

GUIA PARA INSPEÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS

RASCUNHO PARA COMENTÁRIOS

Os documentos de trabalho serão enviados apenas eletronicamente

Todos os direitos reservados.

Esta versão preliminar destina-se apenas a um público restrito, ou seja, aos indivíduos e organizações que receberam esta versão preliminar. A versão preliminar não pode ser revisada, resumida, citada, reproduzida, transmitida, distribuída, traduzida ou adaptada, em parte ou em sua totalidade, de qualquer forma ou por qualquer meio, fora do grupo autorizado (incluindo equipe e organizações envolvidas) sem a permissão da AVAREF. A minuta não deve ser publicada ou exibida em qualquer site. Este documento preliminar não representa necessariamente as decisões finais ou a política oficial da AVAREF.

AVAREF

CRONOGRAMA PARA O PROCESSO DE ADOÇÃO PROPOSTO DO DOCUMENTO

Identificação da necessidade de um guia para a	2017
Preparação da primeira minuta da proposta pelo Dr. A. J. Van Zyl	Maio de 2018
Circulaçãodo trabalho para consulta, AVAREF	Maio - Junho
Consolidação dos comentários recebidos e análise de feedback	Julho de 2018
Preparação do texto revisado pelo Dr. A.J. van Zyl, com base nos comentários recebidos da AVAREF	Julho de 2018
Circulação do documento de trabalho (rascunho 2) para consulta, pública e da AVAREF	Agosto-Setembro 2018
Apresentação na reunião dos países da AVAREF	Setembro 2018
Circulação do documento de trabalho (rascunho 3) para consulta pública e da AVAREF	Setembro 2018
Qualquer outra ação de acompanhamento, conforme necessário	
Finalização do guia	

A V A R E F

Tabela de conteúdo

1. HISTÓRICO E INTRODUÇÃO	4
2. ESCOPO	4
3. GLOSSÁRIO	5
4. ACRÔNIMOS	5
5. EQUIPE DE INSPEÇÃO	6
6. PREPARAÇÃO E ANÚNCIO DA INSPEÇÃO	6
7. CONDUÇÃO DA INSPEÇÃO	6
8. INTEGRIDADE DOS DADOS	7
9. PROTOCOLO	7
10. APROVAÇÃO ÉTICA	7
11. APROVAÇÃO REGULATÓRIA	8
12. LOCAL	8
Clínica	9
Farmácia	9
13. DOCUMENTAÇÃO	11
Sistema de qualidade	11
Contratos	11
Arquivamento	12
14. PATROCINADOR, INVESTIGADOR E EQUIPE	12
15. MONITORAMENTO	13
16. GARANTIA DA QUALIDADE	13
17. PARTICIPANTES DA PESQUISA	13
18. FORMULÁRIOS DE CONSENTIMENTO INFORMADO (ICFS)	14
19. RANDOMIZAÇÃO	15
20. FORMULÁRIOS DE RELATO DE CASO (CRF)	15
21. LABORATÓRIO E ANÁLISE	16
Laboratório clínico	16
Laboratório bioanalítico	17
Gerenciamento de amostras	17
Equipamentos e instrumentos	18
Método de análise	18
Análise de amostras	18
22. ANÁLISE ESTATÍSTICA	19
23. RELATÓRIOS DO ESTUDO	19
24. ESTUDOS MULTICÊNTRICOS	20
25. RESUMO	20
26. REFERÊNCIAS	22
27. FLUXOGRAMA	23

1. Histórico e introdução

Com o objetivo de promover a harmonização na condução de inspeções em estudos clínicos, a Comissão Africana de Estudos Clínicos, por meio do Fórum Africano de Regulamentação de Vacinas (AVAREF) iniciou a elaboração de um guia específico para esse fim.

Desenvolvido com base nas diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) e de outras referências internacionais, o guia é resultado de uma pesquisa global sobre o tema.

Ele fornece recomendações harmonizadas para a realização de inspeções em todas as fases dos estudos clínicos, incluindo estudos de bioequivalência (referidos coletivamente, a partir desse ponto como “ensaios”).

Entre seus principais objetivos estão: assegurar a integridade ética e científica dos estudos clínicos e garantir a confiabilidade dos dados gerados.

O Guia pode ser utilizado por inspetores de Autoridades Regulatórias Nacionais (ARN), bem como em inspeções conjuntas entre países. Ele também serve de base para apoiar o reconhecimento mútuo das inspeções de ensaios clínicos entre países que adotam padrões e procedimentos de inspeção equivalentes. Quando aplicável, acordos de Reconhecimento Mútuo (MRA) entre os órgãos de inspeção devem ser considerados.

A inspeção deve abranger todos os aspectos relevantes de um estudo clínico, conforme aplicável e de acordo com as diretrizes publicadas pela OMS. Nos casos em que não existam diretrizes específicas da OMS para determinada área, podem ser utilizadas referências a outras diretrizes harmonizadas internacionalmente.

Devem ser consideradas todas as áreas pertinentes à verificação de dados. Entre os principais focos de inspeção - sem se limitar a estes - estão: dados e informações relacionados a autorizações regulatórias, aprovação por comitê de ética em pesquisa, protocolos, formulários de relato de caso (CRFs), relatórios de ensaios clínicos, dados de participantes (pacientes e voluntários), patrocinadores, investigadores e demais membros da equipe do estudo e registros laboratoriais.

Este guia pode ser utilizado para conduzir inspeções em qualquer estágio de um estudo clínico.

Também pode ser usado após a conclusão de um estudo clínico, inclusive após o envio dos relatórios à NRA), com o objetivo de verificar se os dados e informações apresentados refletem com precisão e veracidade os resultados obtidos. Este guia é complementado por uma lista de verificação de Inspeção que pode ser utilizada como referência durante o processo de inspeção.

2. Escopo

Este guia abrange a inspeção de estudos clínicos, incluindo estudos de bioequivalência e define os principais pontos a serem avaliados e aspectos a serem verificados durante a visita em centros de pesquisa como clínicas e hospitais.

Abrange a avaliação de áreas críticas, tais como a Unidade de Farmacologia Clínica (CPU), farmácia e sistemas de documentação e registro, bem como a inspeção de laboratórios clínicos e bioanalíticos envolvidos na condução dos estudos.

AVAREF

3. Glossário

Consulte as diretrizes da AVAREF, OMS e ICH para obter a definição dos termos usados neste documento.

4. Acrônimos

ALCOA	Atribuível, Legível, Contemporâneo, Original, Preciso
AVAREF	Fórum Africano de Regulamentação de Vacinas (<i>African Vaccines Regulatory Forum</i>)
BPC	Boas Práticas Clínicas
BPL	Boas Práticas de Laboratório
BPx	Boas Práticas
CAPA	Ações corretivas, ações preventivas (<i>Corrective Actions, Preventive Actions</i>)
CE	Comitê de Ética
CIOMS	Conselho para Organizações Internacionais de Ciências Médicas (<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i>)
COA	Certificado de Análise (<i>Certificate of Analysis</i>)
CPUC	Unidade de Farmacologia Clínica (<i>Clinical Pharmacology Unit</i>)
CRA	Associado de pesquisa clínica (<i>Clinical Research Associate</i>)
CRF	Formulário de Relato de Caso (<i>Case Report Form</i>)
CROMF	Arquivo mestre da organização de pesquisa contratada (<i>Contract Research Organization Master File</i>)
GQ	Garantia da Qualidade
HPLC	Cromatografia líquida de alto desempenho (<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>)
ICF	Formulário de consentimento informado (<i>Informed Consent Form</i>)
ICH	Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>)
IP	Produto de investigação (<i>Investigational Product</i>)
LC-MS	Espectrometria de massa por cromatografia líquida (<i>Liquid Chromatography – Mass Spectrometry</i>)
ME	Medicamento Experimental
MRA	Acordo de Reconhecimento Mútuo (<i>Mutual Recognition Agreement</i>)
NRA	Autoridade Regulatória Nacional (<i>National Regulatory Authority</i>)
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORPC	Organização Representativa de Pesquisa Clínica

5. Equipe de inspeção

A inspeção deve ser conduzida por uma equipe composta de dois ou mais inspetores, que possuam qualificações e experiência adequada para inspecionar ensaios clínicos. A agência responsável pela inspeção deve designar os membros da equipe.

Deve ser designado um inspetor líder para a inspeção, responsável pela coordenação das atividades, consolidação das informações obtidas pela equipe de Inspeção e pela finalização do relatório final.

6. Preparação e anúncio da inspeção

Todos os membros da equipe de inspeção devem receber as informações relevantes sobre o escopo da inspeção, o local da inspeção e as condições Clínicas teste(s) a ser(em) inspecionado(s), para que possam se preparar adequadamente para a inspeção. Cada membro da equipe de inspeção deve estudar as informações relevantes, protocolo(s) disponível(is), relatório(s) de ensaios clínicos, formulários de relato de casos, relatórios de eventos adversos, informações sobre o centro de pesquisa e outros documentos relacionados.

A inspeção pode ser anunciada com antecedência, geralmente algumas semanas antes de sua realização, acompanhada de uma agenda a ser seguida. Essa medida garantirá a disponibilidade das pessoas envolvidas no local, além de viabilizar a pronta recuperação de todos os documentos-fontes. A equipe de inspeção deve decidir com antecedência quem será responsável por cada etapa específica da inspeção, incluindo análise de dados e a verificação das informações.

7. Condução da inspeção

A inspeção tem início com a reunião de abertura que é conduzida pelo inspetor líder. Essa reunião começa com a apresentação de todos os presentes, sendo que os inspetores devem apresentar seus documentos de identidade nesse momento. Os representantes do centro do estudo podem dar uma breve visão geral do centro de pesquisa e do estudo clínico a ser inspecionado.

A equipe de inspeção deve informar os objetivos escopo, planejamento (cronograma) e as principais etapas da inspeção.

Após a reunião de abertura, a inspeção deve prosseguir com a verificação do cumprimento dos requisitos regulatórios, a fim de avaliar se o estudo clínico foi conduzido de acordo com todas as normas e diretrizes apropriadas de BPx; a Declaração de Helsinque; as diretrizes do CIOMS e o protocolo aprovado. O relatório do estudo clínico submetido deve ser comparado aos dados-fonte para assegurar a consistência, a integridade e a veracidade das informações apresentadas.

Os dados e as informações a serem verificados em geral incluem, mas não se limitam a:

- requisitos de licenciamento para o local de realização dos estudos clínicos;
- requisitos regulatórios e aprovações, acordos/contratos para a realização dos estudos clínicos;
- aprovação ética;

- protocolo e emendas
- aprovações relacionadas ao protocolo e às alterações;
- formulários de relato de casos e dados brutos/fonte;

Embora os dados e informações de estudos clínicos ainda sejam geralmente registrados em papel, o uso de meios eletrônicos para a geração de dados e resultados, usando sistemas computadorizados validados, devem ser incentivados.

8. :Integridade dos dados

As decisões baseadas nos resultados de estudos clínicos dependem da integridade dos dados e resultados obtidos durante o estudo. É importante que essas informações sejam revisadas durante uma inspeção, para garantir que sejam abrangentes, completas e confiáveis. Os dados devem atender aos princípios de qualidade conhecidos como ALCOA – sendo atribuível, legível, contemporâneo, original e preciso. Esses requisitos se aplicam a todas as informações registradas, seja em documentos manuais ou em dados eletrônicos provenientes de sistemas computadorizados.

9. Protocolo

Os estudos clínicos devem ser conduzidos de acordo com as disposições estabelecidas no protocolo aprovado. Uma vez que o protocolo deve ser aprovado antes da realização da inspeção, os seguintes itens devem ser verificados durante o processo de inspeção:

- Verificar se o protocolo correto, conforme aprovado pela NRA, incluindo número e versão, foi devidamente seguido;
- Confirmar que todos os pacientes e voluntários incluídos no estudo atenderam integralmente aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos;
- Assegurar que a administração da dosagem, as condições alimentares (alimentado ou em jejum) e a coleta de amostras foram realizadas conforme estipulado no protocolo;
- Garantir que todos os requisitos estabelecidos foram cumpridos, incluindo a randomização, a disponibilização das informações sobre o produto, a notificação de eventos adversos graves e a elaboração dos relatórios obrigatórios;
- Verificar que não houve ocorrência de desvios não autorizados ou não justificados previamente;
- Confirmar que todas as violações ao protocolo foram devidamente registradas e relatadas;
- Verificar se o contrato assinado entre o pesquisador e o patrocinador está devidamente disponível, contendo a declaração de que o pesquisador leu, compreendeu e se compromete a cumprir o protocolo do estudo e as Boas Práticas Clínicas;
- Certificar-se de que a comunicação dos resultados foi realizada em conformidade com as exigências regulamentares.

10. Aprovação ética

O Comitê de Ética (CE) ou outro conselho responsável pela revisão ética dos estudos clínicos tem como principal função garantir a proteção dos direitos e do bem-estar dos

participantes. Durante a inspeção, devem ser verificados os registros pertinentes às atividades do CE, incluindo:

- A composição do CE deve estar em conformidade com os requisitos legais nacionais considerando o número de membros, suas qualificações e vínculos empregatícios; Os membros do CE (presidente, secretário e demais integrantes) devem estar livres de conflitos de interesse ou vieses relacionados ao estudo clínico ou ao patrocinador;
- Que o funcionamento do CE deve seguir os Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) que definem a frequência das reuniões, os procedimentos de convocação, a distribuição de documentos e a preparação e distribuição das atas da reunião;
- A aprovação do estudo clínico deve ter sido concedida antes do seu início. Para isso, devem ser analisados a lista de presença, as atas das reuniões e os documentos de aprovação incluindo datas, assinaturas, números de versão e o conteúdo da carta de aprovação referente ao protocolo, ao termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e a outros documentos pertinentes;
- A autorização do CE também deve abranger materiais de recrutamento e anúncios, formas de compensação, pagamentos e procedimentos de triagem dos participantes;
- Os relatórios foram encaminhados ao CE conforme exigido, assim como os relatórios de qualquer eventos adversos graves ocorridos durante o estudo.

11. Aprovação regulatória

Todas as partes envolvidas em um estudo clínico devem cumprir as normas e regulamentos nacionais aplicáveis. A inspeção consistirá em uma comparação entre os procedimentos e práticas do investigador e aqueles estabelecidos no protocolo e nos relatórios submetidos à Autoridade Regulatória de Medicamentos. Verificar:

- Se a aprovação regulatória por escrito foi concedida para a realização do estudo antes do seu início. Isso inclui a revisão do conteúdo da aprovação, como a data da comunicação em comparação com a data de início do estudo, a assinatura na carta de aprovação, as condições impostas, bem como a referência e número do estudo clínico correspondente, número do protocolo, número e versão do consentimento informado e bem como qualquer outra informação relevante;
- Se as condições de aprovação e responsabilidades foram claramente definidas e comparadas com o conteúdo do acordo prévio entre o patrocinador e os pesquisadores, incluindo a solicitação de aprovação, alterações no protocolo do estudo e relatório de todos os eventos adversos;
- Se todas as revisões e alterações no protocolo e documentos relacionados receberam aprovação antes da implementação;
- Se eventos adversos graves e outros relatórios foram encaminhados à NRA conforme necessário.

12. Local

O local deve ser adequado para a realização de testes clínicos. As diferentes áreas devem ser inspecionadas e avaliadas em relação aos registros do estudo. Caso o local tenha sofrido alterações desde a última inspeção, essas modificações devem ser devidamente examinadas.

Verifique se o local está devidamente licenciado (ou autorizado de outra forma) para conduzir ensaios clínicos de acordo com a legislação nacional. Isso inclui a verificação da autenticidade dos documentos emitidos pelo órgão competente no país onde o estudo é realizado, referenciando o endereço correto, o período de validade (emitido antes do início do estudo e válido durante sua execução), bem como as assinaturas e carimbos pertinentes conforme necessário. Essa documentação pode ser confirmada através do registro do local ou da Organização responsável, conforme exigido pela legislação local.

Verifique também se o local está de acordo com as informações descritas (por exemplo, Arquivo mestre da organização de pesquisa contratada Contrato (CROMF) ou outro documento relevante). Dependendo das atividades realizadas no local, áreas como clínicas ou Unidades de Terapia Intensiva (UTI), farmácias e laboratórios devem estar disponíveis com espaço adequado, número suficiente de leitos, equipamentos e instrumentos apropriados. Além disso, é necessário garantir armazenamento adequado para os medicamentos experimentais (MEs) e demais produtos de pesquisa, com acesso controlado, bem como a oferta de outros serviços conforme apropriado.

Clínica

A clínica ou unidade de farmacologia clínica (CPU) deve dispor de áreas adequadas para realização das diferentes atividades relacionadas à condução do estudo.

Normalmente, devem estar disponíveis os seguintes espaços e recursos:

- Área(s) de recepção e triagem;
- Área para exame físico equipada com os instrumentos necessários e devidamente calibrados
- Quantidade adequada de leitos para os participantes;
- Áreas para recreação durante o período de permanência;
- Áreas apropriadas para dosagem, coleta e preparo de amostras equipadas com o instrumentos e equipamentos necessários, como centrífugas e freezers;
- Cozinha equipada e área de refeição;
- Sala de emergência contendo os equipamentos essenciais (como oxigênio e desfibrilador) e medicamentos de emergência conforme as necessidades do estudo;
- Estoques de medicamentos de emergência dentro do prazo de validade, com registros atualizados de armazenamento e administração;
- Banheiros acessíveis e em número suficiente.

Farmácia

Normalmente, deve haver uma farmácia dedicada ao armazenamento e à dispensação dos medicamentos experimentais (MEs), sob condições apropriadas. É necessário verificar os seguintes aspectos:

- Controle de acesso: O acesso à farmácia deve ser restrito e os registros de

entrada e saída devem refletir com precisão as atividades relacionadas ao ensaio clínico, incluindo datas de recebimento, armazenamento, distribuição, rotulagem, devoluções e descarte de MEs);

- Procedimentos Operacionais Padrão (POPs): Devem existir POPs detalhados para todas as atividades relacionadas ao MEs, tais como recebimento, verificação, armazenamento, distribuição, rotulagem e reconciliação. Verifique os registros associados para garantir conformidade com o protocolo e os POPs estabelecidos;
- Monitoramento das condições de armazenamento: Devem estar disponíveis POPs e registros que comprovem o monitoramento contínuo das condições ambientais em que MEs são armazenados. Verifique os requisitos de rotulagem em relação aos limites permitidos da área de armazenamento, bem como os Registros de temperatura e umidade relativa, medidos por dispositivos calibrados. Caso valores fora dos limites tenham sido registrados, deve haver documentação da investigação e da avaliação do impacto sobre os MEs
- Documentação regulatória e de rastreabilidade: Devem estar disponíveis registros relacionados aos MEs, como licença ou autorização de importação, comprovante de compra, carta de remessa, condições de transporte e armazenamento durante o envio, Confirmação de recebimento no local, certificados de análise (COAs), cartões de estoque e registro de distribuição (com datas, quantidades e assinaturas).
- Para a distribuição dos medicamentos experimentais (MEs), devem ser verificados os seguintes aspectos: Procedimentos e registros: Verifique os POPs e os registros de liberação da linha, preparação de etiquetas, distribuição de MEs, incluindo assinaturas e datas correspondentes. Realize uma verificação cruzada entre os diferentes registros, como folhas de etiquetas, listas de randomização, Formulários de Registro de Casos (CRFs) e registro de reconciliação dos MEs.
- Acompanhamento na distribuição: Confirme se a distribuição foi realizada na presença de outra pessoa responsável, como o investigador ou um membro da equipe da Garantia da Qualidade;
- Conformidade dos rótulos: Verifique se os rótulos dos MEs contêm todas as informações exigidas, como número do estudo, a frase “uso exclusivo em estudo clínico” número do sujeito, período, dados de randomização, forma farmacêutica e, via de administração, conforme aplicável.
- Administração adequada: Avalie se a dosagem ou administração dos MEs foi realizada de acordo com o protocolo, por meio da comparação entre a folha de dosagem/administração, o CRF e a lista de randomização
- Gestão dos MEs: Analise o registro de gerenciamento dos ME (por exemplo, "Cartão de estoque" ou equivalente), verificando o número de unidades de dosagem recebidas, quantidade dispensada, dosada ou administrada, devolvida ao estoque, disponível e a quantidade eventualmente devolvida ao patrocinador ou descartada.
- Descarte de resíduos: Certifique-se da existência de um POP específico para o descarte seguro de resíduos dos MEs.

Observação: Todos esses detalhes podem ser alvo de inspeção durante a verificação de dados do estudo clínico, a fim de assegurar a conformidade com os POPs vigentes no centro de pesquisa.

13. Documentação

Sistema de qualidade

O centro de ensaio clínico deve dispor de um sistema de gestão da qualidade robusto e bem documentado. Esse sistema deve incluir diversos documentos que descrevem as políticas institucionais, estrutura organizacional modelo de gerenciamento, responsabilidades, formatos, contratos e procedimentos operacionais a serem seguidos, incluindo Os Procedimentos Operacionais Padrão (POPs). Toda a documentação deve ser cuidadosamente elaborada, Controlada e atualizada. Além disso, o sistema de qualidade deve abranger a gestão de Desvios e violações, princípios de gerenciamento de riscos e a implementação de ações corretivas e preventivas (CAPA).

A unidade responsável pela garantia de qualidade deve assegurar a conformidade com o sistema de gestão da qualidade e a manutenção adequada dos registros.

Para avaliar a efetividade do sistema de qualidade, devem ser verificados , por exemplo:

- A existência de um organograma oficial e descrições de cargos que reflitam claramente as linhas de reporte e as responsabilidades do pessoal envolvido na condução, controle e supervisão dos estudos clínicos;
- A atualização dos currículos dos principais membros da equipe;
- A existência de POPs e registros referentes à qualificação e treinamento de funcionários e prestadores de serviço contratados. Os registros de treinamento devem demonstrar que os colaboradores participaram de treinamentos recentes e atualizados (internos e externos);
- A consistência das assinaturas do pessoal envolvido no estudo, conforme listas de assinaturas oficiais, comparadas com as assinaturas presentes nos Documentos-fonte, como CRFs, folhas de dosagem.

Contratos

Deve existir um contrato vigente e válido entre o patrocinador e o Investigador responsável pelo estudo, conforme detalhado abaixo.

Caso o centro de pesquisa utilize pessoal terceirizado, , como monitor de pesquisa clínica (CRA - Clinical Research Associate), equipe de enfermagem, farmacêuticos, flebotomistas ou outros profissionais contratados, é necessário verificar a existência de contratos formais com esses prestadores de serviço. Além disso, deve-se assegurar que todos os profissionais contratados possuam as qualificações, a experiência e o treinamento adequados para as funções desempenhadas. Essa verificação pode ser realizada por meio da seleção aleatória de nomes da lista de pessoal

terceirizado e da checagem dos respectivos registros de qualificação e treinamento

Arquivamento

Devem existir instalações de arquivamento com espaço adequado, que assegurem a proteção dos registros contra danos físicos, como fogo, água, umidade e deterioração.

Devem estar disponíveis procedimentos e registros que orientem a organização, o armazenamento e a recuperação de documentos e dados relacionados ao estudo. Verifique os POPs e os registros correspondentes ao arquivamento de dados e documentos, tanto em formato físico quanto eletrônicos.

14. Patrocinador, investigador e equipe

O contrato entre o patrocinador e o investigador deve definir claramente as responsabilidades de ambas as partes. As declarações de conflito de interesse devem estar devidamente assinadas e datadas.

Verifique os seguintes pontos:

- O contrato está vigente e contém as informações essenciais, incluindo datas, períodos de vigência, assinaturas de todas as partes envolvidas e a definição das responsabilidades, como: obtenção, transporte, armazenamento, uso, descarte seguro ou devolução dos MEs; monitoramento do estudo, garantia da qualidade e entrega de relatórios;
- O escopo do seguro está claramente definido, cobre danos independentemente de culpa, é previsto contratualmente e está atualizado;
- As informações sobre o produto em investigação foram fornecidas pelo patrocinador em tempo hábil.

O patrocinador é responsável por fornecer o produto em investigação, as informações pertinentes, a supervisão do monitoramento e a garantia da conformidade com os requisitos legais, éticos e regulatórios

O investigador, por sua vez, é responsável por garantir que a condução do estudo esteja em conformidade com o protocolo aprovado e com todos os requisitos regulatórios aplicáveis. Verifique os seguintes aspectos:

- Qualificações profissionais conforme exigido pela legislação nacional (diplomas), experiência comprovada (curriculum vitae) e registros de treinamento atualizados;
- Existência de critérios de seleção imparciais para os participantes do estudo (por exemplo, sem favorecimento de familiares, amigos ou membros da equipe)
- Declaração de comprometimento, devidamente assinada, quanto ao cumprimento das Boas Práticas Clínicas (BPC) e do protocolo do estudo;
- Confirmação de que todas as informações relevantes sobre o ME foram

disponibilizadas ao investigador antes do início e durante o andamento do estudo (incluindo, por exemplo, atualizações anuais);

- Elaboração e assinatura do relatório final do estudo.

A equipe envolvida no estudo deve possuir qualificações, experiência e treinamento compatíveis com as funções desempenhadas. Verifique os seguintes pontos:

- Existe um registro formal de delegação de tarefas, como formulário de delegação de responsabilidades, indicando claramente quem realizou cada atividade;
- Há uma lista de assinaturas disponível, e as assinaturas podem ser comparadas com aquelas encontradas nos documentos-fonte do estudo que está sendo inspecionado, tais como, mas não limitado a, registros de treinamento, CRFs, tabelas de dosagem e formulários de coleta de amostras;
- O número de profissionais era adequado para a condução do estudo, considerando, por exemplo, a quantidade de flebotomistas em relação ao número de participantes e a frequência dos pontos de coleta de amostras;
- Os registros de qualificação, currículos e comprovantes de treinamento da equipe estão disponíveis, atualizados e compatíveis com as funções exercidas no estudo.

15. Monitoramento

O patrocinador deve garantir que o centro de pesquisa possui capacidade adequada para conduzir o estudo e que este será executado de forma apropriada.

Um monitor designado deve elaborar relatórios após cada visita ao local do estudo.

Verifique se os relatórios de monitoramento documentam adequadamente a avaliação do centro e o progresso do estudo. Esses relatórios devem incluir entre outros aspectos, a verificação da conformidade com o protocolo, a integridade dos dados, a revisão dos CRFs e o gerenciamento dos medicamentos experimentais (MEs)

16. Garantia da qualidade

Os estudos clínicos devem ser conduzidos em conformidade com os princípios de garantia da qualidade (GQ).

É essencial que os responsáveis pelas atividades de revisão de qualidade sejam independentes da equipe envolvida diretamente na condução do estudo.

Relatórios de garantia da qualidade, contendo a análise crítica dos dados e das informações coletadas antes, durante e após a execução do estudo, devem estar devidamente documentados e disponíveis para verificação.

17. Participantes da pesquisa

Os participantes da pesquisa devem ser protegidos contra quaisquer danos, de acordo com os princípios de Boas Práticas Clínicas (BPC), a Declaração de Helsinque e as diretrizes do CIOMS, desde o momento do recrutamento, durante todo período de participação e mesmo após o encerramento do estudo. Devem ser verificados os seguintes aspectos:

- Existe um procedimento formal e aprovado para o recrutamento de participantes, e os materiais utilizados como anúncios e convites, foram previamente aprovados pelo Comitê de Ética (CE), com atenção as datas e versões dos documentos;
- Existe um procedimento aprovado para a manutenção de registros de todos os participantes, sejam em formato eletrônico ou em papel, e um sistema eficiente que garanta que os sujeitos não participem simultaneamente de diferentes estudos ou de estudos consecutivos sem respeitar o intervalo estabelecido no protocolo;
- Cada participante recebe um número de identificação exclusivo, e há registro documentado da participação em estudos anteriores. Deve estar disponível um histórico completo de envolvimento do sujeito em pesquisas clínicas; (- Grupos vulneráveis não devem ser incluídos em um estudo, exceto quando houver justificativa clara e aprovada
- As informações de origem do participante, como data de nascimento (comprovada por meio de certidão de nascimento, por exemplo) endereço e dados de contato devem estar completas e acessíveis
- No caso de um estudo de bioequivalência, deve haver uma justificativa adequada para o número de participantes recrutados;
- Deve-se realizar a verificação cruzada das assinaturas dos participantes , (por exemplo, entre os registros de pagamento e o
- Formulário de Consentimento Informado (ICF), para confirmar a identidade e o consentimento adequados

18. Formulários de consentimento informado (ICFs)

Os participantes devem ser adequadamente informados sobre as vantagens e desvantagens de sua participação no estudo. Isso inclui informações sobre o ME, possíveis efeitos Adversos, questões relativas ao seguro e outros aspectos relevantes . Verifique os seguintes pontos:

- Existem registros que comprovam que as informações essenciais foram fornecidas ao participante, tanto de forma verbal quanto escrita, por meio do formulário de consentimento informado (ICF);
- Cada participante assinou o ICF antes de iniciar sua participação no estudo, com a devida verificação de datas e assinaturas;
- O ICF contém todas as informações necessárias ,apresentadas de forma clara e em linguagem acessível ao participante. Esses detalhes devem incluir, por exemplo:
 - objetivo do estudo, benefícios, riscos e inconveniências relacionadas a participação do estudo;
 - Informações sobre o ME a ser administrado;
 - A possibilidade de retirada voluntária do estudo a qualquer

- momento;
- Detalhes sobre a remuneração (incluindo pagamento proporcional, quando aplicável) ;
- Cobertura do seguro e suas condições;
- A garantia de confidencialidade das informações, com a ressalva de que elas podem ser compartilhadas com autoridades regulatórias ;
- A provisão de acesso ao tratamento, caso necessário;
- A explicação de que o investigador pode rescindir a participação do sujeito, se necessário;
- A versão correta da ICF foi assinada (ou aceita por outros meios, como uma impressão digital) e datada antes da participação no estudo;
- Os detalhes de contato do Investigador Principal ou da secretaria do estudo foram fornecidos aos participantes;
- Foram tomadas medidas adequadas para garantir que os participantes tivessem a oportunidade de fazer perguntas e esclarecer dúvidas relacionadas ao estudo.

19. Randomização

Os estudos clínicos frequentemente envolvem diferentes tipos de tratamento, o que pode exigir a implementação de um processo de randomização para garantir a alocação imparcial dos tratamentos ao participante. Verifique os seguintes pontos:

- Existe um procedimento formal que descreve como a randomização foi realizada de acordo com o Procedimento Operacional Padrão (POP) do estudo em questão.
- Os registros devem incluir informações como data e hora da randomização, bem como o software e a versão utilizados;
- Os MEs foram dispensados e administrados conforme o cronograma de randomização estabelecido para o estudo. Compare a lista de randomização com as folhas de distribuição, etiquetas de dosagem e os CRFs.

20. Formulários de Relato de Caso (CRF)

Os dados e informações relacionados ao estudo clínico devem ser devidamente registrados nos Formulários de Relato de Caso (CRFs). Verifique os seguintes aspectos:

- Os dados inseridos nos CRFs correspondem fielmente às informações contidas nos documentos-fonte (como relatórios de laboratório). Em caso de correções deve-se assegurar que os resultados permaneçam precisos e confiáveis e que qualquer alteração tenha sido devidamente justificada, assinada e datada;
- As coletas de amostras, como sangue e urina, radiografia de tórax ou outros exames foram realizados conforme definido no protocolo. Os

resultados devem estar dentro dos limites especificados, quando aplicável. Comentários do investigador devem ser revisados especialmente em casos de resultados fora da faixa esperada;

- As instruções do protocolo quanto às condições de jejum ou alimentação foram rigorosamente seguidas. Quando forem fornecidas refeições, verifique se foram preparadas e servidas nos horários determinados, com o valor calórico correto a quantidade ou os volumes consumidos por cada participante foram Registrados adequadamente;
- Outros dados de origem devidamente registrados nos CRFs devem incluir, entre outros:
 - Critérios de inclusão e exclusão;
 - Idade do participante;
 - Administração correta do ME ;
 - Horário de coleta das amostras;
 - Valores de sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura);
 - Registro de eventos adversos relacionados a medicamentos;
 - Registro de medicamentos concomitantes;
 - Controle do número de amostras coletadas em relação ao número de amostras preparadas, armazenadas, ou encaminhadas para análise.

21. Laboratório e análise

Os laboratórios devem ter capacidade para analisar as amostras de acordo com o estabelecido no protocolo. Quando os testes forem terceirizados, os contratos devem definir as responsabilidades e escopo de cada parte envolvida, incluindo aspectos como transporte, armazenamento, preparo de amostras, métodos analíticos a serem usados e a comunicação dos resultados. Além disso, os laboratórios devem operar em conformidade com os princípios de GLP. Analise os contratos firmados.

Laboratório clínico

Ao analisar os dados e resultados de um laboratório clínico, verifique se os seguintes critérios são atendidos:

- Os POPs são seguidos para qualificação e aquisição de fornecedores e há uma lista aprovada de fornecedores qualificados;
- A equipe do laboratório possui competência necessária para realização dos testes exigidos;
- Existem procedimentos e registros adequados para a qualificação e calibração de equipamentos e instrumentos laboratoriais os livros de registro de equipamentos são devidamente mantidos e atualizados;
- Os intervalos e valores de referência estão claramente especificados;
- Estão implementados procedimentos para o recebimento, armazenamento e manuseio de materiais de referência, produtos químicos e reagentes, assegurando que estoques vencidos não sejam utilizados, e que as

- condições de armazenamento estejam dentro dos parâmetros requeridos;
- Certificados de Análise (COAs) dos materiais estão disponíveis para consulta;
- Existem procedimentos estabelecidos para o manuseio seguro de materiais perigosos, como vírus vivos;
- É realizado o monitoramento ambiental das áreas de teste;*
- Os métodos de teste são verificados ou validados, conforme aplicável;
- Há procedimentos definidos para realização de reteste, quando necessário;
- Os registros impressos dos resultados seguem os princípios ALCOA (Atribuível, Legível, Contemporâneo, Original e Exato);
- Os procedimentos e registros para o descarte seguro dos resíduos laboratoriais são cumpridos corretamente.

Laboratório bioanalítico

O laboratório deve dispor dos recursos necessários para realizar os procedimentos de análise exigidos.

Isso inclui, entre outros, instalações apropriadas, pessoal qualificado, equipamentos, instrumentos e documentação técnica. Quando a legislação nacional exigir licenciamento, é fundamental verificar a validade da licença, incluindo nome da entidade licenciada, número de registro, data de emissão e o escopo das atividades autorizadas.

Certifique-se de que existam áreas designadas para o recebimento e armazenamento de amostras, coleta, preparação, análise e demais etapas do processo, conforme necessário. Essas áreas devem estar limpas, bem mantidas, com controle de acesso adequado e, quando aplicável, atender às condições ambientais exigidas (como temperatura, luz e umidade relativa).

Verifique as qualificações, a experiência e os registros de treinamento da equipe técnica

Confirme se os equipamentos e instrumentos essenciais estão disponíveis, qualificados e calibrados - por exemplo: freezers, balanças, centrífugas, medidores de pH, micropipetas, HPLCs, LCMSMS.

Inspecione detalhadamente os itens mencionados anteriormente, como foco específico nos aspectos relevantes para o estudo. Avalie a origem dos dados utilizados na análise das amostras, acompanhando todo o fluxo — desde o recebimento, armazenamento e processamento das amostras, até a análise, obtenção dos resultados, tratamento dos dados e elaboração dos relatórios.

Gerenciamento de amostras

Deve haver procedimentos e registros documentados que comprovem a transferência de amostras da Unidade de Processamento Clínico (CPU) para o Laboratório de Bioanálise (BAL), bem como o respectivo recebimento. Verifique os seguintes pontos:

- Os procedimentos e os registros detalham informações como as datas de transferência e o número de amostras enviadas para o BAL compatível com os dados registrados nos CRFs, registros de freezers, folhas de transferência (incluindo número de participantes, períodos, amostras coletadas e processadas);
- As amostras foram armazenadas nas temperaturas exigidas (por exemplo, -20°C ou -70°C) até o momento da análise, conforme especificado no protocolo. Verifique os registros de temperatura durante o período de armazenamento. Em caso de excursões fora da faixa permitida, revise as investigações conduzidas e a respectiva análise de impacto;
- Os freezers usados para o armazenamento de amostras foram devidamente qualificados. Devem estar disponíveis os protocolos e relatórios de qualificação, incluindo procedimentos para a instalação, operação e desempenho, além do mapeamento de temperatura, dados brutos e Certificação de calibração, por exemplo, para sensores utilizados;
- Os procedimentos e registros relacionados à colocação e retirada de amostras devem ser precisos, completos e exatos.

Equipamentos e instrumentos

Verifique se a identificação e os números de referência dos instrumentos mencionados refletidos no relatório e nos dados de origem correspondem aos registros disponíveis desses equipamentos. Examine, por exemplo, balanças, pipetas, micropipetas, sistemas HPLC e LC-MS, confirmando-se o status da qualificação e da calibração estavam válidos no momento do uso – tanto durante a validação do método quanto nas análises de amostras utilizadas para o estudo.

Método de análise

O método utilizado para a análise das amostras deve ser devidamente validado. Por exemplo, no caso de amostras de plasma sanguíneo, revise o método bioanalítico aplicado, assegurando que a validação tenha sido concluída antes do uso nas análises. Avalie os seguintes aspectos:

- Desenvolvimento do método: Verifique o procedimento adotado, a fundamentação em literatura científica e os registros correspondentes;
- Validação do método: Avalie os procedimentos e registros referentes à validação completa, parcial e cruzada, abrangendo todos os parâmetros requeridos. Compare os dados brutos com os relatórios finais, incluindo os resultados como cromatogramas), para verificar autenticidade, trilha de auditoria, datas, alterações realizadas e Integridade dos dados;
- Estabilidade: Confirme a existência de procedimentos e registros que comprovem a estabilidade de amostras e das soluções utilizadas;
- Materiais de referência utilizados: Verifique a disponibilidade do certificado de análise, registros de uso, número de lote vinculado aos dados, datas de validade, pesos utilizados, preparação de soluções, Diluições realizadas e cálculos

Análise de amostras

Verifique se os dados apresentados nos relatórios refletem com precisão os dados de origem. Certifique-se de que todas as amostras correspondentes ao número de indivíduos incluídos no estudo foram devidamente analisadas. Isso inclui a comparação entre o número de participantes inscritos no estudo, todos os períodos e, horários de coleta, amostras transferidas da CPU para BAL, amostras preparadas e amostras de back-up. Selecione resultados específicos do relatório para conferência com os dados eletrônicos. Na verificação dos dados eletrônicos, atende-se aos seguintes pontos:

- Certifique-se de que o instrumento utilizado (por exemplo, HPLC, LC-MS) estava qualificado e calibrado no momento da análise das amostras;
- Selecione registros impressos, como cromatogramas, e compare-os com os dados eletrônicos correspondentes do mesmo conjunto de amostras. Verifique a data e hora de análise, identificação do analista, trilha de auditoria do sistema, alterações realizadas, áreas de pico, integração e demais informações pertinentes, assegurando com os princípios ALCOA+ ((Atribuível, Legível, Contemporâneo, Original, Exato, Completo, Consistente, Durável e Disponível);
- Confirme se o conjunto de amostras atende aos requisitos do método analítico como curva de calibração e amostras de controle de qualidade;
- Verifique se houve repetições de análise e se estas foram conduzidas de acordo com o POPs;
- Certifique-se de que a análise de amostras incorridas foi realizada conforme os procedimentos estabelecidos e que os resultados obtidos foram considerados aceitáveis.

22. Análise estatística

Revisar a qualificação dos especialistas em bioestatística envolvidos ao longo de todas as etapas do estudo clínico, conforme mencionado no protocolo. Isso inclui desde a fase de elaboração do protocolo, passando pela randomização, desenvolvimento dos Formulários de Relato de Caso (CRFs) até a conclusão do relatório final e/ou a publicação dos resultados. Sempre que possível, revise também os dados estatísticos para garantir a consistência, exatidão e conformidade com os princípios metodológicos estabelecidos.

23. Relatórios do estudo

Um relatório completo que reflita a condução e os resultados do estudo deve estar disponível após a sua conclusão. Sempre que possível, o formato do relatório deve seguir as recomendações das diretrizes da Conferência Internacional de Harmonização (ICH).

Durante a inspeção, revise o conteúdo do relatório para assegurar que os dados, resultados e demais informações apresentadas representem fielmente o que foi obtido ao longo do estudo.

Verifique os seguintes aspectos:

- Todos os dados demográficos, critérios de inclusão e exclusão, resultados, desvios e violações de protocolo, bem como eventos adversos, estão devidamente documentados e descritos com precisão no relatório;
- O relatório final está assinado e datado pelas partes responsáveis, incluindo o Investigador principal.

24. Estudos multicêntricos

Normalmente, um estudo multicêntrico deve ser conduzido simultaneamente por diferentes investigadores em locais distintos seguindo o mesmo protocolo padronizado. Durante a inspeção, é essencial analisar os procedimentos e arranjos administrativos estabelecidos para assegurar que o estudo foi planejado e executado em conformidade com as Boas Práticas Clínicas (BPC) e de acordo com o protocolo aprovado.

Durante a revisão, confirme por meio de verificação documental que ;

- Todos os investigadores forneceram aceitação formal por escrito do protocolo e de seus anexos;
- As aprovações do protocolo e de todas as suas emendas foram devidamente obtidas;
- Existem registros das reuniões entre as partes envolvidas na condução do estudo;
- Foram mantidos registros relacionados à randomização, distribuição e armazenamento de materiais do estudo, e ao treinamento das equipes (assim como nos estudos de centro único);
- Os métodos de avaliação laboratorial e de análise de dados de diagnóstico foram padronizados entre os centros;
- O protocolo foi rigorosamente seguido, com monitoramento e geração de relatórios conforme exigido;
- Houve um sistema centralizado para o gerenciamento e a análise dos dados;
- Os procedimentos relacionados à elaboração do relatório final foram cumpridos;
- Os resultados do estudo foram publicados, conforme aplicável;
- Os relatórios de segurança foram devidamente comunicados a todos os investigadores participantes do estudo multicêntrico.

25. Resumo

Ao final da inspeção, deve assegurar a conformidade com, no mínimo, os seguintes itens

- Os princípios das Boas Práticas(GxP);
- A Declaração de Helsinque e as diretrizes do CIOMS;
- O protocolo do estudo;

- Os requisitos estabelecidos pelo Comitê de Ética (CE);
- As exigências da Autoridade Regulatória Nacional;
- Os princípios de integridade de dados.

Ao término da inspeção, deve-se garantir que, pelo menos, os seguintes itens tenham sido devidamente revisados:

- Listas mestras das atividades envolvidas no estudo;
- Documentação relacionada aos Medicamentos Experimentais (MEs), incluindo COAs, responsabilidades, reconciliação e registros de distribuição;
- Resultados laboratoriais e dados de origem, incluindo eletrocardiograma (ECGs) e imagens radiográficas (raios X);
- Logs, registros e cadastros operacionais;
- Procedimentos e registros de treinamento da equipe;
- Listas de funcionários participantes de cada estudo;
- Registros de triagem, incluindo formulários e dados gerais dos participantes triados
- Lista mestra de assinaturas de voluntários;
- Registros de refeições, bem como correspondência com nutricionista e fornecedor, quando aplicável;
- Relatórios do custodiante responsável pelos materiais e documentos;
- Registros de transferência de amostras biológicas;
- Relatórios de eventos adversos a medicamentos;
- Registros de medicamentos concomitantes administrados;
- Formulários de consentimento informado assinados e datados;
- Justificativa documentada para o número de voluntários incluídos no estudo;
- Verificação dos dados demográficos registrados em comparação com os dados relatados;
- Registros de distribuição dos Medicamentos Experimentais (ME);
- Registros de administração/dosagem dos produtos investigacionais;
- Registros de coleta de amostras de sangue;
- Formulários de Relato de Caso (CRFs).

26. Referências

Diretrizes de boas práticas clínicas (GCP) para estudos de produtos farmacêuticos, Organização Mundial da Saúde WHO Technical Report Series, No. 850, 1995, Anexo 3

Diretrizes para a preparação de um arquivo mestre de organização de pesquisa contratada, World Organização Mundial da Saúde WHO Technical Report Series, No. 957, 2010 Anexo 7

Orientação sobre boas práticas de gerenciamento de dados e registros, Organização Mundial da Saúde WHO Technical Report Series, No. 996, 2016 Anexo 5

Boas práticas laboratoriais. Práticas de Laboratório. Manual. Mundial Mundial da Saúde Organização Mundial da Saúde. 2009.

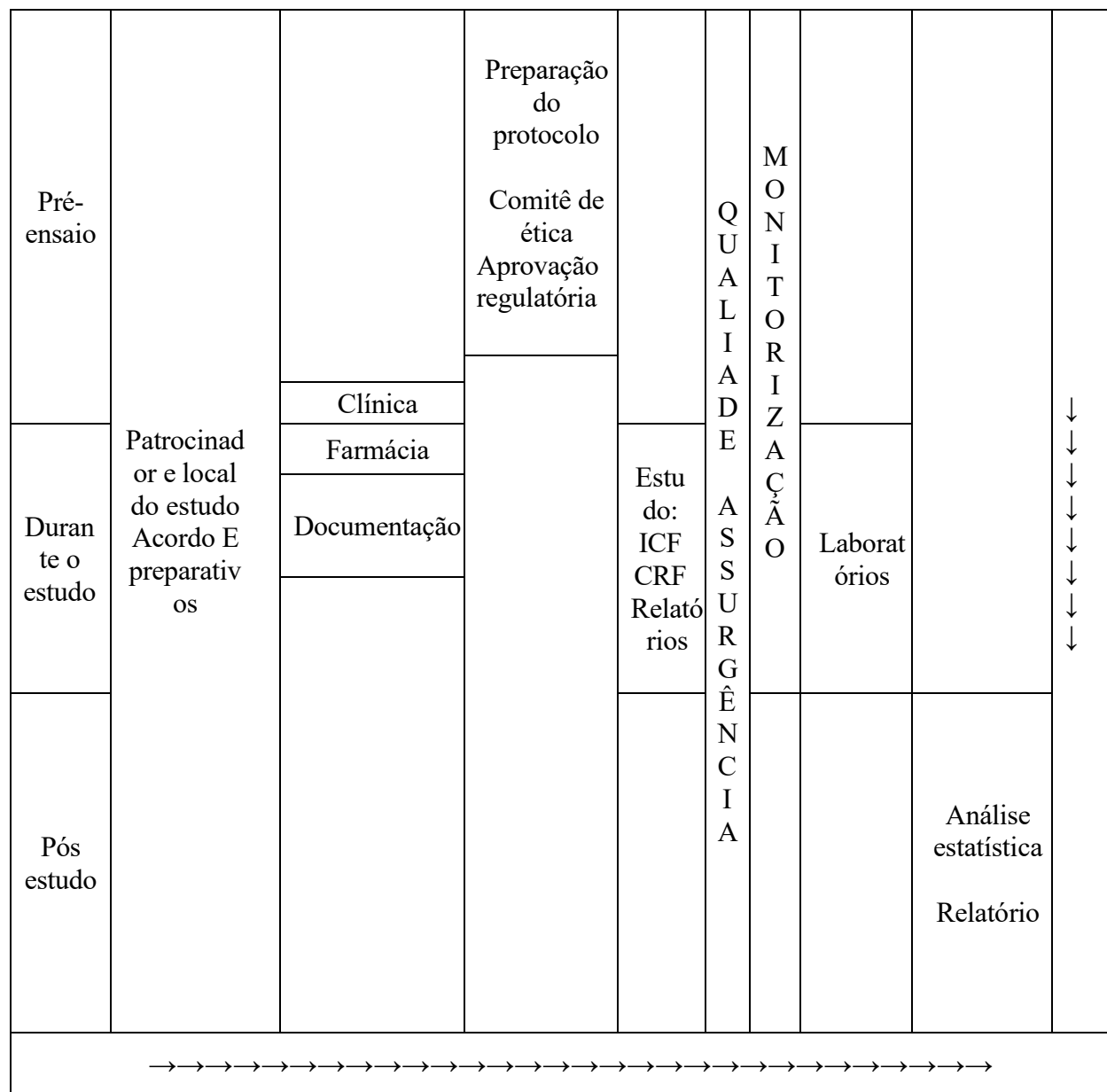
<http://www.who.int/tdr/publications/documents/glp-handbook.pdf>

Adendo integrado ao ICH E6(R1): Diretriz de Boas Práticas Clínicas E6(R2), Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH), 2016

Diretriz sobre validação de métodos bioanalíticos, EMA, 2012

Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry (Orientação de validação de método bioanalítico para a indústria), U.S. Department of Health and Serviços Humanos Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Centro de Medicina Veterinária (CVM) Maio de 2018

27. Fluxograma



Este guia descreve as etapas relacionadas à preparação da documentação, aprovações e condução de um estudo. Ele exemplifica o fluxo do processo, sem ser requisito obrigatório.