



SÃO JOÃO

1. Objetivo

Este Procedimento (*standard operating procedure*, SOP) descreve as ações e responsabilidades para submissão e aprovação de ensaios clínicos (ECs) no Centro Hospitalar Universitário de São João (CHUSJ). Substitui o procedimento com o mesmo título até agora em vigor, que foi aprovado pelo Conselho de Administração do CHUSJ em 24/01/2019.

2. Âmbito

Este SOP aplica-se aos promotores/CRO, aos membros do CHUSJ que participam em ECs na Instituição, e outros membros da mesma com tarefas relacionadas com os ECs, nomeadamente:

- Conselho de Administração (CA) do CHUSJ
- Centro de Investigação e Ensaio Clínicos (CIEC) do CHUSJ
- Diretor(a) de Serviço (DS) onde decorre o EC
- Investigador Principal (IP)
- Unidade de Ensaio Clínicos dos Serviços Farmacêuticos (UECSF)
- Promotores/CROs (*contract research organizations*)
- Outros Membros da Equipa de Investigação, delegados pelo IP

3. Abreviaturas

CA	Conselho de Administração
CE	Coordenador(a) de Estudo
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CHUSJ	Centro Hospitalar Universitário de São João
CIEC	Centro de Investigação e Ensaio Clínicos
CRO	<i>Contract research organization</i>
CV	<i>Curriculum vitae</i>
DC	Direção Clínica
DS	Diretor(a) de Serviço
EC	Ensaio clínico
FAQs	<i>Frequently asked questions</i>
IP	Investigador(a) Principal
ME	Medicamento experimental
QE	Questionário de Exequibilidade
SC	Serviço Clínico
SOP	<i>Standard operating procedure</i>
VI	Visita de Início
VQ	Visita de Qualificação



SÃO JOÃO

4. Responsabilidades

O documento foi elaborado pelo Centro de Investigação e Ensaios Clínicos, revisto pelos Serviços Farmacêuticos e aprovado pelo Conselho de Administração do CHUSJ.

5. Documentos associados

CIEC-IM001	FAQs para responder ao QE
CIEC-IM002	Contrato Financeiro, em Português
CIEC-IM003	Contrato Financeiro, versão bilingue (Inglês e Português)
CIEC-IM004	Lista de verificação de documentos para submissão do EC
CIEC-IM005	Documentos necessários para submissão de ensaio clínico
CIEC-IM006	Declaração das Condições do Centro
SFA-IM036	Declaração dos Serviços Farmacêuticos
SFA-IM157	Circuito do Medicamento Experimental

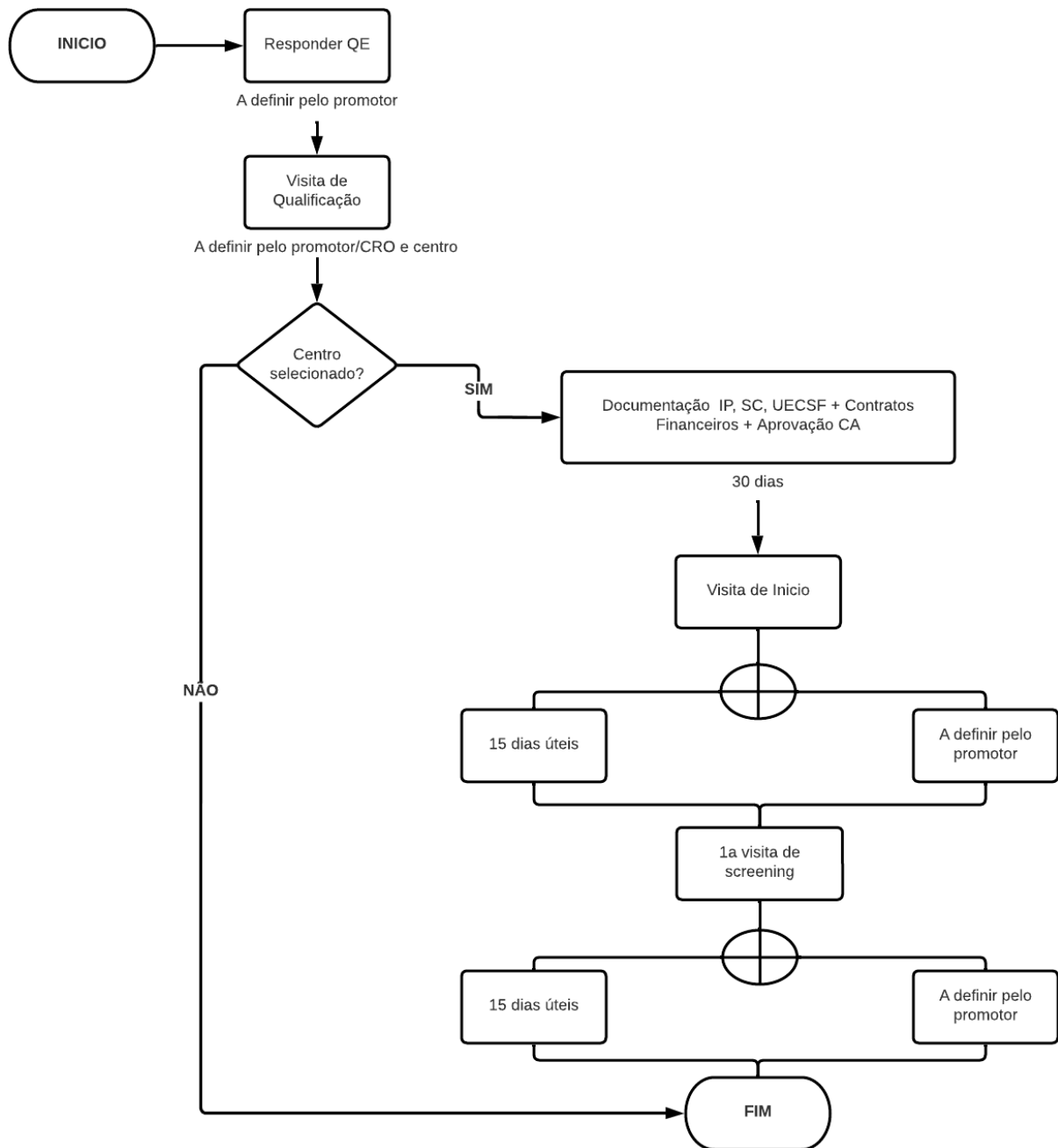
6. Descrição

O Fluxograma 1 resume as ações e prazos máximos descritos neste procedimento.

O email de contacto do CIEC, referido em vários pontos deste SOP, é centro.investigacao@chsj.min-saude.pt



Fluxograma 1: Ações e prazos máximos descritos neste procedimento





SÃO JOÃO

6.1. Contacto inicial do promotor e questionário de exequibilidade (*feasibility*)

O Promotor/CRO estabelece um contacto inicial com o CHUSJ, através do CIEC, no sentido de perceber se existem condições e interesse para a realização do EC.

Independentemente do tipo de contacto do promotor/CRO o processo será centralizado no CIEC, que tem obrigação de confirmar a existência de recursos internos suficientes para a coordenação do EC.

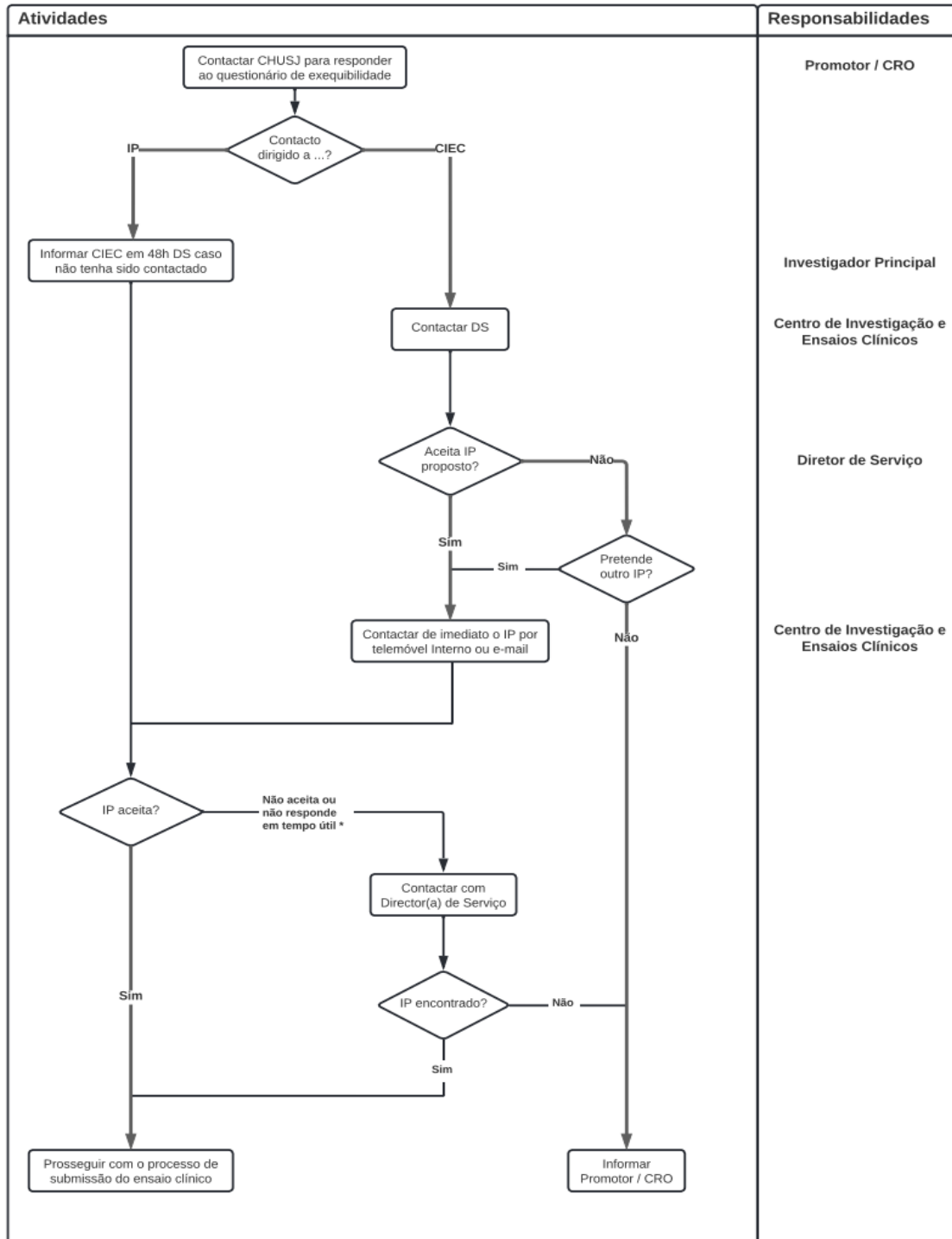
O Fluxograma 2 fornece orientações para a definição do IP do EC.

Sempre que contactados pelo promotor/CRO, o IP ou DS devem informar o CIEC no prazo de 3 dias úteis após o contacto, mesmo que não tenham interesse em participar no EC. No caso de não haver interesse em participar no EC proposto, o IP ou DS devem informar o CIEC, por email, sobre os motivos.

Ao promotor/CRO é dada imediatamente a indicação que o CIEC tomou conhecimento do seu interesse e que representa o ponto de contacto institucional relativamente aos ECs no CHUSJ, sem prejuízo do papel do IP.

O Questionário de Exequibilidade (QE) é enviado pelo promotor/CRO para o CIEC, que o encaminhará para o preenchimento pelo(a) IP ou DS para esta finalidade.

Caso haja confirmação de interesse por parte do(a) IP ou DS, estes têm a responsabilidade de responder ao QE, com a colaboração do CIEC (ver também CIEC-IM001). A resposta ao QE deve ser realizada dentro do prazo definido pelo promotor/CRO e o mais rapidamente possível. O formulário de respostas ao QE preenchido deve ser enviada pelo(a) IP, por e-mail, para o(a) DS e para o CIEC. Uma cópia deve ficar arquivada no CIEC (de preferência em formato digital), sob a responsabilidade da CE responsável pela exequibilidade, dentro da pasta atribuída.



Fluxograma 2 – orientações para a definição do IP do EC no CHUSJ



SÃO JOÃO

Todos os QEs e ECs submetidos ao CHUSJ são registados numa base de dados do CIEC, que inclui a data de receção do QE e a data de envio de resposta ao promotor/CRO.

Cada estudo tem um código interno de identificação, composto por:

- 2 letras – “EC” (“Ensaio Clínico”);
- 2 algarismos sequenciais, com início em 01, reiniciado em cada ano civil;
- 2 últimos algarismos indicativos do ano civil em que o processo foi iniciado no CIEC.

Por exemplo, o terceiro estudo a ser avaliado pelo CIEC no ano de 2023 recebe a seguinte identificação: EC 03-23.

A resposta ao QE não representa qualquer compromisso futuro por parte da instituição. Contudo, o IP/DS devem assegurar a existência de instalações com capacidade para guardar todo o material de ensaio clínico, nomeadamente a documentação (ex. *dossiers*), kits de colheitas e outros equipamentos.

O promotor/CRO informa por e-mail o CIEC sobre o resultado da avaliação do QE.

6.2. Qualificação do Centro e definição da equipa de investigação

A Visita de Qualificação (VQ) ao Centro deve ser solicitado pelo promotor/CRO ao CIEC, que agenda a mesma no prazo acordado por ambas as partes. O promotor/CRO indica quais os Serviços que deseja contactar no decurso da VQ, para que a CE em conjunto com o IP possam planeá-la adequadamente, envolvendo todos os intervenientes. Após a VQ o promotor/CRO envia ao CIEC um breve relatório contendo as conclusões da mesma.

Se o CHUSJ for selecionado para participar no EC, o promotor/CRO e o CIEC informam todos os intervenientes presentes na VQ, incluindo o(a) DS do Serviço (se este não for o IP) que acolhe o EC.

Após tomar conhecimento deste facto o IP deve fornecer ao CIEC os dados de identificação e contactos de todos os elementos da equipa de investigação (nome, e-mail institucional, contacto telefónico institucional, Serviço/Unidade, número mecanográfico, função no EC), juntamente com a distribuição de verbas, no prazo de 10 dias úteis. O IP tem a responsabilidade de constituir a



SÃO JOÃO

equipa de investigação e definir com os seus elementos a distribuição das verbas, com exceção das que se encontram definidas pelo CA (ex. Serviços Farmacêuticos).

A CE responsável pelo EC envia um e-mail com a informação necessária para iniciar o processo de submissão no CHUSJ. O processo de submissão do EC ao CA, incluindo a negociação do Contrato Financeiro (ver abaixo) deve ser concluído no prazo de 30 (dias) a contar da data da decisão da seleção do Centro.

6.3. Submissão do EC no CHUSJ

O CIEC é responsável pelo processo de submissão do EC no CHUSJ, que prosseguirá de imediato após a solicitação de emissão dos seguintes documentos por parte do promotor/CRO:

- *Curriculum vitae* (CV) do IP
- Autorização do Diretor do Serviço/Declaração das Condições do Centro
- Declaração dos Serviços Farmacêuticos (SFA-IM036)
- Declaração do Circuito do Medicamento Experimental (SFA-IM157)
- Contrato Financeiro em modelo do CHUSJ, redigido em Português (UI-IM002) ou bilingue (UI-IM003), assinado (3 originais, se em formato físico)

Para a submissão ao Conselho de Administração (CA) do CHUSJ, a CE responsável pelo EC envia um e-mail ao promotor/CRO, dando conhecimento dos elementos a contactar para obtenção dos diversos documentos de submissão. Será enviado, em anexo ao e-mail anteriormente referido, o documento CIEC-IM005 “Documentos necessários para submissão de ensaio clínico ao CA do CHUSJ”. O Dossier de Submissão será constituído, sempre que possível, apenas por documentação eletrónica.

Os documentos que o Promotor deve fornecer são os seguintes:

- Identificação do Promotor
- Identificação da CRO, se aplicável
- Identificação do IP
- Declaração das Condições do Centro
- Declaração dos Serviços Farmacêuticos
- Protocolo final do EC (e respetivas Emendas)



SÃO JOÃO

- Sinopse do EC, redigida em português
- Contrato Financeiro no modelo institucional aprovado (3 originais, se em formato físico)
- Acordo de Ensaio Clínico, caso exista (3 originais, se em formato físico)
- Cópia do Consentimento Informado e da Informação ao Participante
- Comprovativo de Seguro de Ensaio Clínico
- Parecer final da CEIC
- Parecer final do INFARMED

Estes documentos devem fazer parte do Dossier de Submissão a ser enviado ao CHUSJ pelo promotor/CRO, sendo os dois últimos opcionais na fase de aprovação pelo CA – se estes não forem submetidos nesta fase, deverão ser enviados ao CIEC assim que disponíveis e antes da activação do Centro.

6.3.1. Contrato Financeiro

É obrigatória a utilização do Contrato Financeiro do CHUSJ (versão em português ou bilingue, de acordo com a preferência do promotor/CRO), que o CIEC envia ao promotor/CRO para preenchimento.

A avaliação do Contrato/Acordo de Ensaio Clínico é feita pelo elemento responsável pela revisão dos contratos do CIEC. Para este efeito o promotor/CRO envia ainda a sinopse do estudo redigida em português e uma tabela resumindo os procedimentos por doente e por visita.

As assinaturas deverão ser recolhidas, preferencialmente, através de meios electrónicos (ex. DocuSign®, Adobe Sign®), processo que será da responsabilidade do promotor. Se a assinatura não for realizada por via eletrónica, o promotor/CRO deve enviar 3 originais assinados para o CIEC, ao cuidado da pessoa encarregue da revisão do mesmo. Neste caso, o CIEC recolherá internamente todas as assinaturas pedidas no Contrato Financeiro e no Acordo de EC, se aplicável (à exceção da assinatura do CA).

O CIEC regista na sua base de dados as datas de receção do rascunho inicial e versão final do Contrato Financeiro.



SÃO JOÃO

Os seguintes documentos são enviados pelo CIEC para o CA com vista à aprovação do EC no CHUSJ:

- Contrato Financeiro (3 originais, se em formato físico)
- Contrato/Acordo de Ensaio Clínico (3 originais, se em formato físico), se o promotor/CRO pretenderem submeter este documento
- Contrato de Prestação de Serviços de Investigador-Coordenador (3 originais, se em formato físico), se aplicável
- A “Lista de verificação de documentos para submissão do EC” (CIEC-IM004) que explicita os documentos enviados pelo promotor/CRO para o CIEC.

É registada a data do envio dos documentos mencionados acima na base de dados do CIEC.

O CA aprova o EC no prazo máximo de 7 (sete) dias, carimbando e assinando devidamente o documento CIEC-IM004, que é devolvido ao CIEC no prazo de 2 dias úteis, incluindo os contratos financeiros assinados pelo elemento do CA responsável pela área financeira.

Após tomar conhecimento da aprovação do EC pelo CA o CIEC informa por e-mail as partes interessadas no prazo máximo de 2 dias úteis.

6.3.2. Documentação da responsabilidade da Unidade de Ensaios Clínicos dos Serviços Farmacêuticos (UECSF)

Após a visita de qualificação do Centro, a CE informa o promotor/CRO por e-mail quais serão os elementos responsáveis pela elaboração e obtenção dos diversos documentos de submissão. Neste e-mail estarão identificados, entre outros, os elementos da UECSF responsáveis pela emissão da documentação da responsabilidade dos Serviços Farmacêuticos.

Toda a comunicação subsequente entre a UECSF e o promotor/CRO deverá incluir sempre a CE responsável pelo ensaio (usando o campo de e-mail “com conhecimento”). A data do pedido da documentação aos Serviços Farmacêuticos coincidirá com o envio do protocolo do promotor/CRO para a UECSF e ficará registada na base de dados do CIEC.

Para efeitos de avaliação do EC por parte da UECSF e emissão da respetiva documentação, o promotor/CRO deve enviar os seguintes documentos à UECSF:



SÃO JOÃO

- Protocolo
- Manual da Farmácia
- *Safety Data Sheet*

A avaliação de novos ECs por parte do CIEC e da UECSF segue a ordem cronológica pela qual estes serviços recebem as solicitações, exceto em casos pontuais devidamente justificados e acordados mutuamente. A documentação dos Serviços Farmacêuticos tem o mesmo número de identificação interno dado pelo CIEC no e-mail enviado aquando da seleção do centro e registado na base de dados do CIEC.

Assim que finalizada, a documentação dos Serviços Farmacêuticos será enviada por e-mail pela UECSF para o promotor/CRO, com o conhecimento da CE responsável pelo EC.

A data da receção da documentação dos Serviços Farmacêuticos é registada na base de dados do CIEC.

Todos os pedidos de informação que o promotor/CRO ou os membros da equipa de investigação pretendam em relação à documentação da responsabilidade da UECSF devem ser dirigidos à mesma, com o conhecimento da CE responsável pelo EC.

6.4. Visita de Início

Após solicitação por parte do promotor/CRO, o CIEC agenda a Visita de Início (VI) do EC de acordo com a disponibilidade da Equipa de Investigação, no prazo máximo de 15 dias úteis, exceto se o promotor/CRO indicar um prazo diferente, que será então acordado entre as partes. A VI com a UECSF pode ser realizada separadamente e a sua marcação junto desta é da responsabilidade do promotor/CRO.

O IP é responsável pela confirmação da disponibilidade para a VI com os seguintes elementos da equipa de investigação:

- Co-Investigadores
- Equipa de Enfermagem
- Outros elementos da equipa de investigação, que pertençam ao serviço do IP e a outros serviços



SÃO JOÃO

A CE responsável faz, via e-mail, os pedidos de documentação aos vários elementos da equipa de investigação (ex. *curriculum vitae*, certificado de Boas Práticas Clínicas, outra documentação requisitada pelo promotor/CRO).

Os elementos da equipa de investigação têm o dever de entregar à CE os documentos solicitados no prazo de 5 (cinco) dias úteis após a receção do e-mail enviado por esta.

O IP e os co-investigadores do EC devem realizar a primeira visita de *screening* no prazo máximo de 15 (quinze) dias úteis após a activação do Centro, exceto se acordado prazo diferente entre IP e promotor/CRO.

Nos ECs sem CE o IP fica obrigado a informar o CIEC das seguintes datas: VI, primeira visita de *screening* e visita de encerramento do EC no CHUSJ. O IP fica também obrigado a informar o CIEC, anualmente e após a visita de encerramento do EC, sobre: número de doentes incluídos no EC, número de *screening failures* e número de *drop-outs* no decorrer do EC.

7. Definições

Este SOP segue as definições e conceitos vertidos na Lei da Investigação Clínica (Lei n.º 21/2014, de 16 de abril). A definição e funções do(a) “Coordenador(a) de Estudo” consta do documento da Comissão de Ética para a Investigação Clínica de 06 de Dezembro de 2013.

8. Referências

- Lei da Investigação Clínica: Lei n.º 21/2014, de 16 de abril (<https://dre.pt/pesquisa/-/search/25344024/details/maximized>)
- Lei n.º 73/2015, de 27 de julho - primeira alteração à Lei n.º 21/2014, de 16 de abril (https://dre.pt/home/-/dre/69879383/details/maximized?p_auth=e0yaH3wd)
- ICH E6: Good Clinical Practice: a Consolidated Guidance, obtido em http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4_2016_1109.pdf
- Regulamento (UE) N.º. 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de abril de 2014 (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=FR>)



SÃO JOÃO

9. Dados do SOP

Versão	Alterações	Elaboração	Revisão	Aprovação	Data (aprovação)
1	-	CIEC	UECSF	CA	____/____/ 2023