotor deve notificar pelo menos a informação mínima logo que possível e, de qualquer modo, num prazo nunca superior a sete dias após ter tomado conhecimento do caso.

17. Se o relatório inicial estiver incompleto, ou seja, se o promotor não tiver fornecido toda a informação/avaliação no prazo de sete dias, o promotor deve apresentar um relatório completo, com base na informação inicial, num novo prazo de oito dias.

18. 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.

19. 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.

2.5. Prazos para a notificação de SUSAR que não sejam mortais nem ponham a vida em perigo

20. As SUSAR que não sejam mortais nem ponham a vida em perigo devem ser notificadas num prazo de 15 dias.

21. 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 ou não pondo a vida em perigo, a SUSAR não mortal ou que não põe a vida em perigo deve ser notificada o mais rapidamente possível, dentro de um prazo de 15 dias. O relatório de seguimento da SUSAR mortal ou que põe a vida em perigo deve ser enviado o mais rapidamente possível, no máximo sete dias após ter sido tomado conhecimento da reação mortal ou que põe a vida em perigo. Relativamente ao relatório de seguimento, ver secção 2.4.

22. 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.

2.6. Quebra da ocultação no que respeita à atribuição do tratamento

23. Só devem ser notificadas pelo promotor as SUSAR em que houver quebra da ocultação relativamente à atribuição do tratamento ao sujeito.

24. O investigador só deve quebrar a ocultação da atribuição do tratamento durante um ensaio clínico se isso for relevante para a segurança do sujeito do ensaio.

25. Relativamente ao promotor, quando existir a possibilidade de um acontecimento ser uma SUSAR o promotor só deve quebrar a ocultação para o sujeito do ensaio afetado. A ocultação deve ser mantida para as pessoas responsáveis pela

continuidade do ensaio (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, tais como o pessoal responsável pelos dados biométricos. 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.

26. No entanto, para os ensaios relativos 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.

27. Em todos os casos, após a quebra da ocultação, se o acontecimento se revelar uma SUSAR (por exemplo, no que se refere ao caráter inesperado) aplicam-se as regras de notificação para as SUSAR.

3. APRESENTAÇÃO DE RELATÓRIOS ANUAIS DE SEGURANÇA PELO PROMOTOR

28. O relatório deve conter em anexo as informações de segurança de referência em vigor no início do período a que se refere.

29. 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.

30. 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.

ANEXO IV
Rotulagem de ME e MA

1. MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS NÃO AUTORIZADOS

1.1. 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) Forma farmacêutica, via de administração, quantidade de unidades de administração, e, no caso de ensaios sem ocultação, 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 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;

   f) Nome do investigador (se não tiver sido incluído na alínea a) ou d));

   g) 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);

   h) «Apenas para utilização no ensaio clínico» ou indicação similar;

   i) Condições de conservação;

   j) Período de utilização (data limite de utilização, prazo de validade ou de reensaio, conforme aplicável), indicado no formato mês/ano e de uma forma que evite qualquer ambiguidade;

   k) «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.

1.2. Rotulagem limitada do acondicionamento primário

1.2.1. Acondicionamento primário e embalagem externa fornecidos conjuntamente

4. Quando o medicamento é fornecido ao sujeito do ensaio ou à pessoa que administra a medicação num acondicionamento primário e numa embalagem externa destinados a permanecer juntos, e a embalagem externa apresentar as indicações referidas no ponto 1.1, 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 sem ocultação, 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, 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.

1.2.2. 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 1.1 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 sem ocultação, 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 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.

2. 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) Código de referência do ensaio que permita identificar o centro de ensaio, o investigador e o sujeito do ensaio.

3. ROTULAGEM ADICIONAL NO CASO DE MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS AUTORIZADOS

7. 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 que permita identificar o centro de ensaio, o investigador e o sujeito do ensaio.

4. SUBSTITUIÇÃO DE INFORMAÇÕES

8. Qualquer uma das indicações enumeradas nas secções 1, 2 e 3 pode ser omitida e substituída 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.

ANEXO V
Quadro de correspondência

Diretiva 2001/20/CE	Presente regulamento
Artigo 1.º, n.º 1	Artigo 1.º, artigo 2.º, primeiro parágrafo e segundo parágrafo, pontos 1, 2, 4
Artigo 1.º, n.º 2	Artigo 2.°, segundo parágrafo, ponto 26
Artigo 1.º, n.º 3, primeiro parágrafo	-
Artigo 1.º, n.º 3, segundo parágrafo	Artigo 44.º, terceiro parágrafo
Artigo 1.º, n.º 4	Artigo 44.º, segundo parágrafo
Artigo 2.º	Artigo 2.º
Artigo 3.º, n.º 1	-
Artigo 3.º, n.º 2	Artigo 4.º, artigo 28.º, artigo 29.º, n.º 1, artigo 72.º
Artigo 3.º, n.º 3	-
Artigo 3.º, n.º 4	Artigo 29.º, n.º 3
Artigo 4.º	Artigo 28.º, artigo 31.º, artigo 10.º, n.º 1
Artigo 5.º	Artigo 28.º, artigo 30.º, artigo 10.º, n.º 2
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 51.º
Artigo 10.º, alínea c)	Artigos 34.º e 35.º
Artigo 11.º	Artigo 78.º
Artigo 12.º	Artigo 74.º
Artigo 13.º, n.º 1	Artigo 58.º, n.os 1 a 4
Artigo 13.º, n.º 2	Artigo 58.º, n.º 2

Artigo 13.°, n.º 3, primeiro parágrafo	Artigo 59.º, n.º 1, artigo 60.º, n.º 1 e n.º 3
Artigo 13.º, n.º 3, segundo parágrafo	Artigo 60.º, n.º 1
Artigo 13.°, n.° 3, terceiro parágrafo	-
Artigo 13.º, n.º 4	Artigo 59.º, n.º 2
Artigo 13.º, n.º 5	-
Artigo 14.º	Artigos 63.º a 67.º
Artigo 15.º	Artigo 75.º
Artigo 16.º	Artigo 37.º
Artigo 17.º, n.º 1, alíneas a) a c)	Artigo 38.º
Artigo 17.º, n.º 1, alínea d)	-
Artigo 17.º, n.º 2	Artigo 39.º
Artigo 17.º, n.º 3, alínea a)	-
Artigo 17.º, n.º 3, alínea b)	Artigo 40.º, n.º 1
Artigo 18.º	-
Artigo 19.º, primeiro parágrafo, primeira frase	Artigo 71.º
Artigo 19.º, primeiro parágrafo, segunda frase	Artigo 70.º
Artigo 19.º, segundo parágrafo	Artigo 88.º
Artigo 19.°, terceiro parágrafo	-
Artigo 20.º	-
Artigo 21.º	Artigo 84.º
Artigo 22.º	-
Artigo 23.º	-
Artigo 24.º	-

FICHA FINANCEIRA LEGISLATIVA

1. CONTEXTO DA PROPOSTA/INICIATIVA

1.1. Denominação da proposta/iniciativa

1.2. Domínio(s) de intervenção abrangido(s) segundo a estrutura ABM/ABB

1.3. Natureza da proposta/iniciativa

1.4. Objetivo(s)

1.5. Justificação da proposta/iniciativa

1.6. Duração da ação e do seu impacto financeiro

1.7. Modalidade(s) de gestão prevista(s)

2. MEDIDAS DE GESTÃO

2.1. Disposições em matéria de acompanhamento e prestação de informações

2.2. Sistema de gestão e de controlo

2.3. Medidas de prevenção de fraudes e irregularidades

3. IMPACTO FINANCEIRO ESTIMADO DA PROPOSTA/INICIATIVA

3.1. Rubrica(s) do quadro financeiro plurianual e rubrica(s) orçamental(is) de despesas envolvidas(s)

3.2. Impacto estimado nas despesas

3.2.1. Síntese do impacto estimado nas despesas

3.2.2. Impacto estimado nas dotações operacionais

3.2.3. Impacto estimado nas dotações de natureza administrativa

3.2.4. Compatibilidade com o atual quadro financeiro plurianual

3.2.5. Participação de terceiros no financiamento

3.3. Impacto estimado nas receitas

FICHA FINANCEIRA LEGISLATIVA

1. CONTEXTO DA PROPOSTA/INICIATIVA

1.1. Denominação da proposta/iniciativa

Proposta de regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE

1.2. Domínio(s) de intervenção abrangido(s) segundo a estrutura ABM/ABB[29]

Saúde pública.

Os custos serão cobertos pela dotação do programa Saúde para o Crescimento 2014-2020.

1.3. Natureza da proposta/iniciativa

X A proposta/iniciativa refere-se a **uma nova ação**

☐ A proposta/iniciativa refere-se a **uma nova ação na sequência de um projeto-piloto/ação preparatória**[30]

☐ A proposta/iniciativa refere-se à **prorrogação de uma ação existente**

☐ A proposta/iniciativa refere-se a **uma ação reorientada para uma nova ação**

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo(s) estratégico(s) plurianual(is) da Comissão visado(s) pela proposta/iniciativa

A proposta tem por objetivo promover a saúde pública e a investigação em toda a UE através da aplicação de regras harmonizadas em matéria de autorização e realização de ensaios clínicos.

1.4.2. Objetivo(s) específico(s) e atividade(s) ABM/ABB em causa

Objetivo específico n.º 1: Um «portal da UE» eletrónico e uma «base de dados da UE» para a apresentação dos pedidos de autorização de ensaios clínicos e para o respetivo seguimento.

Objetivo específico n.º 2: Atualização do «módulo de ensaios clínicos» da atual base de dados Eudravigilance, para garantir o tratamento de comunicações de segurança durante os ensaios clínicos.

---

29 ABM: Activity Based Management (gestão por atividades) – ABB: Activity Based Budgeting (orçamentação por atividades).

30 Referidos no artigo 49.º, n.º 6, alíneas a) e b), do Regulamento Financeiro.

Objetivo específico n.º 3: Um sistema de cooperação entre os Estados-Membros para a avaliação de um pedido de autorização de ensaio clínico. Objetivo específico n.º 4: Um mecanismo de «inspeções de sistemas» para os sistemas regulamentares dos países terceiros em matéria de ensaios clínicos. Atividade(s) ABM/ABB em causa Saúde pública

1.4.3. Resultados e impacto esperados

Especificar os efeitos que a proposta/iniciativa poderá ter nos beneficiários/na população visada

Efeitos ao nível dos promotores de ensaios clínicos (tanto da indústria como os promotores não comerciais): redução da carga administrativa relacionada com a apresentação de pedidos de autorização de ensaios clínicos e de alterações substanciais.

Efeitos ao nível dos doentes e dos sistemas de saúde: acesso mais rápido a medicamentos e tratamentos novos e inovadores.

1.4.4. Indicadores de resultados e de impacto

Especificar os indicadores que permitem acompanhar a execução da proposta/iniciativa.

- Número de pedidos de ensaios clínicos apresentados na UE e número de sujeitos objeto dos ensaios;
- Número de pedidos de ensaios clínicos multinacionais apresentados na UE e número de sujeitos objeto dos ensaios;
- Número de dias entre a finalização do protocolo e a inclusão do primeiro doente;
- Nível dos custos administrativos que representam uma carga administrativa e dos custos operacionais dos ensaios clínicos realizados na UE; e
- Número de ensaios clínicos realizados fora da UE para obter dados referidos no pedido de autorização de um ensaio clínico ou de um medicamento.

1.5. Justificação da proposta/iniciativa

1.5.1. Necessidade(s) a satisfazer a curto ou a longo prazo

A diretiva relativa aos ensaios clínicos é criticada por todas as partes interessadas (desde os doentes até aos investigadores e à indústria) por ter provocado uma diminuição significativa da atratividade da investigação centrada no doente e dos correspondentes estudos na UE. Com efeito, o número de pedidos de autorização de ensaios clínicos na UE diminuiu de 5028 em 2007 para 3800 em 2011. Esta tendência reduz grandemente a competitividade da Europa no domínio da investigação clínica e, por conseguinte, tem um impacto negativo no desenvolvimento de tratamentos e medicamentos novos e inovadores.

É necessário inverter esta tendência e responder às críticas.

1.5.2. Valor acrescentado da participação da UE

A adoção de regras harmonizadas permitirá remeter para os resultados e as conclusões de ensaios clínicos nos pedidos de autorização de introdução de um medicamento no mercado da União, incluindo as posteriores alterações e extensões da autorização de introdução no mercado.

Este aspeto é extremamente importante no caso dos ensaios clínicos, dado que praticamente todos os ensaios clínicos de grande dimensão são efetuados em mais de um Estado-Membro.

Um fator adicional é o facto de que os medicamentos destinados a ensaios de investigação e desenvolvimento estão excluídos do código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. Esses medicamentos podem ter sido produzidos num Estado-Membro diferente daquele em que o ensaio clínico é realizado. Assim, tais medicamentos não beneficiam da legislação derivada da União que garante a sua livre circulação, assegurando ao mesmo tempo um nível elevado de proteção da saúde humana.

1.5.3. Lições tiradas de experiências anteriores semelhantes

No domínio da regulamentação dos medicamentos, existem desde 1975 mecanismos destinados a facilitar a autorização de um medicamento no mercado interno. Esta experiência revelou-se muito bem sucedida. Alguns elementos da presente iniciativa aproveitam a experiência adquirida no domínio da autorização de medicamentos.

Em contrapartida, a diretiva relativa aos ensaios clínicos de 2001, que não instituiu qualquer mecanismo de cooperação entre os Estados-Membros, constituiu, em parte, um exemplo negativo a não seguir.

1.5.4. Coerência e eventual sinergia com outros instrumentos relevantes

Espera-se que exista sinergia com a revisão da legislação sobre os «dispositivos médicos»: esta legislação prevê um «portal da UE» para «investigações clínicas» (investigação clínica com dispositivos médicos) idêntico ao previsto para ensaios clínicos.

1.6. Duração da ação e do seu impacto financeiro

☐ Proposta/iniciativa de **duração limitada**

– ☐ Proposta/iniciativa válida entre [DD/MM]AAAA e [DD/MM]AAAA

– ☐ Impacto financeiro no período compreendido entre AAAA e AAAA

X Proposta/iniciativa de **duração ilimitada**

– Aplicação com um período de arranque de 2014 a 2016 (o período de arranque é o que decorre entre a data de entrada em vigor do regulamento, ou seja, 20 dias após a sua publicação, e a data de aplicação do regulamento: durante este período, a Comissão tem de tomar todas as medidas de execução necessárias a fim de assegurar que o regulamento funcione a partir do dia da sua aplicação)

– seguido de um período de aplicação a um ritmo de cruzeiro

1.7. Modalidade(s) de gestão prevista(s)[31]

X **Gestão centralizada direta** por parte da Comissão

☐ **Gestão centralizada indireta** por delegação de funções de execução:

– ☐ nas agências de execução

– ☐ nos organismos criados pelas Comunidades[32]

– ☐ nos organismos públicos nacionais/organismos com missão de serviço público

– ☐ nas pessoas encarregadas da execução de ações específicas por força do Título V do Tratado da União Europeia, identificadas no ato de base pertinente na aceção do artigo 49.º do Regulamento Financeiro

☐ **Gestão partilhada** com os Estados-Membros

☐ **Gestão descentralizada** com países terceiros

☐ **Gestão conjunta** com organizações internacionais (***especificar***)

Se for indicada mais de uma modalidade de gestão, queira especificar na secção «Observações».

Observações

---

[31] As explicações sobre as modalidades de gestão e as referências ao Regulamento Financeiro estão disponíveis no sítio BudgWeb: http://www.cc.cec/budg/man/budgmanag/budgmanag_en.html

[32] Referidos no artigo 185.º do Regulamento Financeiro.

2. MEDIDAS DE GESTÃO

2.1. Disposições em matéria de acompanhamento e prestação de informações

Especificar a periodicidade e as condições

A Comissão criou mecanismos de colaboração com os Estados-Membros, a fim de monitorizar a aplicação do acervo da UE no domínio da regulamentação dos produtos farmacêuticos e dos ensaios clínicos. O «Comité Farmacêutico», em especial, constituirá o fórum no âmbito do qual se monitorizará e avaliará a aplicação do novo regulamento.

2.2. Sistema de gestão e de controlo

2.2.1. Risco(s) identificado(s)

O risco de o portal da UE se tornar demasiado complexo e não satisfazer as necessidades dos utilizadores (Estados-Membros e promotores). O portal da UE não teria, assim, o efeito de simplificação que pretende alcançar.

2.2.2. Meios de controlo previstos

Contactos próximos e regulares com os responsáveis pelo desenvolvimento do portal da UE.

Reuniões frequentes com as partes interessadas e os Estados-Membros, a fim de assegurar que o portal da UE satisfaz as necessidades dos utilizadores.

2.3. Medidas de prevenção de fraudes e irregularidades

Especificar as medidas de prevenção e de proteção existentes ou previstas

Para além da aplicação de todos os mecanismos de controlo regulamentar, a DG SANCO irá conceber uma estratégia de luta contra a fraude em conformidade com a nova estratégia de luta contra a fraude da Comissão adotada em 24 de junho de 2011, de forma a garantir, nomeadamente, que os seus controlos internos antifraude estão plenamente alinhados com essa nova estratégia e que a abordagem em matéria de gestão do risco de fraude visa identificar as áreas em que esse risco existe e fornecer respostas adequadas. Sempre que necessário, serão criados grupos em rede e ferramentas informáticas adequadas dedicados à análise de casos de fraude relacionados com o financiamento de atividades de execução do regulamento dos ensaios clínicos. Serão tomadas, entre outras, as seguintes medidas:

- as decisões, convenções e contratos resultantes do financiamento de atividades de execução do regulamento dos ensaios clínicos habilitarão expressamente a Comissão – incluindo o OLAF – e o Tribunal de Contas a efetuar auditorias e inspeções e verificações no local;

- durante a fase de avaliação de um convite à apresentação de propostas/concurso, são aplicados aos proponentes e concorrentes os critérios de exclusão publicados, com base nas declarações e no sistema de alerta rápido (SAR);

- as regras que regem a elegibilidade das despesas serão simplificadas em conformidade com as disposições do Regulamento Financeiro;

- é dada formação regular sobre questões relacionadas com fraudes e irregularidades a todo o pessoal envolvido na gestão dos contratos, bem como aos auditores e controladores que verificam *in loco* as declarações dos beneficiários.

3. IMPACTO FINANCEIRO ESTIMADO DA PROPOSTA/INICIATIVA

3.1. Rubrica(s) do quadro financeiro plurianual e rubrica(s) orçamental(is) de despesas envolvidas(s)

- Atuais rubricas orçamentais de despesas

Segundo a ordem das rubricas do quadro financeiro plurianual e das respetivas rubricas orçamentais.

Rubrica do quadro financeiro plurianual	Rubrica orçamental	Natureza das dotações	Participação			
	Número [Designação: Programa de Saúde Pública]	DD/DND (33)	dos países EFTA[34]	dos países candidatos [35]	de países terceiros	na aceção do artigo 18.º, n.º 1, alínea a-a), do Regulamento Financeiro
3B	17.03.XX	DD/~~DND~~	~~SIM~~/NÃO	~~SIM~~/NÃO	~~SIM~~/NÃO	~~SIM~~/NÃO

- Novas rubricas orçamentais, cuja criação é solicitada

Segundo a ordem das rubricas do quadro financeiro plurianual e das respetivas rubricas orçamentais.

Rubrica do quadro financeiro plurianual	Rubrica orçamental	Natureza das dotações	Participação			
	Número [Designação …….]	DD/DND	dos países EFTA	dos países candidatos	de países terceiros	na aceção do artigo 18.º, n.º 1, alínea a-a), do Regulamento Financeiro
[…]	[XX.YY.YY.YY] […]	[…]	SIM/NÃO	SIM/NÃO	SIM/NÃO	SIM/NÃO

33 DD = dotações diferenciadas/DND = dotações não diferenciadas.
34 EFTA: Associação Europeia de Comércio Livre.
35 Países candidatos e, se for caso disso, países candidatos potenciais dos Balcãs Ocidentais.

3.2. Impacto estimado nas despesas

3.2.1. Síntese do impacto estimado nas despesas

EUR

Rubrica do quadro financeiro plurianual:	Número 3B	Programa de Saúde Pública

DG: SANCO			Ano 2014[36]	Ano 2015	Ano 2016	Ano 2017	Ano 2018	Ano 2019	Ano 2020 e anos seguintes	**TOTAL**
• Dotações operacionais										
Número da rubrica orçamental: 17.03.XX	Autorizações	(1)	895 000	1 082 000	238 000	193 000	180 000	184 000	187 000	**2 959 000**
	Pagamentos	(2)	447 000	998 000	671 000	232 000	175 000	184 000	187 000 + 65 000	**2 959 000**
Número da rubrica orçamental	Autorizações	(1a)								
	Pagamentos	(2a)								
Dotações de natureza administrativa financiadas a partir da dotação de programas específicos[37]										
Número da rubrica orçamental: 17.01.04.02		(3)	**57 000**	**58 000**	**119 000**	**121 000**	**124 000**	**126 000**	**129 000**	**734 000**
TOTAL das dotações para a DG	Autorizações	=1+1a +3	952 000	1 140 000	357 000	314 000	304 000	310 000	316 000	**3 693 000**

[36] Todos os preços são preços correntes.

[37] Assistência técnica e/ou administrativa e despesas de apoio à execução de programas e/ou ações da UE (antigas rubricas «BA»), bem como investigação direta e indireta.

SANCO	Pagamentos	=2+2a +3	504 000	1 056 000	790 000	353 000	299 000	310 000	316 000 + 65 000	**3 693 000**

• TOTAL das dotações operacionais	Autorizações	(4)	895 000	1 082 000	238 000	193 000	180 000	184 000	187 000	**2 959 000**
	Pagamentos	(5)	447 000	998 000	671 000	232 000	175 000	184 000	187 000 + 65 000	**2 959 000**
• TOTAL das dotações de natureza administrativa financiadas a partir da dotação de programas específicos		(6)	**57 000**	**58 000**	**119 000**	**121 000**	**124 000**	**126 000**	**129 000**	**734 000**
TOTAL das dotações no âmbito da RUBRICA SANCO do quadro financeiro plurianual	Autorizações		952 000	1 140 000	357 000	314 000	304 000	310 000	316 000	**3 693 000**
	Pagamentos		504 000	1 056 000	790 000	353 000	299 000	310 000	316 000 + 65 000	**3 693 000**

Se o impacto da proposta/iniciativa incidir sobre mais de uma rubrica:

• TOTAL das dotações operacionais	Autorizações	(4)								
	Pagamentos	(5)								
• TOTAL das dotações de natureza administrativa financiadas a partir da dotação de programas específicos		(6)								
TOTAL das dotações no âmbito das RUBRICAS 1 a 4 do quadro financeiro plurianual (montante de referência)	Autorizações	=4+ 6								
	Pagamentos	=5+ 6								

Rubrica do quadro financeiro plurianual:	**5**	«Despesas administrativas»

EUR

		Ano 2014	Ano 2015	Ano 2016	Ano 2017	Ano 2018	Ano 2019	Ano 2020 e anos seguintes	**TOTAL**
DG: SANCO									
• Recursos humanos[38]		222 000	222 000	857 000	857 000	857 000	857 000	857 000	**4 730 000**[39]
• Outras despesas administrativas				**87 000**	**88 000**	**90 000**	**92 000**	**94 000**	**451 000**
TOTAL DG SANCO[40]	Dotações			**87 000**	**88 000**	**90 000**	**92 000**	**94 000**	**451 000**
TOTAL das dotações no âmbito da RUBRICA 5 do quadro financeiro plurianual[41]	(Total das autorizações = total dos pagamentos)			**87 000**	**88 000**	**90 000**	**92 000**	**94 000**	**451 000**

[38] Em conformidade com o relatório de avaliação de impacto, os recursos humanos adicionais necessários (1,75 ETC + 5 ETC a partir da data de aplicação) serão reafetados dentro da DG SANCO.

[39] Em conformidade com o relatório de avaliação de impacto, os recursos humanos adicionais necessários (1,75 ETC + 5 ETC) serão reafetados dentro da DG SANCO. Consequentemente, os custos relativos aos recursos humanos não são adicionados ao «total» da rubrica 5.

[40] Em conformidade com o relatório de avaliação de impacto, os recursos humanos adicionais necessários (1,75 ETC + 5 ETC) serão reafetados dentro da DG SANCO. Consequentemente, os custos relativos aos recursos humanos não são adicionados ao «total DG SANCO».

[41] Em conformidade com o relatório de avaliação de impacto, os recursos humanos adicionais necessários (1,75 ETC + 5 ETC) serão reafetados dentro da DG SANCO. Consequentemente, os custos relativos aos recursos humanos não são adicionados ao «total» da rubrica 5.

EUR

		Ano 2014	Ano 2015	Ano 2016	Ano 2017	Ano 2018	Ano 2019	Ano 2020 e anos seguintes	**TOTAL**
TOTAL das dotações no âmbito das RUBRICAS 1 a 5 do quadro financeiro plurianual	Autorizações	952 000	1 140 000	444 000	402 000	394 000	402 000	410 000	**4 144 000**
	Pagamentos	504 000	1 056 000	877 000	441 000	389 000	402 000	410 000 + 65 000	**4 144 000**

3.2.2. Impacto estimado nas dotações operacionais

– ☐ A proposta/iniciativa não acarreta a utilização de dotações operacionais

– X A proposta/iniciativa acarreta a utilização de dotações operacionais, tal como explicitado seguidamente:

Dotações de autorização em euros

Indicar os objetivos e as realizações			Ano 2014		Ano 2015		Ano 2016		Ano 2017		Ano 2108		Ano 2019		Ano 2020 e anos seguintes		**TOTAL**	
			REALIZAÇÕES															
⇩	Tipo de realização	Custo médio da realização	Número de realizações	Custo	Número de realizações	Custo	Número de realizações	Custo	Número de realizações	Custo	Número de realizações	Custo	Número de realizações	Custo	Número de realizações	Custo	Número total de realizações	Custo total
OBJETIVO ESPECÍFICO N.º 1: Um «portal da UE» eletrónico e uma «base de dados da UE» para a apresentação dos pedidos de autorização de ensaios clínicos e para o seguimento																		
Realização	Portal UE		1	595 000	1	782 000	1	238 000	1	193 000	1	180 000	1	184 000	1	187 000	7	2 359 000
Subtotal objetivo específico n.º 1			1	595 000	1	782 000	1	238 000	1	193 000	1	180 000	1	184 000	1	187 000	7	2 359 000
OBJETIVO ESPECÍFICO N.º 2: Atualização do «módulo de ensaios clínicos» da atual base de dados Eudravigilance, para garantir o tratamento de comunicações de segurança durante os ensaios clínicos.																		
Realização	Atualização informática		1	300 000	1	300 000											2	600 000

Subtotal objetivo específico n.º 2			1	300 000	1	300 000										2	600 000
Realização	Reuniões																
Realização	Inspeções de sistemas																
CUSTO TOTAL			2	895 000	2	1 082 000	1	238 000	1	193 000	1	180 000	1	184 000	1	187 000	9	2 959 000

3.2.3. Impacto estimado nas dotações de natureza administrativa

3.2.3.1. Síntese

– ☐ A proposta/iniciativa não acarreta a utilização de dotações de natureza administrativa

– X A proposta/iniciativa acarreta a utilização de dotações de natureza administrativa, tal como explicitado seguidamente:

	Ano 2014	Ano 2015	Ano 2016	Ano 2017	Ano 2018	Ano 2019	Ano 2020 e anos seguintes	**TOTAL**
RUBRICA 5 do quadro financeiro plurianual								
Recursos humanos[42]	222 000	222 000	857 000	857 000	857 000	857 000	857 000	**4 730 000**[43]
Outras despesas administrativas			**87 000**	**88 000**	**90 000**	**92 000**	**94 000**	**451 000**
Subtotal RUBRICA 5 do quadro financeiro plurianual[44]			**87 000**	**88 000**	**90 000**	**92 000**	**94 000**	**451 000**

Com exclusão da RUBRICA 5[45] do quadro financeiro plurianual								
Recursos humanos								
Outras despesas de natureza administrativa	**57 000**	**58 000**	**119 000**	**121 000**	**124 000**	**126 000**	**129 000**	**734 000**
Subtotal com exclusão da RUBRICA 5 do quadro financeiro	**57 000**	**58 000**	**119 000**	**121 000**	**124 000**	**126 000**	**129 000**	**734 000**

42 Em conformidade com o relatório de avaliação de impacto, os recursos humanos adicionais necessários (1,75 ETC + 5 ETC) serão reafetados dentro da DG SANCO.

43 Em conformidade com o relatório de avaliação de impacto, os recursos humanos adicionais necessários (1,75 ETC + 5 ETC) serão reafetados dentro da DG SANCO. Consequentemente, os custos relativos aos recursos humanos não são adicionados ao «subtotal» da rubrica 5.

44 Em conformidade com o relatório de avaliação de impacto, os recursos humanos adicionais necessários (1,75 ETC + 5 ETC) serão reafetados dentro da DG SANCO. Consequentemente, os custos relativos aos recursos humanos não são adicionados ao «subtotal» da rubrica 5.

45 Assistência técnica e/ou administrativa e despesas de apoio à execução de programas e/ou ações da UE (antigas rubricas «BA»), bem como investigação direta e indireta.

plurianual								

TOTAL[46]	**57 000**	**58 000**	**206 000**	**209 000**	**214 000**	**218 000**	**223 000**	**1 185 000**

[46] Em conformidade com o relatório de avaliação de impacto, os recursos humanos adicionais necessários (1,75 ETC + 5 ETC) serão reafetados dentro da DG SANCO. Consequentemente, os custos relativos aos recursos humanos não são adicionados ao «total» das despesas administrativas.

3.2.3.2. Necessidades estimadas de recursos humanos

– X A proposta/iniciativa não acarreta a utilização de recursos humanos[47]

– ☐ A proposta/iniciativa acarreta a utilização de recursos humanos, tal como explicitado seguidamente:

–		Ano 2014	Ano 2015	Ano 2016	Ano 2017	Ano 2018	Ano 2019	Ano 2020 e anos seguintes	TO
17 01 01 01 (na sede e nos gabinetes de representação da Comissão)[48]		1,75 ETC	1,75 ETC	6,75 ETC	6,75 ETC	6,75 ETC	6,75 ETC	6,75 ETC	
XX 01 01 02 (nas delegações)									
XX 01 05 01 (investigação indireta)									
10 01 05 01 (investigação direta)									
XX 01 02 01 (AC, TT e PND da dotação global)									
XX 01 02 02 (AC, TT, JPD, AL e PND nas delegações)									
XX 01 04 *yy*[49]	na sede[50]								
	nas delegações								
XX 01 05 02 (AC, PND e TT relativamente à investigação indireta)									
10 01 05 02 (AC, PND e TT relativamente à investigação direta)									
Outras rubricas orçamentais (especificar)									
TOTAL									

XX constitui o domínio de intervenção ou título orçamental em causa.

As necessidades de recursos humanos serão cobertas pelos efetivos da DG já afetados à gestão da ação e/ou reafetados internamente a nível da DG, complementados, caso necessário, por eventuais dotações adicionais que sejam atribuídas à DG gestora no quadro do processo anual de atribuição e no limite das disponibilidades orçamentais.

Descrição das tarefas a executar:

Funcionários e agentes temporários	Questões gerais relativas ao procedimento de autorização de ensaios clínicos. Preparação, presidência e acompanhamento do grupo de peritos relevante. «Inspeções de sistemas» em países terceiros.
Pessoal externo	

47 Em conformidade com o relatório de avaliação de impacto, os recursos humanos adicionais necessários (1,75 ETC + 5 ETC) serão reafetados dentro da DG SANCO.

48 Em conformidade com o relatório de avaliação de impacto, os recursos humanos adicionais necessários (1,75 ETC + 5 ETC) serão reafetados dentro da DG SANCO.

49 Dentro do limite para o pessoal externo previsto nas dotações operacionais (antigas rubricas «BA»).

50 Essencialmente para os fundos estruturais, o Fundo Europeu Agrícola de Desenvolvimento Rural (FEADER) e o Fundo Europeu das Pescas (FEP).

3.2.4. Compatibilidade com o atual quadro financeiro plurianual

– X A proposta/iniciativa é compatível com o quadro financeiro plurianual para 2014-2020.

– ☐ A proposta/iniciativa requer uma reprogramação da rubrica pertinente do quadro financeiro plurianual

Explicitar a reprogramação necessária, especificando as rubricas orçamentais em causa e as quantias correspondentes.

– ☐ A proposta/iniciativa requer a mobilização do Instrumento de Flexibilidade ou a revisão do quadro financeiro plurianual[51].

Explicitar as necessidades, especificando as rubricas orçamentais em causa e as quantias correspondentes.

3.2.5. Participação de terceiros no financiamento

– X A proposta/iniciativa não prevê o cofinanciamento por terceiros

– A proposta/iniciativa prevê o cofinanciamento estimado seguinte:

Dotações em milhões de euros (3 casas decimais)

	Ano **N**	Ano **N+1**	Ano **N+2**	Ano **N+3**	… inserir os anos necessários para refletir a duração do impacto (ver ponto 1.6)			Total
Especificar o organismo de cofinanciamento								
TOTAL das dotações cofinanciadas								

[51] Ver pontos 19 e 24 do Acordo Interinstitucional.

3.3. Impacto estimado nas receitas

– X A proposta/iniciativa não tem impacto financeiro nas receitas