

Boas Práticas Clínicas

Grupo Mercado Comum (MERCOSUL)

Resolução Nº 129/96

ANEXO I

BOAS PRÁTICAS DE PESQUISA DE FARMACOLOGIA CLÍNICA

CONTEÚDO

TÍTULO I

Princípios Gerais, Âmbito de Aplicação e Alcances

CAPÍTULO I : Princípios Gerais-----	02
--- CAPÍTULO II: Do Âmbito de Aplicação e Alcances-----	02

TÍTULO II

Obrigações e Transgressões

CAPÍTULO III: Da Autorização, Acompanhamento e Controle do Estudo por Parte da Autoridade Sanitária-----	02
---	e
	03
CAPÍTULO IV: Das Responsabilidades dos Pesquisadores e dos Patrocinadores-----	03
-----	a
	05
CAPÍTULO V : Da Transgressão da Presente Norma-----	05

TÍTULO III

Requisitos e Documentos

CAPÍTULO VI: Dos Requisitos Básicos-----	05

CAPÍTULO VII: Da Documentação Geral a ser Apresentada-----	06

CAPÍTULO VIII: Dos Centros onde se Realizará a Pesquisa-----	06
	06 e
CAPÍTULO IX: Dos Requisitos Éticos-----	07
	07 a
CAPÍTULO X : Da Informação Pré-clínica-----	12

CAPÍTULO XI: Da Informação Clínica-----	12 e

-----	18
CAPÍTULO XII: Da Participação de Auditorias Independentes-----	18 e
----	19
CAPÍTULO XIII: Das Pesquisas Clínicas com Psicofármacos -----	19

ANEXO II	
Definição de Termos- Glossário-----	21 a
-----	41

TÍTULO I

Princípios Gerais, Âmbito de Aplicação e Alcances

CAPÍTULO I

PRINCÍPIOS GERAIS

Em toda pesquisa de Farmacologia Clínica deverá prevalecer o bem estar individual das pessoas submetidas a estudo, acima dos interesses da ciência e da comunidade.

A realização de pesquisas em Farmacologia Clínica deve ser conduzida com estrita observação dos princípios científicos reconhecidos e com escrupuloso respeito pela integridade física e psíquica dos indivíduos envolvidos.

As pesquisas clínicas deverão ser precedidas por estudos pré-clínicos, podendo-se começar as pesquisas em Farmacologia Clínica no momento em que os resultados de tais estudos permitam inferir que os riscos para a saúde das pessoas envolvidas sejam previsíveis e não significativos. As pesquisas em Farmacologia Clínica poderão incluir pessoas sadias e enfermas.

Os custos provenientes da pesquisa clínica serão custeados pelo patrocinador, se houver, ou pelo grupo pesquisador.

CAPÍTULO II

DO ÂMBITO DE APLICAÇÃO E ALCANCES

Para realizar pesquisas de Farmacologia Clínica, tanto em suas Fases I, II e III, assim como os de Fase IV (estudos controlados, estudos de farmacoepidemiologia e/ou de farmacovigilância) e de Biodisponibilidade e/ou Bioequivalência, as pessoas físicas ou jurídicas deverão solicitar autorização da autoridade sanitária do Estado Parte, dando cumprimento previamente aos requisitos detalhados a seguir. Não ficam enquadrados dentro da presente norma os estudos em seres humanos sem fins farmaco-clínicos e/ ou terapêuticos.

TÍTULO II

OBRIGAÇÕES E TRANSGRESSÕES

CAPÍTULO III

DA AUTORIZAÇÃO, ACOMPANHAMENTO E CUMPRIMENTO DO ESTUDO.

A autoridade competente para autorização, acompanhamento e controle das pesquisas de Farmacologia Clínica será a autoridade sanitária do Estado Parte que avaliará a informação apresentada, controlará o cumprimento do estabelecido na presente norma durante o transcurso da pesquisa, e realizará a análise dos resultados obtidos.

1. Para tanto, deverá:

Avaliar a informação contida nos Capítulos VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII e XIII do presente Anexo, podendo aprová-la, questioná-la ou recusá-la, em todos os casos, por razões devidamente fundamentadas. Comparecer aos centros onde estejam sendo realizadas pesquisas de Farmacologia Clínica, com o objetivo de avaliar o cumprimento das Boas Práticas de Pesquisa Clínica.

Examinar o Formulário de Registro Clínico Individual que faça parte do protocolo autorizado

Reunir, examinar e/ ou interrogar (quando necessário) as pessoas envolvidas na pesquisa.

Recomendar a modificação do projeto de pesquisa, durante o seu curso, ou a interrupção, por causas devidamente fundamentadas.

Aprovar, recusar ou reclamar da seleção dos centros propostos para realizar a pesquisa, mediante posição devidamente fundamentada.

Registrar as pesquisas de Farmacologia Clínica. Neste registro deverá constar um acompanhamento detalhado e o grau de progresso das mesmas.

Analisar e avaliar os relatórios periódicos e final dos pesquisadores, podendo ser aprovados, questionados ou recusados, mediante a indicação de modificações e ou solicitação de esclarecimentos.

Interromper a continuidade da pesquisa quando surgirem: reações adversas graves, ineficácia, violações do protocolo, transgressão parcial ou total do consentimento informado e assinado, falsificação da informação ou violação da presente norma.

CAPÍTULO IV

DAS RESPONSABILIDADES DOS PESQUISADORES E DOS PATROCIADORES

A- DOS PESQUISADORES

O pesquisador principal deverá:

Responsabilizar-se pela realização da pesquisa clínica em conformidade com o Protocolo autorizado.

Respeitar as Boas Práticas de Pesquisa Clínica.

1- Prestar informações aos pacientes com o objetivo de obter o consentimento informado, devidamente assinado.

Propor e informar aos comitês de ética, de ensino e pesquisa (se houver) e ao patrocinador (se houver), os quais deverão comunicar à autoridade sanitária, qualquer modificação no protocolo original, devidamente fundamentada, devendo a mesma ser previamente autorizada.

Arquivar a informação registrada (Formulário de Registro Clínico Individual) durante a pesquisa e depois de finalizada a mesma, durante um prazo mínimo de cinco anos, contados a partir da data de apresentação do relatório final à autoridade sanitária.

Assegurar a anotação rigorosa de toda a informação no Formulário de Registro Clínico Individual.

Pôr à disposição da autoridade sanitária, dos comitês de ética, de ensino e pesquisa (se houver), do patrocinador (se houver) e do monitor externo (em caso de existir) toda a informação que seja requerida pelos mesmos.

Assegurar a confidencialidade da informação nas etapas de preparação, execução e finalização da pesquisa, assim como da identidade das pessoas engajadas na mesma.

Tomar as medidas adequadas em caso de reações adversas graves ou inesperadas e dar conhecimento das mesmas ao comitê de ética, ao patrocinador (se houver) e ao auditor externo (em caso de existir), os quais darão conhecimento das reações adversas graves à autoridade sanitária, assim como às autoridades do estabelecimento de saúde onde está sendo realizada a pesquisa. No caso de reações adversas graves, tratando-se de estudos multicêntricos realizados nos Estados Parte, a Autoridade Sanitária do Estado Parte onde se haja detectado a reação adversa comunicará a mesma às autoridades sanitárias dos outros Estados Parte.

Apresentar uma comunicação periódica e uma final (em um prazo não superior a 120 dias posteriores à finalização da pesquisa) aos comitês de ética, de ensino e pesquisa (se houver) e ao patrocinador (se houver) os quais comunicarão à autoridade sanitária.

Cuidar do material utilizado na pesquisa (medicamentos, placebos, instrumentos) sendo responsável pelo uso correto dos mesmos.

B- DOS PATROCINADORES

Solicitar a autorização para a realização do estudo clínico ao estabelecimento de saúde onde se realizará o mesmo.

Solicitar autorização à autoridade competente pela aplicação da presente norma, para a realização do estudo clínico.

Propor o pesquisador principal , cuja experiência profissional deve comprovar mediante a autorização pertinente.

Facilitar ao pesquisador principal toda informação química, farmacêutica, toxicológica e farmacológica (experimental e clínica), que garanta a segurança do medicamento ou especialidade medicinal, assim como toda a informação adicional necessária para a correta condução do estudo na fase da pesquisa que motiva o mesmo.

Assegurar a vigilância do estudo mediante a monitorização do mesmo.

Assegurar a apresentação dos relatórios periódicos e final previstos na presente norma.

CAPÍTULO V

Da Transgressão da Presente Norma

1. Qualquer transgressão não devidamente esclarecida da presente norma, uma vez iniciada a pesquisa, dará motivo ao cancelamento da mesma nos centros infratores.
2. O falseamento da informação requerida pela presente norma, bem como dos dados relacionados com as pesquisas antes, durante ou depois da sua apresentação, dará lugar à suspensão da pesquisa, sem prejuízo das ações penais pertinentes.

TÍTULO III REQUERIMENTOS E DOCUMENTOS

CAPÍTULO VI

DOS REQUISITOS BÁSICOS

Deverá ser apresentada a informação básica detalhada a seguir:

1. Nome(s) genérico(s) (DCI ou similar) sigla da pesquisa.
2. Classificação ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical) se possuir, ou em sua ausência, classificação até o 4º nível.
3. Classificação CAS (Chemical Abstract Service)
4. Propriedades físico-químicas
5. Fórmula qualitativa e quantitativa.

6. Forma(s) farmacêutica(s) a estudar.

7. Todo produto de origem biológica deverá possuir uma clara metodologia de identificação e de qualificação/ quantificação que assegure a uniformidade do preparado a ser pesquisado.

8. Não se aceitará para pesquisa clínica nenhum medicamento que não possua uma correta identificação de seu(s) princípio(s) ativo(s) e excipientes (corantes, edulcorantes, conservadores, etc) contidos no produto.

9. Em caso de estudos que incluam materiais obtidos de plantas, o extrato ou outra forma farmacêutica a ser pesquisada deverá ser identificado e padronizado. **CAPÍTULO VII**

DA DOCUMENTAÇÃO GERAL A SER APRESENTADA

Curriculum vitae do pesquisador responsável pela pesquisa.

2. Concordância assinada pelo pesquisador responsável pela pesquisa e pelos profissionais que participarão da mesma (documentação original ou fotocópia autenticada) .

3. Declaração pela qual os pesquisadores se comprometem expressamente a respeitar o sentido textual e o espírito das declarações de Nuremberg, Helsinki e Tóquio, respeitar os direitos dos pacientes e proteger as pessoas em experimentação clínica (documento original ou fotocópia autenticada).

4. Autorização do Comitê de Ensino e Pesquisa (se houver) do centro onde se realizará a pesquisa(documento original ou fotocópia autenticada).

5. Autorização do Comitê de Ética(documento original ou fotocópia autenticada).

6. Fotocópia da Declaração de Helsinki.

CAPÍTULO VIII

DOS CENTROS ONDE SE REALIZARÁ A PESQUISA

Deverá constar claramente : - endereço, código postal, telefone, fax e correio eletrônico (se houver) de cada um dos centros onde se desenvolverá a pesquisa.

CAPÍTULO IX

DOS REQUISITOS ÉTICOS

1. Comitê de Ética:

Os pesquisadores principais deverão assegurar a participação de um Comitê de Ética independente dos pesquisadores intervenientes na pesquisa clínica. Os Comitês deverão estar compostos por pessoas provenientes de diferentes áreas, incluindo profissionais de distintas disciplinas e pessoas ou entidades de comprovada trajetória em aspectos

relacionados à ética e à defesa dos direitos humanos.

Este comitê poderá, quando considerar necessário, realizar consultas com especialistas em temas específicos.

2. Consentimento Informado

Será requisito indispensável para a autorização de uma pesquisa clínica a apresentação de um termo de consentimento livre e esclarecido, que será assinado pelo paciente / voluntário sadio, na presença de pelo menos uma testemunha de acordo com a legislação vigente em cada um dos Estados Parte. O mesmo só será válido quando constar claramente que o paciente foi informado da confidencialidade da informação, dos objetivos, métodos, vantagens previstas, opções terapêuticas e possíveis riscos inerentes à pesquisa, assim como dos incômodos que esta possa acarretar, e que é livre para retirar seu consentimento de participação, em qualquer momento, sem explicar as causas, com exceção dos casos em que existirem razões que ponham em perigo a saúde ou a vida do paciente/ voluntário sadio, devidamente justificadas. Isso não deverá levar a nenhum prejuízo para o paciente / voluntário sadio. A transgressão deste requisito dará motivo a um imediato cancelamento da pesquisa clínica nos centros infratores, por parte da autoridade sanitária competente, sem prejuízo das ações legais que possam corresponder, de acordo com a legislação vigente em cada Estado Parte.

No caso em que o paciente / voluntário sadio não possa por si próprio dar o consentimento, deverá ser colhido de seu representante legal, de acordo com a legislação vigente em cada Estado Parte.

Recrutamento de pessoas para participar das pesquisas clínicas.

No caso em que para o recrutamento de pessoas sejam utilizados avisos através dos meios de comunicação, os mesmos deverão ser autorizados por um comitê de ética. Não deverá ser indicado, de forma implícita ou explícita, que o produto a ser investigado é eficaz e/ou seguro ou que é equivalente ou melhor que outros produtos existentes.

CAPÍTULO X

DA INFORMAÇÃO PRE-CLÍNICA.

A informação pré-clínica deverá ser adequada para justificar a natureza, extensão e duração da pesquisa.

A informação pré-clínica deve ser apresentada, sem exceção, para realização de pesquisas de farmacologia clínica de Fases I e II, ajustadas às características do produto a ser investigado. No caso de pesquisas de farmacologia clínica da Fase III, a informação pré-clínica deverá ser a apropriada e necessária para planejar e conduzir esta fase da investigação.

Para os estudos de bioequivalência de medicamentos em fase IV, não será imprescindível a apresentação da informação pré-clínica.

Para a realização de estudos de farmacologia clínica em fase IV ou com especialidades medicinais que tenham produtos similares autorizados para sua comercialização em países de alta vigilância sanitária, deverá ser apresentada uma síntese completa e bibliograficamente fundamentada da informação pré-clínica necessária.

1-Apresentação da Informação.

1.1. **Material e Métodos:** 1.1.1. **Plano Experimental:** detalhado e fundamentado.

1.1.2. **Produto empregado** com indicação de número de lote, nº do protocolo de controle de qualidade do mesmo, data do vencimento, etc.

1.1.3. **Animais utilizados e/ou modelos substitutivos** com indicação de número, espécie, cepa, sexo, idade, peso, etc.

1.1.4. **Condições experimentais** com indicação de doses, frequência e vias de administração, tipo de alimentação, etc

1.2. **Resultados:**

Os resultados obtidos, favoráveis ou não, deverão ser apresentados em sua totalidade, registrando os gráficos, fotografias, tabelas, dados originais e, quando for o caso, a correspondente análise estatística, de forma tal que permitam uma avaliação crítica e independente da interpretação dos autores.

1.3. **Discussão dos Resultados e Conclusões.**

Os dados obtidos na pesquisa deverão ser analisados de maneira tal que a conclusão permita caracterizar o medicamento em estudo, farmacológica e toxicologicamente, evidenciando suas ações farmacológicas, possíveis efeitos colaterais e sua margem de segurança.

1.4. **Bibliografia**

1.5. **Excipientes:**

Para todo excipiente sem antecedentes de utilização em medicina humana, deverão ser apresentados estudos que avaliem a segurança em seu emprego.

2. Os estudos deverão incluir:

2.1. **Objetivos:**

2.1.1. Propriedades farmacológicas e potencial terapêutico do composto a ser estudado, relacionando-as em forma qualitativa e quantitativa com a indicação terapêutica que se

preconiza.

2.1.2. Margem de segurança e efeitos colaterais previsíveis nas condições de emprego terapêutico no homem.

3. Farmacologia Pré-clínica

3.1. Farmacodinamia

Os estudos farmacodinâmicos deverão demonstrar o efeito terapêutico previsto do medicamento e os possíveis mecanismos de ação de seu(s) princípio(s) ativo(s). Estes estudos deverão ser extensivos aos principais órgãos e sistemas, para determinar não só o efeito terapêutico previsto, senão revelar outros possíveis efeitos, quer sejam convenientes do ponto de vista terapêutico ou nocivos.

Realizar-se-ão pesquisa de:

3.1.1. Farmacodinâmica especial: deverão ser demonstrados os efeitos farmacodinâmicos em relação às indicações propostas: curvas, dose/efeito, tempo/efeito, etc.

3.1.2. Farmacodinâmica geral: deverão ser realizados estudos sobre os sistemas: cardiovascular, respiratório, nervoso central, nervoso vegetativo, neuromuscular, urinário, endócrino, digestivo, etc..

3.1.3. Interações farmacodinâmicas: deverão ser realizados estudos que permitam inferir as possíveis interações deste tipo.

3.1.4. Mecanismo de ação possível: deverão ser descritos o(os) mecanismo(s) de ação dos princípios ativos, surgidos da pesquisa.

3.2. Farmacocinética

Os estudos farmacocinéticos servirão para estabelecer a velocidade e magnitude da absorção, o modelo de distribuição, os tipos de biotransformação, a velocidade e vias de eliminação e a localização do princípio ativo nos tecidos.

Deverão ser realizadas pesquisas de:

3.2.1. Farmacocinética com dose única.

3.2.2. Farmacocinética depois de administração repetida.

3.2.3. Distribuição em animais normais e gestantes.

3.2.4. Biotransformação.

3.2.5. Excreção

3.2.6. Interações farmacocinéticas.

4. Toxicologia Pré- Clínica.

4.1. Toxicologia geral Deverão ser realizados estudos de:

4.1.1. Toxicidade aguda: os estudos deverão ser realizados pelo menos em três espécies, das quais uma deverá ser de não roedores. Deverão ser utilizadas pelo menos duas vias de administração, uma das quais deverá estar relacionada com a que se recomenda para o uso terapêutico proposto, e a outra deverá assegurar a absorção do fármaco.

Deverão ser registrados:

4.1.1.1. Aparecimento e duração dos efeitos tóxicos, relação dose - efeito e sua reversibilidade, diferenças relacionadas com a via de administração para o uso terapêutico proposto e a outra via que garantirá a absorção do fármaco.

4.1.1.2. Sintomas de toxicidade e causas de morte.

4.1.1.3. Parâmetros bioquímicos e hematológicos.

4.1.1.4. Observações clínicas e anatomopatológicas.

4.1.1.5. Dose tóxica estimada.

Toxicidade sub aguda a doses repetidas. Deverá ser realizada em pelo menos em duas espécies, uma das quais deverá ser não roedores.

A duração deverá ser de 12 a 24 semanas, de acordo com a natureza do produto, emprego terapêutico proposto e espécie de animal utilizada.(tabela I).

A via de administração deverá estar relacionada com o emprego terapêutico proposto. Deverão ser utilizadas o mínimo de três doses, sendo que a maior deverá produzir efeitos tóxicos demonstráveis e a menor deverá relacionar-se com a dose terapêutica proposta, tendo em conta a sensibilidade da espécie utilizada.

Deverão ser registrados:

4.1.2.1. Aparecimento de efeitos tóxicos, relação dose - efeito e sua reversibilidade, diferenças relacionadas com o sexo e a espécie.

4.1.2.2. Morbidade e mortalidade

4.1.2.3. Parâmetros bioquímicos, hematológicos e de nutrição (evolução do peso, consumo de água, etc)

4.1.2.4. Observações clínicas e anatomopatológicas

4.1.2.5. Dose de efeito não tóxico.

4.1.2.6. Dose tóxica.

4.1.2.7. Órgãos brancos.

4.1.3. Toxicidade crônica (doses repetidas).

Deverão ser utilizadas pelo menos duas espécies, uma das quais será não roedores.

A duração deverá ser de no mínimo 24 semanas, de acordo com a natureza do produto, emprego terapêutico proposto e espécie animal a ser utilizada (tabela I).

A via de administração deverá estar relacionada ao emprego terapêutico proposto. Deverão ser utilizadas um mínimo de três doses, sendo que a maior deverá produzir efeitos tóxicos demonstráveis, e a menor deverá relacionar-se com a dose terapêutica proposta, tendo em conta a sensibilidade da espécie utilizada.

Deverão ser registrados:

4.1.3.1. Aparecimento de efeitos tóxicos, relação dose -efeito e sua reversibilidade, diferenças relacionadas com sexo e espécie.

4.1.3.2. Morbidade e mortalidade

4.1.3.3. Parâmetros bioquímicos, hematológicos e de nutrição (evolução do peso, consumo de água, etc).

4.1.3.4. Observações clínicas e anatomopatológicas.

4.1.3.5. Dose de efeito não-tóxico.

4.1.3.6. Dose tóxica estimada.

4.1.3.7. Órgãos brancos.

Tabela I : Normas gerais que deverão ser observadas a respeito do tempo de administração nos estudos toxicológicos.

Período de administração no homem	Período proposto em mais de uma espécie de animais de experimentação
Dose única ou em pequeno número	Duas semanas, no mínimo
Até quatro semanas	Três a vinte e seis semanas
Mais de quatro semanas	Vinte e seis semanas, no mínimo, sem incluir os estudos de carcinogenicidade.

4.2. Toxicidade especial

Deverão ser realizados estudos para demonstrar:

4.2.1. Efeitos sobre a fertilidade.

4.2.2. Estudos de embriotoxicidade (principalmente teratogenicidade) e toxicidade peri e pós-natal. Deverão ser apresentados estudos realizados em pelo menos duas espécies, uma das quais deverá ser não roedores.

Deverão empregar-se um mínimo de três níveis de doses, sendo que a maior deverá ser subtóxica.

4.2.2. Atividade mutagênica.

Deverá ser demonstrada, mediante provas:

4.2.2.1. "In vivo"

4.2.2.2. "In vitro" com e sem ativação metabólica.

4.2.3. Potencial oncogênico/ carcinogênico.

Deverão ser demonstrados mediante provas:

4.2.3.1. "In vivo"

4.2.3.2. "In vitro"

4.2.4. Outros estudos: quando forem necessários deverão ser realizados e informados os resultados de:

4.2.4.1. Estudos de irritação local (dérmica, ocular, retal, vaginal, etc).

4.2.4.2. Estudos de sensibilização.

4.2.4.3. Outros estudos programados de acordo com a natureza do produto.

Capítulo XI

DA INFORMAÇÃO CLÍNICA.

A documentação a ser apresentada deverá conter os seguintes elementos:

1. Informação Geral

Ver capítulo III. Princípios Básicos.

2. Informação Clínica:

2.1. Fase do processo de pesquisa clínica:

Deverá ser especificada e fundamentada a Fase de Investigação Clínica na qual se realizará a pesquisa (I, II, III ou IV).

2.2. Pesquisa da Fase I

Deverá ser apresentada toda a informação pré-clínica necessária.

As mesmas realizar-se-ão em centros devidamente equipados e autorizados para essa finalidade.

É o primeiro estudo em seres humanos com um novo princípio ativo ou nova formulação, realizada geralmente em voluntários sadios (excepcionalmente, para determinadas patologias, em pacientes). Estas pesquisas têm por objetivo estabelecer uma avaliação preliminar da segurança. É recomendável que a dose máxima a ser administrada seja 1/10 da dose considerada segura nos estudos pré-clínicos, realizados na espécie que haja demonstrado ser mais sensível, ou naquela com mais estreita semelhança biológica ao homem, do perfil farmacocinético e, quando possível, do perfil farmacodinâmico. As pessoas engajadas nesta fase não deverão ser expostas a mais de três doses do fármaco em pesquisa. O aumento da dose deve ser feito de maneira cautelosa (não superando o dobro da dose anterior). Depois da administração de cada dose deverão ser realizados os estudos pertinentes de tolerância. Esta fase se realiza em um número reduzido de pessoas.

Estas pesquisas têm por objetivo estabelecer os parâmetros farmacocinéticos, a dose única e/ou dose múltipla e, em especial, a biodisponibilidade absoluta da forma farmacêutica, a fim de estabelecer a dose e o regime posológico. Ao mesmo tempo se realiza uma avaliação da segurança do preparado.

2.3. Pesquisa em Fases II, III e IV.

Deverá ser apresentada informação detalhada a respeito das observações realizadas durante as fases prévias, incluindo informação pré-clínica.

Fase II

Pesquisa Terapêutica Piloto.

Os objetivos da Pesquisa Terapêutica Piloto são demonstrar a atividade e estabelecer a segurança, a curto prazo, do princípio ativo em pacientes afetados por uma determinada enfermidade ou condição patológica. As pesquisas deverão ser realizadas em um número limitado de pessoas e freqüentemente são seguidos de um estudo comparativo. Nesta fase também se determinam os intervalos de doses apropriadas e os regimes de administração. Deve ser possível também estabelecer as relações dose - resposta, com o objetivo de obter antecedentes sólidos para o desenho de estudos terapêuticos ampliados (Fase III).

Fase III

Pesquisa Terapêutica Ampliada

São pesquisas realizadas em grandes e variados grupos de pacientes, com o objetivo de determinar:

3.1. O resultado risco/benefício a curto e longo prazo das formulações do princípio ativo.

3.2. De maneira global o valor terapêutico relativo. Examina-se nesta fase o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como características especiais do medicamento e/ou especialidade medicinal (por exemplo interações clinicamente relevantes, principais fatores modificadores do efeito, tais como idade, etc).

O desenho da pesquisa será preferentemente aleatório e duplo cego, sendo também aceitável outros desenhos, como por exemplo o de segurança a longo prazo. Geralmente estas pesquisas se realizam tendo em conta quais serão as condições normais de utilização do medicamento e/ou especialidade medicinal.

Fase IV

Pequisa Pós-comercialização

São pesquisas realizadas depois de comercializado o medicamento e/ou especialidade medicinal.

Estas pesquisas são executadas de acordo com as bases firmadas para autorização do medicamento e/ou especialidade medicinal. Geralmente são Estudos de Vigilância Pós-comercialização, para estabelecer o valor terapêutico, o aparecimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de aparecimento das já conhecidas e as estratégias de tratamento.

Nas pesquisas de Fase IV devem ser seguidas as mesmas normas éticas e científicas aplicadas às pesquisas de fases anteriores.

Depois que um medicamento e/ou especialidade medicinal tenha sido comercializado, as pesquisas clínicas desenvolvidas com o objetivo de explorar novas indicações, novos métodos de administração ou novas associações, são considerados como estudos de novo medicamento e/ou especialidade medicinal.

Nesta fase se realizarão também os estudos específicos de Farmacoepidemiologia, Farmacovigilância e Bioequivalência

Estes estudos têm por objetivo estabelecer o valor terapêutico, a eficácia do produto, o aparecimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de aparecimento das já conhecidas (estratégia de tratamento) e o possível aparecimento de novas propriedades terapêuticas - inclusão de um plano de notificação de farmacovigilância sistematizado.

3. Protocolo

Deverá ser elaborado e apresentado para sua autorização um documento que contenha a seguinte informação:

3.1. **Informação Geral**

3.1.1. Título do projeto

3.1.2. Nome do pesquisador responsável

3.1.3. Nome dos centros onde se realizará a pesquisa.

3.1.4. Profissão das pessoas que colaborarão com a pesquisa (médico, bioquímico, farmacêutico, químico, enfermeira, estatístico, ou outros profissionais de saúde.

3.1.5. Nome do patrocinador (se houver)

3.2. **Justificativa e Objetivos**

3.2.1. Objetivo da pesquisa

3.2.2. Motivos para sua execução

3.2.3. Antecedentes e informações essenciais, com as referências bibliográficas respectivas.

3.3. **Aspectos Éticos**

3.3.1. Considerações éticas gerais sobre a pesquisa, desde o ponto de vista dos direitos das pessoas sujeitas ao estudo.

3.3.2. Descrição da forma com que as pessoas sadias ou enfermas submetidas ao estudo serão informadas, bem como o modelo de formulário de consentimento informado.

3.4. **Cronograma de trabalho:**

3.4.1. Descrição do cronograma de trabalho com especificação dos períodos de início, duração e finalização.

3.5. **Descrição da Pesquisa**

3.5.1. Fase da farmacologia clínica em que se desenvolverá a pesquisa.

3.5.2. Especificação do tipo de estudo: controlado, piloto, cruzado, ou outros, de acordo com as características do medicamento pesquisado.

3.5.3. Descrição do método de randomização.

3.5.4. Descrição do desenho do estudo cruzado, paralelos, ou outros.

3.5.5. Especificação dos fatores de redução de vieses, se for o caso.

3.6. **Critérios de Seleção.**

3.6.1. Especificação da amostra (voluntários sadios, pacientes), incluindo faixa de idade, sexo, grupo étnico, fatores prognósticos, etc.

3.6.2. Critérios diagnósticos de admissão, claramente especificados.

3.6.3. Descrição exaustiva dos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa.

3.6.4. Descrição de critérios de retirada da pesquisa.

3.7. **Tratamentos** 3.7.1. Descrição dos tratamentos a serem administrados aos grupos, mencionando de forma clara e os produtos que serão utilizados, especificando os princípios ativos, formas farmacêuticas, concentrações, tanto para os grupos em tratamento como controles.

3.7.2. Descrição dos períodos em que se administrará cada um dos tratamentos, em cada um dos grupos.

3.7.3. Justificativa ética e científica do emprego de placebos, nos casos em que os mesmos forem utilizados.

3.7.4. Descrição das doses, formas e vias de administração.

3.7.5. Normas de utilização dos tratamentos concomitantes, quando os mesmos forem utilizados. 3.7.6. Descrição das medidas a serem implementadas para garantir a utilização segura dos produtos em estudo.

3.7.7. Descrição das medidas para promover e controlar o rigoroso cumprimento das instruções referidas para o desenvolvimento da pesquisa.

3.8. **Avaliação da Eficácia**

3.8.1. Especificação dos parâmetros selecionados para avaliação.

3.8.2. Descrição dos métodos de medição e registro dos efeitos produzidos sobre os parâmetros selecionados para os produtos em estudo.

3.8.3. Descrição das análises e procedimentos especiais que serão utilizados (farmacocinéticos, clínicos, de laboratório, imagiológicos, etc) em relação ao seguimento dos parâmetros selecionados e ao possível risco da pesquisa clínica.

3.9. **Eventos e Efeitos Adversos**

3.9.1. Metodologia empregada para o registro dos eventos e/ou efeitos adversos.

3.9.2. Descrição das condutas a seguir, no caso de surgimento de complicações.

3.9.3. Especificação do local onde estarão guardados os envelopes lacrados com os códigos da pesquisa e dos procedimentos para efetuar sua abertura em caso de emergência.

3.9.4. Informação sobre a notificação de eventos e/ou efeitos adversos graves, incluindo quem informará, a quem será encaminhada, e prazo para entrega, que será de 48 (quarenta e oito) horas.

3.10. Aplicação Prática

3.10.1. Matriz específica e detalhada para todas as etapas e procedimentos.

3.10.2. Especificação dos possíveis desvios do protocolo e instruções sobre os procedimentos a serem seguidos no caso de os mesmos se apresentarem.

3.10.3. Especificação das obrigações e responsabilidades dentro da equipe de pesquisadores.

3.10.4. Considerações sobre a confidencialidade da informação.

3.11. Registro da Informação.

3.11.1. Procedimentos para o arquivo geral da informação registrada e das listas especiais de pacientes. Os registros deverão permitir uma identificação fácil de cada voluntário (sadio ou enfermo) devendo-se incluir uma cópia do Formulário de Registro Individual.

3.11.2. Procedimentos para o tratamento e processamento de registros de eventos e efeitos adversos com o produto em pesquisa.

3.12. Avaliação da informação e metodologia estatística a empregar.

3.12.1. Descrição da forma em que serão avaliados os resultados obtidos.

3.12.2. Metodologia informática a ser utilizada.

3.12.3. Descrição dos métodos de tratamento da informação obtida das pessoas que se retiraram da pesquisa.

3.12.4. Controle de qualidade dos métodos e processos de avaliação.

3.12.5. Descrição pormenorizada dos métodos estatísticos a serem utilizados.

3.12.6. Número de pacientes/ voluntários sadios que integraram a pesquisa.

3.12.7. Fundamentação da escolha do tamanho da amostra, incluindo cálculos sobre a potência da prova e sua justificativa clínica.

3.12.8. Nível de significação estatística a ser utilizado.

3.15. 3.12.9. Normas para a finalização da pesquisa.

3.13. **Bibliografia.**

Anexar as referências bibliográficas utilizadas para preparação do Protocolo

3.14. **Resumo do Protocolo**

Incluir um resumo do Protocolo apresentado.

Formulário de Registro Clínico Individual . Deverá conter, minimamente, a seguinte informação:

3.15.1. Nome do pesquisador principal e do centro onde se realizará a pesquisa.

3.15.2. Data, lugar e identificação da pesquisa.

3.15.3. Identificação da pessoa que está sendo pesquisada.

3.15.4. Idade, sexo, altura, peso e raça da pessoa.

3.15.5. Características particulares (hábitos, por exemplo de fumar, dieta especial, gravidez, tratamentos anteriores, etc)

3.15.6. Diagnóstico (indicação para a qual o produto será administrado , de acordo com o protocolo):

3.15.7. Observância dos critérios de inclusão e exclusão;

3.15.8. Duração da doença. Tempo transcorrido desde a última crise (se corresponder);

3.15.9. Dose, esquema terapêutico e administração do medicamento. Informação sobre o cumprimento do tratamento;

3.15.10. Duração do tratamento;

3.15.11. Emprego concomitante de outros medicamentos e/ou intervenções terapêuticas não farmacológicas;

3.15.12. Regimes dietéticos (se houver)

3.15.13. Registro da avaliação de cada parâmetro estudado (qualitativo e/ou quantitativo)

3.15.14. Os exames de laboratório e/ou controles biológicos deverão se basear em planilhas que correspondam à seguinte descrição (Tabela II)

Tabela II - Modelo de Planilha de Registro de Exames de Laboratório

Exame de Laboratório	Valor Normal para o laboratório	EXAMES REGISTRADOS				
		Inicial	Subsequentes I	Terminal II	III	IV V
Registrar aqui os exames realizados	Cada exame de laboratório terá registrado nesta coluna os valores normais para a técnica empregada					

Serão utilizadas tantas planilhas individuais quantas requeira a pesquisa.

3.15.15. Registro de eventos e/ou efeitos adversos (tipo, duração, intensidade etc) conseqüências e medidas tomadas.

3.15.16. Razões para a interrupção da pesquisa e/ou violações dos códigos estabelecidos.

3.16. Princípios ativos e/ou placebos.

Os princípios ativos em estudo ou os placebos empregados deverão estar rotulados com uma legenda que os identifique por seu nome genérico ou seu número de registro, e que expresse a destinação de pesquisa que terão .

3.17. Combinações (Associações)

Serão admitidas as pesquisas de farmacologia clínica das associações quando estiverem cientificamente fundamentadas, devendo ajustarem-se às normas anteriormente expostas.

3.18. Modificações no Protocolo

Toda modificação nos protocolos de pesquisa e seus anexos deverá ser comunicada previamente às autoridades competentes.

Capítulo XII

Da Participação de Auditorias Independentes.

No caso de participação de uma Auditoria Independente, contratada pelo patrocinador, deverá constar tal circunstância com a documentação que a credencie, assim como o endereço, código postal, telefone, fax e correio eletrônico da auditoria contratada.

A presença de uma auditoria independente não exime o pesquisador responsável da responsabilidade que lhe compete, de acordo com o exigido no Capítulo IV da presente norma.

Capítulo XIII

Das Pesquisas Clínicas com Psicofármacos.

Os protocolos de pesquisas clínicas com psicofármacos exigirão para sua aprovação uma declaração da Direção Técnica do laboratório patrocinador, detalhando o lote de produção a ser utilizado e uma lista completa dos médicos participantes autorizados a receber os psicofármacos motivo do estudo.

Os médicos terão, também, que assinar uma declaração pela qual se responsabilizam pela correta distribuição do psicofármaco e se comprometem a não entregar a medicação sujeita a pesquisa clínica exceto aos pacientes participantes da pesquisa, sob pena das sanções mais severas que prescrevem a lei.

A Direção Técnica e a Direção Médica ou Departamento Médico ou a estrutura análoga do laboratório patrocinador, em conjunto com o pesquisador responsável, informarão à autoridade sanitária competente a cada 3 (três) meses, por escrito, sobre a evolução da pesquisa clínica. Tal informação terá caráter de Declaração Juramentada e incluirá o número de pacientes internados, a quantidade de medicamento ou especialidade medicinal utilizada e o tempo de tratamento de cada paciente. O não cumprimento desses requisitos implicará no cancelamento da pesquisa clínica, sem prejuízo de outras sanções que correspondam, de acordo com a lei vigente.

No caso da pesquisa não ser patrocinada por laboratório, deverão ser tomados os cuidados expressos anteriormente e no que se refere à responsabilidade dos profissionais participantes deverá ser feito o registro da especialidade medicinal pesquisada, bem como dos pacientes que a recebem.