ISSN 1725-2482

Jornal Oficial da União Europeia

C 82



Edição em língua portuguesa

Comunicações e Informações

53.º ano

30 de Março de 2010

Número de informação | Índice | Página

II *Comunicações*

COMUNICAÇÕES ORIUNDAS DAS INSTITUIÇÕES, ÓRGÃOS E ORGANISMOS DA UNIÃO EUROPEIA

Comissão Europeia

2010/C 82/01 Comunicação da Comissão — Directrizes pormenorizadas para a apresentação às autoridades competentes do pedido de autorização de um ensaio clínico com um medicamento para uso humano, a notificação de alterações substanciais e a declaração de conclusão do ensaio («CT-1») 1

2010/C 82/02 Comunicação da Comissão relativa à aplicação do n.º 3 do artigo 101.º do Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia a certas categorias de acordos, decisões e práticas concertadas no sector dos seguros [1] 20

2010/C 82/03 Não oposição a uma concentração notificada (Processo COMP/M.5762 — InnoLux/Chi Mei/TPO) [1] 24

2010/C 82/04 Não oposição a uma concentração notificada (Processo COMP/M.5721 — Otto/Primondo Assets) [1] 24

PT

Preço: 3 EUR

[1] Texto relevante para efeitos do EEE

(continua no verso da capa)

IV *Informações*

INFORMAÇÕES ORIUNDAS DAS INSTITUIÇÕES, ÓRGÃOS E ORGANISMOS DA UNIÃO EUROPEIA

Comissão Europeia

2010/C 82/05 Taxas de câmbio do euro 25

INFORMAÇÕES ORIUNDAS DOS ESTADOS-MEMBROS

2010/C 82/06 Actualização da lista dos títulos de residência referidos no n.º 15 do artigo 2.º do Regulamento (CE) n.º 562/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 15 de Março de 2006, que estabelece o código comunitário relativo ao regime de passagem de pessoas nas fronteiras (Código das Fronteiras Schengen) (JO C 247 de 13.10.2006, p. 1; JO C 153 de 6.7.2007, p. 5; JO C 192 de 18.8.2007, p. 11; JO C 271 de 14.11.2007, p. 14; JO C 57 de 1.3.2008, p. 31; JO C 134 de 31.5.2008, p. 14; JO C 207 de 14.8.2008, p. 12; JO C 331 de 21.12.2008, p. 13; JO C 3 de 8.1.2009, p. 5; JO C 64 de 19.3.2009, p. 15 e JO C 239 de 6.10.2009, p. 2) 26

PT

II

(Comunicações)

COMUNICAÇÕES ORIUNDAS DAS INSTITUIÇÕES, ÓRGÃOS E ORGANISMOS DA UNIÃO EUROPEIA

COMISSÃO EUROPEIA

Comunicação da Comissão — Directrizes pormenorizadas para a apresentação às autoridades competentes do pedido de autorização de um ensaio clínico com um medicamento para uso humano, a notificação de alterações substanciais e a declaração de conclusão do ensaio («CT-1»)

(2010/C 82/01)

1. INTRODUÇÃO

1.1. Base jurídica

1. As presentes directrizes têm por base o artigo 9.º, n.º 8, da Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril de 2001, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano [1], que estabelece o seguinte:

«A Comissão, em consulta com os Estados-Membros, formulará e publicará indicações pormenorizadas relativas:

a) À apresentação e ao conteúdo do pedido referido no n.º 2 (que prevê a apresentação de um pedido de autorização em boa e devida forma à autoridade competente do Estado-Membro em que o promotor prevê conduzir o ensaio clínico), bem como à documentação a apresentar em apoio do pedido, relativa à qualidade e ao fabrico do medicamento experimental, aos testes toxicológicos e farmacológicos, ao protocolo e às informações clínicas relativas ao medicamento experimental, nomeadamente a brochura para o investigador;

b) À apresentação e ao conteúdo da proposta de alteração referida na alínea a) do artigo 8.º (10.º), relativa às alterações substanciais introduzidas no protocolo;

c) À declaração de conclusão do ensaio clínico.»

2. As presentes directrizes abordam aspectos relacionados com os Comités de Ética apenas quando as disposições da Directiva 2001/20/CE respeitantes à autoridade nacional competente e ao Comité de Ética são idênticas. Isto significa que as secções a seguir indicadas são igualmente aplicáveis aos Comités de Ética:

— Aspectos processuais da notificação de «alterações substanciais» (secções 3.1 a 3.3 e 3.5 a 3.8), e

— Declaração de conclusão do ensaio (secção 4).

No que diz respeito aos outros aspectos, devem ser consultadas as directrizes da Comissão baseadas no artigo 8.º da Directiva 2001/20/CE.

3. De acordo com o artigo 3.º, n.º 1, da Directiva 2001/20/CE, os requisitos nacionais relativos aos ensaios clínicos devem ser conformes com os procedimentos e prazos previstos nessa Directiva, designadamente os procedimentos e prazos relativos à autorização de um ensaio clínico, à notificação de uma alteração substancial e à declaração de conclusão do ensaio clínico. O presente documento inclui indicações sobre estes aspectos.

4. Os Estados-Membros da UE, os Estados que são partes contratantes no Acordo relativo ao Espaço Económico Europeu (EEE) [2] e as pessoas que apresentem um pedido de autorização de um ensaio clínico («requerentes»), que notifiquem alterações substanciais ou que declarem a conclusão de um ensaio clínico na UE devem atender às presentes directrizes ao aplicar a Directiva 2001/20/CE.

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

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

1.2. **Âmbito de aplicação**

5. As presentes directrizes referem-se aos pedidos de autorização, às alterações e à declaração de conclusão de um ensaio clínico abrangidos pelo âmbito de aplicação da Directiva 2001/20/CE. A Directiva 2001/20/CE é aplicável a todos os ensaios clínicos tal como definidos no seu artigo 2.º, alínea a). Por «medicamentos» entendem-se os medicamentos para uso humano tal como definidos no artigo 1.º, n.º 2, da Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano ([1]). Este termo inclui os medicamentos cuja acção farmacológica, imunológica ou metabólica seja ainda pouco conhecida e esteja a ser explorada.

6. São também abrangidos os medicamentos visados especificamente na legislação europeia relativa aos produtos farmacêuticos, como os medicamentos de terapia avançada ([2]) ou os medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos definidos no artigo 1.º, n.º 10, da Directiva 2001/83/CE.

7. A Directiva 2001/20/CE aplica-se igualmente aos ensaios clínicos de intervenção com medicamentos destinados à população pediátrica e aos ensaios clínicos de intervenção com medicamentos fabricados ou reconstituídos numa farmácia (hospitalar) e destinados a ser fornecidos directamente aos participantes no ensaio.

8. As exclusões previstas no artigo 3.º da Directiva 2001/83/CE não são relevantes no que se refere ao âmbito de aplicação da Directiva 2001/20/CE e das presentes directrizes.

9. A Directiva 2001/20/CE não se aplica:

— aos dispositivos médicos, aos dispositivos medicinais implantáveis activos e aos dispositivos médicos de diagnóstico in vitro, como definidos na legislação comunitária ([3]), ([4]), ([5]),

— aos produtos cosméticos, como definidos na legislação comunitária ([6]),

— aos géneros alimentícios, como definidos na legislação comunitária ([7]).

10. A fim de traçar a fronteira entre as referidas legislações sectoriais (por exemplo, medicamentos/géneros alimentícios, medicamentos/cosméticos, medicamentos/dispositivos médicos), são aplicáveis os critérios definidos na jurisprudência do Tribunal de Justiça Europeu e devem consultar-se as directrizes relevantes ([8]).

1.3. **Definições**

11. As definições contidas na Directiva 2001/20/CE, nos respectivos actos de execução e nos documentos de orientação relevantes, na sua versão actual, são igualmente aplicáveis para efeitos das presentes directrizes. No que se refere a directrizes de execução, existem definições adicionais úteis em especial nos seguintes documentos de orientação:

— Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials (para o termo «medicamentos experimentais») ([9]),

— Anexo 13 de Guidelines on good manufacturing practice — Manufacture of investigational medicinal products ([10]),

— Commission Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use (para o termo «ensaio sem intervenção») ([11]), e

— Questions and Answers Document on the Clinical Trials Directive ([12]).

([1]) JO L 311 de 28.11.2001, p. 67, na sua última redacção.
([2]) Como definidos no artigo 2.º, n.º 1, alínea a), do Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 13 de Novembro de 2007, relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004, JO L 324 de 10.12.2007, p. 121.
([3]) Directiva 93/42/CEE do Conselho, de 14 de Junho de 1993, relativa aos dispositivos médicos (JO L 169 de 12.7.1993, p. 1), na sua última redacção.
([4]) Directiva 90/385/CEE do Conselho, de 20 de Junho de 1990, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos dispositivos medicinais implantáveis activos (JO L 189 de 20.7.1990, p. 17), na sua última redacção.
([5]) Directiva 98/79/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de Outubro de 1998, relativa aos dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* (JO L 331 de 7.12.1998, p. 1), na sua última redacção.
([6]) Directiva 76/768/CEE do Conselho, de 27 de Julho de 1976, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos produtos cosméticos (JO L 262 de 27.9.1976, p. 169), na sua última redacção.
([7]) Regulamento (CE) n.º 178/2002 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 28 de Janeiro de 2002, que determina os princípios e normas gerais da legislação alimentar, cria a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos e estabelece procedimentos em matéria de segurança dos géneros alimentícios (JO L 31 de 1.2.2002, p. 1), na sua última redacção.
([8]) Ver, por exemplo, http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/cosmetic-products/borderline-products/index_en.htm
([9]) http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm
([10]) http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm
([11]) Volume 9A de *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Sept. 2008), parte 1, ponto 7.1. (p. 90).
([12]) http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

12. Para efeitos das presentes directrizes, entende-se por «Estado-Membro interessado» o Estado-Membro onde se pretende realizar o ensaio clínico. Para um dado ensaio clínico, pode haver vários Estados-Membros interessados (ensaios clínicos multinacionais). Por «país ICH» entende-se um país terceiro que seja parte na Conferência Internacional para a Harmonização de Requisitos Técnicos de Registo dos Medicamentos para Uso Humano, ou seja, os EUA e o Japão.

2. PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO DE UM ENSAIO CLÍNICO

2.1. Aspectos processuais

2.1.1. *Base jurídica*

13. O artigo 9.º, n.º 1, segundo parágrafo, e n.º 2, da Directiva 2001/20/CE estabelece o seguinte:

«O promotor apenas pode iniciar um ensaio clínico após emissão de um parecer favorável por parte do Comité de Ética e desde que a autoridade competente do Estado-Membro em questão não tenha feito saber ao promotor que tem objecções fundamentadas. […]

Antes do início de um ensaio clínico, o promotor deve apresentar à autoridade competente do Estado-Membro em que prevê conduzir esse ensaio, um pedido de autorização em boa e devida forma ([1]).

([1]) Ver também o considerando 11 da Directiva 2001/20/CE: "Regra geral, a autorização deveria ser implícita, ou seja, na eventualidade de uma posição favorável do Comité de Ética e caso as autoridades competentes não levantassem objecções decorrido um determinado prazo, deveria poder dar-se início aos ensaios clínicos"».

2.1.2. *Pedido de autorização, prazos aplicáveis, autorização tácita*

14. O requerente apresenta o pedido de autorização de um ensaio clínico à autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado.

15. Em conformidade com o artigo 9.º, n.º 4, da Directiva 2001/20/CE, a análise de um pedido de autorização válido pela autoridade competente deve ser concluída o mais rapidamente possível e não pode ultrapassar 60 dias civis.

16. A validação do pedido de autorização está incluída no período de 60 dias. O dia 0 é a data de recepção do pedido. Se o pedido for válido, e se no 60.º dia não tiverem sido expressas objecções, o ensaio clínico é autorizado pela autoridade nacional competentes do Estado-Membro interessado [«autorização tácita» ([1])].

([1]) No presente documento será utilizado o termo «autorização».

17. No entanto, o artigo 9.º, n.ºs 4, 5 e 6, da Directiva 2001/20/CE, estabelece derrogações importantes às regras em matéria de prazos e de autorização tácita para determinados medicamentos, tais como medicamentos cujos ingredientes activos sejam produtos biológicos de origem humana ou animal ou que contenham componentes biológicos de origem humana ou animal, ou cuja produção requeira esses componentes. Estão igualmente previstas derrogações para medicamentos de terapia genética, de terapia celular somática, incluindo de terapia celular xenogenética, bem como para todos os medicamentos que contenham organismos geneticamente modificados.

2.1.3. *Âmbito da autorização*

18. A autorização de um ensaio clínico concedida pela autoridade nacional competente é válida para um ensaio clínico realizado nesse Estado-Membro. Esta autorização não deve ser considerada como um parecer científico sobre o programa de desenvolvimento do medicamento experimental (ME) testado.

2.1.4. *Seguimento dado ao pedido de autorização*

2.1.4.1. Pedido não válido

19. Se um pedido não for considerado válido, a autoridade nacional competente deve informar o requerente deste facto nos 10 primeiros dias civis do período referido na secção 2.1.2, indicando as razões para tal.

2.1.4.2. Alterações à documentação apresentada introduzidas durante a fase de avaliação

20. Após a apresentação de um pedido de autorização, a documentação apresentada pode sofrer alterações:

— quer no seguimento de uma notificação pela autoridade nacional competente de que o pedido não é válido (ver secção 2.1.4.1). Neste caso, o prazo previsto no artigo 9.º, n.º 4, da Directiva 2001/20/CE começa de novo quando for recebido um pedido válido,

— quer por iniciativa do requerente. Na prática, o requerente pode ter interesse em alterar a documentação apresentada. Tal pode ocorrer na sequência da notificação de objecções fundamentadas pela autoridade nacional competente de outro Estado-Membro ou de um país terceiro interessado, se o requerente quiser garantir que a documentação apresentada em todos os Estados-Membros/países terceiros interessados é idêntica. Neste caso, o prazo previsto no artigo 9.º, n.º 4, da Directiva 2001/20/CE começa de novo,

— quer no seguimento de uma notificação de objecções fundamentadas para a não aceitação pela autoridade competente do Estado-Membro interessado. Neste caso será aplicável o artigo 9.º, n.º 3, da Directiva 2001/20/CE.

2.1.4.3. Retirada do pedido

21. A ocorrência de um evento inesperado ou a obtenção de informações adicionais podem levar o requerente a retirar um pedido de autorização antes de a autoridade nacional competente tomar uma decisão quanto à autorização. O requerente deve informar a autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado assim que souber que se propõe retirar o pedido. O contacto inicial deve ser estabelecido por fax ou correio electrónico e deve indicar-se o número EudraCT bem como outras informações de identificação do ensaio. Se o contacto inicial for telefónico, deve, por razões de rastreabilidade, ser seguido de um fax ou uma mensagem de correio electrónico. Após o contacto inicial, deve enviar-se o mais brevemente possível uma carta formal de retirada do pedido, que inclua uma descrição sucinta dos respectivos motivos.

22. Se o requerente pretender voltar a apresentar o pedido, deve identificá-lo como reapresentação na carta de acompanhamento (carta de reapresentação), bem como no campo correspondente do formulário do pedido de autorização de ensaio clínico. É utilizado o número EudraCT inicial, ao qual se acrescenta uma letra a seguir à sequência numérica: A, para a primeira reapresentação, B para a segunda, etc.

2.1.5. *Cumprimento de outros requisitos de autorização*

23. Se for caso disso, o requerente deve apresentar os pedidos necessários para se conformar com outros requisitos aplicáveis relacionados com os ensaios clínicos com ME. Por exemplo, se o ME for um organismo geneticamente modificado (OGM), pode ser necessário obter a autorização da autoridade competente relevante do Estado-Membro interessado para a sua utilização confinada ou libertação deliberada, em conformidade com a Directiva 90/219/CEE do Conselho, de 23 de Abril de 1990, relativa à utilização confinada de microrganismos geneticamente modificados [1], ou a Directiva 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de Março de 2001, relativa à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados e que revoga a Directiva 90/220/CEE do Conselho [2].

2.1.6. *Outros aspectos*

24. O dossiê do pedido deve ser apresentado unicamente em versão electrónica, ou seja, através de sistema telemático (se estiver disponível no país), por correio electrónico, ou enviando um CD-ROM. Caso seja enviada documentação em papel, esta deve restringir-se à carta de acompanhamento assinada.

25. A Comissão incentiva as autoridades nacionais competentes a aceitar a língua inglesa na sua comunicação com os requerentes e na documentação que não se destine ao público nem aos participantes no ensaio clínico, por exemplo a documentação científica.

[1] JO L 117 de 8.5.1990, p. 1, na sua última redacção
[2] JO L 106 de 17.4.2001, p. 1, na sua última redacção.

2.2. **Atribuição de um número EudraCT**

26. Antes de apresentar um pedido à autoridade nacional competente, o requerente deve obter um número EudraCT único, atribuído pelo sistema comunitário de ensaios clínicos EudraCT [3], seguindo o procedimento descrito na versão em vigor do documento *Detailed guidance on the European clinical trials database* [4]. Este número identifica o protocolo de um ensaio, quer este se realize num único ou em múltiplos centros, num ou mais Estados-Membros. Para se obter automaticamente o número EudraCT a partir da base de dados, o requerente terá de fornecer alguns elementos informativos [5].

2.3. **Carta de acompanhamento**

27. O requerente deve apresentar uma carta de acompanhamento, devidamente assinada, juntamente com o pedido. Essa carta deve indicar, na linha «assunto», o número EudraCT e o número invariável do protocolo atribuído pelo promotor (se estiver disponível), bem como o título do ensaio.

28. Na carta de acompanhamento, o requerente deve chamar a atenção para quaisquer particularidades do ensaio.

29. Não é, no entanto, necessário reproduzir informações que já estejam contidas no formulário do pedido de autorização de ensaio clínico, com excepção dos seguintes elementos:

— características específicas da população do ensaio, por exemplo participantes incapazes de dar o seu consentimento esclarecido ou menores,

— se o ensaio envolve a primeira administração de uma nova substância activa em humanos,

— eventual existência de pareceres científicos relacionados com o ensaio ou o ME emitidos pela Agência Europeia de Medicamentos (a «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 [6]. Caso a Agência tenha já adoptado uma decisão sobre o PIP, a carta de acompanhamento deve conter a ligação para essa decisão no sítio web da Agência (ver também a secção 2.9).

[3] https://eudract.ema.europa.eu/
[4] EudraLex, Volume 10; http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm
[5] Note-se que os ensaios clínicos pediátricos que estejam incluídos num plano de investigação pediátrico (PIP) aprovado e sejam realizados num país terceiro devem também ser incluídos no EudraCT (ver ponto 2.2.1 da Comunicação 2009/C 28/01 da Comissão).
[6] JO L 378 de 27.11.2006, p. 1.

30. O requerente deve indicar na carta se o ME ou MNE é um narcótico e psicotrópico.

31. O requerente deve indicar em que parte do dossiê do pedido estão localizadas as informações relevantes.

32. O requerente deve especificar na carta de acompanhamento a localização exacta, no dossiê do pedido, das informações de referência sobre a segurança com base nas quais se avaliará se um efeito adverso constitui um efeito adverso grave imprevisto suspeito (SUSAR, na sigla inglesa).

33. Caso se trate de uma carta de reapresentação (ver secção 2.1.4.3), o requerente deve destacar as alterações que foram feitas em relação ao pedido anterior.

2.4. **Formulário de pedido de autorização de ensaio clínico**

34. Para os ensaios clínicos abrangidos pelo âmbito de aplicação da Directiva 2001/20/CE existe um formulário único, para toda a UE, publicado no Volume 10 de *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ([1]).

35. Algumas das informações do formulário, por exemplo as relativas ao requerente e o nome dos investigadores, só serão relevantes num Estado-Membro.

36. A assinatura do requerente atesta que o promotor se certificou de que:

— as informações fornecidas estão completas,

— os documentos anexos reflectem de forma rigorosa as informações disponíveis,

— o ensaio clínico será realizado em conformidade com o protocolo, e

— o ensaio clínico será realizado em conformidade com a legislação aplicável, e as informações respeitantes aos SUSAR e aos resultados serão comunicadas igualmente de acordo com essa legislação.

37. Se o formulário for apresentado em papel (ver secção 2.1.6), o requerente deve salvaguardar os dados completos do formulário de pedido de autorização do ensaio clínico num ficheiro XML, utilizando as funcionalidades disponíveis, e enviar em CD-ROM uma cópia electrónica deste ficheiro XML.

38. Estão disponíveis mais informações sobre o formulário de pedido e sobre o seu preenchimento na versão actual dos seguintes documentos:

— Detailed guidance on the European clinical trials database ([2]),

— EudraCT User Manual ([3]), e

— EudraCT Frequently Asked Questions ([4]).

39. Além disso, a Agência disponibiliza um serviço de apoio aos requerentes que pretendam esclarecer questões relacionadas com o EudraCT ([5]).

40. Determinadas informações contidas no formulário de pedido de autorização de ensaio clínico serão tornadas públicas após a sua introdução no EudraCT pela autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado. Para esse efeito, certos campos de dados contidos no EudraCT são tornados públicos, de acordo com as directrizes aplicáveis publicadas pela Comissão ([6]).

2.5. **Protocolo**

41. De acordo com o artigo 2.º, alínea h), primeira frase, da Directiva 2001/20/CE, um protocolo é «o documento que descreve o ou os objectivos, a concepção, o método, os aspectos estatísticos e a organização de um ensaio».

42. 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 actualizados sempre que forem feitas alterações, e por um título sintético ou designação abreviada que lhe forem atribuídos.

43. No que respeita ao conteúdo e ao formato do protocolo, deve consultar-se a secção 6 do documento *Community guideline on Good Clinical Practice* (CPMP/ICH/135/95) ([7]). O protocolo deve incluir, em especial:

— uma definição clara e inequívoca da conclusão do ensaio em questão. Na maior parte dos casos, tratar-se-á da data da última consulta do último doente submetido ao ensaio. Quaisquer excepções a esta regra devem ser justificadas no protocolo, e

([1]) http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

([2]) http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

([3]) http://eudract.ema.europa.eu/document.html

([4]) http://eudract.ema.europa.eu/document.html

([5]) EudraCT Helpdesk, e-mail: eudract@ema.europa.eu; Tel. +44 2075237523; Fax +44 2074188669.

([6]) EudraLex, Volume 10, Capítulo V (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

([7]) http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

— uma descrição do programa para prestação de quaisquer cuidados adicionais aos participantes no ensaio uma vez terminada a sua participação, sempre que sejam diferentes do que seria habitualmente esperado de acordo com o seu estado de saúde.

44. O protocolo deve mencionar claramente os sub-estudos conduzidos em todos os centros de ensaio ou apenas em centros específicos.

45. O protocolo deve conter igualmente as informações relevantes para a avaliação do ensaio clínico pelo Comité de Ética. Para o efeito, deve incluir as seguintes informações:

— uma análise da pertinência do ensaio clínico e da sua concepção, de modo a permitir uma avaliação nos termos do artigo 6.º, n.º 3, alínea a), da Directiva 2001/20/CE,

— uma avaliação dos benefícios e riscos previsíveis, como previsto no artigo 3.º, n.º 2, alínea a), da Directiva 2001/20/CE [ver artigo 6.º, n.º 3, alínea b), da Directiva 2001/20/CE],

— uma justificação para a inclusão de participantes incapazes de darem o consentimento esclarecido ou outras populações especiais, como os menores [ver artigo 6.º, n.º 3, alínea g), da Directiva 2001/20/CE], e

— uma descrição pormenorizada do procedimento de recrutamento e de obtenção do consentimento esclarecido, sobretudo quando os participantes são incapazes de dar o seu consentimento esclarecido [ver artigo 6.º, n.º 3, alínea k), da Directiva 2001/20/CE].

46. Estão disponíveis mais informações pormenorizadas nas directrizes da Comissão baseadas no artigo 8.º da Directiva 2001/20/CE.

47. Um promotor pode pretender efectuar um ensaio clínico com uma substância activa que esteja disponível na União Europeia, com denominações comerciais diferentes, em vários medicamentos com autorização de introdução no mercado no Estado-Membro interessado. Isto pode acontecer, por exemplo, se se pretender ter em conta a prática clínica local de cada centro de ensaio clínico no Estado-Membro interessado. Neste caso, o protocolo pode definir o tratamento apenas em termos da substância activa ou do código ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*) (nível 3-5), sem especificar a denominação comercial de cada medicamento.

48. No que se refere à notificação de acontecimentos adversos, o protocolo:

— pode identificar os acontecimentos adversos graves que não carecem de notificação imediata pelo investigador (ver artigo 16.º, n.º 1, da Directiva 2001/20/CE), e

— deve identificar os acontecimento adversos ou resultados de análise anormais determinantes para as avaliações de segurança a notificar obrigatoriamente pelo investigador (ver artigo 16.º, n.º 2, da Directiva 2001/20/CE).

49. Em certos casos, pode ser necessário abordar no protocolo aspectos relacionados com a quebra de ocultação dos ME. Para mais informações, devem consultar-se as directrizes sobre a notificação de efeitos adversos publicadas no Volume 10 de *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ([1]).

50. Para os ensaios clínicos de primeira administração humana são fornecidas orientações adicionais no documento *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products* ([2]).

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

52. O protocolo deve ser assinado pelo promotor e:

— pelo investigador coordenador, no caso de ensaios multicêntricos (incluindo ensaios multinacionais), ou

— pelo investigador principal, no caso de ensaios num único centro.

2.6. **Brochura para o investigador**

53. Nos termos do artigo 2.º, alínea g), da Directiva 2001/20/CE, a brochura para o investigador (BI) é «a compilação dos dados clínicos e não clínicos relativos ao ou aos medicamentos experimentais, pertinentes para o estudo desse(s) medicamento(s) no ser humano».

54. Um pedido de autorização de um ensaio deve ser acompanhado de uma BI, ou de um documento que a substitua (ver infra). A BI destina-se a fornecer aos investigadores e a outros intervenientes no ensaio informações que lhes permitam compreender a fundamentação das principais características do protocolo, tais como a dose, a frequência/intervalo de administração, os métodos de administração e os procedimentos de monitorização da segurança, e assegurar a observância dessas características.

([1]) http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

([2]) EMEA/CHMP/SWP/28367/07 (ver http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707enfin.pdf).

55. O conteúdo, o formato e os procedimentos de actualização da BI devem ser conformes com o artigo 8.º, n.º 1, da Directiva 2005/28/CE da Comissão, de 8 de Abril de 2005, que estabelece princípios e directrizes 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 ([1]), e com a *Community guideline on Good Clinical Practice* (CPMP/ICH/135/95). 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 ME no ensaio e deve ser apresentada sob a forma de resumos.

56. Caso o ME esteja autorizado em qualquer Estado-Membro ou país ICH e seja utilizado de acordo com os termos da autorização de introdução no mercado, a BI pode ser substituída pelo resumo das características do medicamento (RCM) aprovado. Para os países ICH é utilizado o documento equivalente ao RCM. 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 ME no ensaio clínico. Se o ME estiver identificado no protocolo apenas pela sua substância activa, o promotor deve escolher um RCM como equivalente à BI para todos os medicamentos que contenham essa substância activa e sejam utilizados em qualquer centro de investigação.

57. 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 seleccionar um RCM que substitua a BI para todo o ensaio clínico. Deve seleccionar-se o RCM mais adequado em termos de garantia da segurança dos doentes.

58. A BI, na sua última versão aprovada pela autoridade nacional competente, ou o documento equivalente (por exemplo o RCM no caso de medicamentos comercializados), constituirão a informação de referência sobre a segurança tendo em vista a avaliação da previsibilidade de quaisquer efeitos adversos que possam ocorrer durante o ensaio clínico.

2.7. **Dossiê do medicamento experimental**

59. O artigo 2.º, alínea d), da Directiva 2001/20/CE define um ME nos seguintes termos:

> «Princípio activo sob forma farmacêutica ou de placebo, experimentado ou utilizado como referência num ensaio clínico, incluindo os produtos que beneficiem já de autorização de colocação no mercado, mas sejam utilizados ou formulados (apresentação ou embalagem) de modo diferente do autorizado, ou utilizados para uma indicação não autorizada ou destinada a obter informações mais amplas sobre a forma autorizada».

60. O dossiê de um ME (DME) fornece informações sobre a qualidade de qualquer ME (incluindo produtos de referência e placebos) e sobre o fabrico e o controlo do ME, bem como dados dos estudos não clínicos e da sua utilização clínica. Porém, quando existir uma autorização de introdução no mercado para o ME, em muitos casos não é necessário apresentar um DME. Na secção 2.7.1 são abordados os aspectos relacionados com a observância das Boas Práticas de Fabrico e na secção 2.7.3 os aspectos relativos aos dados.

2.7.1. *Observância das Boas Práticas de Fabrico*

61. No que se refere à observância das Boas Práticas de Fabrico (BPF), não é necessário apresentar qualquer documentação nos seguintes casos:

— o ME dispõe de uma autorização de introdução no mercado na UE ou num país ICH, não é alterado e é fabricado na UE, ou

— o ME não é fabricado na UE, mas dispõe de uma autorização de introdução no mercado na UE e não é alterado.

62. Se o ME não dispuser de uma autorização de introdução no mercado na UE ou num país ICH e não for fabricado na UE, deve apresentar-se a seguinte documentação:

— cópia da autorização de importação referida no artigo 13.º, n.º 1, da Directiva 2001/20/CE; e

— certificado, emitido pela pessoa qualificada na UE, que confirme que o fabrico obedece a BPF pelo menos equivalentes às BPF aplicadas na UE. Os acordos de reconhecimento mútuo celebrados entre a UE e os países terceiros definem disposições específicas quanto a esta certificação ([2]).

63. Em todos os outros casos, a fim de documentar a observância das BPF, tal como previsto na Directiva 2003/94/CE e nas directrizes de execução para os ME ([3]), o requerente deve apresentar uma cópia da autorização de fabrico/importação referida no artigo 13.º, n.º 1, da Directiva 2001/20/CE que especifique o âmbito da autorização.

2.7.2. *Dados relativos ao ME*

2.7.2.1. Observações preliminares

64. 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» são fornecidas na secção 2.7.3.

([1]) JO L 91 de 9.4.2005, p. 13.

([2]) Para mais informações consultar o sítio: http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf

([3]) Anexo 13 do Volume 4 de *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

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

66. 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.

67. Estão igualmente disponíveis orientações da Agência relativas a vários tipos específicos de ME no Volume 3 de *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ([1]).

2.7.2.2. Dados relativos à qualidade

68. Os dados relativos à qualidade devem ser apresentados de acordo com uma estrutura lógica, por exemplo a das rubricas da versão em vigor da *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* ([2]). Este documento contém igualmente orientações relativas à qualidade dos placebos.

69. No que respeita a ME biotecnológicos, deve consultar-se o documento *Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products*, na sua versão alterada ([3]).

70. Em casos excepcionais, sempre que as impurezas não sejam justificadas pela especificação ou se forem detectadas impurezas inesperadas (não abrangidas pela especificação), deve ser anexado o certificado de análise dos medicamentos de ensaio. Os requerentes devem avaliar a necessidade de apresentar um certificado EET.

2.7.2.3. Dados de toxicologia e farmacologia não clínica

71. O requerente deve fornecer também resumos de dados de toxicologia e farmacologia não clínica para qualquer ME utilizado no ensaio clínico. Deve igualmente fornecer uma lista dos estudos realizados e referências bibliográficas adequadas. Os dados completos dos estudos e cópias da bibliografia referenciada devem ser disponibilizados, se forem solicitados. 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.

72. 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* ([4]), ou do formato eCTD.

73. Devem consultar-se as directrizes comunitárias específicas contidas no Volume 3 de EudraLex ([5]), em especial a *Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals*, conforme alterada (CPMP/ICH/286/95).

74. Esta secção deve fornecer 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 uma simples descrição factual dos estudos realizados.

75. Os protocolos devem cumprir os requisitos das Boas Práticas de Laboratório (BPL), sempre que aplicável. O requerente deve fornecer uma declaração relativa à situação de conformidade com as BPL de todos os estudos.

76. O material de ensaio utilizado nos estudos de toxicidade deve ser representativo do que é proposto para utilização 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.

2.7.2.4. Dados de ensaios clínicos anteriores e experiência humana prévia

77. 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* ([6]), ou do formato eCTD.

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

79. Todos os estudos devem ter sido realizados em conformidade com os princípios de Boas Práticas Clínicas (BPC). Para o atestar, o requerente deve apresentar o seguinte:

— declaração de conformidade com as BPC para os ensaios clínicos referidos,

([1]) http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm
([2]) CHMP/QWP/185401/2004 final (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).
([3]) Ref. EMEA/CHMP/BWP/398498/2005 (http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/bwp/39849805enfin.pdf).
([4]) http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf
([5]) http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-3/index_en.htm
([6]) http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf

— se um ensaio clínico mencionado tiver sido realizado em países terceiros, uma referência ao seu registo público, se disponível. Se um ensaio clínico não tiver sido publicado num registo, este facto deve ser explicado e justificado.

80. Não existem requisitos específicos no que respeita aos dados de estudos clínicos que têm de ser fornecidos para que seja concedida uma autorização de ensaio clínico. Este aspecto deve ser avaliado caso a caso. Estão disponíveis orientações a este respeito no documento *General considerations for clinical trials* (CPMP/ICH/291/95) [1].

2.7.2.5. Avaliação global dos riscos e benefícios

81. Esta secção deve fornecer 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, o requerente deve fazer uma remissão para a secção relevante do protocolo. O texto deve identificar quaisquer estudos que tenham sido interrompidos prematuramente e discutir as razões desse facto. Qualquer avaliação de riscos previsíveis e benefícios esperados de estudos em menores ou adultos incapacitados deve ter em conta o disposto nos artigos 3.º a 5.º da Directiva 2001/20/CE.

82. Quando adequado, o promotor deve analisar as margens de segurança 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 na dose administrada. O promotor deve analisar 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.

2.7.3. *DME simplificado com remissão para outra documentação*

83. O requerente tem a possibilidade de remeter para outra documentação, a qual pode ser apresentada autonomamente ou com um DME simplificado, que contenha as informações indicadas no quadro 1.

2.7.3.1. Possibilidade de remissão para a BI

84. O requerente pode fornecer um DME autónomo ou optar por remeter para a BI no que respeita à 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 aspecto 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, o requerente deve apresentar as informações pré-clínicas e clínicas como parte integrante do DME.

2.7.3.2. Possibilidade de remissão para o RCM ou para a avaliação do DME no âmbito de outro pedido de autorização de ensaio clínico

85. Quando um ME dispuser de autorização de introdução no mercado num Estado-Membro ou num país ICH, o requerente pode apresentar a versão em vigor do RCM (ou, para os países ICH, da documentação equivalente ao RCM), em vez de um DME. Os requisitos concretos são indicados no quadro 1.

86. Além disso, o DME pode ter sido apresentado anteriormente pelo mesmo ou por outro requerente e estar na posse da autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado. Nestes casos, os requerentes podem fazer uma remissão para o dossiê anterior. Se o dossiê tiver sido apresentado por outro requerente, deve apresentar-se uma carta em que o mesmo autorize a remissão para aqueles dados por parte da autoridade nacional competente. Os requisitos concretos são indicados no quadro 1.

87. *Quadro 1*

Conteúdo de um DME simplificado

Tipo de avaliação anterior	Dados relativos à qualidade	Dados não clínicos	Dados clínicos
O ME dispõe de AIM em qualquer Estado-Membro ou país ICH e é utilizado no ensaio:			
— de acordo com as condições previstas no RCM	RCM		
— em condições diferentes das previstas no RCM	RCM	Se adequado	Se adequado
— após alteração (p. ex. ocultação)	M+A	RCM	RCM

[1] http://www.ema.europa.eu/htms/human/ich/ichefficacy.htm

Tipo de avaliação anterior	Dados relativos à qualidade	Dados não clínicos	Dados clínicos
Outra forma farmacêutica ou dosagem do ME dispõe de AIM em qualquer Estado-Membro ou país ICH e o ME é fornecido pelo detentor da AIM	RCM+M+A	Sim	Sim
O ME não dispõe de AIM num Estado-Membro da UE ou país ICH mas a substância activa faz parte de um medicamento com AIM num Estado-Membro da UE 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 objecto de um pedido de AEC anterior e foi autorizado no Estado-Membro interessado ([1]), 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 activa; M: dados relativos ao ME; A: Apêndices à versão em vigor do documento *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* ([2]).]

([1]) O promotor deve fornecer uma carta de autorização que permita a remissão para os dados apresentados por outro requerente.
([2]) CHMP/QWP/185401/2004 final (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

88. Se o requerente for o detentor da AIM e tiver apresentado um pedido de alteração do RCM ainda não deferido e que seja relevante para a avaliação do DME em termos de segurança dos doentes, é necessário explicar a natureza da alteração e expor a sua fundamentação.

89. Se o ME for definido no protocolo em termos da substância activa ou do código ATC (ver secção 2.5), o requerente pode substituir o DME por um RCM representativo de cada substância activa, ou de cada substância activa que pertença a esse grupo ATC. Em alternativa, pode apresentar um documento coligido contendo informações equivalentes às dos RCM representativos de cada substância activa que possa ser utilizada como ME no ensaio clínico.

2.7.4. *DME no caso de placebos*

90. Se o ME for um placebo, os requisitos de informação podem ser reduzidos em conformidade com o previsto no quadro 2.

91. *Quadro 2*

DME no caso de placebos

DME para um placebo	Dados relativos à qualidade	Dados não clínicos	Dados clínicos
O ME é um placebo	M+A	Não	Não
O ME é um placebo que tem a mesma composição que o ME sujeito a ensaio, é fabricado pelo mesmo fabricante e não é estéril	Não	Não	Não

DME para um placebo	Dados relativos à qualidade	Dados não clínicos	Dados clínicos
O ME é um placebo que foi objecto de um pedido de autorização de ensaio clínico anterior no Estado-Membro interessado.	Não	Não	Não

[S: dados relativos à substância activa; M: dados relativos ao ME; A: Apêndices à versão em vigor do documento *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* ([1]).]

([1]) CHMP/QWP/185401/2004 final (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

2.8. **Medicamentos não experimentais utilizados no ensaio**

92. Os medicamentos utilizados no contexto de um ensaio clínico que não se enquadram na definição de ME são considerados medicamentos não experimentais (MNE). A delimitação entre ME e MNE é descrita no documento *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* ([1]).

93. Recomenda-se vivamente a utilização de MNE com autorização de introdução no mercado no Estado-Membro interessado. Se tal não for possível, a segunda escolha deve incidir em MNE com autorização de introdução no mercado noutro Estado-Membro. Se isso também não for possível, deve optar-se por um MNE com autorização de introdução no mercado num país ICH ou num país terceiro que tenha celebrado um acordo de reconhecimento mútuo com a UE (país ARM) ([2]). Se tal não for possível, deve utilizar-se um MNE com autorização de introdução no mercado noutro país terceiro. Em último caso, pode utilizar-se um MNE sem autorização de introdução no mercado.

94. Os requisitos aplicáveis ao dossiê do MNE são definidos nas directrizes correspondentes publicadas no Volume 10 de *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ([3]).

2.9. **Outros documentos a apresentar**

95. O dossiê de pedido apresentado à autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado deve conter os seguintes documentos adicionais:

1. Cópia do parecer do Comité de Ética do Estado-Membro interessado, quer o pedido tenha sido apresentado paralelamente quer posteriormente, assim que estiver disponível, excepto se o Comité de Ética informar o requerente de que transmitiu cópia do parecer à autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado. O envio deste documento posteriormente ao envio de um pedido de autorização não deve ser considerado como uma alteração à documentação, tal como referido na secção 2.1.4.2;

2. Se estiver disponível, cópia do resumo de pareceres científicos de qualquer Estado-Membro ou da Agência respeitantes ao ensaio clínico. O envio destes documentos posteriormente ao envio de um pedido de autorização não deve ser considerado como uma alteração à documentação, tal como referido na secção 2.1.4.2;

3. Se o ensaio clínico fizer parte de um PIP aprovado, cópia da decisão da Agência relativa à aprovação do PIP e parecer do Comité Pediátrico, excepto 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 2.3). O envio deste documento posteriormente ao envio de um pedido de autorização não deve ser considerado como uma alteração à documentação, tal como referido na secção 2.1.4.2;

4. Conteúdo do rótulo do ME;

5. Caso sejam cobradas taxas, comprovativo do pagamento.

96. O quadro 3 enumera a documentação a apresentar.

Quadro 3

Lista de documentos a fornecer à autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado, em conformidade com as presentes directrizes pormenorizadas

— Carta de acompanhamento, que deve conter os elementos especificados na secção 2.3,
— Formulário de pedido de autorização de ensaio clínico,
— Protocolo, contendo os elementos especificados na secção 2.5,
— Brochura do Investigador, ou documento que a substitua, conforme indicado na secção 2.6,
— DME ou DME simplificado, como especificado nas secções 2.7 e 2.7.3,
— Dossiê do MNE, em conformidade com a secção 2.8,
— Os documentos adicionais referidos na secção 2.9.

2.10. **Requisitos nacionais adicionais em matéria de documentação**

97. Os requisitos nacionais respeitantes ao conteúdo do dossiê de pedido de autorização de ensaio clínico podem ser mais abrangentes do que a lista de documentos prevista na secção 2.9 nos dois casos seguintes:

([1]) Ver: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

([2]) Estes países terceiros são o Canadá, o Japão, a Suíça, a Austrália e a Nova Zelândia.

([3]) Ver: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

2.10.1. *Documentos relativos a informações relevantes para os Comités de Ética mas analisadas excepcionalmente pelas autoridades nacionais competentes de acordo com o artigo 6.º, n.º 4, da Directiva 2001/20/CE*

98. Os documentos relativos a informações que, em conformidade com o artigo 6.º, n.º 2, da Directiva 2001/20/CE, são analisadas apenas pelo Comité de Ética não devem ser apresentados à autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado.

99. Porém, se, nos termos do artigo 6.º, n.º 4, da Directiva 2001/20/CE, um Estado-Membro tiver encarregado a sua autoridade nacional competente de analisar:

— as disposições previstas com vista à reparação e indemnização,

— os seguros ou indemnizações que cubram a responsabilidade do investigador/promotor,

— a retribuição ou indemnização dos investigadores e dos participantes nos ensaios clínicos, ou

— o contrato previsto entre o promotor e os centros do ensaio clínico,

os documentos relevantes devem ser enviados à autoridade nacional competente desse Estado-Membro.

100. Os Estados-Membros que decidirem alargar as competências de avaliação da autoridade nacional competente são obrigados a notificar a Comissão, os outros Estados-Membros e a Agência desse facto. Esses Estados-Membros são enumerados na página Web «Ensaios clínicos» da Comissão Europeia [1].

2.10.2. *Documentos relativos a informações sobre uma protecção mais vasta dos participantes em ensaios clínicos, em conformidade com o artigo 3.º, n.º 1, da Directiva 2001/20/CE*

101. Os Estados-Membros podem aplicar medidas nacionais de protecção dos participantes em ensaios clínicos que sejam de alcance mais vasto do que as disposições da Directiva 2001/20/CE (ver artigo 3.º, n.º 1, da Directiva 2001/20/CE).

102. Para que a autoridade nacional competente possa analisar a conformidade com estas disposições nacionais (a seguir designadas «disposições nacionais de base»), os Estados-Membros podem exigir a apresentação de informações adicionais no dossiê de pedido de autorização de ensaio clínico.

103. No entanto, os Estados-Membros só podem solicitar estas informações adicionais se as disposições nacionais de base forem conformes com a Directiva 2001/20/CE. As referidas disposições devem, em especial:

— ter claramente como objectivo assegurar uma protecção mais vasta dos participantes em ensaios clínicos do que a prevista na Directiva 2001/20/CE,

— ser adequadas e proporcionadas em relação ao objectivo pretendido,

— ser coerentes com os procedimentos previstos na Directiva 2001/20/CE, e

— ser coerentes com os prazos previstos na Directiva 2001/20/CE.

104. A Comissão verificará a conformidade das disposições nacionais de base com estes requisitos.

3. NOTIFICAÇÃO DE ALTERAÇÕES E MEDIDAS CONEXAS

3.1. Base jurídica e âmbito de aplicação

105. O artigo 10.º, alínea a), da Directiva 2001/20/CE estabelece o seguinte:

«Após o início do ensaio clínico, o promotor pode introduzir modificações no protocolo. Se estas forem substanciais e de molde a terem incidências na segurança dos participantes ou a alterar a interpretação das provas científicas em que assenta a realização do ensaio, ou se forem significativas de qualquer outro ponto de vista, o promotor deve notificar os motivos e o teor dessas alterações às autoridades competentes do ou dos Estados-Membros interessados e informar do facto o ou os Comités de Ética envolvidos, nos termos dos artigos 6.º [(Comité de Ética) e 9.º (Início de um ensaio clínico)].»

106. Uma vez que as alterações «substanciais e de molde a terem incidências na segurança dos participantes ou a alterar a interpretação das provas científicas em que assenta a realização do ensaio» e as alterações «significativas de qualquer outro ponto de vista» têm consequências jurídicas idênticas, a expressão «alteração substancial» utilizada nas presentes directrizes refere-se a ambos os tipos de alterações.

[1] http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/clinical-trials/index_en.htm

107. A notificação/informação ([1]) só é obrigatória se as alterações forem substanciais. A Directiva 2001/20/CE não exige a notificação ou a informação imediata no caso de alterações que não sejam substanciais. Nem as autoridades nacionais competentes do Estado-Membro interessado nem o seu Comité de Ética podem obrigar o promotor a apresentar alterações não substanciais. Neste contexto são aplicáveis as regras em matéria de alterações não substanciais (ver secção 3.6).

3.2. **Noção de «alteração»**

108. As modificações seguintes não são consideradas «alterações» na acepção do artigo 10.º, alínea a), da Directiva 2001/20/CE:

— uma modificação da documentação apresentada à autoridade nacional competente durante a avaliação do pedido de autorização pela autoridade nacional competente (para estes aspectos ver a secção 2.1.4.2), e

— uma modificação da documentação apresentada ao Comité de Ética durante a avaliação do pedido de autorização por este Comité.

109. O artigo 10.º, alínea a), da Directiva 2001/20/CE refere apenas as alterações ao *protocolo* aprovado. Esta disposição deve ser entendida como abrangendo todos os documentos apresentados no contexto do protocolo aprovado.

110. O relatório anual de segurança (RAS) previsto no artigo 17.º, n.º 2, da Directiva 2001/20/CE, *não* constitui, por si só, uma alteração, pelo que não tem de ser notificado como alteração substancial à autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado. No entanto, o promotor deve verificar se os dados apresentados no RAS tornam necessária uma alteração da documentação apresentada com o pedido de autorização de ensaio clínico. Se tal alteração for substancial, são aplicáveis as regras relativas à notificação de alterações substanciais.

111. As alterações relativas à pessoa de contacto ou aos dados de contacto dessa pessoa (a alteração do endereço electrónico ou do endereço postal, por exemplo) não são consideradas alterações se o promotor e o seu representante legal permanecerem inalterados. Porém, o promotor deve assegurar que a autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado seja informada desta alteração com a maior brevidade possível, para poder exercer as suas funções de supervisão.

3.3. **Noção de «substancial»**

112. As alterações ao ensaio são consideradas «substanciais» se forem de molde a ter uma incidência significativa:

— na segurança ou integridade física ou mental dos participantes no ensaio clínico, ou

— no valor científico do ensaio.

113. Uma alteração só deve ser considerada «substancial» quando preencher um ou ambos os critérios acima indicados.

114. Cabe ao promotor avaliar se uma alteração deve ser considerada «substancial». Esta avaliação deve ser feita caso a caso, à luz dos critérios acima indicados. Embora a responsabilidade por esta avaliação caiba ao promotor, se este consultar a autoridade nacional competente, o aconselhamento pedido deve ser-lhe dado sem demora e gratuitamente.

115. Contudo, ao aplicar os referidos critérios importa tomar precauções para evitar um excesso de notificações. Em especial, nem todas as alterações ao formulário de pedido de autorização devem obrigatoriamente ser consideradas, por defeito, alterações «substanciais».

116. A actualização anual da BI nos termos do artigo 8.º da Directiva 2005/28/CE não é por si só uma alteração substancial. No entanto, o promotor tem de verificar se a actualização diz respeito a alterações que devam ser consideradas substanciais. Se for esse o caso, as regras de notificação de alterações substanciais são aplicáveis.

117. O promotor deve também determinar se a combinação de alterações substanciais conduz a uma modificação do ensaio clínico de tal modo significativa que este deva ser considerado como um ensaio completamente novo e sujeito a um novo procedimento de autorização.

3.4. **Exemplos**

118. Tendo em conta os critérios indicados, os exemplos seguidamente apresentados poderão servir do orientação para a decisão a tomar, caso a caso, pelo promotor. Os exemplos referem-se apenas aos aspectos avaliados pela autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado. No que diz respeito aos aspectos apreciados pelo Comité de Ética, devem ser consultadas as directrizes da Comissão baseadas no artigo 8.º da Directiva 2001/20/CE.

3.4.1. *Alterações ao protocolo de ensaio clínico*

119. Apresenta-se em seguida uma lista não exaustiva de alterações «substanciais» ao protocolo:

a) Alteração do objectivo principal do ensaio clínico;

([1]) A Directiva 2001/20/CE distingue a notificação da autoridade nacional competente da informação do Comité de Ética. Para efeitos das presentes directrizes, ambos os casos são referidos pelo termo «notificação».

b) Alteração dos parâmetros primários ou secundários susceptível de ter uma incidência significativa na segurança ou no valor científico do ensaio;

c) Alteração da forma como é medido o parâmetro primário;

d) Novos dados toxicológicos ou farmacológicos ou nova interpretação de dados toxicológicos ou farmacológicos susceptível de ter incidência na avaliação dos riscos e benefícios;

e) Uma alteração da definição da conclusão do ensaio, mesmo que na prática o ensaio já tenha terminado;

f) Aditamento de um braço de ensaio ou de um grupo de placebo;

g) Alteração dos critérios de inclusão ou de exclusão, por exemplo uma alteração da faixa etária, caso estas alterações possam ter uma incidência significativa na segurança ou no valor científico do ensaio clínico;

h) Redução do número de visitas de monitorização;

i) Alteração de um procedimento de diagnóstico ou de monitorização médica susceptível de ter uma incidência significativa na segurança ou no valo científico do ensaio;

j) Retirada de uma comissão de monitorização de dados independente;

k) Alteração dos ME;

l) Alteração da dose dos ME;

m) Alteração do modo de administração dos ME;

n) Alteração da concepção do estudo susceptível de ter incidência significativa na análise estatística primária, numa análise estatística secundária importante ou na avaliação dos riscos e benefícios.

120. Apresenta-se em seguida uma lista não exaustiva de alterações *não* «substanciais» ao protocolo:

a) Alterações à identificação do ensaio (p. ex. modificação do título, etc.);

b) Aditamento/supressão de parâmetros exploratórios/terciários;

c) Ligeiro aumento da duração do ensaio (< 10 % do período global do ensaio);

d) Aumento da duração global do ensaio superior a 10 %, desde que:

— a exposição ao tratamento com o ME não seja alargada,

— a definição da conclusão do ensaio clínico permaneça inalterada, e

— as disposições relativas à monitorização não sejam alteradas;

e) Alteração do número de participantes no ensaio por centro de ensaio, se o número total de participantes no Estado-Membro interessado não se alterar ou o aumento/redução for insignificante face ao número absoluto de participantes;

f) Alteração do número de participantes no ensaio no Estado-Membro interessado se o número total de participantes não se alterar ou o aumento/redução for insignificante face ao número absoluto de participantes;

g) Alteração da documentação utilizada pela equipa de investigação para registo dos dados do estudo (formulário de notificação de casos ou de recolha de dados, por exemplo);

h) Monitorização de segurança adicional que seja decidida como medida de precaução e não faça parte de uma medida de segurança urgente;

i) Clarificações menores do protocolo;

j) Correcção de erros tipográficos.

3.4.2. *Alterações ao dossiê do medicamento experimental (DME)*

121. As directrizes relativas às alterações ao DME constam do capítulo 8 do documento *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* [1].

3.4.3. *Alterações à brochura do investigador (BI)*

122. Apresenta-se em seguida uma lista não exaustiva de alterações «substanciais» à BI:

[1] CHMP/QWP/185401/2004 final (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

a) Novos dados toxicológicos ou farmacológicos, ou nova interpretação de dados toxicológicos ou farmacológicos, que possam ser relevantes para o investigador;

b) Alterações à informação de referência sobre a segurança destinada ao relatório anual de segurança.

3.4.4. *Alterações a outros documentos iniciais de apoio ao pedido de autorização de ensaio clínico*

123. Apresenta-se em seguida uma lista não exaustiva de alterações «substanciais» a outros documentos iniciais:

a) Alteração do promotor ou do seu representante legal;

b) Revogação ou suspensão da autorização de introdução no mercado do ME.

124. Apresenta-se em seguida uma lista de alterações *não* «substanciais» a outros documentos iniciais:

a) Qualquer alteração relativa a pessoas que não sejam o promotor ou o seu representante legal, por exemplo o requerente, os colaboradores no ensaio clínico (Clinical Research Associates), que monitorizam o ensaio em nome do investigador, e as organizações de investigação clínica (note-se que a responsabilidade pelo ensaio clínico perante a autoridade nacional competente cabe sempre ao promotor ou ao seu representante legal);

b) Qualquer alteração aos dados de contacto das pessoas referidas na documentação (ver, no entanto, a secção 3.2 relativamente aos dados da pessoa de contacto);

c) Alterações da organização interna do promotor ou das pessoas a quem tenham sido delegadas determinadas tarefas;

d) Modificações das modalidades logísticas de armazenamento/transporte de amostras;

e) Alteração de equipamento técnico;

f) Aditamento ou supressão, por si sós, de outro Estado-Membro ou país terceiro interessados.

3.5. **Quem deve ser notificado?**

125. As alterações substanciais podem dizer respeito a informações relevantes para a avaliação a efectuar pela autoridade nacional competente ou pelo Comité de Ética, ou por ambos.

126. No que se refere às alterações substanciais a informações que são avaliadas apenas pela autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado, o promotor deve notificar a alteração apenas à autoridade nacional competente.

127. No que se refere às alterações substanciais a informações avaliadas, nos termos da Directiva 2001/20/CE, apenas pelo Comité de Ética do Estado-Membro interessado, o promotor deve notificar a alteração unicamente ao Comité de Ética. Isto é particularmente relevante para informações relativas:

— ao centro de ensaio [artigo 6.º, n.º 3, alínea f), da Directiva 2001/20/CE],

— à informação escrita a fornecer ao participante no ensaio clínico para a obtenção do consentimento esclarecido [artigo 6.º, n.º 3, alínea g), da Directiva 2001/20/CE], e

— ao investigador [artigo 6.º, n.º 3, alínea d), da Directiva 2001/20/CE].

128. Estes aspectos são abordados nas directrizes da Comissão baseadas no artigo 8.º da Directiva 2001/20/CE.

129. No caso de alterações substanciais que afectem informações avaliadas tanto pela autoridade nacional competente como pelo Comité de Ética do Estado-Membro interessado, o promotor deve apresentar as notificações a ambas as entidades em simultâneo.

130. Não é necessário notificar alterações substanciais «apenas a título informativo» a uma entidade (autoridade nacional competente ou Comité de Ética) se essa informação for avaliada pela outra entidade.

131. Na prática, é necessário que a autoridade nacional competente e o Comité de Ética do Estado-Membro interessado comuniquem entre si a fim de garantir o intercâmbio de conhecimentos e de informação. Este intercâmbio pode ser particularmente relevante para:

— avaliar informações científicas que requeiram conhecimentos especializados específicos,

— efectuar inspecções eficazes dos centros de ensaio clínico, e

— actualizar as informações relevantes no EudraCT.

3.6. **Alterações não substanciais**

132. O promotor não é obrigado a notificar alterações não substanciais à autoridade nacional competente nem ao Comité de Ética. Todavia, essas alterações não substanciais devem ser registadas e inseridas na documentação quando esta for transmitida posteriormente, por exemplo quando de uma notificação subsequente de uma alteração substancial. Isto é particularmente relevante no que respeita ao formulário de pedido de autorização de ensaio clínico. Este formulário deve ser actualizado na sua totalidade quando for feita uma alteração substancial. A documentação de alterações não substanciais deve também estar disponível, mediante pedido, no centro de ensaio ou nas instalações do promotor, conforme adequado.

3.7. **Formato e conteúdo da notificação**

133. A notificação de uma alteração substancial deve incluir o seguinte:

a) Uma carta de acompanhamento assinada, contendo os seguintes elementos:

— na linha «assunto», o número EudraCT 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. Deve 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 ([1]) e data]. Uma mesma alteração pode 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 notificação de alteração susceptíveis de ter incidência em termos do risco para os participantes no ensaio,

— se aplicável, uma lista de todos os ensaios clínicos afectados, com os números EudraCT e os respectivos números de código da alteração (ver *supra*);

b) O formulário de notificação de alteração, na sua versão revista, publicado no Volume 10 de *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ([2]). Deve utilizar-se exclusivamente este formulário de notificação;

c) Uma descrição da alteração:

— excertos dos documentos alterados mostrando a redacção anterior e a nova redacção, indicada através da função «Registar alterações» (track changes), bem como os excertos apenas com a nova redacção,

— sem prejuízo do ponto anterior, deve apresentar-se uma nova versão de todo o documento, se as alterações forem de tal forma extensas ou importantes que o justifiquem. Neste caso, deve incluir-se uma tabela adicional com a lista das alterações aos documentos. Nesta lista, as alterações idênticas podem ser agrupadas.

A nova versão deve ser identificada com a respectiva data e um número de versão actualizado.

d) Documentos de apoio, incluindo, se aplicável:

— resumos de dados,

— uma avaliação global dos riscos e benefícios actualizada,

— consequências possíveis para os participantes já incluídos no ensaio,

— consequências possíveis para a avaliação dos resultados;

e) Se uma alteração substancial envolver modificações aos dados inseridos no formulário de pedido de autorização de ensaio clínico, uma cópia revista do ficheiro XML incorporando os dados modificados. Se o formulário não for enviado através de um sistema telemático, os campos afectados pela alteração substancial devem ser destacados no formulário revisto ([3]).

134. Se uma alteração substancial afectar mais do que um ensaio clínico do mesmo promotor e o mesmo ME, o promotor pode transmitir uma única notificação à autoridade nacional competente e/ou ao Comité de Ética do Estado-Membro interessado. A carta de acompanhamento e a notificação devem conter uma lista de todos os ensaios clínicos afectados, com os respectivos números EudraCT e números de código da alteração. Se a alteração substancial envolver alterações a vários formulários de pedido de autorização de ensaio clínico, devem actualizar-se todos os formulários (ver secção 3.7).

([1]) O número de código identifica a alteração e refere-se a todos os documentos enviados. O promotor decide do código a utilizar. Deve preencher-se a secção E1 do formulário de alteração, indicando a data e a versão da nova alteração a que o formulário diz respeito.

([2]) http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

([3]) Na secção A4 do formulário de pedido de autorização de ensaio clínico deve indicar-se a versão e a data do protocolo inicialmente autorizado, e estes dados não devem ser alterados quando de uma alteração posterior do protocolo. A secção B4 do formulário de alteração deve indicar a versão e a data do protocolo autorizado em vigor. Note-se que a secção H do formulário AEC não necessita de ser alterada, visto que se refere ao estatuto do pedido de AEC ao Comité de Ética no momento da apresentação do pedido de AEC à autoridade competente.

3.8. **Prazo de resposta, implementação**

135. O artigo 10.º, alínea a), segundo e terceiros parágrafos, da Directiva 2001/20/CE estabelece que:

> «Com base nos elementos referidos no n.º 3 do artigo 6.º e nos termos do artigo 7.º, o Comité de Ética emitirá um parecer no prazo máximo de 35 dias, a contar da data de recepção da proposta de modificação em boa e devida forma. Se esse parecer for desfavorável, o promotor não pode proceder à alteração do protocolo.
>
> Se o parecer do Comité de Ética for favorável e se as autoridades competentes dos Estados-Membros não tiverem emitido objecções fundamentadas sobre essas alterações substanciais, o promotor prosseguirá a condução do ensaio clínico, seguindo o protocolo alterado. Caso contrário, o promotor tomará essas objecções em conta e adaptará o protocolo conformidade, ou então retirará a sua proposta de alteração».

136. Por conseguinte, o Comité de Ética tem de emitir um parecer sobre uma proposta de alteração substancial válida no prazo de 35 dias civis. Se o Comité de Ética considerar que a proposta não é válida, deve informar o requerente desse facto nos 10 primeiros dias civis desse período de 35 dias, indicando as razões para tal.

137. A Directiva 2001/20/CE não estabelece um prazo no que respeita à autoridade nacional competente, pelo que, tendo em conta o prazo de aprovação previsto para os pedidos de autorização, as autoridades nacionais competentes são convidadas a responder no prazo de 35 dias civis a contar da recepção de uma notificação de alteração válida. A validação da notificação está incluída neste prazo. Se a notificação não for considerada válida (por exemplo, se o dossiê não incluir a documentação exigida nos termos das presentes directrizes), a autoridade nacional competente é convidada a informar o requerente deste facto nos 10 primeiros dias civis desse prazo de 35 dias, indicando os motivos. Este prazo pode ser prorrogado se tal se justificar em virtude da natureza da alteração substancial, por exemplo se a autoridade nacional competente tiver de consultar uma comissão ou grupo de peritos. Em tais casos, essa autoridade deve comunicar ao promotor o período de prorrogação e a respectiva justificação. Se a autoridade nacional competente declarar que não tem objecções a opor, o promotor pode aplicar as alterações, mesmo que tenham decorrido menos de 35 dias a contar da apresentação da alteração substancial.

138. No caso de alterações apresentadas quer unicamente ao Comité de Ética, quer unicamente à autoridade nacional competente, o promotor pode aplicar as alterações quando o Comité de Ética emitir um parecer favorável ou se a autoridade competente não tiver emitido objecções fundamentadas.

139. Até esse momento, o ensaio pode prosseguir com base na documentação original, excepto se forem aplicáveis as regras relativas a medidas de segurança urgentes.

140. Os requerentes devem ter presente que estes procedimentos se destinam a assegurar um tratamento rápido e eficiente das alterações substanciais. Neste contexto, a apresentação de documentação inadequada é susceptível de conduzir à rejeição da alteração substancial. A rejeição não prejudica o direito do requerente de apresentar novamente a proposta.

141. Uma vez aprovada a proposta de alteração, compete ao promotor assegurar a comunicação das alterações aos investigadores.

3.9. **Notificação de medidas de segurança urgentes**

142. O artigo 10.º, alínea b), da Directiva 2001/20/CE estabelece o seguinte:

> «Sem prejuízo do disposto na alínea a) e de acordo com as circunstâncias, nomeadamente a superveniência de qualquer facto novo relacionado com o desenrolar do ensaio ou com o desenvolvimento do medicamento experimental, quando esse facto novo seja susceptível de atingir a segurança dos participantes no ensaio, o promotor e o investigador tomarão as medidas urgentes de segurança adequadas, a fim de proteger os participantes contra um risco imediato. O promotor informará, sem demora, as autoridades competentes destes novos efeitos e das medidas tomadas e garantirá que o Comité de Ética é simultaneamente informado».

143. As medidas de segurança urgentes podem consistir, por exemplo, na interrupção temporária de um ensaio (ver secção 3.10) ou na instauração de medidas de monitorização adicionais, por razões de segurança dos participantes no ensaio.

144. Podem ser tomadas medidas de segurança urgentes sem notificação prévia da autoridade nacional competente. No entanto, o promotor deve informar *ex post*, com a maior brevidade possível, a autoridade nacional competente e o Comité de Ética do Estado-Membro interessado desses factos novos, das medidas tomadas e do plano de medidas subsequentes previstas. Se o contacto inicial for telefónico, deve ser complementado por um fax ou uma mensagem de correio electrónico, por razões de rastreabilidade. Este contacto inicial deve ser seguido de um relatório escrito.

145. A notificação *ex post* de medidas de segurança urgentes é independente da obrigação de:

— notificar alterações substanciais (ver *supra*),

— notificar a conclusão antecipada do ensaio no prazo de 15 dias, em conformidade com o artigo 10.º, alínea c), da Directiva 2001/20/CE (ver infra secção 4.2.2), e

— notificar acontecimentos adversos e efeitos adversos graves, em conformidade com os artigos 16.º e 17.º da Directiva 2001/20/CE.

3.10. **Interrupção temporária de um ensaio**

146. Uma interrupção temporária de um ensaio consiste na paragem do ensaio, não prevista no protocolo aprovado, quando houver a intenção de retomar o mesmo ensaio.

147. Uma interrupção temporária pode ser:

— uma alteração substancial, ou

— parte de uma medida de segurança urgente, na acepção do artigo 10.º, alínea b), da Directiva 2001/20/CE. Neste caso, a notificação da interrupção temporária do ensaio deve ser feita imediatamente e, em conformidade com o prazo definido no artigo 10.º, alínea c), segundo período, da Directiva 2001/20/CE, no prazo máximo de 15 dias a contar da interrupção temporária do ensaio.

148. Os motivos e o âmbito (por exemplo, interrupção do recrutamento ou interrupção do tratamento de participantes já incluídos no ensaio) devem ser explicados com clareza na notificação (no caso de alteração substancial, ver secção 3.7) ou na informação *ex post* (no caso de medidas de segurança urgentes, ver secção 3.9).

149. O reinício do ensaio deve ser tratado como uma alteração substancial, apresentando provas de que é seguro retomar o ensaio.

150. Se o promotor decidir não recomeçar um ensaio interrompido temporariamente, deve notificar a autoridade nacional competente dos Estados-Membros interessados no prazo de 15 dias a contar da sua decisão, em conformidade com o artigo 10.º, alínea c), segundo período, da Directiva 2001/20/CE (ver secção 4.2).

3.11. **Suspensão/proibição de um ensaio clínico pela autoridade nacional competente caso existam dúvidas quanto à segurança ou ao fundamento científico**

151. O artigo 12.º, n.º 1, da Directiva 2001/20/CE estabelece o seguinte:

«Se um Estado-Membro tiver razões objectivas para considerar que as condições do pedido de autorização referido no n.º 2 do artigo 9.º deixaram de estar preenchidas, ou dispuser de informações que suscitem dúvidas quanto à segurança ou ao fundamento científico do ensaio clínico, esse Estado-Membro pode suspender ou proibir o ensaio clínico em questão, comunicando essa decisão ao promotor.

Antes de tomar a sua decisão, o Estado-Membro solicitará — salvo em caso de risco iminente — o parecer do promotor e/ou do investigador, que deve ser fornecido no prazo de uma semana.

Nesse caso, a autoridade competente em questão deve informar imediatamente as restantes autoridades competentes, o Comité de Ética interessado, a Agência e a Comissão da sua decisão de suspensão ou proibição, bem como as razões que a motivarem».

152. Se o ensaio for concluído na sequência de uma suspensão, são aplicáveis as regras relativas à notificação da conclusão do ensaio (ver secção 4.2 *infra*).

3.12. **Incumprimento das regras aplicáveis em matéria de ensaios clínicos**

153. O artigo 12.º, n.º 2, da Directiva 2001/20/CE estabelece o seguinte:

«Se uma autoridade competente tiver motivos objectivos para considerar que o promotor ou o investigador, ou qualquer outro interveniente no ensaio, deixaram de observar as obrigações que lhes incumbem, deve informá-los imediatamente desse facto e expor-lhes o plano de acção que deverão aplicar para remediar a essa situação. A autoridade competente em questão deve comunicar imediatamente esse plano ao Comité de Ética, às restantes autoridades competentes e à Comissão».

154. O «plano de acção» da autoridade nacional competente deve incluir um calendário de execução e indicar a data em que o promotor deve enviar à autoridade competente um relatório sobre os progressos na execução do plano e sobre a sua conclusão.

155. O promotor deve assegurar que o «plano de acção» estabelecido pela autoridade nacional competente é executado imediatamente; deve igualmente apresentar à autoridade nacional competente do Estado-Membro interessado relatórios sobre os progressos na execução do plano e sobre a sua conclusão de acordo com o calendário estabelecido.

156. A autoridade nacional competente deve informar desse «plano de acção» as restantes autoridades nacionais competentes, o Comité de Ética do Estado-Membro interessado e a Comissão.

4. DECLARAÇÃO DE CONCLUSÃO DE UM ENSAIO CLÍNICO

4.1. Base jurídica e âmbito de aplicação

157. O artigo 10.º, alínea c), da Directiva 2001/20/CE estabelece o seguinte:

«No prazo de 90 dias após a conclusão de um ensaio clínico, o promotor avisará as autoridades competentes do ou dos Estados-Membros interessados, bem como o Comité de Ética, de que o ensaio clínico terminou. Se a conclusão do ensaio clínico dever ser antecipada, este prazo é reduzido para 15 dias, devendo os motivos ser claramente expostos».

158. A Directiva 2001/20/CE não explica o que se entende por «conclusão do ensaio». Esta definição deve ser fornecida no protocolo (para mais informações, ver secção 2.5). No que respeita às alterações à definição da conclusão do ensaio, ver secção 3.4.1.

4.2. Procedimento de declaração da conclusão do ensaio clínico

4.2.1. *Normas gerais*

159. O promotor deve transmitir uma declaração de conclusão do ensaio clínico quando este tiver terminado, na sua totalidade, em todos os Estados-Membros/países terceiros interessados. A «conclusão do ensaio» é definida no protocolo (ver secção 4.1).

160. Esta declaração deve ser enviada à autoridade nacional competente e ao Comité de Ética de todos os Estados-Membros interessados no prazo de 90 dias a contar da conclusão do ensaio. Para esse efeito deve utilizar-se o formulário publicado no Volume 10 de *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* [1].

161. Os Estados-Membros notificados são responsáveis pela introdução desta informação na base de dados EudraCT.

4.2.2. *Prazo reduzido no caso de conclusão antecipada*

162. Se o ensaio for concluído mais cedo por motivos não relacionados com a segurança, por exemplo no caso de recrutamento mais rápido dos participantes, não se considera haver «conclusão antecipada».

163. Em caso de conclusão antecipada, o promotor deve notificar a conclusão do ensaio à autoridade nacional competente e ao Comité de Ética do Estado-Membro interessado imediatamente e, o mais tardar, no prazo de 15 dias após a interrupção do ensaio, expondo claramente os motivos bem como, se for o caso, as medidas de seguimento tomadas por razões de segurança.

4.3. Relatório de síntese do ensaio clínico

164. O relatório de síntese do ensaio clínico faz parte da notificação de conclusão do ensaio, embora de um modo geral só seja apresentado após essa notificação. No caso de ensaios clínicos não pediátricos, o promotor deve apresentar este relatório no prazo de um ano a contar da conclusão do ensaio. Para os ensaios clínicos pediátricos, os prazos são fixados na Comunicação 2009/C 28/01 da Comissão. As disposições relativas à apresentação do relatório de síntese do ensaio clínico, ao seu formato, conteúdo e disponibilização ao público são definidas nas Comunicações 2009/C 28/01 e 2008/C 168/02 da Comissão e nos documentos que estabelecem orientações técnicas de execução [2].

[1] http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

[2] http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

Comunicação da Comissão relativa à aplicação do n.º 3 do artigo 101.º do Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia a certas categorias de acordos, decisões e práticas concertadas no sector dos seguros

(Texto relevante para efeitos do EEE)

(2010/C 82/02)

1. INTRODUÇÃO E CONTEXTO

1. O Regulamento (CE) n.º 358/2003 da Comissão [1], ou seja, o regulamento de isenção por categoria do sector dos seguros (RIC), cuja vigência terminou em 31 de Março de 2010, aplicava o n.º 3 do artigo 101.º do Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia [2] (o «Tratado») a certas categorias de acordos, decisões e práticas concertadas no sector dos seguros.

2. Na sequência de uma reapreciação aprofundada (a «reapreciação») do funcionamento do Regulamento (CE) n.º 358/2003, a Comissão publicou o seu Relatório ao Parlamento Europeu e ao Conselho sobre a aplicação do referido regulamento [3] acompanhado de um documento de trabalho [4] em 24 de Março de 2009.

3. À luz das conclusões extraídas na sequência da referida revisão, a Comissão acaba de adoptar um novo RIC do sector dos seguros, que renova as isenções aplicáveis a duas das quatro categorias de acordos isentas ao abrigo do RIC anterior, nomeadamente: i) compilações, tabelas e estudos realizados em comum, e ii) cobertura comum de certos tipos de riscos (agrupamentos).

2. ANÁLISE DOS PRINCÍPIOS DE BASE

4. O objectivo inicial da Comissão, aquando da adopção do Regulamento (CE) n.º 358/2003, de reduzir o número de notificações que recebia deixou de ser válido, dado que, nos termos do Regulamento (CE) n.º 1/2003, as empresas já não podem notificar os seus acordos à Comissão, devendo actualmente proceder à sua própria auto-avaliação. Neste contexto, um instrumento jurídico específico tal como um RIC só deve ser adoptado se a cooperação no sector dos seguros for «especial» e divergir da existente em outros sectores que não beneficiem de um RIC (como sucede actualmente na sua maioria). A análise realizada pela Comissão para determinar se deve ou não renovar o RIC centrou-se em três questões fundamentais no que se refere a cada uma das quatro categorias de acordos isentas pelo RIC, designadamente:

a) Se os riscos comerciais ou outros aspectos do sector segurador o tornam «especial» e diferente dos outros sectores, de molde a ser conducente a uma maior necessidade de cooperação entre as seguradoras;

b) Em caso afirmativo, se esta maior necessidade de cooperação requer um instrumento jurídico tal como o RIC para proteger ou facilitar o seu exercício; e

c) Em caso afirmativo, qual o instrumento jurídico mais adequado para o efeito (ou seja, o RIC em vigor ou a sua renovação parcial, a sua renovação com a introdução de alterações ou ainda a elaboração de orientações).

3. ISENÇÕES RENOVADAS

5. Baseando-se na sua reapreciação e na consulta das partes interessadas por ela realizada ao longo de um período de 2 anos, a Comissão adoptou o novo RIC [Regulamento (UE) n.º 267/2010 da Comissão de 24 de Março] que renova (com alterações) as isenções aplicáveis a dois tipos de cooperação, designadamente: i) realização em comum de compilações, tabelas e estudos, e ii) cobertura comum de certos tipos de riscos (agrupamentos).

6. Quando os acordos que se inserem nestas categorias não preenchem todas as condições necessárias para beneficiar da isenção por categoria, impõe-se uma análise individual nos termos do artigo 101.º do Tratado. O quadro analítico delineado nas Orientações sobre a aplicação do artigo 81.º do Tratado CE aos acordos de cooperação horizontal [5] da Comissão auxiliará as empresas a apreciarem a compatibilidade dos acordos com o artigo 101.º do Tratado [6].

3.1. Compilações, tabelas e estudos realizados em comum

7. Em determinadas condições, o RIC anterior isentava os acordos relativos à elaboração conjunta e à divulgação de: i) cálculos do custo médio com a cobertura de um risco específico no passado, e ii) tabelas de mortalidade e tabelas da frequência de doenças, acidente e invalidez em conexão com seguros que envolvem um elemento de capitalização. Isentava igualmente (sob determinadas condições) a elaboração conjunta de estudos sobre o impacto provável de circunstâncias gerais externas às empresas interessadas, quer no que se refere à frequência ou dimensão de futuros sinistros em relação a um dado risco ou

(1) JO L 53 de 28.2.2003, p. 8.

(2) Com efeitos a partir de 1 de Dezembro de 2009, o artigo 81.º do Tratado CE passou a ser o artigo 101.º do Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia. Os dois artigos são substancialmente idênticos. Para efeitos da presente Comunicação, as remissões para o artigo 101.º do Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia devem entender-se como referências ao artigo 81.º do Tratado CE, se for o caso.

(3) http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:52009DC0138:PT:HTML

(4) http://ec.europa.eu/competition/sectors/financial_services/insurance_ber_working_document.pdf

(5) Ver ponto 7 da Comunicação da Comissão de 6 de Janeiro de 2001: Orientações sobre a aplicação do artigo 81.º do Tratado CE aos acordos de cooperação horizontal (JO C 3 de 6.1.2001, p. 2).

(6) As actuais Orientações sobre a cooperação horizontal estão a ser objecto de reapreciação.

categoria de riscos, quer sobre a rendibilidade dos diferentes tipos de investimentos, bem como a divulgação dos resultados desses estudos.

8. Tal como indicado resumidamente no relatório, os custos dos produtos de seguro são desconhecidos no tempo em que o preço é acordado e o risco coberto. O cálculo do risco é um elemento fundamental para efeitos da fixação dos preços aplicáveis aos diferentes produtos de seguros, o que parece constituir um factor de diferenciação face a outros sectores, nomeadamente o sector bancário. Deste modo, o acesso a dados estatísticos do passado para efeitos da tarifação técnica dos riscos assume uma importância crucial. Por conseguinte, a Comissão considera que a cooperação nesta área é específica ao sector dos seguros, sendo necessária para fixar o preço dos riscos.

9. A Comissão considera igualmente que há razões fundamentadas para proteger e facilitar a cooperação neste domínio com um RIC e que convém renovar o RIC no que se refere a este tipo de acordos, a fim de evitar uma eventual redução dessa cooperação pró-concorrencial.

10. Contudo, no quadro da renovação da isenção, a Comissão introduziu as mudanças fundamentais a seguir referidas: i) a expressão «cálculos realizados em comum» foi alterada para «compilações realizadas em comum» (que podem igualmente incluir alguns cálculos), ii) clarificação quanto ao facto de o intercâmbio de informações só ser autorizado nos casos em que é necessário, e iii) o acesso aos dados partilhados é doravante facultado igualmente às organizações de consumidores e de clientes (em contraposição aos particulares), salvo derrogação por razões de segurança pública.

3.2. **Cobertura comum de certos tipos de riscos (agrupamentos)**

11. O RIC anterior isentava [1] a criação e o funcionamento dos agrupamentos de co-seguro ou de co-resseguro para a cobertura comum de novos riscos, bem como os agrupamentos de co-seguro ou de co-resseguro para cobrir outros riscos que não novos, sob determinadas condições, nomeadamente a observância de limites das quotas de mercado.

12. Em consequência da sua reapreciação, a Comissão concorda que, para determinados tipos de riscos (tais como os riscos nucleares, os riscos associados ao terrorismo e os riscos ambientais), em relação aos quais as empresas de seguros denotam relutância ou manifestam incapacidade para cobrir o risco na sua totalidade a título individual, a partilha dos riscos é crucial para que tais riscos possam ser totalmente cobertos. Esta particularidade distingue o sector dos seguros dos demais e suscita uma maior necessidade de cooperação [2]. Por conseguinte, o novo RIC isenta igualmente os agrupamentos em determinadas condições.

13. No quadro da renovação desta isenção, a Comissão introduziu as alterações fundamentais a seguir referidas: i) alteração da abordagem relativa ao cálculo das quotas de mercado, a fim de assegurar a sua coerência com outras regras gerais e sectoriais no domínio da concorrência, de molde a que sejam tomadas em consideração não só as receitas brutas decorrentes dos prémios recebidos no âmbito do agrupamento pelas empresas participantes, mas igualmente fora do agrupamento, e ii) alteração e alargamento da definição de «novos riscos».

14. Em termos de auto-avaliação, é importante ter em conta que há três tipos de agrupamentos e determinar a categoria em que um dado agrupamento se insere: i) agrupamentos que não requerem que um RIC lhes proporcione uma área de admissibilidade automática, visto não darem origem a qualquer restrição da concorrência, desde que sejam necessários para permitir que os seus membros proponham um dado tipo de seguro que não seria fornecido individualmente, ii) agrupamentos abrangidos pelo n.º 1 do artigo 101.º do Tratado e que não satisfazem as condições do novo RIC, mas que podem beneficiar de uma derrogação individual nos termos n.º 3 do artigo 101.º do Tratado, iii) agrupamentos abrangidos pelo n.º 1 do artigo 101.º do Tratado, mas que preenchem as condições do RIC.

15. Em relação a ambos os tipos de agrupamentos enumerados nas alíneas ii) e iii), é necessário definir cuidadosamente o mercado do produto e o mercado geográfico relevantes, dado que se trata de uma condição prévia para verificar o respeito dos limites das quotas de mercado [3]. A Comunicação da Comissão relativa à definição de mercado relevante [4], juntamente com as decisões pertinentes da Comissão e os ofícios de arquivamento no sector dos seguros, podem servir de parâmetro de orientação para que os agrupamentos determinem o mercado relevante em que operam.

16. Todavia, a reapreciação pela Comissão revelou que muitas seguradoras utilizavam incorrectamente a isenção aplicável aos agrupamentos como uma isenção «geral», sem procederem a uma apreciação jurídica cuidadosa da conformidade dos agrupamentos com as condições do RIC [5].

---

[1] Por um período de três anos a contar da data de constituição do agrupamento, independentemente da sua quota de mercado.

[2] Um método alternativo de cobertura dos riscos através de acordos de co-seguro e de resseguro consiste em celebrar acordos de co-seguro e de resseguro pontuais no mercado de subscrição, o que poderá constituir uma opção menos restritiva em função da análise efectuada numa base casuística.

[3] Foram igualmente manifestadas preocupações quanto à definição de «novos riscos».

[4] JO C 372 de 9.12.1997, p. 5.

[5] Nomeadamente, em relação aos limites das quotas de mercado. Além disso, é essencial que os eventuais agrupamentos que assegurem a cobertura de novos riscos e presumivelmente abrangidos pelo âmbito de aplicação do RIC, velem para que sejam, de facto, cobertos pela definição exacta de novos riscos prevista no artigo 1.º do novo RIC, conforme indicado no relatório e no documento de trabalho acima referidos.

17. De igual forma, é de recordar que os acordos de co-seguro e resseguro pontuais celebrados no mercado de subscrição [1] nunca foram abrangidos pelo RIC, continuando a manter-se fora do âmbito de aplicação do novo RIC. Tal como referido no relatório final da Comissão sobre o inquérito relativo ao sector dos seguros, de 25 de Setembro de 2007 [2], as práticas que envolvam o alinhamento dos prémios (entre co-seguradoras ou resseguradoras através de acordos de co-seguro ou de resseguro pontuais) podem ser abrangidas pelo n.º 1 do artigo 101.º do Tratado, muito embora possam beneficiar da isenção autorizada nos termos do n.º 3 do artigo 101.º do Tratado.

18. A Comissão tenciona acompanhar de perto, em cooperação com as autoridades de concorrência nacionais no âmbito da Rede Europeia de Concorrência, o funcionamento dos agrupamentos, no intuito de garantir que não volte a ocorrer uma aplicação «geral» do RIC ou do n.º 3 do artigo 101.º do Tratado. Este acompanhamento estrito será assegurado em paralelo com a aplicação da lei nos casos em que são detectadas infracções ao n.º 1 do artigo 101.º do Tratado e/ou ao RIC por parte dos agrupamentos.

4. ISENÇÕES NÃO RENOVADAS

19. Com base na análise da Comissão delineada no relatório e no documento de trabalho, bem como na sua avaliação do impacto do novo RIC, duas das quatro isenções constantes do RIC anterior, designadamente, as aplicáveis aos acordos sobre as condições-tipo das apólices e os dispositivos de segurança não foram renovadas pelo novo RIC. Tal deve-se sobretudo ao facto de não constituírem aspectos específicos do sector dos seguros, pelo que a sua inclusão no âmbito de um instrumento jurídico de carácter excepcional deste tipo pode resultar numa discriminação injustificada face a outros sectores que não beneficiam de um RIC. Além disso, muito embora estas duas formas de cooperação possam implicar certos benefícios para os consumidores, a reapreciação revelou que podem igualmente suscitar certas preocupações da concorrência. Convém assim que sejam objecto de uma auto-avaliação.

20. Apesar de a não renovação destes dois tipos de cooperação no RIC se traduzir forçosamente numa segurança jurídica ligeiramente inferior, é de salientar que o sector dos seguros beneficiará neste contexto do mesmo grau de segurança jurídica que o prevalecente noutros sectores que não beneficiam de um RIC. Por outro lado, tal como sublinhado seguidamente, a Comissão tenciona abordar ambas as formas de cooperação no quadro das suas Orientações sobre a cooperação horizontal.

4.1. Condições-tipo das apólices

21. O RIC anterior isentava o estabelecimento conjunto e a divulgação de condições-tipo das apólices não vinculativas em relação ao seguro directo [3].

22. Com base nos dados recolhidos durante a sua reapreciação, a Comissão deixou de considerar ser necessário abordar esta questão num RIC sectorial específico, dado que a cooperação em matéria das condições-tipo das apólices não é específica do sector dos seguros, sendo prática corrente em muitos outros como, por exemplo, o sector bancário, que não beneficia de um RIC. Uma vez que as condições-tipo contratuais não são específicas ao sector dos seguros, convém que as eventuais orientações a este respeito sejam fornecidas às empresas no seu conjunto, sob a forma de um instrumento horizontal.

23. A Comissão considera que, em muitos casos, as condições-tipo das apólices têm efeitos positivos a nível da concorrência e dos consumidores. Por exemplo, as condições-tipo das apólices permitem a comparação das apólices de seguro propostas pelas diferentes seguradoras, permitindo que os clientes verifiquem com maior comodidade o teor das garantias e facilitando a transferência entre as seguradoras e os produtos de seguros. No entanto, embora seja desejável a comparabilidade entre os produtos de seguros para os consumidores, uma normalização excessiva pode ser prejudicial para estes últimos e conduzir à ausência de uma concorrência a nível dos preços. Além disso, dado o desequilíbrio inerente a certas condições-tipo das apólices, é mais adequado que as empresas procedam à sua própria avaliação com base no n.º 3 do artigo 101.º do Tratado, sempre que seja aplicável o n.º 1 do mesmo artigo, a fim de demonstrar que a cooperação por elas estabelecida é conducente a ganhos de eficiência, revertendo uma parte equitativa desses ganhos em benefício dos consumidores [4].

24. Consequentemente, a Comissão projecta alargar as suas Orientações sobre a cooperação horizontal, por forma a abordar igualmente as condições-tipo aplicáveis a todos os sectores. As referidas Orientações estão actualmente a ser objecto de revisão, prevendo-se a publicação de um projecto de Orientações revistas sobre a cooperação horizontal para consulta das partes interessadas no primeiro semestre de 2010.

---

[1] Mediante os quais uma determinada parte de um certo risco é coberta por uma seguradora líder, sendo a parte restante coberta por outras seguradoras que são convidadas a cobrirem a parte remanescente.

[2] COM(2007) 556 final: Comunicação da Comissão ao Parlamento Europeu, ao Conselho, ao Comité Económico e Social Europeu e ao Comité das Regiões — Inquérito realizado ao abrigo do artigo 17.º do Regulamento (CE) n.º 1/2003 relativo ao sector dos seguros destinados a empresas (relatório final).

[3] Artigo 6.º, n.º 1, alíneas a) a k), do Regulamento (CE) n.º 358/2003.

[4] Algumas das cláusulas enumeradas no artigo 6.º, n.º 1, do RIC anterior, ou seja, o Regulamento (CE) n.º 358/2003, continuarão a ser pertinentes para a auto-avaliação dos acordos nos termos do artigo 101.º, nomeadamente as que têm impacto nos preços e na inovação dos produtos. Assumem particular importância neste contexto, por exemplo, as cláusulas que: i) contêm uma indicação do nível dos prémios comerciais, independentemente da sua forma, ii) indicam o montante de cobertura ou a parte que o segurado deve ele próprio pagar, ou iii) impõem uma cobertura abrangente, incluindo riscos em relação aos quais um número significativo de segurados não se encontram simultaneamente expostos, iv) requerem que o segurado obtenha cobertura junto da mesma seguradora em relação a riscos diferentes.

4.2. **Dispositivos de segurança**

25. O RIC anterior isentava: i) as especificações técnicas, as regras ou os códigos de conduta relativos aos dispositivos de segurança e os procedimentos para a avaliação e a aprovação da sua conformidade com estas normas, bem como ii) as especificações técnicas, as regras ou os códigos de conduta para a instalação e a manutenção dos dispositivos de segurança e os procedimentos para a avaliação e aprovação da conformidade das empresas responsáveis pela sua instalação ou manutenção com essas normas.

26. No entanto, a Comissão considera que a definição de normas técnicas se enquadra no domínio geral da normalização, que não é específica do sector dos seguros. Dado que estes tipos de acordos não são específicos do sector dos seguros, convém que as eventuais orientações sejam fornecidas às empresas no seu conjunto e sob a forma de um instrumento horizontal. É o que sucede actualmente, uma vez que o ponto 6 das Orientações sobre a cooperação horizontal fornece directrizes sobre a conformidade das normas técnicas com o artigo 101.º do Tratado. Por outro lado, as referidas Orientações estão actualmente a ser objecto de revisão e prevê-se a publicação de um projecto de Orientações revistas sobre a cooperação horizontal para consulta das partes interessadas durante o primeiro semestre de 2010.

27. Além disso, tais acordos eram abrangidos pelo RIC, na medida em que não vigorava qualquer harmonização a nível da União. A reapreciação da Comissão revelou que existe uma menor necessidade de aplicação do RIC, dado a ampla harmonização que existe actualmente. No que respeita aos domínios limitados em que não vigora ainda qualquer harmonização a nível da União, a vigência de regras nacionais pormenorizadas traduz-se na fragmentação do mercado interno, numa concorrência menos intensa entre os produtores de dispositivos de segurança entre os Estados-Membros e num menor leque de escolha para os consumidores, dado que não obtêm uma cobertura pelo seguro no caso de os seus dispositivos de segurança não cumprirem as normas estabelecidas de comum acordo pelas seguradoras.

28. A Comissão não renovou, por conseguinte, o RIC no que se refere a estas categorias de acordos.

5. **CONCLUSÕES**

29. Será necessário que as empresas apreciem cuidadosamente a sua cooperação no domínio das compilações, tabelas e estudos realizados em comum ao abrigo das condições estabelecidas pelo RIC, a fim de evitar uma aplicação genérica do RIC.

30. No que respeita à auto-avaliação nos termos do n.º 3 do artigo 101.º do Tratado para efeitos da cooperação no domínio das condições-tipo das apólices e dos dispositivos de segurança, as empresas beneficiam de dois instrumentos jurídicos, a saber, as Orientações sobre a cooperação horizontal (actualmente a serem objecto de revisão) e as Orientações relativas à aplicação do n.º 3 do artigo 81.º [1].

[1] JO C 101 de 27.4.2004, p. 97.

Não oposição a uma concentração notificada

(Processo COMP/M.5762 — InnoLux/Chi Mei/TPO)

(Texto relevante para efeitos do EEE)

(2010/C 82/03)

Em 25 de Fevereiro de 2010, a Comissão decidiu não se opor à concentração notificada e declará-la compatível com o mercado comum. Esta decisão baseia-se no n.º 1, alínea b), do artigo 6.º do Regulamento (CE) n.º 139/2004 do Conselho. O texto integral da decisão apenas está disponível na língua inglês e será tornado público após terem sido suprimidos quaisquer segredos comerciais que possa conter. Poderá ser consultado:

— no sítio Web Concorrência da Comissão, na secção consagrada à política da concorrência, (http://ec.europa.eu/competition/mergers/cases/). Este sítio permite aceder às decisões respeitantes às operações de concentração a partir da denominação da empresa, do número do processo, da data e do sector de actividade,

— em formato electrónico, no sítio EUR-Lex (http://eur-lex.europa.eu/en/index.htm), que proporciona o acesso em linha ao direito comunitário, através do número do documento 32010M5762.

Não oposição a uma concentração notificada

(Processo COMP/M.5721 — Otto/Primondo Assets)

(Texto relevante para efeitos do EEE)

(2010/C 82/04)

Em 16 de Fevereiro de 2010, a Comissão decidiu não se opor à concentração notificada e declará-la compatível com o mercado comum. Esta decisão baseia-se no n.º 1, alínea b), do artigo 6.º do Regulamento (CE) n.º 139/2004 do Conselho. O texto integral da decisão apenas está disponível na língua inglês e será tornado público após terem sido suprimidos quaisquer segredos comerciais que possa conter. Poderá ser consultado:

— no sítio Web Concorrência da Comissão, na secção consagrada à política da concorrência, (http://ec.europa.eu/competition/mergers/cases/). Este sítio permite aceder às decisões respeitantes às operações de concentração a partir da denominação da empresa, do número do processo, da data e do sector de actividade,

— em formato electrónico, no sítio EUR-Lex (http://eur-lex.europa.eu/en/index.htm), que proporciona o acesso em linha ao direito comunitário, através do número do documento 32010M5721.

IV

(Informações)

INFORMAÇÕES ORIUNDAS DAS INSTITUIÇÕES, ÓRGÃOS E ORGANISMOS DA UNIÃO EUROPEIA

COMISSÃO EUROPEIA

Taxas de câmbio do euro [1]

29 de Março de 2010

(2010/C 82/05)

1 euro =

	Moeda	Taxas de câmbio		Moeda	Taxas de câmbio
USD	dólar americano	1,3471	AUD	dólar australiano	1,4734
JPY	iene	124,75	CAD	dólar canadiano	1,3750
DKK	coroa dinamarquesa	7,4419	HKD	dólar de Hong Kong	10,4596
GBP	libra esterlina	0,89940	NZD	dólar neozelandês	1,8991
SEK	coroa sueca	9,7760	SGD	dólar de Singapura	1,8845
CHF	franco suíço	1,4329	KRW	won sul-coreano	1 529,64
ISK	coroa islandesa		ZAR	rand	9,9803
NOK	coroa norueguesa	8,0670	CNY	yuan-renminbi chinês	9,1958
BGN	lev	1,9558	HRK	kuna croata	7,2627
CZK	coroa checa	25,453	IDR	rupia indonésia	12 240,18
EEK	coroa estoniana	15,6466	MYR	ringgit malaio	4,4003
HUF	forint	266,00	PHP	peso filipino	61,029
LTL	litas	3,4528	RUB	rublo russo	39,8145
LVL	lats	0,7080	THB	baht tailandês	43,589
PLN	zloti	3,8916	BRL	real brasileiro	2,4401
RON	leu	4,0682	MXN	peso mexicano	16,7633
TRY	lira turca	2,0641	INR	rupia indiana	60,5100

[1] *Fonte*: Taxas de câmbio de referência publicadas pelo Banco Central Europeu.

INFORMAÇÕES ORIUNDAS DOS ESTADOS-MEMBROS

Actualização da lista dos títulos de residência referidos no n.º 15 do artigo 2.º do Regulamento (CE) n.º 562/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 15 de Março de 2006, que estabelece o código comunitário relativo ao regime de passagem de pessoas nas fronteiras (Código das Fronteiras Schengen) (JO C 247 de 13.10.2006, p. 1; JO C 153 de 6.7.2007, p. 5; JO C 192 de 18.8.2007, p. 11; JO C 271 de 14.11.2007, p. 14; JO C 57 de 1.3.2008, p. 31; JO C 134 de 31.5.2008, p. 14; JO C 207 de 14.8.2008, p. 12; JO C 331 de 21.12.2008, p. 13; JO C 3 de 8.1.2009, p. 5; JO C 64 de 19.3.2009, p. 15 e JO C 239 de 6.10.2009, p. 2)

(2010/C 82/06)

A publicação da lista dos títulos de residência referidos no n.º 15 do artigo 2.º do Regulamento (CE) n.º 562/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 15 de Março de 2006, que estabelece o código comunitário relativo ao regime de passagem de pessoas nas fronteiras (Código das Fronteiras Schengen) baseia-se nas informações comunicadas pelos Estados-Membros à Comissão nos termos do disposto no artigo 34.º do Código das Fronteiras Schengen.

Além da publicação no Jornal Oficial, é feita uma actualização mensal no sítio internet da Direcção-Geral da Justiça, da Liberdade e da Segurança.

ÁUSTRIA

Substituição da lista publicada no JO C 239 de 6.10.2009

— Unbefristeter Aufenthaltstitel — erteilt eines gewöhnlicher Sichtvermerk gemäß im Sinne des § 6 Abs. 1 Z. 1 FrG 1992 (von Inlandsbehörden sowie Vertretungsbehörden bis 31.12.1992 in Form eines Stempels ausgestellt)

[Título de residência por tempo indeterminado — emitido sob a forma de um visto normal na acepção do artigo 6.º, n.º 1, ponto 1, da Lei sobre os estrangeiros de 1992 (emitido até 31 de Dezembro de 1992 pelas autoridades nacionais, bem como pelas representações no estrangeiro, sob a forma de um carimbo)];

— Aufenthaltstitel in Form einer grünen Vignette bis Nr. 790.000

(Título de residência sob a forma de uma vinheta verde até ao n.º 790.000);

— Aufenthaltstitel in Form einer grün-weißen Vignette ab Nr. 790.001

(Título de residência sob a forma de uma vinheta verde e branca a partir do n.º 790.001);

— Aufenthaltstitel in Form der Vignette entsprechend der Gemeinsamen Maßnahme 97/11/JI des Rates vom 16. Dezember 1996, Amtsblatt L 7 vom 10.1.1997 zur einheitlichen Gestaltung der Aufenthaltstitel (in Österreich ausgegeben im Zeitraum 1.1.1998 bis 31.12.2004)

[Título de residência sob a forma de uma vinheta prevista pela Acção Comum, de 16 de Dezembro de 1996, relativa a um modelo uniforme das autorizações de residência, doc. 97/11/JAI, JO L 7 de 10.1.1997 (emitido na Áustria entre 1 de Janeiro de 1998 e 31 de Dezembro de 2004)];

— Aufenthaltstitel „Niederlassungsnachweis“ im Kartenformat ID1 entsprechend den Gemeinsamen Maßnahmen aufgrund der Verordnung (EG) Nr. 1030/2002 des Rates vom 13. Juni 2002 zur einheitlichen Gestaltung des Aufenthaltstitels für Drittstaatsangehörige (in Österreich ausgegeben im Zeitraum 1.1.2003 bis 31.12.2005)

[Título de residência «Certificado de estabelecimento» sob a forma do cartão ID1 previsto pela Acção comum adoptada com base no Regulamento (CE) n.º 1030/2002 do Conselho, de 13 de Junho de 2002, que estabelece um modelo uniforme de título de residência para os nacionais de países terceiros (emitido na Áustria entre 1 de Janeiro de 2003 e 31 de Dezembro de 2005)];

— Aufenthaltstitel in Form der Vignette entsprechend den Gemeinsamen Maßnahmen aufgrund der Verordnung (EG) Nr. 1030/2002 des Rates vom 13. Juni 2002 zur einheitlichen Gestaltung des Aufenthaltstitels für Drittstaatsangehörige (in Österreich ausgegeben im Zeitraum 1.1.2005 bis 31.12.2005)

[Título de residência sob a forma de uma vinheta prevista pela Acção comum adoptada com base no Regulamento (CE) n.º 1030/2002 do Conselho, de 13 de Junho de 2002, que estabelece um modelo uniforme de título de residência para os nacionais de países terceiros (emitido na Áustria entre 1 de Janeiro de 2005 e 31 de Dezembro de 2005)];

— Aufenthaltstitel „Niederlassungsbewilligung“, „Familienangehöriger“, „Daueraufenthalt-EG“, „Daueraufenthalt-Familienangehöriger“ und „Aufenthaltsbewilligung“ im Kartenformat ID1 entsprechend den Gemeinsamen Maßnahmen aufgrund der Verordnung (EG) Nr. 1030/2002 des Rates vom 13. Juni 2002 zur einheitlichen Gestaltung des Aufenthaltstitels für Drittstaatsangehörige (in Österreich ausgegeben seit 1.1.2006)

[Títulos de residência «autorização de estabelecimento», «membro da família», «residência permanente — CE», «residência permanente — membro da família» e «autorização de residência» sob a forma do cartão ID1 previsto pela Acção comum adoptada com base no Regulamento (CE) n.º 1030/2002 do Conselho, de 13 de Junho de 2002, que estabelece um modelo uniforme de título de residência para os nacionais de países terceiros (emitidos na Áustria desde 1 de Janeiro de 2006)];

Der Bezeichnung der Aufenthaltstitel „Niederlassungsbewilligung“ und „Aufenthaltsbewilligung“ sind der jeweilige Aufenthaltszweck beigefügt.

Eine „Niederlassungsbewilligung“ kann nur für folgende Zwecke erteilt werden: „Schlüsselkraft“, „ausgenommen Erwerbstätigkeit“, „unbeschränkt“, „beschränkt“ sowie „Angehöriger“.

(A denominação dos títulos de residência «autorização de estabelecimento» e «autorização de residência» indicam os fins para que foram emitidos.

Uma «autorização de estabelecimento» só pode ser emitida para os seguintes fins: «trabalhador com uma função-chave», «actividade profissional excluída», «ilimitado», «limitado» e «membro da família»).

Eine „Aufenthaltsbewilligung“ kann für folgende Zwecke erteilt werden: „Rotationsarbeitskraft“, „Betriebsentsandter“, „Selbständiger“, „Künstler“, „Sonderfälle unselbständiger Erwerbstätigkeit“, „Schüler“, „Studierender“, „Sozialdienstleistender“, „Forscher“, „Familiengemeinschaft“ sowie „§ 69a NAG“.

[Pode ser concedida uma «autorização de residência» para os seguintes fins: «rotação de trabalho», «trabalhador destacado», «trabalhador independente», «artista», «tipo específico de actividade assalariada», «estudante do ensino secundário», «estudante universitário», «trabalhador social», «investigador», «reunificação familiar» e «artigo 69.º, alínea a), da Lei relativa ao estabelecimento e à residência» («NAG»)];

— „Aufenthaltskarte für Angehörige eines EWR-Bürgers“ für Drittstaatsangehörige, die Angehörige von gemeinschaftsrechtlich aufenthaltsberechtigten EWR-Bürgern sind, zur Dokumentation des gemeinschaftsrechtlichen Aufenthaltsrechts für mehr als drei Monate.

(Autorização de residência para atestar um direito de residência comunitário de mais de três meses para um membro da família de um cidadão do EEE destinado a nacionais de países terceiros que são membros da família de cidadãos do EEE com direito de residência na Comunidade Europeia);

— „Daueraufenthaltskarte“ für Drittstaatsangehörige, die Angehörige eines EWR-Bürgers sind und das Recht auf Daueraufenthalt erworben haben, zur Dokumentation des gemeinschaftsrechtlichen Rechts auf Daueraufenthalt

(Cartão de residência permanente para atestar um direito comunitário de residência permanente para membros da família de cidadãos do EEE que adquiriram um direito de residência permanente);

— „Bestätigung über den Antrag auf Verlängerung des Aufenthaltstitels“ in Form einer Vignette aufgrund § 24/1 NAG 2005

[«Atestado de pedido de prorrogação do título de residência» sob a forma de uma vinheta, prevista no n.º 1 do «artigo 24.º da Lei relativa ao estabelecimento e à residência» («NAG») de 2005];

— Lichtbildausweis für Träger von Privilegien und Immunitäten in den Farben rot, gelb und blau, ausgestellt vom Bundesministerium europäische und internationale Angelegenheiten

(Cartão de identidade com fotografia para os titulares de privilégios e imunidades, em vermelho, amarelo e azul, emitido pelo Ministério Federal dos Assuntos Europeus e Internacionais);

— Lichtbildausweis im Kartenformat für Träger von Privilegien und Immunitäten in den Farben rot, gelb, blau, grün, braun, grau und orange, ausgestellt vom Bundesministerium für europäische und internationale Angelegenheiten

(Cartão de identidade com fotografia para os titulares de privilégios e imunidades, em vermelho, amarelo, azul, verde, castanho, cinzento e laranja, emitido pelo Ministério Federal dos Assuntos Europeus e Internacionais);

— „Status des Asylberechtigten“ gemäß § 7 AsylG 1997 in der Fassung BGBl. I Nr. 101/2003 (zuerkannt bis 31. Dezember 2005) — in der Regel dokumentiert durch einen Konventionsreisepass in Buchform im Format ID 3 (in Österreich ausgegeben im Zeitraum 1.1.1996 bis 27.8.2006)

[«Estatuto de beneficiário do direito de asilo», em conformidade com o artigo 7.º da Lei do asilo de 1997, tal como consta do *Jornal Oficial Federal* («BGBl.») I n.º 101/2003 (concedido até 31 de Dezembro de 2005) — normalmente acompanhado de um título de viagem em papel com formato ID 3 (emitido pela Áustria entre 1 de Janeiro de 1996 e 27 de Agosto de 2006)];

— „Status des Asylberechtigten“ gemäß § 3 AsylG 2005 (zuerkannt seit 1. Jänner 2006) — in der Regel dokumentiert durch einen Fremdenpass in Buchform im Format ID 3 (in Österreich ausgegeben seit 28.8.2006)

[«Estatuto de beneficiário do direito de asilo», em conformidade com o artigo 3.º da Lei do asilo de 2005 (concedido desde 1 de Janeiro de 2006) — normalmente acompanhado de um passaporte de estrangeiro em papel com formato ID 3 (emitido na Áustria desde 28 de Agosto de 2006)];

— „Status des subsidiär Schutzberechtigten“ gemäß § 8 AsylG 1997 in der Fassung BGBl. I Nr. 101/2003 (zuerkannt bis 31. Dezember 2005) — in der Regel dokumentiert durch Konventionsreisepass in Buchform im Format ID 3 mit integriertem elektronischen Mikrochip (in Österreich ausgegeben im Zeitraum 1.1.1996 bis 27.8.2006)

[«Estatuto de beneficiário de um direito de protecção subsidiária», em conformidade com o artigo 8.º da Lei do asilo de 1997, tal como consta do *Jornal Oficial Federal* («BGBl.») I n.º 101/2003 (concedido até 31 de Dezembro de 2005) — normalmente acompanhado de um título de viagem em papel com formato ID 3 com uma pastilha electrónica *(microchip)* integrada (emitido na Áustria desde 1 de Janeiro de 1996 até 27 de Agosto de 2006)];

— „Status des subsidiär Schutzberechtigten“ gemäß § 8 AsylG 2005 (zuerkannt seit 1. Jänner 2006) — in der Regel dokumentiert durch Fremdenpass in Buchform im Format ID 3 mit integriertem elektronischen Mikrochip (in Österreich ausgegeben seit 28.8.2006)

[«Estatuto de beneficiário de um direito de protecção subsidiária», em conformidade com o artigo 8.º da Lei do asilo de 2005 (concedido desde 1 de Janeiro de 2006) — normalmente acompanhado de um passaporte de estrangeiro em papel com formato ID 3 com uma pastilha electrónica *(microchip)* integrada (emitido na Áustria desde 28 de Agosto de 2006)].

Outros documentos que autorizam o titular a residir ou a regressar à Áustria:

— Liste der Reisenden für Schülerreisen innerhalb der Europäischen Union im Sinne des Beschlusses des Rates vom 30. November 1994 über die gemeinsame Maßnahme über Reiseerleichterungen für Schüler von Drittstaaten mit Wohnsitz in einem Mitgliedstaat

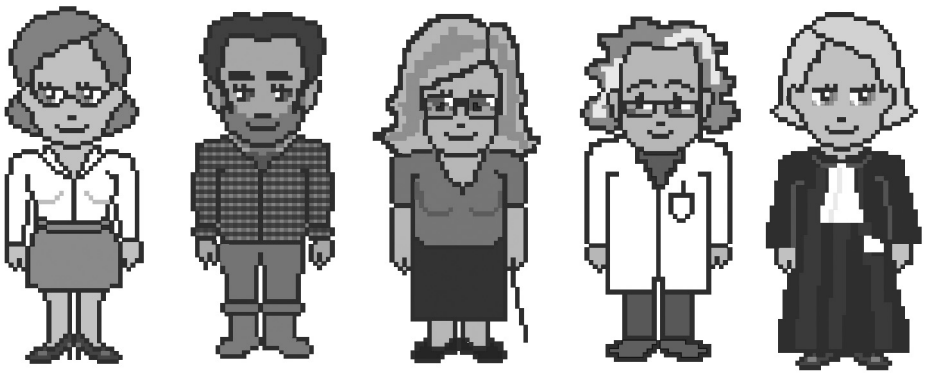
(Lista de pessoas que participam numa viagem escolar na União Europeia, em conformidade com a Decisão do Conselho, de 30 de Novembro de 1994, relativa a uma acção comum respeitante à concessão de facilidades de viagem a estudantes de países terceiros residentes num Estado-Membro);

— „Beschäftigungsbewilligung“ nach dem Ausländerbeschäftigungsgesetz mit einer Gültigkeitsdauer bis zu sechs Monaten in Verbindung mit einem gültigen Reisedokument.

(«Autorização de trabalho» em conformidade com a Lei relativa ao emprego de estrangeiros, válida até seis meses, juntamente com um documento de viagem válido).

EU Book shop

Todas as publicações
da União Europeia
ao SEU alcance!



bookshop.europa.eu

Preço das assinaturas 2010 (sem IVA, portes para expedição normal incluídos)

Jornal Oficial da União Europeia, séries L + C, só edição impressa	22 línguas oficiais da UE	1 100 EUR por ano
Jornal Oficial da União Europeia, séries L + C, edição impressa + CD-ROM anual	22 línguas oficiais da UE	1 200 EUR por ano
Jornal Oficial da União Europeia, série L, só edição impressa	22 línguas oficiais da UE	770 EUR por ano
Jornal Oficial da União Europeia, séries L + C, CD-ROM mensal (cumulativo)	22 línguas oficiais da UE	400 EUR por ano
Suplemento do Jornal Oficial (série S), Adjudicações e Contratos Públicos, CD-ROM, duas edições por semana	Multilingue: 23 línguas oficiais da UE	300 EUR por ano
Jornal Oficial da União Europeia, série C — Concursos	Língua(s) de acordo com o concurso	50 EUR por ano

O *Jornal Oficial da União Europeia*, publicado nas línguas oficiais da União Europeia, pode ser assinado em 22 versões linguísticas. Compreende as séries L (Legislação) e C (Comunicações e Informações).

Cada versão linguística constitui uma assinatura separada.

Por força do Regulamento (CE) n.º 920/2005 do Conselho, publicado no Jornal Oficial L 156 de 18 de Junho de 2005, nos termos do qual as instituições da União Europeia não estão temporariamente vinculadas à obrigação de redigir todos os seus actos em irlandês nem a proceder à sua publicação nessa língua, os Jornais Oficiais publicados em irlandês são comercializados à parte.

A assinatura do Suplemento do Jornal Oficial (série S — Adjudicações e Contratos Públicos) reúne a totalidade das 23 versões linguísticas oficiais num CD-ROM multilingue único.

A pedido, a assinatura do *Jornal Oficial da União Europeia* dá direito à recepção dos diversos anexos do Jornal Oficial. Os assinantes são avisados da publicação dos anexos através de um «Aviso ao leitor» inserido no *Jornal Oficial da União Europeia*.

O formato CD-ROM será substituído pelo formato DVD durante o ano de 2010.

Vendas e assinaturas

As subscrições de diversas publicações periódicas pagas, como a subscrição do *Jornal Oficial da União Europeia*, estão disponíveis através da nossa rede de distribuidores comerciais, cuja lista está disponível na internet no seguinte endereço:

http://publications.europa.eu/others/agents/index_pt.htm

EUR-Lex (http://eur-lex.europa.eu) oferece acesso directo e gratuito ao direito da União Europeia. Este sítio permite consultar o *Jornal Oficial da União Europeia* e inclui igualmente os tratados, a legislação, a jurisprudência e os actos preparatórios da legislação.

Para mais informações sobre a União Europeia, consultar: http://europa.eu

Serviço das Publicações da União Europeia
2985 Luxemburgo
LUXEMBURGO

PT