

Boas Práticas Clínicas -
Comparação dos documentos
ICH E6(R1)
e
Documento das Américas

Título de Especialista em Assuntos Regulamentares
Ordem dos Farmacêuticos

Nuno Miguel Ferreira Pires
Carteira Profissional 17489

Índice

Índice.....	1
Acrónimos	2
1. Introdução	3
2. A Organização Pan-americana da Saúde (OPAS/ PAHO - Pan American Health Organization)	4
2.1 Rede Pan-Americana de Regulamentação Farmacêutica (PARF) / PANDRH Network - Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization	4
2.1.1 A Rede PARF.....	4
3. Comparação das Boas práticas Clínicas entre a ICH E6 (R1) e o Documento das Américas.....	6
3.1 Introdução às Boas Práticas Clínicas em ambos os documentos	8
3.2 Glossário.....	9
3.3 Princípios de Boas Práticas Clínicas	10
3.4 Comissão Institucional de Revisão (CIR/IRB) / Comissão Independente de Ética (CIE/IEC)	12
4. Consentimento Informado	15
5. Investigador	17
6. Promotor	19
7. Protocolo do Ensaio Clínico	21
8. Documentos Essenciais	22
9. Diferenças entre a ICH E6 e o Documento das Américas.....	22
10. Conclusões	25
11. Tabela de comparação entre os pontos da ICH E6 (R1) e do Documento das Américas.....	27
12. Referências bibliográficas	38

Acrónimos

ARN	Autoridades Reguladoras Nacionais
BPC	Boas Práticas Clínicas
CI	Consentimento Informado
CIE /IEC	Comissão Independente de Ética / Independent Ethics Committee
CIR/IRB	Comissão Institucional de Revisão / Institutional Review Board
CPARF	Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica / Conferência Pan-Americana para a Harmonização da Regulamentação Farmacêutica
CRO	Contract Research Organization /Organização de Investigação Contratada
EUA	Estados Unidos da América
GCG	Global Cooperation Group
ICH	International Conference on Harmonisation
ICDRA	International Conference of Drug Regulatory Authorities
IDMC	Independent Data Monitoring Committee/ Comité Independente de monitorização de dados
MCI/ MIC	Modelo de Consentimento Informado/ Model Informed Consent
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-americana da Saúde
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PAHO	Pan American Health Organization
PANDRH	Rede Pan-Americana para Harmonização da Regulação de Medicamentos
PANDRH Network	Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization
Rede PARF	Rede Pan-Americana de Regulamentação Farmacêutica
PASB	Pan American Sanitary Bureau
PASO	Pan American Sanitary Organization

1. Introdução

Em 1996, a finalização da primeira versão da ICH E6 (R1)¹ teve como objetivo harmonizar requisitos que facilitassem a aceitação mútua de dados clínicos que seriam submetidos às entidades reguladoras, tendo em conta o que se considerava como boas práticas clínicas na União Europeia, Estados Unidos e Japão, bem como Austrália, Canadá e a Organização Mundial de Saúde (OMS). Apesar de as Boas práticas Clínicas definirem bem os papéis das comissões de ética, dos investigadores e dos promotores, como intervenientes neste processo, este documento não define, com a mesma amplitude, qual o papel das entidades reguladoras no que se refere às suas responsabilidades, nem aos procedimentos enquanto interveniente que recebe a informação de um ensaio clínico e é responsável pela introdução dos medicamentos no mercado. A não inclusão do papel das entidades reguladoras na ICH E6(R1), poderá estar relacionada com o facto de as entidades reguladoras, nos países que aceitaram as boas práticas clínicas da ICH, já terem procedimentos e capacidade suficiente para dar resposta ao desenvolvimento de novos medicamentos, dando resposta às necessidades e aos problemas de saúde da população². No entanto, esta realidade não era semelhante noutros países, que apesar de não terem participado na elaboração da ICH E6(R1) contribuíram para a realização de ensaios clínicos, a nível global.

Em 2005, passados 9 anos após a finalização e implementação da ICH E6(R1) nos países que a ratificaram, foi publicado o documento “GOOD CLINICAL PRACTICES: Document of the Americas”³, doravante designado como Documento das Américas, com o objetivo de propor diretrizes que sirvam de base para agências reguladoras, investigadores, comissões de ética, universidades e empresas.

A tomada de conhecimento da existência do Documento das Américas, que propõe diretrizes sobre o mesmo objeto da ICH E6(R1) - as boas práticas clínicas-, aplicáveis em regiões distintas do planeta, suscitou ao signatário deste trabalho a curiosidade sobre o assunto. Qual o motivo que levou à elaboração e implementação de um novo documento sobre boas práticas clínicas, quais as diferenças entre os dois documentos, quais as consequências práticas, na condução de ensaios, nos países que implementaram o Documento das Américas na sua legislação nacional, bem como as possíveis implicações nos dados dos ensaios clínicos realizados sob estas diretrizes, foram algumas questões suscitadas que serão abordadas neste trabalho. Para responder a estas questões, o autor deste trabalho propõe efetuar a comparação entre ambos os documentos para identificar as semelhanças e diferenças.

A Organização Pan-americana da Saúde (OPAS) o publicou o Documento das Américas, no seu sítio na internet, em língua inglesa e espanhola⁴. Não obstante este facto, é possível encontrar, na internet⁵, o mesmo documento traduzido em língua Portuguesa, na sua variante do Brasil. Uma vez que a terminologia desta variante poderá não ter a mesma tradução na sua variante de Portugal, para proceder à comparação entre os documentos inicialmente identificados optou-se, como metodologia, pela comparação de ambos os documentos, ICH E6 (R1) e Documento das Américas, na versão em Inglês, de modo a evitar erros sistemáticos, vulgo vieses.

Da comparação entre os dois documentos será elaborado uma tabela que compara a ICH E6(R1) com o Documento das Américas e que permite identificar, de uma forma mais prática e visual, as semelhanças e as diferenças entre os dois documentos e que poderá ser útil na análise de documentos que façam referência à utilização dos pontos identificados nos documentos analisados.

2. A Organização Pan-americana da Saúde (OPAS/ PAHO - Pan American Health Organization)

A Organização Pan-americana da saúde (OPAS) define-se, no seu site institucional, como a organização internacional especializada em saúde pública nas Américas⁶.

Esta organização, anteriormente designada como Pan American Sanitary Bureau (PASB) e Pan American Sanitary Organization (PASO), fundada em dezembro de 1902 para melhorar as condições de saúde na América do Norte e do Sul, em resposta a um surto de febre amarela que se espalhou da América Latina para os Estados Unidos, é considerada como a organização internacional de saúde pública mais antiga do mundo⁷ e foi a primeira organização internacional a promover pesquisa e educação em saúde⁸.

Em 1949, a OPAS, então designada como PASO, foi integrada como escritório regional da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o continente americano⁸. Com esta integração, a OPAS passou a ter uma dupla função institucional. Por um lado é a agência especializada em saúde do Sistema Interamericano e, ao mesmo tempo atua como o escritório regional para as Américas da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁶.

Atualmente, a OPS está sediada em Washington, DC (EUA) e tem representação em 27 dos 52 países e territórios membros, onde se incluem três centros especializados.

Tendo em vista dar cumprimento à meta *“cada pessoa tenha acesso aos cuidados de saúde de que necessitam, com qualidade e sem cair na pobreza”*⁷, a OPAS *“promove a cooperação entre países e trabalha de forma colaborativa com os ministérios da Saúde e outras agências governamentais”*⁷. Para dar cumprimento a esta meta foram formadas outras estruturas que se dedicam a temas específicos, como é o caso da Rede Pan-Americana de Regulação Farmacêutica (rede PARF), cujas funções se identificam em seguida.

2.1 Rede Pan-Americana de Regulamentação Farmacêutica (PARF) / PANDRH Network - Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization

2.1.1 A Rede PARF

Em 1999, surgiu uma iniciativa conjunta entre as Autoridade Reguladoras Nacionais (ARN) Pan-Americanas e a OPAS, que se materializou na criação da Rede PARF⁹, com a missão de apoiar os processos de harmonização da regulamentação farmacêutica no continente

americano, tendo em conta as realidades e políticas nacionais e sub-regionais de saúde e o reconhecimento de assimetrias pré-existentes. Nesta rede, para além das ARNs Pan-americanas participam também grupos com interesse na área do medicamento, como é o caso da indústria farmacêutica e da comunidade académica, entre outros^{9,10}.

A Rede PARF definiu os seguintes objetivos para dar cumprimento à sua missão:

- Tornar mais robustas as funções e os sistemas reguladores dos países desta Região, fomentando a cooperação e o intercâmbio entre os vários países, com a OPAS e outras organizações regionais e internacionais, a sociedade civil, a indústria e as universidades⁹;
- Desenvolver competências básicas para reforçar as boas práticas regulamentares e utilizar o conhecimento regulamentar dos estados membros, tendo em vista o desenvolvimento de organizações estruturadas e a convergência regulamentar na região⁹;
- Desenvolver, aprovar e implementar propostas comuns (projetos, atividades conjuntas, documentos técnicos, guias, entre outros) na área da regulamentar da saúde, tendo em conta orientações internacionais, orientadas para a convergência regulamentar⁹.

Esta rede é composta por um Comité Diretor, a Conferência Pan-Americana para a Harmonização da Regulamentação Farmacêutica (CPARF - Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica), o secretariado e as estruturas técnicas para a execução dos projetos¹¹.

O secretariado, exercido pela OPAS, presta apoio técnico e administrativo à rede. Os grupos de trabalho da rede PARF incidem sobre as seguintes áreas: vacinas, produtos biotecnológicos, registo de medicamentos, farmacovigilância, promoção de medicamentos, classificação de medicamentos, plantas medicinais, falsificados, Boas práticas de Fabrico, Boas Práticas de Laboratório, Bioequivalência e Boas Práticas Clínicas¹¹.

As Conferências Pan-Americana para a Harmonização da Regulamentação Farmacêutica, celebradas a cada dois ou três anos, para além de promoverem o debate em temas da regulamentação farmacêutica, são um meio de divulgar decisões sobre a harmonização farmacêutica de iniciativas globais como a Conferência Internacional de Autoridades Reguladoras (ICDRA) e a Conferência Internacional de Harmonização (ICH)¹². As conclusões e recomendações destas Conferências deverão ser usadas nos processos de harmonização de todos os países Pan-americanos.

Em março de 2005, no âmbito da IV CPARF, foi emitida como recomendação a adoção do documento "*Buenas Práticas Clínicas: documento de las Américas*"¹³, elaborado pelo grupo de trabalho das Boas Práticas clínicas (GT/BPC). Este grupo de trabalho divulgou as seguintes recomendações para as seguintes entidades¹⁴:

- Autoridades Reguladoras: introduzir na legislação nacional o documento "*Buenas Práticas Clínicas: documento de las Américas*", promover a capacitação de recursos humanos no âmbito da inspeção de entidades que desenvolvem ensaios clínicos de medicamentos implementando a realização de inspeções conjuntas, e na autorização de ensaios clínicos de medicamentos¹⁴;

- Indústria Farmacêutica: incluir nas formações sobre as BPC o documento “*Buenas Práticas Clínicas: documento de las Américas*” e assegurar que os ensaios clínicos com medicamentos sejam realizados de acordo com esse documento, quando permitido pelas Autoridades Reguladoras Nacionais¹⁴;
- Universidades: promover a formação contínua em BPC a investigadores, promotores e entidades reguladoras e desenvolver a formação pré-graduada nesta área¹⁴.

Em consequência do anteriormente exposto, o Documento das Américas passou a ser utilizado como guia de referência de Boas Práticas Clínicas para os países que incluir na sua legislação ou como referência dos seus procedimentos.

À data em que este documento foi implementado a maior parte dos países do continente Americano não eram membros da ICH. No entanto, em novembro de 2011, o Comité Diretor da ICH permitiu a participação ativa de especialistas de regiões não membros da ICH e de países da Global Cooperation Group (GCG) da ICH nos seus grupos de trabalho técnicos. Países Pan-Americanos como o Brasil e outras iniciativas de harmonização, onde se incluiu a Rede Pan-Americana de Harmonização Regulatória de Medicamentos (PANDRH), passaram a poder ter especialistas técnicos a participar em grupos de trabalho técnicos da ICH e contribuir para o desenvolvimento das Diretrizes da ICH¹⁵.

Apesar de em 2016 a ICH E6(R1) ter sido atualizada para uma nova versão (R2), à data da finalização deste trabalho, setembro de 2019, o Documento das Américas ainda não tinha sido revisto em conformidade, nem a OPAS tinha emitido nenhuma orientação sobre a atualização do documento das Américas, uma vez que já podia participar nos grupos de trabalho técnicos da ICH.

3. Comparação das Boas práticas Clínicas entre a ICH E6 (R1) e o Documento das Américas

Feito o enquadramento do Documento das Américas relativamente às estruturas e entidades onde foi desenvolvido, importa analisar o seu conteúdo em comparação com a ICH E6(R1), a versão em vigor à data da criação do Documento da Américas.

Ao efetuar uma comparação mais genérica entre os dois documentos, é possível identificar algumas diferenças relacionadas com a organização dos documentos. A ICH E6 (R1) está organizada em oito (8) capítulos, para além da introdução. O Documento das Américas compreende nove (9) capítulos onde já se inclui a introdução. Analisando em detalhe a ICH E6(R1) consta-se que após o glossário, que consta do primeiro capítulo, os restantes sete compreendem os seguintes temas sequenciais: Princípios das Boas Práticas Clínicas, Comissão Independente de Ética, Investigador, Promotor, Protocolo do Ensaio Clínico e alterações ao protocolo, Brochura do Investigador e documentos essenciais para a condução de um ensaio clínico.

Apesar de a organização e do número de capítulos ser diferente, importa referir que na sua essência, a maioria dos capítulos Documento das Américas é semelhante aos capítulos da ICH E6(R1). Os seguintes capítulos apresentam a mesma identificação que consta na ICH E6 (R1): Princípios das Boas Práticas Clínicas, Comissão Independente de Ética, Responsabilidades do Investigador, Responsabilidades do Promotor, Protocolo do Ensaio Clínico e glossário, identificado no capítulo nove (9). Os documentos essenciais aparecem identificados no Anexo 5 e não como um capítulo. Como diferenças substanciais, que acrescentam informação que não consta na ICH E6 (R1), aparece apenas o capítulo 7 “GCP Compliance Monitoring Programs by Regulatory Authorities (RA)”. Apesar de o capítulo 4 do Documento das Américas versar sobre o consentimento informado, o conteúdo deste capítulo está contemplado no noutro capítulo da ICH E6(R1). Aos capítulos anteriores acresce a seguinte informação adicional, identificada em 4 anexos: “Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research”, “A Self-Evaluation Questionnaire for IEC’s (CHECK LIST)”, “Operational Guideline for Informed Consent”, “A Guide to Clinical Investigator Inspections”.

Tendo em vista a comparação entre ambos os documentos apresenta-se na tabela infra a comparação entre o conteúdo de ambos os documentos com descrição dos respetivos capítulos e realce dos capítulos diferentes a cor de laranja.

Tabela 1 – Comparação entre o índice de da ICH E6(R1) e do Documento das Américas

ICH E6 (R1)		Documento das Américas	
Capítulo	Título	Capítulo	Título
-----	Introduction	1	Introduction
1	Glossary	9	Glossary of Terms
2	The principles of ICH GCP	2	Principles of Good Clinical Practices
3	Institutional Review Board/Independent Ethics Committee (IRB/IEC)	3	Investigational Ethics Committee/Institutional Review Board (IEC /IRB)
-----	-----	4	Informed Consent
4	Investigator	5	Investigator Responsibilities
5	Sponsor	6	Sponsor Responsibilities
6	Clinical Trial Protocol and Protocol Amendment(S)	8	Clinical Protocol
-----	-----	7	GCP Compliance Monitoring Programs by Regulatory Authorities (RA)
7	Investigator Brochure	-----	-----
8	Essential Documents for the conduct of a	ANNEX 5	Essential Documents

	Clinical Trial		
-----		ANNEX 1	Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research
		ANNEX 2	A Self-Evaluation Questionnaire for IEC's (CHECK LIST)
		ANNEX 3	Operational Guideline for Informed Consent
		ANNEX 4	A Guide to Clinical Investigator Inspections

Para uma melhor compreensão das diferenças entre ambos os documentos foi efetuada uma comparação entre o conteúdo dos capítulos de ambos os documentos que se inicia de seguida.

3.1 Introdução às Boas Práticas Clínicas em ambos os documentos

À semelhança da ICH E6(R1), também o Documento das Américas apresenta a definição de ensaio clínico, os objetivos, a necessidade de realização de ensaios relativamente à necessidade de obtenção de dados de segurança e eficácia antes de entrar no mercado. A esta nota introdutória segue-se o enquadramento regulamentar que levou ao desenvolvimento de linhas orientadoras harmonizadas tendo em vista garantir a robustez e a aceitação dos dados dos ensaios clínicos, através da ICH e dos países aderentes. Na sequência deste enquadramento, o Documento das Américas refere que apesar de os países do hemisfério Sul não fazerem parte do ICH os ensaios clínicos devem seguir princípios éticos e científicos rigorosos. Outro contributo que o mesmo documento traz à colação é o aumento do número de ensaios e de doentes envolvidos em ensaios clínicos nos países da América Latina, na década de 90. Pelo anteriormente exposto, o Documento das Américas conclui que é necessário estabelecer critérios harmonizados de boas práticas clínicas numa região em que existem vários estádios de desenvolvimento. Neste encadeamento, o documento das Américas identifica como objetivo propor orientações para as boas práticas clínicas que sirvam de base a agências reguladoras, investigadores, comités de ética, universidades e empresas, podendo considerar-se que existe uma similitude com a ICH E6(R1), no que há harmonização de práticas se refere.

Apesar de na sua essência ambos os documentos promoverem a harmonização de práticas e de procedimentos, o Documento das Américas não explicita por que motivo não adotou integralmente as orientações da ICH E6(R1), nem qual foi o racional que esteve na base das diferenças entre ambos os documentos, apesar de apresentar as diferenças na região como eventual motivo para a existência das eventuais diferenças.

3.2 Glossário

As definições que constam no capítulo 1 da ICH E6(R1) foram transpostas para o Capítulo 9 do Documento das Américas, com a exceção da definição de audit trail. A definição de Audit Trail, identificada no ponto 1.9 da ICH E6(R1), não foi incluída no Documento das Américas, apesar de ser feita referência a este termo nas responsabilidades do investigador (ponto 5.9.3) e do promotor (alínea c) do ponto 6.5.3). Não obstante o exposto, o Documento das Américas incluiu mais 6 definições do que a ICH E6(R1), perfazendo um total de sessenta e seis (66).

Apesar de as definições de Auditoria e de Relatório de Auditoria, que contam da ICH E6(R1) nos pontos 1.6 e 1.8, terem sido integralmente transcritas no documento das Américas, a definição de certificado de Auditoria (Audit certificate), definida no ponto 1.7 da ICH E6(R1), foi introduzida sob uma designação diferente Auditoria certificada (Certified audit).

Foram incluídas as seguintes definições no Documento das Américas: Auditoria dos dados do estudo (Audit of the study data), que explicita em que consiste a auditoria; e Documento de Auditoria (Audit document) – documentação que possibilita a reconstrução dos acontecimentos “*Documentation that makes it possible to reconstruct the events*”.

Foram ainda incluídas, no Documento das Américas, as seguintes definições:

- “*GCP compliance status*”, cuja definição se transcreve “*The level of adherence of a trial to the GCP principles as assessed by the national authority for GCP monitoring compliance.*”

- “*GCP compliance monitoring*”, que é definido como “*The periodic inspection of any of the parties involved in conducting a clinical trial (such as the IRB/IEC, investigators, sponsors) for the purposes of confirming compliance with GCP and the corresponding regulations.*”

- “*Inspector*”. Apenas o Documento das Américas apresenta este termo que é definido como “*A person who conducts inspections and audit study on behalf of the national authority for GCP monitoring compliance*”. Apesar de a ICH E6(R1) não definir este termo, a definição de inspetor que consta no Documento das Américas parece estar mais focada na conformidade da monitorização, não incluindo outros aspetos das BPC, como as atividades desempenhadas pelo promotor no que se refere à gestão do ensaio, tratamento de dados, entre outros.

Associada à definição de centro de ensaio (trial site), definida no ponto 1.59 da ICH E6(R1) e que também consta no Documento das Américas, foi adicionada outra definição relacionada, identificada como “*Site where the study is conducted*”, definida como “*The place(s) where the activities related to the study are carried out*”.

Tendo em conta o que foi anteriormente exposto, constata-se que as definições que

constam no Documento das Américas não são uma transposição integral daquelas que se encontram descritas na ICH E6(R1). Não obstante o exposto, salienta-se que no que se refere às definições abaixo indicadas, este documento remete para outras ICHs:

- Na definição de ADR e de Unexpected Adverse Drug Reaction, o Documento das Américas faz referência e remete para a ICH *“Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting”*;
- A *“Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting”* da ICH, é igualmente referida na definição de Acontecimento Adverso (AE);
- A definição de Relatório do Ensaio Clínico (Clinical study report – CSR, remete para a guideline da ICH relativa à estrutura do relatório *“Clinical study report”*.

3.3 Princípios de Boas Práticas Clínicas

Apesar de o número de pontos que enunciam os princípios de Boas Práticas Clínicas na ICH E6 e no Documento das Américas ser diferente, 12 e 13 respectivamente, ambos os documentos apresentam, na sua globalidade, os mesmos princípios. No entanto, no que à formação diz respeito o Documento das Américas identifica claramente, no ponto 2.7 e 2.8, que os médicos responsáveis pelos cuidados e pelas respetivas decisões médicas devem estar adequadamente qualificados para desempenhar as suas tarefas relativas ao ensaio clínico. A ICH E6(R1), por outro lado, apesar de identificar as responsabilidades dos médicos responsáveis, é mais abrangente na necessidade de formação. Neste considerando, no ponto 2.8, menciona que os indivíduos envolvidos na condução de um ensaio, o que não se limita apenas a médicos, devem estar qualificados por educação, treino e experiência para realizar a(s) sua(s) tarefa(s). No que a este capítulo diz respeito, o Documento das Américas parece estar mais focado nas qualificações dos médicos. No entanto, no capítulo 5 é feita referência à existência de pessoas adequadamente qualificadas para a delegação de determinadas tarefas (ponto 5.1.5) e para a necessidade de documentação das informações relativas às qualificações (5.2.5). Não é especificado se as qualificações do pessoal não médico incluem as seguintes vertentes: educação, treino e experiência para as atividades delegadas, uma vez que apenas o treino é taxativamente identificado como tendo de estar documentado, conforme disposto no ponto 5.2.5. A tabela seguinte, apresenta as diferenças relativas à formação.

Tabela 2 – Comparação entre os princípios 2.7 e 2.8 entre a ICH E6(R1) e o Documento das Américas

	ICH E6 (R1)	Documento das Américas
2.7	The medical care given to, and medical decisions made on behalf of, subjects should always be the responsibility of a qualified physician or, when appropriate, of a qualified dentist;	Qualified physicians (or, if appropriate, qualified dentists) should be responsible for the medical care of trial subjects, and for any medical decision made on their behalf;
2.8	Each individual involved in conducting a trial should be qualified by education, training, and experience to perform his or her respective task(s).	These professionals should be adequately qualified by education, training and experience to perform their tasks regarding the trial and trial subjects;

Tendo em conta a nova revisão da ICH E6 (R2), salienta-se que, no que diz respeito aos registos da informação (ponto 2.10), foi acrescentada uma adenda que clarifica que os princípios aplicados aos registos são aplicáveis a todos os tipos de meios usados. Ainda neste âmbito e no que se refere à implementação de procedimentos que garantam a qualidade de todos os aspetos do ensaio, ponto 2.13 de ambos os documentos, a nova revisão da ICH E6 clarifica que o foco deve estar dirigido para aspetos essenciais para garantir a proteção dos sujeitos e a fiabilidade dos resultados.

Na tabela apresentada em baixo, identificam-se os pontos relativos aos princípios das Boas Práticas Clínicas (BPC) em ambos os documentos.

Tabela 3 – Comparação dos princípios das BPCs em ambos os documentos

ICH E6	DOCUMENTO DAS AMERICAS
<u>1. GLOSSARY</u>	<u>9. GLOSSARY OF TERMS</u>
<u>2. THE PRINCIPLES OF ICH GCP</u>	<u>2. PRINCIPLES OF GOOD CLINICAL PRACTICES</u>
2.1	-
2.2	2.1
2.3	2.2
2.4	2.4
2.5	2.5
2.6	2.3
2.7	2.7
2.8	2.8
2.9	2.6
2.10	2.9
2.11	2.10
2.12	2.11
2.13	2.12

3.4 Comissão Institucional de Revisão (CIR/IRB) / Comissão Independente de Ética (CIE/IEC)

Em ambos os documentos, este capítulo apresenta, na sua essência, a mesma estrutura, apesar de diferir ligeiramente no número de subcapítulos. A ICH E6(R1) encontra-se subdivida em quatro subcapítulos: responsabilidades; Composição, funções e operações; procedimentos e registos. Para além dos subcapítulos anteriormente referidos, existe um subcapítulo adicional identificado no Documento das Américas que resulta da separação composição das CIR/CIE num capítulo individual. Outra diferença identificada consiste na inclusão da estrutura das CIR/CIE no capítulo das responsabilidades.

3.4.1 Responsabilidades

O Documento das Américas acrescenta às responsabilidades identificadas na ICH E6(R1), em nove pontos, os princípios pelos quais se devem pautar estas comissões, e que passam pelo respeito pela dignidade da pessoa e pelo princípio da justiça. Acresce ainda à independência a necessidade de contemplar os interesses de todos os intervenientes na sua avaliação.

A nível processual não existem diferenças no que se refere à necessidade de efetuar uma avaliação prévia e durante a realização do ensaio, nem quanto aos documentos requeridos para avaliação. Não obstante esta semelhança, ao nível do procedimento, o Documento das Américas é omissivo, neste capítulo, quanto à necessidade de as decisões serem documentadas por escrito, identificando claramente o ensaio, os documentos revistos e as datas das respetivas decisões.

3.4.2 Composição, funções e Operações

A ICH E6(R1) junta neste subcapítulo a composição, funções e operações da CIE e descreve-os em 6 pontos, enquanto o Documento das Américas apresenta os mesmos temas divididos em duas partes: composição (ponto 3.2) e funções e operações (ponto 3.3), e detalha-os num total de 21 pontos (dez, mais onze, respetivamente).

No que tange à composição da CIE, o Documento das Américas realça o seu carácter multidisciplinar e multisectorial bem como a necessidade de equilíbrio relativamente à idade, ao sexo e à representação dos interesses da comunidade entre os seus membros. No ponto 3.2.6 deste documento, são apresentados exemplos de pessoas da comunidade que não pertencem à instituição e que podem ser membros destas comissões, reforçando a necessidade de que estes tenham um conhecimento profundo da comunidade local. A Independência dos membros vem salvaguardada no ponto 3.2.11 do Documento das Américas quando se refere que os potenciais conflitos de interesses devem ser considerados na seleção dos membros. A ICH E6(R1) é taxativa

quando recomenda que entre os membros da comissão (CIE/CIR) esteja incluído pelo menos um membro independente da instituição/centro de ensaio e que só os membros independentes do investigador e do promotor devem votar/emitir a sua opinião num determinado ensaio.

A relação com a comunidade surge novamente evidenciada nos pontos 3.2.8 e 3.2.10 do Documento das Américas, quando se refere a necessidade de inclusão de membros de grupos minoritários, nos casos em que existe participação de população minoritária num estudo, e quando se propõe ponderar a inclusão de membros ou consultores com experiência em populações vulneráveis, respetivamente.

A existência de um membro cuja área de interesse seja não científica é comum em ambos os documentos, mas no Documento das Américas é feita uma ressalva quanto aos impedimentos que devem ser contemplados relativamente a este membro, se estivermos perante uma CIR/IRB. Se ambos os documentos coincidem na necessidade desta comissão ser constituída por membros competentes, a ICH E6(R1), identifica claramente que para efetuar a revisão e a avaliação dos aspetos científicos, médicos e éticos, os membros devem cumulativamente ser qualificados e ter experiência. Neste aspeto, apesar de o Documento das Américas mencionar como requisito para esta avaliação a competência dos seus membros naquelas áreas, descrito nos pontos 3.2.1, 3.2.2 e 3.2.5, acrescenta a recomendação de que pelo menos um dos membros deva ter conhecimentos de bioestatística e/ou metodologia de pesquisa. No entanto, a experiência, para além das qualificações dos membros da CIE/CIR, não aparece claramente identificada no Documento das Américas como um requisito, como se verifica no ponto 3.2.1 da ICH E6(R1).

A proibição de qualquer forma de discriminação com base no sexo dos membros é outro aspeto que apenas consta no documento das Américas (ponto 3.2.9).

Ainda no âmbito da composição, o Documento das Américas enuncia a possibilidade das comissões poderem ter membros suplentes, cuja designação e funções devem estar definidas em regulamentos.

No subcapítulo 3.3 do Documento das Américas, onde se definem as funções e operações, vem referido que a decisão é tomada apenas pelos membros que estiveram envolvidos no processo de revisão. A CIE/CIR tem o dever de informar, por escrito, o investigador e a instituição da decisão tomada, existindo a possibilidade de estes apresentarem recurso, caso a decisão seja negativa, mediante identificação prévia do procedimento para tal.

No que à decisão diz respeito, a ICH E6(R1), refere que as CIE/CIR devem anunciar as reuniões onde se vai deliberar sobre os ensaios, estando esta situação contemplada nos seus procedimentos.

Apenas o Documento das Américas confere à CIE/CIR autoridade para observar diretamente ou por meio de terceiros, o processo de consentimento informado e a condução do ensaio clínico (ponto 3.3.10). Esta autoridade não é conferida à CIE/CIR na ICH E6.

3.4.3 Procedimentos

Ambos os documentos apresentam um subcapítulo relativo aos procedimentos da CIE/CIR (subcapítulo 3.3 da ICH E6(R1) e subcapítulo 3.4 do Documento das Américas), que apesar de serem praticamente sobreponíveis, apresentam as seguintes diferenças:

- No que há composição diz respeito, o Documento das Américas é taxativo quanto à necessidade de existir um presidente do CIE e vai mais além ao identificar, no ponto 3.2.4, quais os requisitos para ocupar esse cargo. A ICH E6(R1), refere apenas que deve existir um procedimento que determine a sua composição e a autoridade sob a qual esta é estabelecida (ponto 3.3.1), não entrando em detalhes no que se refere aos respetivos requisitos. Ambos os documentos, referem que os membros que compõem estas comissões devem estar identificados pelo nome e respetiva qualificação. O Documento das Américas acrescentou ao anteriormente exposto a necessidade de identificar o treino dos elementos destas comissões (ponto 3.4.1.1).
- O procedimento que descreve a avaliação inicial e contínua, no caso do Documento das Américas, contempla a possibilidade de avaliar se se considera que o investigador, a sua equipa e as instalações são adequados ao ensaio clínicos, bem como a avaliação do pedido para permitir a extensão da aprovação inicial (ponto 3.4.1.3). A ICH E6(R1), não especifica claramente a avaliação da equipa e das instalações onde vai decorrer o ensaio, embora refira tanto nos pontos 3.1.2 e 3.1.3 que podem ser solicitado outros documentos para verificar as responsabilidades do investigador. Em conformidade com o anteriormente exposto, verifica-se que tanto no caso de Portugal (conforme disposto no artigo 16º da Lei nº 21/2014, de 16 de abril, na sua redação atual¹⁶) e em grande parte dos países Europeus esta avaliação é efetuada pelas comissões de ética.
- Os deveres de informação à CIE por parte do investigador estão identificados em 4 pontos, alíneas a) a d), na ICH E6(R1) e também estão presentes no Documento da Américas. No entanto, no último documento foram acrescentados mais dois pontos 3.4.2.5 e 3.4.2.6 que, apesar de virem na mesma linha do dever de informar novas informações que possam afetar a segurança dos sujeitos ou a execução do estudo, são taxativos quanto ao dever do Investigador informar estas comissões que as partes relevantes serão informadas do cancelamento de uma aprovação concedida e que após a suspensão prematura de um ensaio sejam identificados os motivos da suspensão bem como um resumo dos resultados obtidos até à data.

3.4.4 Registos

A identificação dos registos que devem ser retidos por estas comissões, os respetivos tempos de retenção bem como a possibilidade de os mesmos serem disponibilizados às entidades reguladoras, são comuns em ambos os documentos.

Neste subcapítulo, a ICH E6(R1) refere que as CIE/CIR podem ser solicitadas a fornecer

os seus procedimentos escritos e a lista dos membros que as compõem por parte dos investigadores, promotores ou entidades reguladoras (ponto 3.4). No Documento das Américas este aspeto não foi contemplado, constando apenas como o dever de fornecer os procedimentos escritos para apresentar recurso, conforme estipulado no ponto 3.3.4. Ao nível da interação com os seus interlocutores, o Documento das Américas também não contempla a possibilidade de anunciar as reuniões onde vão ser tomadas decisões, conforme estipulado no ponto 3.2.3 da ICH E6(R1).

Em suma, apesar de os dois documentos coincidirem nos aspetos relativos à CIE/CIR no que se refere à estrutura, composição, funções e operações, procedimentos e registos, o Documento das Américas apresenta as seguintes diferenças:

- A autoridade das CIE/CIR para observarem, diretamente ou por meio de terceiros, o processo de consentimento informado e a condução do ensaio (ponto 3.3.10);
- Definição dos requisitos para ser um presidente da comissão de ética (ponto 3.2.4);
- A não discriminação com base o sexo dos elementos que constituem a CIE/CIR (ponto 3.2.9) e a inclusão de elementos da comunidade nos casos de ensaios com populações vulneráveis ou minoritárias (pontos 3.2.8 e 3.2.10);
- O dever de o investigador informar as partes relevantes e a CIE/CIR nos casos de cancelamento ou suspensão prematura do ensaio (ponto 3.4.2.5 e 3.4.2.6);
- A não inclusão da possibilidade de fornecer os seus procedimentos escritos e as respetivas listas de membros por parte de investigadores, promotores e autoridades reguladoras, conforme descrito no ponto 3.4 da ICH E6(R1).

4. Consentimento Informado

Na ICH E6, o Consentimento Informado (CI) aparece referido nas definições, nos documentos revistos pela CIE/CIR, no âmbito das suas responsabilidades, encontrando-se a maior parte dos requisitos relativos a este aspeto contidos no capítulo relativo às responsabilidades do investigador (ponto 4.8), como aspetos que este deve considerar na sua obtenção.

O Documento das Américas tem um capítulo dedicado apenas ao Consentimento Informado que se encontra subdividido em quatro subcapítulos: Definição, Partes do Consentimento Informado, Diretrizes para Obter o Consentimento Informado, Elementos do Consentimento Informado. Neste capítulo, a definição de CI é a mesma que consta no ponto 1.28 da ICH E6 (R1), embora se enfatizem os objetivos deste documento bem como a necessidade de garantir a veracidade das informações fornecidas aos sujeitos, tendo em vista garantir que a tomada de decisão relativa à sua participação é efetuada de forma livre, consciente e voluntária.

O Documento das Américas estabelece que o consentimento informado contém duas partes: Informações para o sujeito da pesquisa e o Formulário de consentimento

informado para assinatura. O princípio subjacente a esta classificação em duas partes baseia-se no facto de, apesar de o formulário de consentimento informado se materializar num documento escrito que contém um conjunto de informações essenciais que devem ser fornecidas ao sujeito, dando cumprimentos a um princípio ético, este deve ser o ponto de partida e um guia para a explicação oral do ensaio ao sujeito/ representante legal. Seguindo esta abordagem, o formulário de consentimento informado não deve ser uma fonte exclusiva de informação a partilhar com o sujeito, abrindo a possibilidade de outras fontes de informação serem partilhadas com o sujeito, consoante os seus níveis de conhecimento prévios, tendo em vista a sua participação consciente e voluntária. O formulário de consentimento informado constitui um documento que contém um conjunto de informações essenciais para um ensaio, previamente validadas pela CIE/CIR, e que irá servir de prova documental, uma vez datado e assinado pelo futuro sujeito/participante legal, da tomada de conhecimento dessa informação e da vontade de participar num determinado ensaio.

Apesar da ICH E6(R1) não apresentar o consentimento informado nos moldes anteriormente descritos, também a informação fornecida ao sujeito, bem como a linguagem utilizada estão contempladas nos pontos 4.8.4 a 4.8.6.

As **Diretrizes para Obter o Consentimento Informado**, identificadas no Documento das Américas (ponto 4.3), são semelhantes às descritas no ponto 4.8 da ICH E6(R1), com as seguintes diferenças:

- O dever de informação do sujeito, identificado no ponto 4.3.9 do Documento das Américas, apesar de referir que deve incluir todos os aspetos pertinentes do estudo não inclui a informação sobre a opinião favorável da CIE/CIR, conforme descrito no ponto 4.8.5 da ICH E6(R1).
- No que à linguagem utilizada na informação oral e escrita do ensaio diz respeito, apesar de as orientações serem semelhantes em ambos os documentos, o Documento das Américas (ponto 4.3.10) esclarece que quando o idioma do investigador não for o atualmente falado no país ou na comunidade, as informações fornecidas e o formulário de consentimento devem estar no idioma do sujeito. Esta orientação não é taxativa na ICH E6(R1) (ponto 4.8.6), apesar de o documento enfatizar que a informação dada ao sujeito deve ser perceptível de modo a permitir a sua participação livre e consciente.
- Apesar de os princípios gerais para a participação em estudos não-terapêuticos serem iguais em ambos os documentos, conforme descrito nos pontos 4.8.13 da ICH E6(R1) e ponto 4.3.18 do Documento das Américas; neste último documento, não foi incluída a possibilidade de participação nestes estudos com o consentimento dado pelo representante legal, conforme descrito no ponto 4.8.14 da ICH E6(R1).

Em suma, dos 15 pontos identificados na ICH E6(R1) relativamente ao consentimento informado, apenas um ponto (4.8.14) não foi transposto para o Documento das Américas. Em consequência do exposto, o Documento das Américas apresenta mais pontos do que a ICH E6(R1), uma vez que reforça princípios já anteriormente definidos, como são o caso dos pontos 4.3.1 a 4.3.3 e 4.3.15, ou separa em dois pontos as

orientações da ICH E6(R1) (ex. ponto 4.8.1 da ICH E6(R1) corresponde aos pontos 4.3.4 e 4.3.5 do Documento das Américas).

Os **Elementos do Consentimento Informado**, identificados no ponto 4.4 do Documento das Américas, são iguais aos pontos que devem ser explicados aos sujeitos, e que estão identificados no ponto 4.8.10 da ICH E6(R1).

5. Investigador

Os Capítulos relativos aos deveres/responsabilidades do Investigador (capítulos 4 da ICH E6(R1) e 5 do Documento das Américas), apresentam a mesma estrutura mas o Documento das Américas incluiu alguns pontos adicionais que não estão descritos na ICH E6(R1).

Ambos os documentos apresentam os seguintes 13 subcapítulos com a mesma designação: Qualificações e Acordos do Pesquisador, Recursos Adequados, Consentimento Informado, Assistência médica aos sujeitos de ensaio, Comunicação com a CIE/CIR, conformidade com o protocolo, produto em investigação, Procedimentos de Randomização e quebra de ocultação, Consentimento informado dos sujeitos do ensaio, Registos e Relatórios, Relatórios de Progresso, Relatórios de Segurança, Finalização prematura ou suspensão do ensaio, Relatório(s) Final(ais) do Investigador.

O Documento das Américas incluiu mais um subcapítulo (5.14), intitulado Aspectos Financeiros. Apesar de o primeiro ponto deste subcapítulo (5.14.1) ser igual ao ponto 4.9.6 da ICH E6(R1), o Documento das Américas inclui mais dois pontos, 5.14.2 e 5.14.3, que ressalvam por um lado, a necessidade de o acordo financeiro incluir uma cláusula que evidencie a aceitação por parte da administração do hospital/instituição em disponibilizar as instalações e serviços, bem como o respetivo pagamento por parte do promotor; e por outro, o dever de os investigadores declararem os seus interesses financeiros, bem como os dos seus cônjuges e filhos dependentes.

Uma vez que os subcapítulos relativos a: Consentimento Informado, Comunicação com a CIE/CIR, conformidade com o protocolo, produto em investigação, Procedimentos de Randomização e quebra de ocultação, Relatórios de Segurança, Finalização prematura ou suspensão do ensaio, Relatório(s) Final(ais) do Investigador, apresentam a mesma estrutura e informação em ambos os documentos, será dada especial atenção aos restantes subcapítulos, tendo em vista identificar o que apresentam de diferente ou o que acrescentam de novo.

Qualificações e Acordos do Pesquisador

No ponto relativo à monitorização e auditoria, os dois documentos coincidem que o Investigador/Instituição deve permitir estas atividades ao promotor e à inspeção por parte das autoridades reguladoras. No entanto, e em conformidade com as atribuições da CIE identificadas no Documento das Américas, foi adicionado a este ponto a

possibilidade de o investigador permitir a realização de auditoria à CIE/CIR. Esta possibilidade não consta da ICH E6.

No que à obrigação de manter uma lista das pessoas qualificadas, a quem foram delegadas tarefas por parte do investigador, diz respeito, o Documento das Américas adiciona a este ponto quais as informações que devem constar nessa lista e esclarece que apenas podem ser delegadas tarefas e não responsabilidades. Foi ainda incluído neste ponto a possibilidade de o investigador ser também promotor, quando os ensaios são iniciados e conduzidos sob a sua responsabilidade e sem a participação de um promotor.

Recursos Adequados

Neste subcapítulo foi acrescentado ao ponto 5.2.3, no Documento das Américas, a necessidade de documentar as informações sobre as instalações, no âmbito da obrigação de ter instalações adequadas. A necessidade de documentar os nomes, funções e qualificações do pessoal delegado também foi adicionada, mas já estava contemplada no subcapítulo anterior (ponto 5.1.5). No ponto 6.5.2 do mesmo documento, vem identificada a responsabilidade do promotor relativamente a este aspeto, conforme será mencionada posteriormente.

No ponto 5.2.5 do Documento das Américas, foi incluída informação adicional, que não consta da ICH E6(R1), que identifica o que deve ser documentado relativamente ao treino do pessoal que participa no estudo (nomes do pessoal treinado, procedimentos e datas).

Assistência médica aos sujeitos de ensaio

No ponto 5.4.2 do Documento das Américas, foi acrescentada à informação da ICH E6(R1) que a assistência médica durante e após a participação de um sujeito num ensaio não implicará em custos adicionais ao paciente. Ao ser adicionado o ponto 5.4.5 no Documento das Américas, que não consta da respetiva secção da ICH E6(R1) (4.3), reforça-se o princípio de que nos casos em que o ensaio termina e a interrupção do tratamento dado ao sujeito durante o ensaio comprometa a sua segurança, o Investigador deve assegurar a continuidade desse tratamento, mediante acordo prévio com o promotor. Nesta linha, também se enfatiza o papel das entidades reguladoras para que tenham em consideração que os produtos usados em ensaios clínicos ainda não estão aprovados.

Comunicação com a CIE/IRB

Neste subcapítulo, o Documento das Américas acrescentou um ponto que, apesar de não estar relacionado com a CIE, alerta para a necessidade de o Investigador obter aprovação para o protocolo, antes de iniciar o ensaio, por parte da autoridade reguladora, caso seja exigido pela regulação local.

Registos e Relatórios

O ponto 4.9.6 da ICH E6(R1) não foi incluído no correspondente subcapítulo 5.9 do

Documento das Américas, uma vez que foi remetido para o subcapítulo 5.14, conforme anteriormente referido.

Relatórios de Progresso

O Documento das Américas acrescentou aos dois pontos enunciados na ICH E6(R1) mais um que refere que caso seja exigido na legislação local os resumos que relatam o estado do ensaio devem ser fornecidos à entidade reguladora.

6. Promotor

À semelhança do que foi verificado no capítulo anterior, também o capítulo relativo às responsabilidades do promotor apresenta a mesma estrutura (23 subcapítulos) e conteúdo, na sua maioria semelhante, em ambos os documentos.

Os Subcapítulos que se identificam em seguida, são idênticos em ambos os documentos: Conhecimento Médico Especializado (Medical Expertise); Seleção do Investigador; Alocação de responsabilidades; Compensação a Sujeitos e Pesquisadores; Financiamento; Notificação/Submissão às Autoridades Regulatórias; Informações sobre o produto em investigação; Fabrico, Embalagem, Rotulagem e Codificação de Produto(s) em investigação; Acesso aos registos; Informação de segurança; Informações sobre Segurança; Auditoria; Incumprimento (noncompliance); Finalização prematura ou suspensão do ensaio; Ensaio multicêntricos. Importa então focar a atenção nos subcapítulos, ou partes do seu conteúdo, que apresentam diferenças entre a ICH E6(R1) e o Documento das Américas.

Garantia de Qualidade e Controlo de Qualidade,

O Documento das Américas não incluiu neste subcapítulo o ponto 5.1.4 da ICH E6(R1) que refere que os acordos entre o promotor e o investigador/instituição e qualquer parte envolvida no ensaio clínico, devem ser efetuados por escrito, como parte do protocolo ou num acordo separado, mas no ponto 6.9.1, relativo ao subcapítulo do financiamento, no âmbito das responsabilidades do promotor.

Organização de Investigação Contratada (CRO - Contract Research Organization)

No ponto 6.2.1, após identificar as CROs como parceiros do promotor na realização dos ensaios clínicos o Documento das Américas acrescentou, à informação já enunciada pela ICH E6(R1), a necessidade das CROs terem procedimentos escritos que permitam garantir o controlo de qualidade e garantia de qualidade nas suas organizações, antes do início do ensaio, dando continuidade às obrigações do promotor neste âmbito.

Desenho do Ensaio (trial Design)

A ICH E6(R1), remete para orientações suplementares da ICH relacionadas como: *“Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports”, “guidance on trial design, protocol and conduct”*, bem como para orientações relacionadas com o

Protocolo e as respetivas alterações, identificadas no ponto 6.

Gestão do Ensaio, Tratamento de dados, Manutenção de registos e Comité Independente de monitorização de dados (Trial Management, Data Handling, Record keeping, and Independent Data Monitoring Committee - IDMC)

A ICH E6(R1) menciona, no seu ponto 5.5.2, quais as situações que podem levar o promotor a definir um IDMC. O Documento das Américas, para além do anteriormente enunciado, adiciona como requisito a não inclusão de investigadores de um determinado protocolo como membros do comité que avalia esse protocolo ou outro protocolo com o mesmo produto. Esclarecem ainda que os trabalhadores do promotor apenas podem auxiliar nas atividades deste comité não podendo exercer funções como membros.

Seleção do Investigador

Nesta secção, foi introduzido no ponto 6.6.2 do Documento das Américas, em conformidade com o que tinha sido anteriormente referido nas responsabilidades do investigador quanto recursos adequados, como responsabilidade do promotor, definir a adequação do investigador e respetiva equipa, quer do centro de ensaio antes, no início e durante o ensaio. Adicionalmente, volta a ser reforçada a necessidade de participação de todo o pessoal nas formações de treino definidos e na reunião de início do ensaio.

Confirmação de Revisão por parte do CIE/CIR

O documento das Américas acrescentou ao que estava estipulado no ponto 5.11.2 da ICH E6(R1), e que reproduziu integralmente no ponto 6.11.2, a obrigatoriedade de obter a opinião favorável da autoridade reguladora, caso seja requerido pela regulação local.

Fornecimento e Manuseio de Produto(s) em investigação

À responsabilidade do promotor fornecer o produto em investigação durante o ensaio foi acrescentada a possibilidade de também o ter de fornecer após a interrupção do ensaio, caso a sua interrupção cause danos à saúde e, sempre que estiver previsto a nível regulamentar.

Relatórios de Reações Adversas a Medicamentos (RAM)

Neste subcapítulo, a ICH E6(R1) remete, no ponto 5.17.2, para o dever destes relatórios cumprirem com a seguinte orientação da ICH relativa à gestão de dados clínicos de segurança "*Definitions and Standards for Expedited Reporting*", para além do dever de cumprimentos da entidade reguladora estipulados.

Monitorização

No ponto 6.18.3 do Documento das Américas, relativo à Extensão e natureza da monitorização, não foram incluídas na alínea b) as considerações relacionadas com a necessidade de monitorização no centro de ensaio (on-site), ao recurso à monitorização central, bem como ao eventual uso de métodos de seleção da amostra,

que constam do ponto 5.18.3 da ICH E6(R1). No entanto, o Documento das Américas salienta, na alínea c) do mesmo ponto, que um plano de monitorização escrito deve estar disponível. Tendo em conta que o processo de monitorização é definido pelo promotor (ou seu subcontratado), e que deve ser seguido pelo monitor, caso esteja definido em procedimentos, como refere o ponto 6.18.5 do Documento das Américas, fica por esclarecer porque não foram incluídos neste ponto as ferramentas de monitorização anteriormente identificadas, uma vez que as mesmas aumentam o controlo do dados do ensaio reportados, ajudam a despistar eventuais situações não conformes, e, em última análise, contribuem para uma melhor segurança dos sujeitos que participam no ensaio.

Relatórios do ensaio clínico

No que à elaboração dos Relatórios do ensaio clínico diz respeito, o ponto 6.22 do Documento das Américas, que não se vincula diretamente às ICHs, esclarece que estes devem cumprir com as exigências regulamentares aplicáveis e não com as normas identificadas na ICH “*Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports*”, conforme referido no ponto 5.22 da ICH E6(R1).

7. Protocolo do Ensaio Clínico

Ambos os documentos identificam os mesmos pontos a incluir no protocolo embora sejam apresentados de uma maneira diferente. A ICH E6(R1) identifica 16 pontos que devem estar incluídos, ressalvando que o último deles (6.16 Supplements) remete para a ICH “*Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports*”. O mesmo conteúdo é apresentado em 10 pontos no documento das Américas.

Comparando os dois documentos identificam-se as seguintes diferenças:

- No que se refere às informações Gerais, o Documento das Américas acrescenta à informação descrita no ponto 6.1 da ICH E6(R1) mais dois pontos: fase da pesquisa (alínea b)) e resumo do protocolo (alínea i)).
- À informação preexistente (background information) que deve constar no protocolo o Documento das Américas incluiu, na alínea b) do ponto 8.2, a fundamentação do estudo (Rationale of the study).
- No ponto 8.3 do Documento das Américas, relativo aos objetivos do estudo (que corresponde ao ponto 6.3 da ICH E6(R1)) foi acrescentado à descrição dos objetivos e à finalidade do ensaio, a descrição das respetivas hipóteses, quando aplicável.
- Na alínea e) do ponto 8.4.1 do Documento das Américas, relativa ao desenho do ensaio, não foi incluída na informação sobre a descrição do desenho do ensaio a duração expectável da participação dos sujeitos, referida no ponto 6.4.5 da ICH E6(R1).
- A principal diferença entre ambos os documentos reside no ponto relativo ao controlo de qualidade e garantia da qualidade. O Documento das Américas, inclui neste ponto 4

tópicos que constam como pontos independentes e que compreendem: a ética, o Tratamento de dados e a Manutenção de registos, o financiamento e seguro, e a política de publicação. Dentro de estes tópicos, salientam-se os dois primeiros, como aqueles que contêm informação adicional à que consta na ICH E6(R1).

No que se refere à ética, o ponto 8.10.1 do Documento das Américas inclui 5 alíneas, a) a f), das quais apenas a primeira contém a mesma informação que a ICH E6(R1), no seu ponto 6.12. As alíneas b) e c) remetem para informação que já foi referida na informação geral (ex: equilíbrio entre benefícios e riscos), mas com o foco mais direcionado para os benefícios para o indivíduo e para a sociedade. Foi ainda acrescentada a alínea e) e f) que contém informação a dar ao sujeito no âmbito da obtenção do consentimento informado bem como informação sobre como a identidade e a confidencialidade da informação obtida, e respetiva identificação de quem terá acesso a essa informação. Os procedimentos para introdução e gestão de dados, a indicação da respetiva forma de registo da informação e condições de armazenamento, bem como o modo de acesso, foram aspetos adicionados ao ponto 8.10.2, designado Tratamento de dados e a Manutenção de registos.

8. Documentos Essenciais

O capítulo 8 da ICH E6(R1) relativo aos Documentos Essenciais para Ensaios Clínicos foi integralmente transposto para o Anexo 5 do Documento das Américas.

9. Diferenças entre a ICH E6 e o Documento das Américas

Comparando os dois documentos foi identificado que o capítulo relativo à Brochura do Investigador não consta do Documento das Américas.

A Brochura do Investigador, identificada como um documento essencial em ambos os documentos, deve ser elaborado pelo promotor, enviada para a CIE e para a entidade reguladora, no âmbito da avaliação/autorização do ensaio, e ser do conhecimento do investigador (por conter informação relevante para a condução do ensaio (ex: possíveis riscos e reações adversas, entre outros), não foi transposta para o documento das Américas, nem foi introduzida nenhuma referência que remeta para um documento onde constem as orientações sobre a informação mínima que este documento deve conter.

No capítulo 7 da ICH E6(R1), vem descrita a definição da Brochura do investigador, os seus objetivos, qual a informação mínima que deve ser incluída, como deve ser apresentada a informação, qual a periodicidade da sua revisão e quem é o responsável pela sua elaboração e atualização. As várias seções que compõem este documento estão descritas no ponto 7.3.

Em contraposição com referido anteriormente, importa também identificar qual a Informação presente no Documento das Américas mas que não consta da ICH E6(R1).

Para além da informação adicional referida nos capítulos anteriores, o Documento das Américas contém a seguinte informação adicional, apresentada sob a forma de anexos, que a seguir se identifica:

- Anexo 1: Guia Operacional para os Comitês de Ética que revisam a Pesquisa Biomédica;
- Anexo 2: Questionário de Auto Avaliação para CIEs (Check List);
- Anexo 3: Diretrizes Operacionais para o Consentimento Informado;
- Anexo 4: Guia para Inspeções de Investigador Clínico;

O Anexo 1 “Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research” remete ainda para as seguintes diretrizes da OMS:

- Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research (<http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/ethics.pdf>),
- Surveying and Evaluating Ethical Review Practices: a complementary guideline to the Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research (<http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/ethics2.pdf>).

O Anexo 2 apresenta uma lista que questões, sob a forma de check list, com base no que foi enunciado no capítulo relativo aos CIE (capítulo 3), tendo em vista ajudar a definir ou rever a organização, as operações e/ou os procedimentos quer das comissões de ética integradas em instituições ou independentes de qualquer instituição.

As diretrizes operacionais para o Consentimento Informado, identificadas no Anexo 3, têm como objetivo servir de modelo à preparação dos documentos que compõem o Modelo de Consentimento Informado - MCI (Model Informed Consent - MIC): Documento de Consentimento Informado para o Sujeito “Informed Consent Document for the Subject” e o Modelo de Consentimento para Assinatura “Model Consent for Signature”.

O Guia para Inspeções de Investigador Clínico (Anexo 4) compreende um conjunto de orientações quer para as autoridades reguladoras responsáveis pela inspeção quer para os investigadores, que descreve o que se pretende com uma inspeção e quais os procedimentos que devem ser seguidos, bem como a respetiva documentação que deve estar disponível para consulta. Este anexo identifica todos os passos relacionados com uma inspeção, desde a seleção dos estudos, e respetivos critérios, passando pela identificação dos inspetores, planificação da inspeção, o que deve ser verificado durante a condução da inspeção, o que deve conter um relatório de inspeção, com especial atenção para a descrição das não conformidades e para a utilidade do mesmo

a nível regulamentar e de autorização dos produtos em estudo. Analisando este guia, verifica-se que o papel do inspetor que segue as diretrizes do Documento das Américas está essencialmente focado nas inspeções aos centros de ensaio, sendo omissa no que se refere às inspeções aos CROs ou ao promotor.

10. Conclusões

A harmonização tem sido um tema constante em diversas áreas dos assuntos regulamentares, uma vez que permite a uniformização de práticas e de procedimentos por parte de todos os intervenientes, rentabilizando o trabalho de e evitando vieses. As Boas práticas clínicas não são exceção a esta tendência e como prova disso salienta-se o processo de atualização da ICH E6 (de R1 para R2), em 2016, e o crescente envolvimento e participação de mais entidades nos grupos de trabalho específicos que permitiram a finalização desse documento. Não obstante este facto, e tendo em conta que a harmonização, numa perspetiva global, também anda a par com a globalização, não deixa de ser verdade que existem diferenças entre vários países, no que diz respeito à estrutura e organização de cuidados de saúde e acesso aos mesmos.

Tendo como ponto de partida os diferentes graus de desenvolvimento das práticas e das realidades dos vários países do continente americano, foi desenvolvido o Documento das Américas, um conjunto de orientações sobre as Boas Práticas Clínicas, que tinha como objetivo harmonizar critérios. A implementação de critérios comuns na área das Boas Práticas Clínicas, nesta região do mundo, resultou da verificação do número crescente de ensaios clínicos na década 1990, e da necessidade de prestar cuidados de saúde mais eficazes e eficientes, melhorando a saúde das populações e garantindo o bem-estar e a proteção dos direitos dos participantes.

Pela análise comparativa dos dois documentos, é possível verificar que o Documento das Américas, apesar de ter como referência as Boas Práticas Clínicas divulgadas pela ICH, não é uma transposição integral da ICH E6(R1), uma vez que apresenta informação adicional, e nalguns pontos ligeiramente diferente. O pressuposto de que os países apresentam realidades diferentes é visível não só ao nível dos cuidados de saúde, mas também ao nível da organização das agências reguladoras. Neste sentido, o Documento das Américas parte da informação patente na ICH E6(R1), detalha determinados capítulos e acrescentar informação prática que se materializa com guias e questionários relativos à atividade das comissões de ética ou com orientações operacionais para o processo de consentimento informado ou para o planeamento e condução de inspeções a ensaios clínicos.

É no capítulo relativo às comissões de ética que encontramos várias divergências, que no seu todo apresentam as CIE como entidades com mais autoridade do que aquela que é descrita na ICH E6(R1). As CIE têm autoridade para observar ou auditar direta ou indiretamente, por meio de terceiros, o processo de CI e a condução do ensaio. Por outro lado o dever de transparência que se materializa quer no anúncio das reuniões onde vão ser tomadas decisões, quer pelo fornecimento de procedimentos escritos e pela identificação dos membros que as compõem, quando solicitado pelo investigador ou promotor, está plasmado na ICH E6(R1) mas não foi transposto para o Documento das Américas. Não obstante este facto, estas CIE identificam os procedimentos de

recurso caso seja solicitado pelos intervenientes.

No que se refere aos deveres do investigador e do promotor, o Documento das Américas apresenta com mais detalhe que registos devem existir relativamente ao treino do pessoal envolvido e salienta o não pagamento de custos adicionais por parte dos sujeitos envolvidos no ensaio ou a necessidade de o investigador tomar as devidas diligências para que aqueles continuem os tratamentos após a finalização do ensaio, se a paragem do mesmos comprometer a sua segurança.

Ao nível do promotor o Documento da Américas salienta, entre outras, a necessidade de, no caso de contratação de CROs, existirem procedimentos relativos aos ensaio antes do seu início, mas não esclarece porque não foram incluídas as considerações relacionadas com a necessidade de monitorização no centro de ensaio (on-site), o recurso à monitorização central, bem como o eventual uso de métodos de seleção da amostra, uma vez que as mesmas aumentam o controlo dos dados do ensaio reportados, ajudam a despistar eventuais situações não conformes, e, em última análise, contribuem para uma melhor segurança dos sujeitos que participam no ensaio.

Todas as diferenças encontram-se descritas no corpo deste trabalho e podem ser comparadas no capítulo 11, onde se faz a correspondência entre os pontos identificados em cada documento.

Na opinião do autor, para quem inicie o seu contacto com as BPC, o Documento das Américas, ao detalhar determinados pontos referidos na ICH E6(R1) e ao fornecer guias e um conjunto de informação adicionais pode facilitar a implementação das BPC.

Como desafios para o futuro importa questionar qual será o futuro deste documento. Sabendo que a OPAS, bem como alguns dos seus membros como o Brasil, é, desde 2011, uma entidade participante nos grupos de trabalho da ICH, qual será o papel do Documento das Américas nos países do continente americano? O documento será atualizado, seguindo as alterações da segunda revisão da ICH E6 e de outras orientações da ICH, ou será substituído na sua íntegra pela ICH E6, tendo em vista a harmonização com o resto do mundo de uma região que entretanto se desenvolveu no relativamente à cobertura e á prestação de cuidados de saúde às populações, e que apresenta entidades reguladoras mais robustas? A resposta a estas questões deve ser dada após uma análise efetiva da realidade destes países ao dia de hoje e deve contemplar pensada a efetiva harmonização das práticas relativas às BPC.

11. Tabela de comparação entre os pontos da ICH E6 (R1) e do Documento das Américas

ICH E6 (R1)	DOCUMENTO DAS AMERICAS
<u>1. GLOSSARY</u>	<u>9. GLOSSARY OF TERMS</u>
<u>2. THE PRINCIPLES OF ICH GCP</u>	<u>2. PRINCIPLES OF GOOD CLINICAL PRACTICES</u>
2.1	-
2.2	2.1
2.3	2.2
2.4	2.4
2.5	2.5
2.6	2.3
2.7	2.7
2.8	2.8
2.9	2.6
2.10	2.9
2.11	2.10
2.12	2.11
2.13	2.12
<u>3. INSTITUTIONAL REVIEW BOARD/INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE (IRB/IEC)</u>	<u>3. INVESTIGATIONAL ETHICS COMMITTEE/INSTITUTIONAL REVIEW BOARD (IEC /IRB)</u>
3.1 Responsibilities	3.1 Structure and Responsibilities of the Ethics Committee
3.1.1	3.1.1
-	3.1.2
-	3.1.3
-	3.1.4
-	3.1.5
3.1.2	3.1.7 + 3.1.8 + 3.3.1 + 3.3.2 + 3.3.3
3.1.3	3.1.9
3.1.4	3.1.6
3.1.5	Informação da ICH E6(R1) não incluída nesta secção
3.1.6	Informação da ICH E6(R1) não incluída nesta secção
3.1.7	Informação da ICH E6(R1) não incluída nesta secção
3.1.8	3.1.10
3.1.9	3.1.11

3.2 Composition, Functions and Operations	3.2 Composition of the (IEC /IRB) 3.3 (IEC /IRB) Functions and Operations
3.2.1	3.2.1
3.2.1 a)	3.2.3
3.2.1 b)	3.2.5
3.2.1 c)	3.2.5 + 3.2.11 + 3.2.7 + 3.3.7
3.2.2	3.3.9
-	3.2.2
-	3.2.4
3.2.3	3.3.7
3.2.4	3.3.8
3.2.5	3.2.11
3.2.6	3.2.9
-	3.2.6
-	3.2.7
-	3.2.8
-	3.2.10
-	3.3.4
-	3.3.5
-	3.3.6
-	3.3.10
3.3 Procedures	3.4 Procedures
3.3.1	3.4.1.1
3.3.2	3.4.1.2
3.3.3	3.4.1.3
3.3.4	3.4.1.5
3.3.5	3.3.9
3.3.6	3.4.1.6
3.3.7	3.4.1.7
3.3.8 a)	3.4.2.2
3.3.8 b)	3.4.2.3
3.3.8 c)	3.4.2.1
3.3.8 d)	3.4.2.4
-	3.4.2.5
-	3.4.2.6
3.3.9	3.4.1.4
3.4 Records	3.5 Records
-	3.5.1 Não foi incluído a seguinte parte que consta na ICH E6(R1) "The IRB/IEC may be asked by investigators, sponsors or regulatory authorities to provide its written procedures and membership lists."

4. INVESTIGATOR	5. INVESTIGATOR RESPONSIBILITIES
4.1 Investigator's Qualifications and Agreements	5.1 Investigator's Qualifications and Agreements
4.1.1	5.1.1
4.1.2	5.1.2
4.1.3	5.1.3
4.1.4	5.1.4 Foi acrescentada a seguinte informação relativamente à ICH E6(R1) " auditing by the IEC/IRB"
4.1.5	5.1.5 Foi acrescentada a seguinte informação relativamente à ICH E6(R1) "The investigator can only delegate duties/activities but not responsibilities; and occasionally, when initiate or conduct the study with no other sponsor, the investigator can also be responsible as sponsor."
4.2 Adequate Resources	5.2 Adequate Resources
4.2.1	5.2.2
4.2.2	5.2.1
4.2.3	5.2.3
4.2.4	5.2.4
-	5.2.5 Foi acrescentada a seguinte informação relativamente à ICH E6(R1) "Training of the study participants should be documented including: the name of the staff persons trained, procedures and dates."
4.3 Medical Care of Trial Subjects	5.4 Medical Care of Trial Subjects
4.3.1	5.4.1
4.3.2	5.4.2 Foi acrescentada a seguinte informação relativamente à ICH E6(R1) "This care will not imply additional cost for the patient"
4.3.3	5.4.3
4.3.4	5.4.4
-	5.4.5
4.4 Communication with IRB/IEC	5.5 Communication with IRB/IEC
4.4.1	5.5.1
-	5.5.2
4.4.2	5.5.3
4.4.3	5.5.3
4.5 Compliance with Protocol	5.6 Compliance with Protocol
4.5.1	5.6.1 + 5.6.2

4.5.2	5.6.3
4.5.3	5.6.4
4.5.4	5.6.5
4.6 Investigational Product(s)	5.7 Investigational Product(s)
4.6.1	5.7.1
4.6.2	5.7.2
4.6.3	5.7.3
4.6.4	5.7.4
4.6.5	5.7.5
4.6.6	5.7.6
4.7 Randomization Procedures and Unblinding	5.8 Randomization Procedures and Unblinding
4.7	5.8.1
4.8 Informed Consent of Trial Subjects	5.3 Informed Consent (remete para 4. INFORMED CONSENT)
1.28	<u>4.1 Definition</u> (inclui informação adicional que não consta no ponto 1.28 da ICH E6)
-	<u>4.2 Parts of Informed Consent</u> - Information for the research subject - Informed consent form for signature
-	<u>4.3 Guidelines for Obtaining Informed Consent</u>
-	4.3.1
1.2.8	4.3.2
-	4.3.3
4.8.1	4.3.4 + 4.3.5
4.8.2	4.3.6
4.8.3	4.3.7
4.8.4	4.3.8
4.8.5	4.3.9
4.8.6	4.3.10 Foi acrescentada a seguinte informação relativamente à ICH E6(R1) "When the language of the investigator is not the language currently spoken in the country or the community, the information provided and the consent form should be in the subject's own language"
4.8.7	4.3.11 + 4.3.12
4.8.8	4.3.13
4.8.9	4.3.14
-	4.3.15
4.8.10	<u>4.4 Elements of Informed Consent</u>

4.8.11	4.3.16
4.8.12	4.3.17
4.8.13	4.3.18
4.8.14	-
4.8.15	4.3.19
4.9 Records and Reports	5.9 Records and Reports
4.9.1	5.9.1
4.9.2	5.9.2
4.9.3	5.9.3
4.9.4	5.9.4
4.9.5	5.9.5
4.9.6	5.14.1
4.9.7	5.9.6
4.10 Progress Reports	5.10 Progress Reports
4.10.1	5.10.1
-	5.10.2
4.10.2	5.10.3
4.11 Safety Reporting	5.11 Safety Reporting
4.11.1	5.11.1
4.11.2	5.11.2
4.11.3	5.11.3
4.12 Premature Termination or Suspension of a Trial	5.12 Premature Termination or Suspension of a Trial
4.12	5.12.1
4.12.1	5.12.2
4.12.2	5.12.3
4.12.3	5.12.4
4.13 Final Report(s) by Investigator	5.13 Final Report(s) by Investigator/Institution
4.13	5.13.1
-	5.14 Financial Aspects
4.9.6	5.14.1
-	5.14.2
-	5.14.3
5. SPONSOR	6. SPONSOR RESPONSIBILITIES
<u>5.1 Quality Assurance and Quality Control</u>	<u>6.1 Quality Assurance and Quality Control</u>
5.1.1	6.1.1
5.1.2	6.1.2
5.1.3	6.1.3
5.1.4	6.9.1
<u>5.2 Contract Research Organization (CRO)</u>	<u>6.2 Contract Research Organization (CRO)</u>

5.2.1	6.2.1 Foi acrescentada a seguinte informação relativamente à ICH E6(R1) "These procedures should be documented in writing before the start of the study."
5.2.2	6.2.2
5.2.3	6.2.3
5.2.4	6.2.4
<u>5.3 Medical Expertise</u>	<u>6.3 Medical Expertise</u>
5.3	6.3.1
<u>5.4 Trial Design</u>	<u>6.4 Trial Design</u>
5.4.1	6.4.1
5.4.2	-
<u>5.5 Trial Management, Data Handling, and Record Keeping</u>	<u>6.5 Trial Management, Data Handling, Recordkeeping, and Independent Data Monitoring Committee</u>
5.5.1	6.5.1
5.5.2	6.5.2 Foi acrescentada a seguinte informação relativamente à ICH E6(R1) "Clinical investigators should not be included as members of the IDMC of the protocol in which they are part as investigators or any other protocol with the same product. Sponsors' employees may not serve as members; they can only assist in the activities of the IDMC."
5.5.3	6.5.3
5.5.4	6.5.4
5.5.5	6.5.5
5.5.6	6.5.6
5.5.7	6.5.6
5.5.8	6.5.7
5.5.9	6.5.8
5.5.10	6.5.9
5.5.11	6.5.10
5.5.12	6.5.11
<u>5.6 Investigator Selection</u>	<u>6.6 Investigator Selection</u>
5.6.1	6.6.1
-	6.6.2
5.6.2	6.6.3
5.6.3	6.6.4
<u>5.7 Allocation of Responsibilities</u>	<u>6.7 Allocation of Duties and Functions</u>
5.7	6.7.1

<u>5.8 Compensation to Subjects and Investigators</u>	<u>6.8 Compensation to Subjects and Investigators</u>
5.8.1	6.8.1
5.8.2	6.8.2
5.8.3	6.8.2
<u>5.9 Financing</u>	<u>6.9 Financing</u>
5.9	6.9.1 + 5.1.4
<u>5.10 Notification/Submission to Regulatory Authority(ies)</u>	<u>6.10 Notification/Submission to Regulatory Authority (ies)</u>
5.10	6.10.1
<u>5.11 Confirmation of Review by IRB/IEC</u>	<u>6.11 Confirmation of Review by IRB/IEC</u>
5.11.1	6.11.1
5.11.2	6.11.2 Foi acrescentada a seguinte informação relativamente à ICH E6(R1) "It is necessary to obtain favorable opinion by the local regulatory authority, if required by local regulation."
5.11.3	6.11.3
<u>5.12 Information on Investigational Product(s)</u>	<u>6.12 Information on Investigational Product(s)</u>
5.12.1	6.12.1
5.12.2	6.12.2
<u>5.13 Manufacturing, Packaging, Labelling, and Coding Investigational Product(s)</u>	<u>6.13 Manufacturing, Packaging, Labelling, and Coding Investigational Product(s)</u>
5.13.1	6.13.1
5.13.2	6.13.2
5.13.3	6.13.3
5.13.4	6.13.4
5.13.5	6.13.5
<u>5.14 Supplying and Handling Investigational Product(s)</u>	<u>6.14 Supplying and Handling Investigational Product(s)</u>
5.14.1	6.14.1 Foi acrescentada a seguinte informação relativamente à ICH E6(R1) "during the clinical trial and should, within applicable regulatory framework, provide investigational products to trial subjects after the subject participation in the trial, if the interruption can be of danger to the subject health."
5.14.2	6.14.2
5.14.3	6.14.3 + 6.14.4

5.14.4	6.14.5
5.14.5	6.14.6
<u>5.15 Record Access</u>	<u>6.15 Record Access</u>
5.15.1	6.15.1
5.15.2	6.15.2
<u>5.16 Safety Information</u>	<u>6.16 Safety Information</u>
6.16.1	6.16.1
6.16.2	6.16.2
<u>5.17 Adverse Drug Reaction Reporting</u>	<u>6.17 Adverse drug reactions (ADRs) reports</u>
5.17.1	6.17.1
5.17.2	6.17.2 Não inclui a seguinte informação da ICH E6(R1) "and with the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting"
5.17.3	6.17.3
<u>5.18 Monitoring</u>	<u>6.18 Monitoring</u>
5.18.1 (a - c)	6.18.1 (a - c)
5.18.2 (a - c)	6.18.2 (a - c)
5.18.3	6.18.3 (a, b) Não inclui a seguinte informação da ICH E6(R1) "In general there is a need for on-site monitoring, before, during, and after the trial; however in exceptional circumstances the sponsor may determine that central monitoring in conjunction with procedures such as investigators' training and meetings, and extensive written guidance can assure appropriate conduct of the trial in accordance with GCP. Statistically controlled sampling may be an acceptable method for selecting the data to be verified."
5.18.3 - Não menciona a seguinte informação que consta do Documento das Américas "A written monitoring plan should be available."	6.18.3 c)
<u>5.18.4 Monitor's Responsibilities</u>	<u>6.18.4 Monitor's Responsibilities</u>
<u>5.18.5 Monitoring Procedures</u>	<u>6.18.5 Monitoring Procedures</u>
<u>5.18.6 Monitoring Report (a - d)</u>	<u>6.18.6 Monitoring Report (a - d)</u>
<u>5.19 Audit</u>	<u>6.19 Audit</u>
5.19.1 Purpose	6.19.1 Purpose

5.19.2 Selection and Qualification of Auditors (a - b)	6.19.2 Selection and Qualification of Auditors (a - b)
5.19.3 Auditing Procedures (a - e)	6.19.3 Auditing Procedures (a - e)
<u>5.20 Noncompliance</u>	<u>6.20 Noncompliance</u>
5.20.1	6.20.1
5.20.2	6.20.2
<u>5.21 Premature Termination or Suspension of a Trial</u>	<u>6.21 Premature Termination or Suspension of a Trial</u>
5.21	6.21.1
<u>5.22 Clinical Trial/Study Reports</u>	<u>6.22 Clinical Trial/Study Reports</u>
5.22	6.22.1 Não inclui a seguinte informação da ICH E6(R1) "the clinical trial/study reports in marketing applications meet the standards of the ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports". Em vez de remeter para esta ICH refere que o relatório do ensaio deve cumprir os requisitos regulamentares aplicáveis.
<u>5.23 Multicentre Trials</u>	<u>6.23 Multicentre Trials</u>
5.23.1	6.23.1
5.23.2	6.23.2
5.23.3	6.23.3
5.23.4	6.23.4
5.23.5	6.23.5
6. CLINICAL TRIAL PROTOCOL AND PROTOCOL AMENDMENT(S)	8. CLINICAL PROTOCOL
<u>6.1 General Information</u>	<u>8.1 General Information</u>
6.1.1	a)
-	b) "Research phase"
6.1.2	c)
6.1.3	d)
6.1.4	e)
6.1.5	f)
6.1.6	g)
6.1.7	h)
-	i) "Summary of the protocol"
<u>6.2 Background Information</u>	<u>8.2 Background</u>
6.2.1	a)
-	b) "Rationale of the study"
6.2.2	c)
6.2.3	d)
6.2.4	e)
6.2.5	f)

6.2.6	g)
6.2.7	h)
<u>6.3 Trial Objectives and Purpose</u>	<u>8.3 Objectives of the Trial</u>
<u>6.4 Trial Design</u>	<u>8.4 Design of the Trial</u>
6.4.1	a)
6.4.2	b)
6.4.3	c)
6.4.4	d)
6.4.5	e)
6.4.6	f)
6.4.7	g)
6.4.8	h)
6.4.9	i)
<u>6.5 Selection and Withdrawal of Subjects</u>	<u>8.5 Selection and Withdrawal of Subjects</u>
6.5.1	8.5.1
6.5.2	8.5.2
6.5.3	8.5.2
6.5.3 a)	8.5.3
6.5.3 b)	8.5.4
6.5.3 c)	8.5.5
6.5.3 d)	8.5.6
<u>6.6 Treatment of Subjects</u>	<u>8.6 Treatment of the Subjects</u>
6.6.1	8.6.1
6.6.2	8.6.2
6.6.3	8.6.3
-	<u>8.7 Evaluation</u>
<u>6.7 Assessment of Efficacy</u>	Evaluation of effectiveness:
6.7.1	1º ponto
6.7.2	2º ponto
<u>6.8 Assessment of Safety</u>	Safety Evaluation
6.8.1	1º ponto
6.8.2	2º ponto
6.8.3	3º ponto
6.8.4	4º ponto
<u>6.9 Statistics</u>	<u>8.8 Statistics</u>
6.9.1	8.8.1
6.9.2	8.8.2
6.9.3	8.8.3
6.9.4	8.8.4
6.9.5	8.8.5
6.9.6	8.8.6
6.9.7	8.8.7

<u>6.10 Direct Access to Source Data/Documents</u>	<u>8.9 Direct Access to the Original Data/Documents</u>
6.10	8.9.1
<u>6.11 Quality Control and Quality Assurance</u>	<u>8.10 Quality Control and Quality Assurance</u>
<u>6.12 Ethics</u>	8.10.1 Ethics
<u>6.12 Ethics</u>	8.10.1 a)
-	8.10.1 b)
-	8.10.1 c)
-	8.10.1 d)
-	8.10.1 e)
-	8.10.1 f)
<u>6.13 Data Handling and Record Keeping</u>	8.10.2 Data management and record maintenance
-	8.10.2 a)
-	8.10.2 b)
<u>6.14 Financing and Insurance</u>	8.10.3 Financing and insurance
<u>6.15 Publication Policy</u>	8.10.14 Publication policy
<u>6.16 Supplements</u>	-
7. INVESTIGATOR'S BROCHURE	-
8. ESSENTIAL DOCUMENTS FOR THE CONDUCT OF A CLINICAL TRIAL	ANNEX 5. ESSENTIAL DOCUMENTS
<u>8.1 Introduction</u>	Introduction
<u>8.2 Before the Clinical Phase of the Trial Commences</u>	<u>1 - Before the Clinical Phase of the Trial Commences</u>
<u>8.3 During the Clinical Conduct of the Trial</u>	<u>2 - During the Clinical Conduct of the Trial</u>
<u>8.4 After Completion or Termination of the Trial</u>	<u>3 - After Completion or Termination of the Trial</u>
-	ANNEX 1. Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research
-	ANNEX 2. A Self-Evaluation Questionnaire for IEC's (CHECK LIST)
-	ANNEX 3. Operational Guideline for Informed Consent
-	ANNEX 4. A Guide to Clinical Investigator Inspections

12. Referências bibliográficas

1. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE - GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6 (R1) – 10 June 1998. [Em linha] [Citado em: 31 08 2019] https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf
2. Palacios, R, (2009) El Documento de las Américas: Buenas Prácticas Clínicas para Autoridades Reguladoras. Colombia médica. Vol. 40 N° 4, 2009
3. GOOD CLINICAL PRACTICES: Document of the Americas, 2005. [Em linha] [Citado em: 31 08 2019] <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22153en/s22153en.pdf>
4. BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS: Documento de las Américas, março 2005. [Em linha] [Citado em: 31 08 2019] <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf>
5. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas, março 2005. [Em linha] [Citado em: 31 08 2019] http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/boas_praticas_clinicas_opas.pdf.
6. About the Pan American Health Organization (PAHO) [Em linha] [Citado em: 31 08 2019] https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=91:about-paho&Itemid=220&lang=en
7. OPAS/OMS no Brasil [Em linha] [Citado em: 31 08 2019] https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=885:opas-oms-no-brasil&Itemid=672
8. Pan American Health Organization [Em linha] [Citado em: 31 08 2019] <https://www.britannica.com/topic/Pan-American-Health-Organization>
9. Red PARF - Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica [Em linha] [Citado em: 31 08 2019] https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11818:acerc-a-de-la-red-parf&Itemid=41774&lang=es
10. VI Conferência da Rede Pan-Americana de Regulamentação Farmacêutica [Em linha] [Citado em: 31 08 2019] https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=2165:vi-conferencia-da-rede-pan-americana-de-regulamentacao-farmacautica&Itemid=838
11. Miembros de la Red PARF [Em linha] [Citado em: 31 08 2019] https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11825:red-parf-miembros&Itemid=41777&lang=es
12. Conferencia Panamericana sobre Armonización de la Reglamentación Farmacéutica [Em linha] [Citado em: 31 08 2019]

- https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=8606&Itemid=41775&lang=es
13. Working Group on Good Clinical Practices [Em linha] [Citado em: 31 08 2019]
https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1588:2009-grupo-trabajo-buenas-practicas-clinicas&Itemid=41776&limitstart=1&lang=en
 14. IV CONFERENCIA PANAMERICANA SOBRE ARMONIZACIÓN DE LA REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA, República Dominicana, 2-4 marzo, 2005 [Em linha] [Citado em: 31 08 2019]
<http://www1.paho.org/spanish/ad/ths/ev/redparfconclusiones-iv-conferencia.pdf?ua=1>
 15. Further Opening to Non-ICH [Em linha] [Citado em: 31 08 2019]
<https://www.ich.org/ichnews/newsroom/read/article/further-opening-to-non-ich-regions.html>
 16. Lei nº 21/2014, de 16 de abril. Diário da República. I série-A. 75 (16-4-2014), pp. 2450-2465