

Filipa Daniela Esteves Matos

Farmacovigilância em Ensaio Clínico: História, Situação Atual e Desafios

Monografia realizada no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Francisco Batel Marques, e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2013



Eu, Filipa Daniela Esteves Matos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2008009737, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico. Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 10 de Setembro de 2013.

Filipa Daniela Esteves Matos

O Tutor da Monografia

Prof. Dr.º Francisco Batel Marques

A Estudante

Filipa Daniela Esteves Matos

Índice

1 - Resumo/Abstract	2
2 – Farmacovigilância em Ensaio Clínicos	4
2.1 – História	4
2.2 – Situação atual	6
2.2.1 – Responsabilidades do investigador	7
2.2.2 – Responsabilidades do promotor	7
2.2.3 – Notificação de acontecimentos adversos pelo investigador ao promotor	8
2.2.4 – Notificação de efeitos adversos graves inesperados pelo promotor	9
2.2.5 – Avaliação de gravidade, causalidade e previsibilidade.....	10
2.2.5.1 - Gravidade.....	10
2.2.5.2 - Causalidade.....	11
2.2.5.3 - Previsibilidade	11
2.2.6 – SUSAR notificadas	12
2.2.7 – Critérios mínimos para a notificação de SUSAR.....	14
2.2.8 – Quebra de ocultação	15
2.2.9 – Questões de segurança importantes não contempladas como SUSAR....	16
2.2.10 – Medidas instituídas	17
2.2.10.1 – Modificações substanciais do protocolo	17
2.2.10.2 – Medidas urgentes de segurança	18
2.2.10.3 – Conclusão antecipada do ensaio	18
2.2.11 – Transmissão da informação ao investigador	18
2.2.12 – Relatórios anuais de segurança	19
2.2.13 – Sistema Eudravigilance Clinical Trials Module - EVCTM.....	20
2.3 - Desafios	21
3 - Conclusão.....	23
4 - Bibliografia	24
5 - Glossário.....	27

I - Resumo/Abstract

Os ensaios clínicos são uma importante fase na investigação e desenvolvimento de um novo fármaco, uma vez que é através destes que se consegue provar a qualidade, eficácia e segurança do produto em investigação. Desta forma, esta fase é decisiva para obter a autorização de introdução no mercado tão desejada pelo requerente da mesma e futuro titular.

No entanto, é de conhecimento geral que, apesar dos ensaios clínicos serem ótimas ferramentas para se conhecer os perfis de eficácia e segurança dos novos fármacos, estes possuem limitações, nomeadamente ao nível da segurança, sendo que, frequentemente, após a comercialização há um aumento do aparecimento de reações adversas e, por vezes, estas são inesperadas.

Esta monografia tem por objetivo enquadrar a farmacovigilância nos ensaios clínicos, evidenciando as responsabilidades do investigador e promotor nesta matéria, bem como a sua importância.

O farmacêutico pode ter um papel muito importante na farmacovigilância em ensaios clínicos, visto que é um profissional de saúde apto para desempenhar papéis de monitorização efetiva, tanto no contato direto com os participantes dos ensaios, como também ao nível das entidades reguladoras.

Esta monografia deve ser considerada apenas uma abordagem ligeira ao tema farmacovigilância em ensaios clínicos, onde consta um pequeno enquadramento histórico, assim como sugestões de desafios nesta área.

I - Resumo/Abstract

The Clinical Trials are an important step in research and development of a new drug; since it is through these that it is possible to prove the quality, efficacy and safety of the product under investigation. So, this phase is decisive for obtaining the Market Introduction Authorization desired by the applicant and future holder.

However, it is well known that, although clinical trials are great tools to know the profiles of efficacy and safety of new drugs, these have limitations, particularly in safety, and often after the commercialization there is an increase in appearance of adverse reactions and, sometimes, they are unexpected.

This monograph aims to frame the pharmacovigilance in clinical trials, highlighting the responsibilities of the investigator and sponsor in this matter, as well as its importance.

The pharmacist may have a very important role in pharmacovigilance in clinical trials, since it is a health professional able to perform effective monitoring roles, in direct contact with trial participants, as well as in regulators entities.

This monograph should be considered only a slight approach to the subject pharmacovigilance in clinical trials, which included a short historical background, as well as suggestions of challenges in this area.

2 - Farmacovigilância em Ensaio Clínicos

Os ensaios são concretizados segundo o respeito pelo princípio da dignidade do ser humano e dos seus direitos fundamentais, sendo que estes predominam sempre sobre os interesses da ciência e da sociedade.^{1,2}

Todos os ensaios, incluindo os estudos de biodisponibilidade e de bioequivalência, devem ser gerados, executados, registados e notificados de acordo com os princípios das boas práticas clínicas, aplicáveis à investigação em seres humanos.¹

A Farmacovigilância em Ensaio Clínicos tem como objetivo tentar minimizar os riscos associados à utilização dos novos fármacos, bem como definir os seus perfis de segurança. Desta forma Farmacovigilância em Ensaio Clínicos possui um papel extremamente importante.³

2.1 - História

O primeiro ensaio clínico do mundo é registrado no velho testamento da Bíblia, escrito entre o séc. XV A.C e séc. IV A.C, no primeiro capítulo do “Livro do Daniel” em que se faz a comparação entre a dieta das pessoas com a saúde que apresentam.^{4,5}

Contudo, a legislação ética para a proteção e dignidade do ser humano apenas tem as suas origens no antigo juramento de Hipócrates de 1771, que especificou que o dever primordial de um médico é evitar prejudicar o doente. No entanto, esse juramento não era muito respeitado na experimentação humana e a maioria dos avanços na proteção de seres humanos foi em resposta aos abusos verificados, como por exemplo, os experimentos durante a segunda Guerra Mundial.^{4,6}

Os acidentes com os medicamentos foram sensibilizando as diferentes nações a criar legislação e estruturas reguladoras da comercialização de medicamentos.³

Em 1937, 107 pessoas, incluindo 34 crianças, morrem por insuficiência renal em resultado da utilização de um elixir de sulfanilamida em dietilenoglicol. Na sequência do ocorrido, em 1938, publica-se a primeira legislação nos Estados Unidos da América (EUA) “Federal Food, Drug and Cosmetic Act” que obriga o produtor a provar a segurança da nova substância antes de obter a licença para a sua comercialização e, desta forma, nasce a obrigatoriedade de estudos sobre a toxicidade pré-clínica, sendo a partir destes que se dá o início aquilo que hoje se chama “Fase I dos Ensaio Clínicos”.^{3,7}

Porém, não se dá qualquer importância em especial à hipótese do aparecimento de reações adversas com o uso dos medicamentos após a sua comercialização, nem se impõe qualquer prova da eficácia do produto terapêutico.⁵

A primeira orientação internacional sobre a ética da pesquisa médica envolvendo seres humanos foi o Código de Nuremberga formulado em 1947. Embora o consentimento informado para a participação em ensaios clínicos tenha sido descrito em 1900, o Código de Nuremberga evidenciou que o consentimento informado de forma voluntária é absolutamente essencial.^{4,6}

Em 1948, a Declaração Universal dos Direitos Humanos (adotada pela Assembleia Geral da Organização das Nações Unidas) expressou preocupação com os direitos dos seres humanos submetidos a maus-tratos involuntários.^{4,6}

Em 1950, descobriu-se que o cloranfenicol poderia causar anemia aplásica. Após esta descoberta, em 1951, surge o “Durham-Humphrey Amendments” onde, pela primeira vez, se define quais os produtos medicamentosos que devem ser vendidos “sob receita médica” e quais não necessitam dessa mesma receita.^{3,7}

Em 1954, a Associação Médica Mundial adota os princípios para a Investigação e Experimentação onde se descreve a necessidade de informar o participante, bem como a obrigatoriedade do seu consentimento, de preferência, por escrito.⁶

Em Portugal é criada, em 1957, pelo Instituto Nacional de Saúde a Comissão Técnica dos Novos Medicamentos na sequência de várias mortes no Distrito da Covilhã devido à utilização de um xarope contendo estreptomicina. Esta comissão é responsável por facultar um parecer sobre o interesse terapêutico do medicamento e o benefício da sua industrialização ou introdução no mercado, sem o qual a sua comercialização não pode ser autorizada. Também são instituídos pormenorizados princípios de controlo de qualidade das matérias-primas usadas, designadamente a sua toxicidade e condições de conservação. Desta forma, Portugal é dos países pioneiros na implementação de legislação e estruturas reguladoras da comercialização de medicamentos.^{3,7}

Em 1961, mulheres grávidas que tomaram talidomida para controlo das náuseas e vômitos matinais da gravidez tiveram filhos com focomelia (malformações nos membros), sendo cerca de 10000 recém-nascidos afetados. Na sequência desta tragédia foi publicado pelos EUA, em 1962, a “Kefauver Harris Amendments” que reforçou a fiscalização nos ensaios clínicos, exigindo que os fabricantes dos

medicamentos fornecessem extensos estudos farmacológicos e toxicológicos de modo a provar de eficácia e segurança dos seus medicamentos antes da sua aprovação. Esta emenda delimitava, ainda, que todos os fármacos aprovados entre 1938 e 1962 deveriam ser revistos no sentido da comprovação da sua eficácia terapêutica.^{3,4,7}

O “desastre da talidomida” faz com que haja uma consciencialização do problema e marca, então, uma nova era, não somente na regulamentação sobre a autorização no mercado, mas também na vigilância das reações adversas aos medicamentos. Este acontecimento também incentivou a união internacional de esforços para a troca de informações e harmonização de procedimentos.³

Em 1963, na 16ª Assembleia Mundial da Saúde, é dirigido uma solicitação aos Estados-Membros para notificar à Organização Mundial da Saúde (OMS) todas as deliberações sobre proibições ou limitações da utilização de uma preparação farmacêutica devido aos seus efeitos nocivos graves. Nesta assembleia também foi aconselhado a realização de cursos de formação sobre reacções adversas a medicamentos. Nas duas assembleias seguintes foi estimulado a conceção de sistemas de farmacovigilância, sendo que na 19ª Assembleia Mundial da Saúde foi apresentado o primeiro projeto piloto para a conceção de um sistema internacional de farmacovigilância.³

Em 1964, em Helsínquia, a Associação Médica Mundial fez um conjunto de princípios éticos gerais e orientações específicas sobre o uso de seres humanos na pesquisa médica, conhecida como a Declaração de Helsínquia. Esta declaração já foi revista 6 vezes, sendo sua última revisão de Outubro de 2008.^{4,6}

O Relatório Belmont, de 1979, adotado pela Comissão Nacional para a Protecção de Sujeitos Humanos de Investigação Biomédica e Comportamental, foi um grande esforço na formação ética da experimentação humana. Em 1996, a Conferência Internacional de Harmonização instituiu as Boas Práticas Clínicas, que se tornou o padrão universal para a conduta ética dos ensaios clínicos.^{4,6}

2.2 - Situação atual

A concretização de ensaios é obrigatoriamente precedida de um parecer favorável da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), bem como da avaliação prévia pelo conselho de administração do INFARMED I.P (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.), sendo que esta deve ser positiva se os potenciais benefícios individuais para o participante no ensaio e para outros

participantes, atuais ou futuros, ultrapassam os eventuais riscos e inconvenientes previsíveis ou, deve ser negativa se os benefícios terapêuticos e para a saúde pública não fundamentarem os riscos. Esta avaliação deverá ser objeto de supervisão constante durante a realização do ensaio.¹

Para cada ensaio clínico um plano de gestão de risco deve ser documentado na fase de desenvolvimento do protocolo, desta forma planeia-se os pormenores da abordagem de farmacovigilância feita para o ensaio de modo que a estratégia de gestão seja transparente e justificada.^{8,9}

2.2.1 - Responsabilidades do Investigador

- Cumprir os deveres de recolha, registo e notificação de reacções e acontecimentos adversos¹
 - Notificar ao promotor os acontecimentos adversos graves¹⁰
 - Notificar ao promotor alguns acontecimentos adversos não graves e/ou resultados de análise anormais definidos como decisivos para as avaliações de segurança no protocolo¹⁰
 - Fornecer informação de seguimento dos casos.¹

2.2.2 - Responsabilidades do Promotor

- Registar os acontecimentos adversos;^{8,10}
- Notificar as suspeitas de efeitos adversos graves inesperados (SUSAR: *suspected unexpected serious adverse reactions*) à autoridade nacional competente, INFARMED I.P., (diretamente, ou através do sistema *Eudravigilance Clinical Trials Module – EVCTM*), e à CEIC;^{8,10,11}
 - Garantir que toda a informação relevante de seguimento de casos é submetida às autoridades competentes e Comité de Ética envolvidos;^{8,12}
 - Assegurar o registo rigoroso das fichas clínicas, assim como de todas as informações coletadas durante o ensaio;¹
 - Informar os investigadores;^{10,11}
 - Enviar anualmente os relatórios de segurança ao INFARMED I.P e à CEIC;¹⁰
 - Ponderar constantemente os benefícios e os riscos previsíveis do ensaio clínico, o que inclui a avaliação contínua da segurança dos medicamentos experimentais;¹⁰

- Estabelecer e manter um plano de gestão de risco com procedimentos operacionais normalizados escritos para assegurar o cumprimento dos padrões de qualidade necessários em todas as etapas relativas à documentação dos casos, à recolha de dados, à validação, à avaliação, ao arquivamento, à notificação e ao seguimento, a fim de garantir o termo imediato dos ensaios clínicos que envolvam um grau de risco inaceitável.^{1,2,8,10,11}

- O promotor pode delegar responsabilidades e funções, no entanto essa delegação de tarefas não retira a responsabilidade final ao promotor ou ao investigador pela condução do ensaio clínico.^{8,10}

2.2.3 - Notificação de acontecimentos adversos pelo investigador ao promotor

O investigador deve notificar num prazo de 24 horas o promotor todos os acontecimentos indesejáveis graves, exceto os que se encontrem identificados no protocolo ou na brochura do investigador como não requerendo de notificação imediata.^{1,2,8,10}

No caso das informações pertinentes não terem sido providas na notificação inicial, esta será seguida de relatórios escritos pormenorizados, no prazo máximo de cinco dias, de modo a possibilitar ao promotor determinar se o acontecimento adverso grave solicita uma reavaliação da relação benefício-risco do ensaio clínico.^{1,2,8,10}

Na notificação e nos relatórios posteriores os participantes serão identificados através de um número de código.^{1,2,10}

O investigador é responsável por notificar ao promotor todos os acontecimentos adversos graves relacionados com os participantes por si tratados no ensaio clínico. No entanto, não necessita de controlar de forma ativa a ocorrência de acontecimentos adversos nos participantes após o final do ensaio clínico, salvo indicação em contrário no protocolo. Contudo, se o investigador tiver conhecimento de acontecimentos adversos graves que sucedam com um participante após o final do seu tratamento, deve notificá-los ao promotor.¹⁰

Os acontecimentos adversos não graves e/ou os resultados anormais das análises laboratoriais definidos no protocolo como decisivos para as avaliações de segurança são também notificados, de acordo com os requisitos de notificação e dentro dos prazos indicados no protocolo.^{1,2,8,10}

Em caso de notificação da morte de um participante, o investigador transmite ao promotor e à comissão de ética competente todas as informações adicionais que lhe sejam pedidas.^{1,2,10}

O promotor deve conservar registos detalhados de todos os acontecimentos adversos que lhe sejam notificados por qualquer investigador, devendo, se incitado a fazê-lo, enviá-los às autoridades dos Estados membros envolvidos no ensaio clínico.^{1,2,10}

2.2.4 - Notificação de efeitos adversos graves inesperados pelo promotor

O promotor deve garantir que toda a informação relevante referente a suspeitas de efeitos adversos graves inesperados que tenham originado, ou possam originar, a morte do participante sejam registados e notificados o mais depressa possível ao INFARMED I.P., às autoridades competentes de todos os Estados-Membros envolvidos, assim como à CEIC num prazo máximo de 7 dias, a contar do momento em que o promotor tenha tomado conhecimento do caso.^{1,2,7,8,10,11,12}

As informações importantes relativas aos seguimentos desses casos devem de ser notificadas, num novo prazo máximo de 8 dias, caso o relatório inicial estiver incompleto, isto é, se o promotor não tiver facultado todas as informações/avaliação no prazo de sete dias, o promotor deve apresentar um relatório completo, com base na informação inicial.^{1,2,8,10,12}

Caso o promotor obtenha novas informações importantes sobre um caso antes notificado, a contagem do prazo reinicia no dia zero, isto é, na data de receção das novas informações, sendo que estas devem ser notificadas no prazo de 15 dias.^{1,2,7,8,10,11,12}

Todas as suspeitas de outros efeitos adversos graves inesperados devem ser notificadas ao INFARMED I.P., às autoridades competentes de todos os Estados-Membros envolvidos, assim como à CEIC o mais depressa possível no prazo máximo de 15 dias a contar do momento em que o promotor tenha tomado conhecimento do caso. As informações importantes relativas aos seguimentos desses casos devem de ser notificadas, num novo prazo máximo de 15 dias após tomada de conhecimentos dessas informações.^{1,2,10,12,13}

Quando se descobre que uma SUSAR causa ou pode causar a morte de um participante quando tinha sido considerado inicialmente como não podendo causar, o

relatório posterior de SUSAR deve ser enviado o mais rapidamente possível, no máximo 7 dias após ter sido tomado conhecimento do efeito que causou ou poderia ter causado a morte do participante. Nestes casos, se o relatório inicial ainda não tiver sido submetido, deve ser criado um relatório combinado.^{1,2,10}

Após a notificação inicial, pode-se verificar que o efeito não corresponde a uma SUSAR, por exemplo, se não existir causalidade, gravidade ou previsibilidade, estas desclassificações devem ser consideradas informações importantes.¹⁰

O INFARMED I.P., bem como os Estados-Membros garantem o registo de todas as suspeitas de efeitos adversos graves inesperados de um medicamento experimental que lhe sejam notificados, bem como devem zelar para que todas as suspeitas de efeitos adversos graves inesperados de um medicamento experimental do seu conhecimento sejam introduzidas numa base de dados europeia *EVCTM*, somente acessível, às autoridades competentes dos Estados-Membros, à Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e à Comissão Europeia.^{1,2,10,12,14}

O promotor notificará também os demais investigadores de forma a informá-los sobre questões de segurança tendo em conta as SUSAR identificadas.^{1,2,10,11}

2.2.5 - Avaliação da gravidade, causalidade e previsibilidade

O promotor é responsável por assegurar a notificação de todos os efeitos adversos que, simultaneamente, tenham uma probabilidade razoável de apresentar uma relação causal com um medicamento experimental (ME), que sejam graves e sejam inesperados, ou seja, não necessita de notificar efeitos adversos não graves nem efeitos esperados que sejam considerados no plano de gestão de risco e estejam especificados no protocolo.^{8,10,11}

2.2.5.1 - Gravidade

Considera-se um efeito adverso grave quando a manifestação, independentemente da dose administrada, provoca a morte, ponha em perigo a vida do participante, requeira a hospitalização ou o prolongamento da hospitalização, resulta em deficiência ou incapacidade significativas ou persistente ou, ainda, se traduza em anomalia ou malformação congénitas.^{1,2}

A decisão de qualificar um acontecimento como grave é geralmente efetuada pelo investigador que notifica o acontecimento.¹⁰

O termo "severo" é frequentemente usado para relatar a intensidade de um evento específico, não sendo o mesmo que o termo "grave". Por exemplo, uma dor de

cabeça pode ser severa, mas não grave, enquanto um infarto do miocárdio é grave, mas pode não ser severo.⁸

2.2.5.2 - Causalidade

Para que o efeito adverso apresente uma probabilidade razoável de relação causal com um ME, é necessário que existam evidências ou fundamentos que sugiram essa relação. Para estabelecer essa relação a World Health Organization (WHO) estabeleceu critérios e categorias, tendo em conta a sequência temporal, a ausência de variáveis de confundimento, o desaparecimento do efeito adverso quando da suspensão do ME e o reaparecimento do efeito adverso na reintrodução do ME.^{7,10}

A avaliação sobre a existência de uma probabilidade razoável de relação causal é geralmente efetuada pelo investigador, porém se o investigador que notifica o evento não facultar informações sobre a causalidade, o promotor deve consultá-lo de modo a incentivá-lo a manifestar uma opinião a esse respeito. O promotor não deve desvalorizar a avaliação de causalidade efetuada pelo investigador, caso o promotor discordar da avaliação de causalidade efetuada pelo investigador, o relatório deverá ser acompanhado tanto da opinião do investigador como da do promotor.^{8,10,11}

2.2.5.3 - Previsibilidade

A previsibilidade de um efeito adverso grave é avaliada com base na informação de referência sobre a segurança, isto é, tendo em conta acontecimentos anteriormente observados e não com base nos efeitos que podem ser antecipados tendo em conta as propriedades farmacológicas do medicamento.^{10,11}

A informação de referência sobre a segurança consiste no Resumo das Características do Medicamento (RCM) ou na brochura do investigador (BI) que deve conter informações sobre a frequência e a natureza dos efeitos adversos. Caso o ME tenha uma autorização de introdução no mercado (AIM) em vários Estados-Membros com diferentes RCM's, o promotor deve escolher o RCM mais apropriado à segurança dos participantes como informação de referência sobre a segurança.^{8,10,11}

A informação de referência sobre a segurança pode sofrer modificações durante a condução de um ensaio clínico, quando isto acontece, para efeitos de notificação de SUSAR, aplica-se a versão da informação de referência sobre a segurança em vigor no momento da ocorrência do efeito. Deste modo, uma modificação na informação de referência sobre a segurança tem impacto no número de efeitos adversos que devem ser notificados como SUSAR.^{8,10}

A avaliação da previsibilidade é geralmente feita pelo promotor, contudo o promotor deve ter em consideração se o investigador que notifica o caso disponibilizou informações sobre a previsibilidade.^{8,10}

2.2.6 - SUSAR notificadas

Relativamente às notificações feitas à autoridade nacional competente, INFARMED I.P, tem de ser feita uma diferenciação entre notificação direta e notificação indireta. Sendo que notificação direta é quando o promotor notifica a SUSAR diretamente como notificação de segurança sobre casos individuais (ICSR, na sigla inglesa) à autoridade nacional competente do Estado-Membro envolvido e notificação indireta é quando o promotor notifica a SUSAR como ICSR através do sistema EVCTM sendo essa informação posteriormente transmitida à autoridade nacional competente do Estado-Membro envolvido.¹

A notificação das SUSAR à autoridade nacional competente inicia-se com a autorização do ensaio clínico por essa autoridade e encerra com o fim do tratamento de todos os participantes envolvidos no ensaio nesse Estado-Membro.¹⁰

Futuramente, com o objetivo de simplificar o trabalho e evitar a duplicação na introdução dos dados no sistema EVCTM, a notificação de quaisquer SUSAR à autoridade nacional competente deverá ser sempre feita através do sistema EVCTM. Para alcançar este objetivo, as capacidades do EVCTM foram ampliadas havendo uma melhoria das funcionalidades. Quando estas funcionalidades estiverem implementadas, aplicar-se-á um “acordo final”, contudo até a essa data, isto é, durante o período de transição, aplica-se um “acordo transitório”.¹⁰

O promotor de um ensaio clínico conduzido em, pelo menos, um Estado-Membro deve notificar todas as SUSAR que sucedam nesse ensaio clínico, independentemente de terem sucedido num centro de ensaio num Estado-Membro ou num centro de ensaio num país terceiro envolvido, bem como, todas as SUSAR relacionadas com a mesma substância ativa (independentemente da forma farmacêutica, da dosagem ou da indicação em estudo) num ensaio clínico conduzido exclusivamente num país terceiro ou exclusivamente noutra Estado-Membro, caso o ensaio clínico seja promovido pelo mesmo promotor ou promovido por outro promotor que faça parte da mesma empresa-mãe ou que desenvolva um medicamento em conjunto, mediante acordo formal, com esse outro promotor.^{10,11}

O acordo transitório para a notificação de SUSAR às autoridades nacionais competentes estabelece que para assegurar que os dados sobre as SUSAR notificadas são introduzidos no sistema EVCTM, o Estado-Membro deve prever uma notificação indireta, ou, caso a notificação seja direta, garantir que a autoridade nacional competente introduz os dados no sistema EVCTM, ou, ainda, deixar ao critério do promotor a decisão de apresentar uma notificação direta ou indireta. Caso o promotor decidir apresentar uma notificação direta, deve-se assegurar que a autoridade nacional competente introduz os dados no sistema EVCTM.¹⁰

Caso a SUSAR tiver sucedido num país terceiro e esse ensaio clínico também for conduzido na União Europeia (UE), o promotor deve apresentar uma notificação indireta através do sistema EVCTM ou selecionar qualquer Estado-Membro onde a autoridade nacional competente possa introduzir os dados no sistema EVCTM e tenha autorizado o ensaio clínico.¹⁰

Caso o ensaio clínico seja executado unicamente num país terceiro e a SUSAR for notificada à autoridade nacional competente de um Estado-Membro, o promotor deve apresentar uma notificação indireta através do sistema EVCTM ou selecionar qualquer Estado-Membro onde a autoridade nacional competente possa introduzir os dados no sistema EVCTM.¹⁰

O acordo final para a notificação de SUSAR estabelece que estas devem ser notificadas indiretamente às autoridades nacionais competentes de todos os Estados-Membros envolvidos através do sistema EVCTM.¹⁰

Os promotores podem não possuir os recursos e a experiência essencial para apresentar uma notificação indireta, nestes casos o promotor pode notificar por via direta, nos Estados-Membros onde a SUSAR necessita de notificação e que possibilitem essa hipótese, ou, então, delegar o processo de notificação indireta a outra pessoa ou entidade, como por exemplo, um parceiro comercial como o titular de autorização de introdução no mercado do ME.¹⁰

As SUSAR identificadas após a conclusão do ensaio também devem ser notificadas, esta notificação deve ser efetuada mediante uma notificação indireta através do sistema EVCTM, tanto no acordo transitório como no acordo final.¹⁰

Os promotores devem notificar todas as SUSAR que sucedam no ensaio clínico em causa à CEIC que emite o “parecer único” caso a SUSAR tenha sucedido no território desse Estado-Membro, visto que os comités de ética não têm acesso ao

sistema EVCTM. Sempre que necessário, recomenda-se uma estreita coordenação entre o Comité de Ética e a autoridade nacional competente em todos os assuntos relacionados com a segurança dos participantes.¹⁰

O promotor não precisa de notificar como SUSAR os efeitos adversos relacionados com um medicamento não experimental (MNE) administrado ao participante, que não tenha interação com o ME; as SUSAR que sucedam num ensaio clínico executado (parcial ou exclusivamente) na UE relativamente ao qual não seja o promotor e que tenha tomado conhecimento destas SUSAR através de relatórios individuais publicados (por exemplo literatura académica) ou por intermédio das autoridades reguladoras; os efeitos adversos que sucedam num país terceiro fora do âmbito de um ensaio clínico, com um medicamento que seja comercializado nesse país mas que seja utilizado unicamente como ME na UE. Nestes casos as regras de farmacovigilância destinadas aos ensaios clínicos para SUSAR anteriormente referidas não são aplicáveis.^{10,11}

Contudo, quando as SUSAR estão associadas ao placebo (por exemplo, no caso de um efeito devido a um excipiente), o promotor deve notificar esses casos, assim como, nos casos em que o MNE é um medicamento autorizado e em que os investigadores são incitados a notificar as suspeitas de efeitos adversos relacionados com o MNE às autoridades nacionais competentes ou ao titular da autorização de introdução no mercado.¹⁰

2.2.7 - Critérios mínimos para a notificação de SUSAR

As informações mínimas incluem, pelo menos, os seguintes elementos:^{8,10,11,12,13,15}

- Número EudraCT válido quando aplicável, que é exclusivo do ensaio obtido a partir da base de dados europeia de ensaios clínicos;
- Ou quando é um caso fora da Comunidade Europeia, o número de código do protocolo do promotor;
- Um participante identificável codificado;
- Um notificador identificável;
- Uma SUSAR;
- Um ME suspeito (incluindo o código da substância ativa);
- Uma avaliação da causalidade.

Além disso, a fim de processar o relatório eletronicamente de forma apropriada, devem ser facultados os seguintes dados:¹⁰

- A data de receção da informação inicial;
- A data de receção da informação mais recente;
- O número de identificação do caso, único a nível mundial.

2.2.8 - Quebra da ocultação

A notificação de SUSAR deve, o quanto possível, manter a ocultação, porém, geralmente, apenas as SUSAR sem ocultação relativamente à distribuição do tratamento pelos participantes são notificadas pelo promotor à autoridade nacional competente, INFARMED I.P e à CEIC, isto é, deve-se quebrar a ocultação sempre que a situação o justifique.^{3,8,10,11}

Relativamente ao promotor, este só deverá quebrar a ocultação ao participante em particular, quando houver a hipótese de um acontecimento ser uma SUSAR.^{10,11}

Os investigadores devem receber somente as informações com ocultação, salvo se forem consideradas informações essenciais sem ocultação por razões de segurança, assim o investigador só deve quebrar a ocultação da distribuição do tratamento durante um ensaio clínico se isso for importante para a segurança do participante.^{10,11}

De todo o modo, a ocultação deve ser preservada para as pessoas responsáveis pelo seguimento do estudo (tais como os monitores e os investigadores) e para os responsáveis pela análise dos dados e interpretação dos resultados no final do estudo.^{10,11}

A informação sem ocultação deve ser apenas acessível às pessoas envolvidas nas notificações de segurança às autoridades nacionais competentes, Comitês de Ética e Comissões de Monitorização dos Dados de Segurança (CMDS), ou a pessoas que realizem avaliações de segurança contínuas durante o ensaio.^{10,11}

Contudo, para os ensaios relativos a doenças com taxas de morbilidade ou de mortalidade altas, em que os parâmetros de avaliação da eficácia também possam ser SUSAR ou quando a mortalidade ou outra consequência “grave” (que pode potencialmente ser notificada como SUSAR) é o parâmetro de avaliação da eficácia, a integridade do ensaio clínico pode ficar comprometida se a ocultação for constantemente quebrada. Nestas circunstâncias ou em circunstâncias semelhantes, o promotor deve chegar a um acordo, no âmbito do processo de autorização, no que

respeita aos efeitos graves que devem ser tratados como efeitos relacionados com a doença, não estando, assim, constantemente sujeitos a uma quebra da ocultação e notificação imediata.^{10,11}

Para estes ensaios, os promotores são também incitados a nomear uma DSMB independente para a revisão frequente dos dados de segurança do ensaio em curso para recomendar o promotor a prosseguir, modificar ou findar o ensaio. O protocolo deve descrever a composição da CMDS e a sua forma de funcionamento.^{10,11}

De todas as formas, após a quebra da ocultação, se o evento se revelar uma SUSAR aplicam-se as regras de notificação para as SUSAR.^{10,11,13}

2.2.9 - Questões de segurança importantes não contempladas como SUSAR

No decorrer do ensaio clínico podem suceder acontecimentos que não estejam contemplados na definição de SUSAR, não estando, desta forma, sujeitos aos requisitos de notificação aplicáveis a SUSAR, embora possam ser importantes em termos de segurança dos participantes. Exemplos destas situações são:^{8,10,11}

- Um efeito adverso grave que pode estar relacionado com os procedimentos do ensaio e que pode alterar a condução do mesmo;
- Um risco considerável para os participantes, tal como a ausência de eficácia de um ME usado para o tratamento de uma doença que pode causar a morte;
- A descoberta de novas informações relevantes relativas à segurança em estudos com animais recentemente concluídos (tais como estudos de carcinogenicidade);
- A suspensão temporária de um ensaio por questões de segurança, se o ensaio estiver a ser conduzido pelo mesmo promotor com os mesmos medicamentos num outro país;
- Um aumento na taxa de ocorrência e intensidade, ou uma alteração qualitativa de um efeito adversa grave esperado, que se julgue ser clinicamente importante;
- Recomendações da CMDS quando importantes para a segurança dos participantes;
- Ocorrência de SUSAR após o participante ter concluído um ensaio clínico e ter sido notificado pelo investigador ao promotor.

2.2.10 - Medidas instituídas

O objetivo da notificação às autoridades nacionais competentes dos Estados-Membros é dar conhecimento das SUSAR de modo a recolher informações sobre o perfil de segurança de um ME, o que, por sua vez, faculta às autoridades nacionais competentes a hipótese de reavaliar se os benefícios esperados, tanto terapêuticos como em matéria de saúde pública, continuam a justificar os riscos e, tendo em conta as diversas notificações de SUSAR. Se o ME revela um risco desconhecido para o participante deve-se, se necessário, tomar as devidas medidas no sentido de garantir a segurança dos participantes. Por outro lado, o objetivo da notificação à Comissão de Ética é dar conhecimento das SUSAR que tenham acontecido no território do Estado-Membro envolvido à Comissão de Ética.^{10,11}

Em seguimento desta reavaliação e em sequência tanto das SUSAR notificadas como das questões de segurança que possam ser observadas, pode ser necessário adotar uma das seguintes medidas:

2.2.10.1 - Modificações substanciais do protocolo - o promotor deve notificar as razões e o conteúdo dessas modificações às autoridades competentes do ou dos Estados-Membros envolvidos, assim como requerer a modificação à Comissão de Ética competente.^{1,2,10}

O Comité de Ética emitirá um parecer no prazo máximo de 35 dias, a contar da data da receção da proposta de alteração. Se esse parecer for desfavorável, o promotor não pode proceder à modificação do protocolo.^{1,2,10}

Por outro lado, se o parecer da Comissão de Ética for favorável e se as autoridades competentes dos Estados-Membros não tiverem emitido refutações fundamentadas sobre essas modificações substanciais, o promotor continuará a condução do ensaio clínico, seguindo o protocolo alterado. Contudo, se o parecer for favorável mas o INFARMED I.P. ou qualquer das autoridades dos restantes Estados membros envolvidos emitirem refutações fundamentadas, o promotor só pode continuar o ensaio se adaptar o protocolo em conformidade às refutações transmitidas ou se retirar a sua proposta de modificação.^{1,2,10}

2.2.10.2 - Medidas urgentes de segurança - o promotor e o investigador tomam todas as medidas urgentes que se apresentem apropriadas à proteção dos participantes contra qualquer risco eminente para a sua segurança, particularmente

resultante da superveniência de qualquer facto relacionado com o desenrolar do ensaio clínico ou com o desenvolvimento do medicamento experimental.^{1,2,8,10}

As medidas devem ser implementadas de imediato, sem ser necessário esperar pelo parecer da Comissão de Ética ou das autoridades competentes.⁸

O promotor transmite de imediato ao INFARMED I.P., às demais autoridades competentes dos Estados membros envolvidos e à comissão de ética os elementos de risco e as medidas adotadas no prazo máximo de 3 dias após se ter implementado as medidas.^{1,2,8,10}

2.2.10.3 - Conclusão antecipada do ensaio - a conclusão do ensaio deve ser notificada pelo promotor ao INFARMED I.P e demais autoridades competentes envolvidas, bem como à comissão de ética competente (CEIC), no prazo de 15 dias, devendo as razões serem claramente expostas na notificação^{1,2,10}

2.2.11 - Transmissão da informação ao investigador

A informação deve ser sucinta e prática, isto é, sempre que possível, a informação sobre SUSAR deve ser compilada numa lista de SUSAR repartidas por períodos estabelecidos de acordo com a natureza do projeto de investigação ou de desenvolvimento clínico e do volume de SUSAR sucedidas. Esta lista deve ser acompanhada por um resumo sucinto da evolução do perfil de segurança do ME.^{1,2,10,11}

No caso dos ensaios com ocultação deve apresentar-se as informações sobre todas as SUSAR, independentemente da medicação administrada (por exemplo, substância ativa ou placebo) sempre que possível e adequado, sendo que a ocultação deve ser mantida, isto é, a identificação do medicamento deve ser evitada.^{8,11}

Se uma questão de segurança importante é identificada, seja mediante o receção de um relatório de caso individual ou mediante análise de dados agregados, o promotor deve emitir o mais rapidamente possível uma comunicação a todos os investigadores. Assim como, se uma questão de segurança que tenha impacto sobre o seguimento do ensaio ou sobre o protocolo, incluindo a sua suspensão ou modificação também deve ser comunicada aos investigadores.¹¹

2.2.12 - Relatórios anuais de segurança

Anualmente, desde do início do ensaio e até à sua conclusão, o promotor deve apresentar ao INFARMED I.P. e à CEIC uma lista de todas as suspeitas de efeitos

adversos graves sucedidos durante esse período, assim como um relatório referente à segurança dos participantes.^{1,2,8,10,11,16}

O relatório deve incluir as informações de segurança obtidas pelo promotor durante o período de notificação; a avaliação e análise de toda a nova informação tendo por base o conhecimento prévio do ME; as alterações no perfil de segurança do ME e qualquer alteração na relação benefício-risco.^{8,11,16}

O relatório deve conter em anexo as informações de referência sobre a segurança em vigor no início do período de notificação (BI ou RCM), estas servem como informações de segurança aplicáveis durante todo o período de notificação. Se existirem modificações importantes das informações de referência sobre a segurança durante o período de notificação, estas devem ser incluídas no relatório anual de segurança e submetidas como anexo à nova informação de referência sobre a segurança. Independentemente das alterações, as informações de referência sobre a segurança em vigor no início do período de notificação são aplicáveis a todo o período de notificação.^{8,10,11,13,16,17}

Quando há mais de um promotor de um ensaio clínico estes devem de conferenciar de forma a produzir um único relatório, se possível. Isto inclui situações em que um promotor está em um co-desenvolvimento com um ou mais sócios, ou há colaboração com instituições públicas ou privadas, ou, ainda, parceiros de negócios. Nestes casos deve-se especificar e detalhar por escrito as responsabilidades na preparação e apresentação dos relatórios.¹⁶

Quando um único relatório não pode ser feito, os vários promotores podem concordar em preparar relatórios separados para o mesmo ME. Isso pode ocorrer quando diferentes indicações, vias de administração, ou formulações estão sendo investigadas por diferentes partes. Nestas situações, justifica-se a preparação de relatórios separados.¹⁶

Geralmente, um único relatório deve ser preparado para os ensaios clínicos que envolvem um produto de combinação fixa (isto é, um produto que consiste em pelo menos duas substâncias ativas numa dose fixa, que é administrada numa única dosagem). Para ensaios clínicos que envolvem terapia com múltiplas substâncias ativas, ou seja, combinações de medicamentos que não são fixos, o promotor pode preparar um único relatório para a terapia com múltiplas substâncias ativas, ou preparar vários relatórios para cada substância ativa individual e, neste caso, a informação sobre os

ensaios de terapia múltipla pode ser incluída nos relatórios de uma ou de todas as substâncias ativas.^{8,16}

O prazo para entrega dos relatórios anuais começa a contar com a data da primeira autorização do ensaio clínico em questão por uma autoridade competente em qualquer Estado-Membro. O aniversário desta data é designado como o corte do período de notificação para os dados a serem incluídos no relatório anual de segurança. O promotor deve apresentar os relatórios anuais no prazo máximo de 60 dias após o último dia para incluir os dados.^{8,11,16,17}

Se o promotor realiza vários ensaios clínicos com o mesmo ME em vários Estados-Membro, ele deve preparar um único relatório de segurança que cubra a informações importantes de todos os ensaios, o período de referência inicia-se com a data da primeira autorização desses ensaios clínicos pela autoridade competente num Estado-Membro e termina após o encerramento do último ensaio clínico, em qualquer Estado-Membro. Se o promotor é o titular da AIM do ME testado, o período de notificação deve ser alinhado com a data da primeira AIM. No entanto, o relatório anual de segurança e o relatório periódico de segurança devem ser documentos autónomos.¹¹

Se a AIM for concedida para o ME pela primeira vez em qualquer Estado-Membro, enquanto este está a ser testado em um ensaio clínico, o prazo a considerar para os relatórios muda da primeira data de autorização de um ensaio clínico em um Estado-Membro para a data de nascimento internacional, isto é para a data da primeira AIM.^{8,11,17}

Se o ensaio clínico for concluído num período de tempo mais curto do que um ano (por exemplo, um ensaio de Fase I) o relatório não tem que ser criado.⁸

2.2.13 - Sistema *Eudragilance Clinical Trials Module* – EVCTM

O sistema EVCTM tem os seguintes objetivos:¹⁰

- Facultar um resumo das SUSAR importantes para a supervisão dos ensaios clínicos na UE como um todo e em cada Estado-Membro;
- Simplificar a notificação às autoridades nacionais competentes através de um processo de notificação indireta, particularmente no caso de ensaios multinacionais;
- Simplificar a comunicação de SUSAR entre as autoridades nacionais competentes, a Comissão Europeia e a EMA.

As funcionalidades básicas do sistema EVCTM proporcionam:¹⁰

- A notificação indireta;
- A pesquisa do número de SUSAR notificadas para um ou mais ME escolhidos ou para uma ou mais substâncias ativas escolhidas;
- A pesquisa do número de SUSAR notificadas por grupo etário ou indicação para um ou mais ME escolhidos ou para uma ou mais substâncias ativas escolhidas;
- A pesquisa do número de SUSAR notificadas para um ensaio clínico escolhido com base num ou em múltiplos números EudraCT;
- A pesquisa de listas de casos individuais de reacções para um ou mais ME escolhidos ou para uma ou mais substâncias ativas escolhidas;
- A pesquisa de relatórios de monitorização de efeitos para um ou múltiplos medicamentos escolhidos ou para uma ou mais substâncias ativas escolhidas.

Após o acordo transitório, o sistema EVCTM terá funcionalidades aperfeiçoadas em conjunto com o sistema EudraCT (base de dados de todos os ensaios clínicos interventivos, com medicamentos, na União Europeia, submetidos às Comissões de Éticas e às Autoridades Competentes), possibilitando que as autoridades nacionais competentes recebam mensagens regulares sobre novas SUSAR de todos os ME/ensaio clínicos relevantes e alertas importantes relativos a SUSAR.¹⁰

2.3 - Desafios

Apesar dos grandes progressos verificados nas últimas décadas na investigação e desenvolvimento de novos fármacos e das elevadas exigências regulamentares relacionadas com a prova da qualidade, eficácia e segurança dos mesmos, as reacções adversas a medicamentos ainda consistem num relevante problema que não pode ser ignorado pelas autoridades reguladoras, pela indústria farmacêutica, pelos profissionais de saúde e pelos próprios doentes/consumidores. Isto deve-se porque quando finalizada a fase de investigação e desenvolvimento apenas é conhecido uma pequena parte do perfil de segurança do novo fármaco, sendo que quase sempre há um maior aparecimento de reacções adversas e mesmo o aparecimento de reacções adversas inesperadas na fase de comercialização fruto do aumento do consumo do fármaco, bem como de um maior número de doentes expostos ao mesmo.³

Ultimamente tem-se vindo a apostar na individualização da terapêutica na sequência do desenvolvimento recente das técnicas de biologia molecular na

farmacologia e com base no polimorfismo do genoma humano. Da mesma forma, seria vantajoso, também, apostar na identificação dos indivíduos que mostram um risco aumentado de desenvolver reação adversa quando expostos a um determinado medicamento, assim seria possível a caracterização do risco a nível individual.³

Efetivamente, perante um medicamento que causa uma reação adversa grave, normalmente traduz-se na retirada do medicamento suspeito do mercado ou na não aprovação da sua comercialização num esforço de prevenir a ocorrência adversa na população de indivíduos suscetíveis que geralmente é inferior a 1% da população de potenciais utilizadores. Assim, a aposta nesta caracterização individual iria traduzir-se em inúmeras vantagens, pois evitaria que restante população de potenciais utilizadores fosse privada dos efeitos terapêuticos benéficos do medicamento em questão e evitaria uma perda considerável de recursos financeiros tanto da indústria farmacêutica como na economia dos países.³

Uma outra área que se deveria apostar seria na investigação e compreensão dos mecanismos envolvidos na génese das reações adversas graves, nomeadamente de natureza metabólica e imunológica. Como já foi referido, uma vez identificada uma reação adversa grave, o titular de AIM prefere retirar o medicamento suspeito do mercado ou não comercializá-lo, em vez de desenvolver uma investigação complementar. Isto deve-se ao facto da indústria farmacêutica considerar irreversivelmente comprometido o retorno financeiro previsto.³

Contudo, a compreensão dos mecanismos envolvidos nem determinado tipo de reação adversa pode-se revelar significativa para a prevenção futura de novas ocorrências adversas.³

Uma vez que o conhecimento do perfil de segurança de um novo fármaco após a fase de investigação e desenvolvimento é manifestamente insuficiente, é necessário um maior comprometimento com programas de monitorização ativa por parte dos titulares de AIM no momento da entrada de um novo medicamento no mercado, bem como aproveitar as recentes mudanças e harmonizações na farmacovigilância a nível europeu. Estas mudanças permitem uma efetiva monitorização da segurança dos medicamentos, assim como a partilha dessa informação recolhida. Deste modo, é possível haver um maior conhecimento dos perfis de segurança dos fármacos.³

3 - Conclusão

A construção de um futuro mais seguro no que se refere ao uso de medicamentos é uma responsabilidade que deve ser partilhada por todos os interessados: autoridades reguladoras, indústria farmacêutica, profissionais de saúde e doente/consumidores.³

A farmacovigilância tem como objetivos: a identificação precoce de eventuais problemas com a utilização dos medicamentos; a caracterização dos perfis de segurança; a determinação das suas implicações para a saúde pública e a definição e implementação de estratégias e procedimentos para prevenir ou minimizar as ocorrências adversas.³

Apesar dos reconhecidos contributos da farmacovigilância para o uso mais seguro dos medicamentos, é indiscutível que as reações adversas medicamentosas continuam a ser uma causa importante de morbidade e mortalidade, com impacto considerável na prática clínica.³

Muitos esforços foram feitos para a implementação de farmacovigilância nos ensaios clínicos, contudo são bem evidentes as limitações que existem principalmente devido ao curto espaço de tempo em que decorrem os ensaios e ao número reduzido de doentes expostos ao novo medicamento.

Assim, é necessária mais investigação sobre os possíveis mecanismos envolvidos na génese das reações adversas a medicamentos e sobre os fatores genéticos, ambientais e outros que concedem maior suscetibilidade à ocorrência de efeitos adversos.³

Por outro lado, devemos de tirar o maior partido possível das recentes mudanças que ocorreram na farmacovigilância que disponibilizam métodos, técnicas e instrumentos para uma mais rápida e melhor identificação, caracterização e quantificação dos possíveis problemas de segurança associados ao uso dos medicamentos. Também não nos podemos esquecer de criar programas de divulgação da informação de segurança.³

No entanto, é necessário estar consciente que a situação de segurança absoluta no uso de medicamentos é virtualmente inalcançável numa população humana heterógena.³

4 - Bibliografia

1. PORTUGAL. DECRETO-LEI nº46/2004, de 19 de Agosto - **Aprova o regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano**. D.R. Série IA”, n.º 195, 2004. Disponível na Internet: <http://dre.pt/pdf/s/2004/08/195A00/53685378.pdf> [Acedido a 29 de Maio de 2013].
2. 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**. Jornal Oficial das Comunidades Europeias, 1 de Maio de 2001, L 121/34. Disponível na Internet: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_pt.pdf [Acedido a 29 de Maio de 2013].
3. GAMBOA, Adriana *et al.* – **Farmacovigilância em Portugal**. 1ª Ed. Lisboa; Pinheiro, Luís; Silva, Pedro Marques; Carmona, Regina e Maria; Vasco A.; 2003. ISBN 972-8425-48-1.
4. BHATT, Arun - **Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond James Lind**. Perspectives in Clinical Research. Vol. 1 (Janeiro 2010) 6-10. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149409/> [Acedido a 29 de Maio de 2013].
5. BULL, John P. - **A study of the history and principles of clinical therapeutic trials**. MD Thesis, University of Cambridge, 1951. Disponível na Internet: <http://www.jameslindlibrary.org/pdf/theses/bull-1951.pdf> [Acedido a 29 de Maio de 2013].
6. **Direito à Dignidade Humana e Código Deontológico em Medicina**. Lisboa. Série Cadernos da FML, N.º 9, Dezembro de 2001. ISSN 0873-5182
7. CASTEL-BRANCO, M. – **Apontamentos de Farmacovigilância**, ano letivo 2012/2013.
8. MRC/DH joint project to codify good practice in publicly-funded UK clinical trials with medicines. Workstream 6: **Pharmacovigilance**. Updated July 2012 by T Symons (T Symons Associates Ltd). Disponível na Internet: [24](http://www.ct-</div><div data-bbox=)

toolkit.ac.uk/___data/assets/pdf_file/0010/35956/joint-project-pharmacovigilance.pdf
[Acedido a 29 de Maio de 2013].

9. http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:QbEFLjJEH8J:globalhealthtrials.tghn.org/site_media/media/articles/Safety_reporting_in_Clinical_Trials.ppt+&cd=5&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=pt [Acedido a 7 de Julho de 2013].

10. COMISSÃO EUROPEIA — **Directrizes pormenorizadas relativas à recolha, verificação e apresentação de relatórios sobre os acontecimentos/efeitos adversos decorrentes de ensaios clínicos com medicamentos para uso humano («CT-3»)**. Jornal Oficial da União Europeia, 11 de Junho de 2011, C172/. Disponível na Internet: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2011_c172_01/2011_c172_01_pt.pdf [Acedido a 29 de Maio de 2013].

11. EUROPEAN COMMISSION - **Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use**. Revision 2, Brussels, April of 2006. Disponível na Internet: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/21_susar_rev2_2006_04_11_en.pdf [Acedido a 29 de Maio de 2013].

12. EUROPEAN COMMISSION – **Questions & answers specific to adverse reaction reporting in clinical trials**. Version 1.0, Brussels, 3th April of 2009. Disponível na Internet: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/PERGUNTAS_FREQUENTES/guideline.pdf [Acedido a 29 de Maio de 2013].

13. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA/MUH_ENSAIOS_CLINICOS_FARMACO [Acedido a 29 de Maio de 2013].

14. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **EudraVigilance access policy for medicines for human use**. 23th August 2011. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/07/WC500108538.pdf [Acedido a 29 de Maio de 2013].

15. INFARMED I.P. - **Pedido de Autorização de Ensaio Clínic (AEC)**. Instruções aos requerentes de Pedido AEC, Versão 02, 28 de Junho de 2005. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUM

ANO/ENSAIOS_CLINICOS/PEDIDO_DE_AUTORIZACAO_DE_EC/instrucoes_0_0.pdf [Acedido a 29 de Maio de 2013].

16. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **ICH guideline E2F on development safety update report**. September 2011. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500097061.pdf [Acedido a 29 de Maio de 2013].

17. CLINICAL TRIAL FACILITATION GROUP (CTFG). **Questions and Answers to the Annual Safety Report**. 22th December 2011. Disponível na Internet: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2011_12_22_Q__A_DSUR.pdf [Acedido a 29 de Maio de 2013].

5 - Glossário

Alguns conceitos dispostos são necessários elucidar para um melhor entendimento deste trabalho, tais como:

Ensaio ou ensaio clínico - qualquer investigação conduzida no ser humano, reservada a descobrir ou averiguar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança e/ou eficácia;^{1,2}

Centro de ensaio - o local de realização de ensaio em estabelecimento de saúde, público ou privado, laboratório ou outra entidade dotada dos meios materiais e humanos adequados à realização de um ensaio clínico, situado no território nacional ou no território de qualquer Estado membro da União Europeia ou de um Estado terceiro;^{1,2}

Ensaio clínico multicêntrico - o ensaio clínico executado de acordo com um único protocolo, em mais de um centro de ensaio e, conseqüentemente, por dois ou mais investigadores; podendo os centros de ensaio situarem-se num único Estado-Membro, em vários Estados-Membros e/ou em Estados-Membros e em países terceiros;^{1,2}

Medicamento experimental (ME) - a forma farmacêutica de uma substância ativa ou placebo, testada ou usada como referência num ensaio clínico, incluindo os medicamentos cuja introdução no mercado haja sido autorizada, mas sejam usados ou preparados, quanto à forma farmacêutica ou acondicionamento, de modo diferente da forma autorizada, ou sejam usados para uma indicação não autorizada ou reservados a conseguir mais informações sobre a forma autorizada;^{1,2}

Boas práticas clínicas - o conjunto de requisitos de qualidade, em termos éticos e científicos, reconhecidos a nível internacional, que devem ser honrados na conceção, na realização, no registo e na notificação dos ensaios clínicos que envolvam a participação de seres humanos, e cujo cumprimento consiste na garantia de proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos ensaios clínicos, assim como da credibilidade desses ensaios;¹

Promotor - a pessoa, singular ou coletiva, instituto ou organismo responsável pela conceção, realização, gestão ou financiamento de um ensaio clínico;^{1,2,8}

Monitor - o profissional, dotado da essencial competência científica ou clínica, designado pelo promotor para acompanhar o ensaio clínico e para o manter continuamente informado, relatando a sua evolução e verificando a informações e dados recolhidos;^{1,2}

Investigador - um médico ou uma outra pessoa que exerça profissão reconhecida em Portugal para o exercício da atividade de investigação, devido às habilitações científicas e à experiência na prestação de cuidados a doentes que a mesma obrigue, que se responsabiliza pela realização do ensaio clínico no centro de ensaio e, sendo caso disso, pela equipa que efetua o ensaio nesse centro; neste caso, pode ser designado investigador principal;^{1,2}

Investigador-coordenador - o investigador responsável pela coordenação de todos os investigadores de todos os centros de ensaio nacionais que participam num ensaio clínico multicêntrico;^{1,2}

Brochura do investigador a compilação dos dados clínicos e não clínicos relativos ao(s) medicamento(s) experimental(ais) pertinentes para o estudo desse(s) medicamento(s) no ser humano, sendo que a informação nela contida deve ser apresentada sob a forma de resumos. Se o ME é comercializado em qualquer dos Estados membros e a sua farmacologia seja bastante conhecida dos médicos, o promotor pode fornecer um dossiê simplificado do medicamento experimental em causa e a brochura do investigador poderá ser resumida.^{1,2,15}

Protocolo - o documento que descreve os objetivos, a conceção, a metodologia, os aspectos estatísticos e a organização de um ensaio, incluindo as suas versões sucessivas e as suas alterações;^{1,2}

Participante - a pessoa que participa no ensaio clínico quer como recetor do medicamento experimental quer para efeitos de controlo;^{1,2}

Consentimento livre e esclarecido – ou consentimento informado, e a decisão, expressa mediante declaração obrigatoriamente por escrito, datada e assinada, de participar num ensaio clínico, tomada livremente por uma pessoa dotada de capacidade para dar o seu consentimento ou, na falta daquela capacidade, pelo seu representante legal, após ter sido devidamente informada sobre a natureza, o objetivo, as consequências e os riscos do ensaio e ter recebido documentação adequada; excepcionalmente, se o declarante não estiver em condições de dar o seu

consentimento por escrito, este pode ser dado oralmente, na presença de duas testemunhas;^{1,2}

Comissão de Ética - para a Investigação Clínica (CEIC) o organismo independente constituído por profissionais de saúde e outros, delegado de garantir a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos ensaios clínicos e de assegurar a mesma junto do público, a quem compete, em regra, emitir o parecer único sobre o protocolo do ensaio, a aptidão dos investigadores e a adequação das instalações, assim como sobre os métodos e documentos a utilizar para informar os participantes nos ensaios, a fim de obter o seu consentimento esclarecido;^{1,2}

Acontecimento adverso - qualquer manifestação nociva registada num doente ou num participante tratado por um medicamento, independentemente da existência de relação causal com o tratamento;^{1,2,7,8,11}

Reação adversa ou efeito adverso de um medicamento experimental - qualquer manifestação nociva e indesejada registada a um medicamento experimental num doente ou participante no decurso do ensaio clínico, independentemente da dose administrada;^{1,2,7,8,11}

Reação adversa inesperada - reação adversa cuja natureza ou gravidade não esteja de acordo com a informação existente relativa ao medicamento, nomeadamente na brochura do investigador, no caso de medicamento experimental não autorizado, ou no resumo das características do medicamento, no caso de um medicamento autorizado.^{1,2,7,8,11}