

PESQUISA CLÍNICA

INSPEÇÕES DE BOAS
PRÁTICAS CLÍNICAS

**MÉTRICAS
2023**

1ª edição

Coordenação de Pesquisa
Clínica (COPEC)

SEGUNDA DIRETORIA

Diretor-Presidente

Antônio Barra Torres

Diretora Supervisora

Meiruze Sousa Freitas

Diretores

Daniel Meirelles Fernandes Pereira

Frederico Augusto de Abreu Fernandes

Rômison Rodrigues Mota

Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos – COPEC

Coordenador

Claudiosvam Martins Alves de Sousa

Coordenadora Substituta

Adriane Alves de Oliveira

Equipe de Servidores

Adriane Alves de Oliveira

Kellen Christina de Freitas Gissoni

André Luis Carvalho Santos Souza

Kellen do Rocio Malaman

André Luis de Almeida dos Reis

Leonardo Fábio Costa Filho

Bruno de Paula Coutinho

Mariella Zaroni

Carlos Augusto Martins Netto

Miriam Motizuki Onishi

Carolina Pingret Cintra

Sônia Costa e Silva

Christiane Santiago Maia

Claudiosvam Martins Alves de Sousa

Edmilson Batista dos Santos

Estagiárias

Fanny Nascimento Moura Viana

Beatriz Rodrigues Chaves

Flávia Regina Souza Sobral

Paula Dias Santos

Fernando Casseb Flosi

Vanessa Barbosa de Lima Almeida

Sumário

1. INTRODUÇÃO	3
2. HISTÓRICO	6
3. INSPEÇÕES REALIZADAS E PRINCIPAIS ACHADOS	8
4. EXEMPLOS DE ACHADOS CRÍTICOS E MAIORES APONTADOS NAS INSPEÇÕES	10
REFERÊNCIAS.....	26
ANEXOS	27

1. INTRODUÇÃO

Com o objetivo de garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes de ensaio clínico, bem como a precisão e confiabilidade dos dados obtidos e a serem submetidos para o registro sanitário, a Anvisa poderá realizar inspeções de Boas Práticas Clínicas (BPC) nos centros de ensaios clínicos, patrocinadores, ORPCs, laboratórios e em outras instituições envolvidas no desenvolvimento do medicamento experimental. A inspeção tem a finalidade de verificar o grau de adesão aos princípios de BPC, conforme Guia ICH E6 (R2), RDC nº 9/2015 e a legislação brasileira vigente sobre ética em pesquisa clínica.

As inspeções de BPC poderão ser realizadas antes, durante ou após a condução do ensaio clínico e serão classificadas em inspeção de rotina ou denúncia/suspeita de irregularidade. Os critérios de seleção do ensaio clínico e do local a ser inspecionado são estabelecidos no Guia de inspeção em BPC referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos – Inspeção em Centros de Ensaio Clínico e em Patrocinadores - Guia nº 35/2020 e estão descritos no Anexo 1.

Neste relatório são apresentadas as informações sobre as principais não conformidades, aqui descritas como observações ou achados, identificadas pelas equipes de inspetores durante as inspeções realizadas em centros de pesquisas clínicas no ano de 2023. Este é o primeiro relatório anual de métricas de inspeções de BPC, cujo principal objetivo é auxiliar todos os segmentos e atores envolvidos na cadeia de pesquisa clínica a aumentarem a aderência às BPC. Algumas das informações sobre inspeções de BPC foram publicadas no [Relatório ANUAL de Atividades 2023 Coordenação de Pesquisa Clínica EM Medicamentos e Produtos Biológicos – COPEC \(www.gov.br\)](#), mas de forma sucinta (ou sem detalhamento).

Para melhor compreensão dos dados apresentados neste relatório, as observações foram agrupadas em 7 categorias principais e 13 subcategorias, de acordo com os Guias de inspeção em BPC referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos – Inspeção em Centros de Ensaio Clínico e em Patrocinadores, Guia nº 35/2020 e Guia n 36/2020, respectivamente. As

categorias e subcategorias a serem verificadas, estão descritas no Guia nº 35/2020 e no Anexo 2 deste relatório.

A depender do escopo da inspeção, se em centro ou patrocinador, as categorias podem ser diferentes, no entanto, como não houve inspeção em patrocinadores em 2023, para efeito do presente relatório, foram consideradas as categorias referentes aos centros (Guia nº 35/2020). As categorias e subcategorias listadas são, de maneira geral, verificadas pelos inspetores durante uma inspeção em centros de ensaio clínico. Entretanto, dependendo do foco da inspeção, nem todos os itens serão avaliados ou, ainda, pode ser necessária a verificação de itens que não estão mencionados.

De acordo com a Instrução Normativa nº 122, de 9 de março de 2022, que dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos, as observações encontradas durante a inspeção são definidas e classificadas como: Críticas, Maiores, Menores, Informativas e nada consta/não se aplica, conforme Anexo 3.

Uma observação ou não conformidade identificada para qualquer uma das 7 categorias principais pode ser composta por uma série de observações menores, maiores e críticas. A classificação registrada para a não conformidade da categoria principal é definida pelo nível mais alto de criticidade do achado, de acordo com os critérios do Guia. Por exemplo, se é apontado um achado crítico, maior ou menor em um centro, em várias subcategorias dentro de uma categoria principal, isso será registrado como uma classificação crítica para esta categoria.

Após a inspeção, a equipe de inspetores elabora o Relatório de Inspeção e, em até 60 dias, o envia ao Investigador Principal (se aplicável) e ao Patrocinador/ORPC do estudo. Nesse Relatório são incluídas todas as observações ou achados apontados pela equipe inspetora, de acordo com a classificação disposta na IN nº 122/2020. Após o recebimento do Relatório de Inspeção, o Patrocinador/ORPC terá 120 (cento e vinte) dias corridos para manifestação, a

partir da qual a Anvisa emitirá o Parecer Final de Inspeção, e o enviará para o patrocinador/ORPC e investigador principal, quando aplicável.

Na tabela 1, encontram-se as observações ou achados apontados pelas equipes inspetores referentes às 9 inspeções realizadas em 2023, de acordo com cada categoria principal (Guia nº 35/2020 e Anexo 4).

Tabela 1: *Número de observações por categoria e classificação*

Categoria principal	Críticas	Maiores	Menores	Informativa	Total
APROVAÇÕES					
ACORDOS/CONTRATOS	2	6	0	0	8
ORGANIZAÇÃO E EQUIPE DO CENTRO	0	23	11	0	34
INFRAESTRUTURA	3	19	10	2	34
SISTEMA DE QUALIDADE	8	56	13	0	77
DOCUMENTAÇÃO FONTE E CRF	20	65	13	1	99
PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO	0	1	0	0	1
ARQUIVO DO INVESTIGADOR	0	2	2	1	5
Total	33	172	49	4	258

A despeito das observações apontadas, conclui-se que há um forte compromisso dos centros em conduzir pesquisas clínicas em conformidade com as BPC, proporcionando confiança na qualidade dos ensaios clínicos realizados nesses centros. Cerca de 90% das pesquisas clínicas submetidas para a avaliação da Anvisa são multinacionais, isto é, além do Brasil, também são realizadas em outros países. No entanto, pelos desafios enfrentados pela área técnica com déficit de inspetores, no momento, as inspeções são realizadas somente em centros no país.

2. HISTÓRICO

O Guia ICH E6 (R2) foi implementado pela Anvisa em 2019, e a agência participa ativamente do grupo de revisão no ICH da versão 3 desse Guia. Mas mesmo antes da adoção do Guia E6, a Anvisa publicou a Instrução Normativa nº 20, de 2 de outubro de 2017, contendo os procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) para ensaios clínicos com medicamentos. A IN nº 20/2017 definiu as responsabilidades pela realização, as etapas e os tipos de inspeções, o escopo das inspeções e a classificação e definição das observações ou achados identificados nas inspeções.

A IN nº 20/2017 foi atualizada pela IN nº 122, de 9 de março de 2022. Adicionalmente, em 2020, a Anvisa elaborou o Guia nº 35 e o Guia nº 36 referentes à inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) de ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos, em centros e em patrocinadores, respectivamente. Esses guias foram revisados e publicados em 2022 (Versão 2), após a pandemia de Covid-19. A publicação dos referidos guias atendeu às boas práticas regulatórias e às novas regras de publicação de instrumento regulatórios da Anvisa, incluindo as etapas de diálogo com o setor regulado e consulta pública.

Os Guias nº 35 e 36/2020 abordam o escopo das inspeções de BPC, a base legal, as equipes responsáveis pela inspeção, critérios de seleção dos centros a serem inspecionados, as etapas de inspeção (antes, durante e depois), os itens a serem inspecionados e os procedimentos operacionais. Estes Guias estão disponíveis no site eletrônico da Anvisa: [Publicações de pesquisa clínica — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa \(www.gov.br\)](#).

No Brasil, a instância ética (em inglês, *Human Research Ethics Committee* (HREC)), responsável pelo estabelecimento de normativas e regulamentos sobre os aspectos éticos de pesquisas com seres humanos é a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep). A Conep está diretamente ligada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS). O Sistema CEP/Conep é formado pela Conep (instância máxima de

avaliação ética em protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos) e pelos CEP (Comitês de Ética em Pesquisa), instâncias regionais dispostas em todo território brasileiro. Portanto, a avaliação e aprovação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (em inglês, *Informed Consent*) é de responsabilidade da Conep, nos casos previstos na regulamentação.

A Resolução nº 466, de 13 de junho de 2012, é o regulamento que trata de pesquisas e testes em seres humanos, no entanto, ao longo da elaboração deste relatório, entrou em vigência a Lei nº 14.874 de 28 de maio de 2024, que dispõe sobre a pesquisa com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

A Lei 14.874/2024 cria o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, assim como a Instância Nacional de Ética em Pesquisa como um Colegiado Interdisciplinar e independente sob a coordenação do Ministério da Saúde. A nova lei determina que as pesquisas atendam a exigências éticas e científicas, como o embasamento em relação ao risco-benefício favorável ao participante; respeito a seus direitos, segurança e bem-estar; e respeito a sua privacidade e ao sigilo de sua identidade.

De acordo com a nova Lei os CEPs terão prazo de 30 dias úteis para a análise ética de pesquisa, com emissão do parecer, contado a partir da aceitação da integralidade dos documentos e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) terá prazo de 90 dias úteis para a análise de petições primárias de ensaios clínicos com seres humanos, **para fins de registro sanitário** do produto sob investigação. Se não houver manifestação da Anvisa nesse prazo, o desenvolvimento clínico poderá ser iniciado, desde que contenha as aprovações éticas pertinentes.

A lei aguarda regulamentação por decreto presidencial.

3. INSPEÇÕES REALIZADAS E PRINCIPAIS ACHADOS

Em 2023 a Anvisa realizou nove (9) inspeções de BPC, presencialmente, em centros de ensaios clínicos no Brasil. Todas as inspeções foram de rotina e os centros foram previamente notificados, de acordo com o Guia nº 35/2020 e a IN nº 122/2022.

Foram inspecionados centros públicos e privados localizados nos estados de São Paulo (SP), Rio Grande do Norte (RN), Bahia (BA), Rio Grande do Sul (RS), Pernambuco (PE) e no Distrito Federal (DF). Os ensaios clínicos inspecionados variaram de ensaios de fase 1 a fase 3, 5 dos 9 estudos já tinham sido finalizados no momento das inspeções e 4 estavam em andamento. Os ensaios clínicos inspecionados foram patrocinados por empresas farmacêuticas nacionais e internacionais, algumas representadas por organizações de pesquisa contratadas (ORPC).

As não conformidades foram classificadas de acordo com a gravidade, sendo categorizadas como críticas, maiores, menores ou em caráter meramente informativo (Anexo 3), conforme Figura 2 e Figura 3.

Figura 2 - Resumo das subcategorias e classificação dos achados

RELATÓRIO DE MÉTRICAS DE INSPEÇÕES DE BPC 2023
COORDENAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS – COP

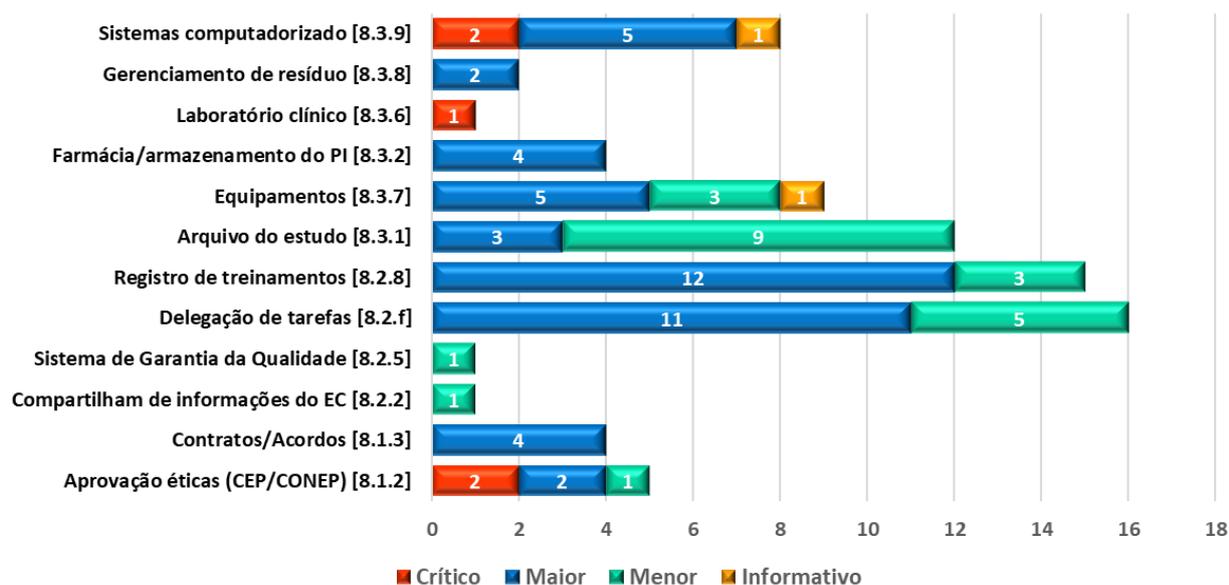
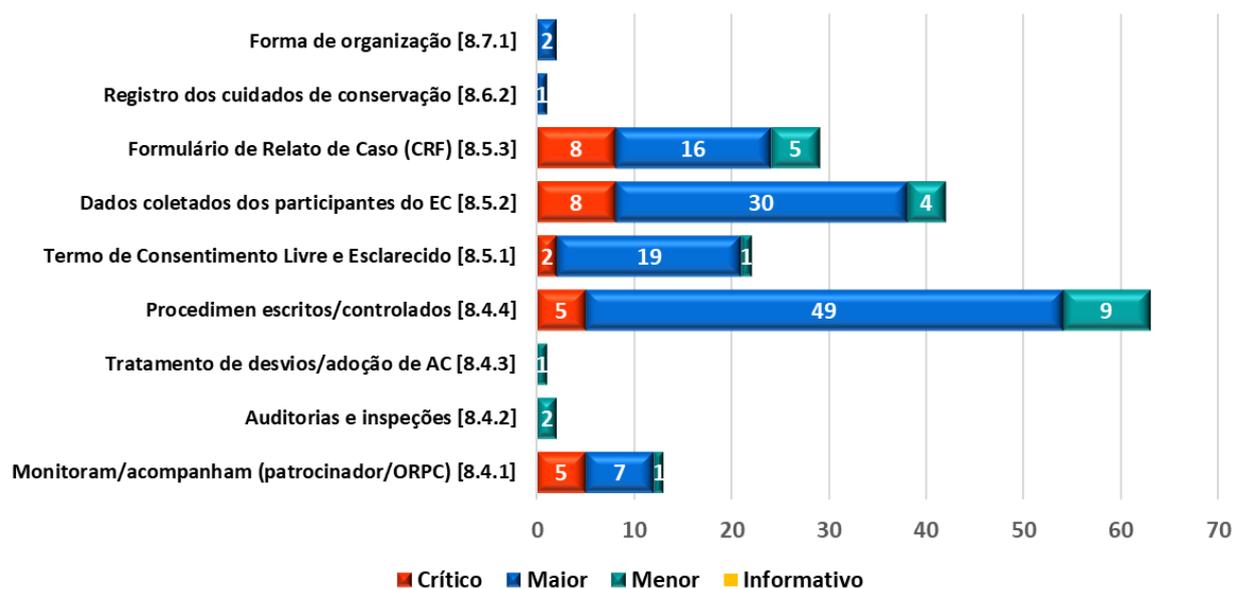


Figura 2a - Resumo das subcategorias e classificação dos achados (**Continuação**)



De acordo com os dados das Figuras 2 e 3, verificou-se que os achados críticos foram relacionados a: sistemas computadorizados (2); laboratório clínico (1); aprovação ética (2); Formulário de Relato de Caso – CRF (8); dados coletados dos participantes do EC (8); Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (2); procedimentos escritos e controlados (5) e monitoramento e acompanhamento pelo patrocinador ou ORPC (5).

No que se refere aos achados Maiores, verificou-se que a parte de treinamentos dos profissionais do centro, delegação de tarefas, dados coletados dos participantes e procedimentos escritos e controlados foi responsável pelo maior número desses achados.

Na seção a seguir os achados críticos e maiores estão listados e detalhados com base nas principais categorias e subcategorias.

4. EXEMPLOS DE ACHADOS CRÍTICOS E MAIORES APONTADOS NAS INSPEÇÕES

4.1 APROVAÇÕES E ACORDOS/CONTRATOS (Item 8.1 – Guia 35/2020)

O objetivo é verificar se o estudo foi conduzido com as devidas aprovações éticas e sanitárias, e se contratos/acordos necessários foram firmados corretamente, observando sua especificidade, sua vigência, temporalidade e se estão sendo seguidos.

As observações foram feitas com base nos seguintes critérios:

Guia ICH E6 (R2), seções: 1.5, 2.6, 3.1, 4.4, 4.5, 4.8, 5.7, 8.2.6, 8.2.7

Guia nº 35/2020, seções: 8.1, 8.1.1, 8.1.2, 8.1.3

Itens relacionados:

4.1.1 Aprovação ética (CEP/CONEP) (Item 8.1.1)

4.1.2 Aprovação regulatória (Item 8.1.2)

4.1.3 Contratos/Acordos (Item 8.1.3)

Exemplos de achados incluem:

Críticos e Maiores

- Ausência de aprovação pelo CEP de empresa terceirizada responsável pelo contato com potenciais participantes (não foi possível verificar a quais tipos de dados a empresa teve acesso, nem os tipos de dados coletados durante o contato);
- Ensaio clínico foi iniciado antes da aprovação da Conep;
- Implementação de emenda ao protocolo clínico sem aprovação regulatória e ética;
- Situação de conflito de interesse (integrante do estudo também era membro do CEP, sem as devidas evidências de sua isenção de voto nos documentos do estudo avaliados pelo CEP);
- No tocante aos contratos/acordos, foi detectada situação em que as responsabilidades do patrocinador foram compartilhadas com o centro coordenador.

Recomendações:

- ✚ *Antes de iniciar um ensaio, o investigador/instituição deve contar com a aprovação/parecer favorável por escrito e datado do CEP/CEI para o protocolo do ensaio, para o termo de consentimento livre e esclarecido, para as atualizações do termo de consentimento, para os procedimentos para recrutamento de participantes (ex., anúncios publicitários), e para qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos participantes;*
- ✚ *Todos os acordos devem estar devidamente documentados, tais como acordo assinado entre investigador/instituição e patrocinador, investigador/instituição e ORPC, patrocinador e ORPC, investigador/instituição e autoridade(s) (quando exigido);*
- ✚ *Antes de iniciar um ensaio, o patrocinador deve definir, estabelecer e alocar todos os deveres e funções relacionados ao ensaio e não deve atribuir suas responsabilidades a outros.*

4.2 ORGANIZAÇÃO E EQUIPE DO CENTRO DE ENSAIO CLÍNICO (Item 8.2 – Guia 35/2020)

O objetivo deste item é verificar se a organização do centro é capaz de garantir uma condução adequada do ensaio clínico, bem como garantir aderência às Boas Práticas Clínicas. Em relação à equipe, o objetivo é verificar a qualificação, responsabilidades, delegação, experiência, treinamento e disponibilidade da equipe do estudo.

As observações foram feitas com base nos seguintes critérios:

Guia ICH E6 (R2), seções: 1.17, 2.8, 2.10, 2.13, 4.1.1, 4.1.5, 4.2.3, 4.2.4, 4.2.5, 4.9.4, 5.1.1, 5.1.3, 5.6.1, 5.18

Guia nº 35/2020, seção: 8.2

Exemplos de achados incluem:

Maiores

- Discrepâncias na delegação de tarefas à equipe do centro;
- Detectado um número expressivo de casos de ausência de registro de treinamento para vários membros da equipe do centro;
- Ausência de registros de treinamento no arquivo do investigador atestando que a equipe do centro foi devidamente treinada quanto ao protocolo e emendas posteriores;
- Ausência de registro de treinamentos em outros documentos/atividades do estudo e em Boas Práticas Clínicas (BPC);
- Verificada situação em que no log de delegação de responsabilidade não havia delegação de atividade relacionada ao processo de consentimento para um determinado colaborador, que estava ativo no estudo;
- Verificado que membros da equipe estudo que não participaram da visita de iniciação não tinham registro de treinamento no protocolo e demais documentos/atividades do estudo, incluindo a equipe não cega que deveria receber treinamento específico e exclusivo;
- Detectados casos em que não havia registro de treinamento nas novas versões do protocolo e outros documentos que foram sendo produzidos ao longo do estudo;

- Detectado número expressivo de casos de ausência de registro de treinamento nos POPs do centro, incluindo os POPs críticos.

Recomendações:

- ✚ *Deve haver acordo por escrito, datado e assinado entre duas ou mais partes envolvidas que estabelece todo e qualquer arranjo relativo à delegação e distribuição de tarefas e obrigações e, conforme o caso;*
- ✚ *Cada indivíduo envolvido com a condução de um ensaio deve ser academicamente qualificado, treinado, e com experiência para realizar sua(s) respectiva(s) tarefa(s);*
- ✚ *O(s) investigador(es) deve(m) ser academicamente qualificado(s), treinado(s) e com experiência para assumir responsabilidade pela condução adequada do ensaio, deve(m) cumprir todas as qualificações especificadas pela(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis), e deve(m) fornecer comprovação de tais qualificações e deve manter uma lista de pessoas devidamente qualificadas às quais o investigador tenha delegado tarefas relevantes relacionadas ao ensaio;*
- ✚ *O patrocinador é responsável por implementar e manter sistemas de garantia da qualidade e controle de qualidade de acordo com os POPs por escrito para garantir que os ensaios sejam conduzidos e os dados sejam gerados, documentados (registrados) e relatados em conformidade com o protocolo, as BPC e a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).*

4.3 INFRAESTRUTURA (Item 8.3 – Guia 35/2020)

O objetivo deste item é confirmar se as instalações são adequadas para condução do ensaio clínico e se estão de acordo com as Boas Práticas Clínicas. Ressalta-se que os estabelecimentos de serviço de saúde também devem cumprir com as legislações locais pertinentes. Caso a legislação local não inclua os temas já regulamentados pela Anvisa, a legislação federal deve ser aplicada.

As observações foram feitas com base nos seguintes critérios:

Guia ICH E6 (R2), seções: 1.65, 2.10, 2.13, 4.2, 4.6, 4.9.4, 5.1.1, 5.5.3, 5.13, 5.14

Guia nº 35/2020, seção: 8.3

Normas relacionadas aos serviços de saúde incluem as de infraestrutura (RDC nº 50/2002), de Boas Práticas de Funcionamento para serviços de saúde (RDC nº 63/2011), de diretrizes e normas para a prevenção e controle das infecções hospitalares (Portaria nº 2.616/1998) e de ações de segurança do paciente (RDC 36/2013).

Um compilado das principais regulamentações pode ser encontrado no documento “Biblioteca de Serviços de Saúde” (versão 03/01/2020 e atualizações subsequentes), por meio do link: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/4967127/Biblioteca+dos+Temas+de+Servi%C3%A7os+de+Sa%C3%BAde_Portal.pdf/55e4ab14-e99f-41c1-aea9-cc6e8875b5e4.

Itens relacionados:

4.3.1 Arquivo do estudo (Item 8.3.1)

4.3.2 Farmácia ou local de armazenamento dos produtos sob investigação (Item 8.3.2)

4.3.3 Consultórios (Item 8.3.3)

4.3.4 Ala de internação ou sala de infusão (Item 8.3.4)

4.3.5 Sala de coleta e manuseio de amostras biológicas (Item 8.3.5)

4.3.6 Laboratório clínico (Item 8.3.6)

4.3.7 Equipamentos (Item 8.3.7)

4.3.8 Gerenciamento de resíduos (Item 8.3.8)

4.3.9 Sistemas computadorizados (Item 8.3.9)

Exemplos de achados incluem:

Críticos e Maiores

- Ausência de assinatura e data em documentos do arquivo do estudo e a ausência de documentos do estudo solicitados durante a inspeção;

- Ausência de certificado de calibração de equipamentos, ao longo do ensaio clínico, como balanças para pesar os participantes e para pesar os frascos de medicamento e placebo, por exemplo;
- Ausência de evidências sobre calibração de geladeiras da farmácia;
- Ausência de manutenção de equipamento específico para medida de desfechos clínicos relevantes do ensaio clínico;
- Verificada situação em que os logs de temperatura referentes ao controle de temperatura onde o medicamento experimental ficou armazenado não tinham descrição do termômetro que foi utilizado para aferição da temperatura;
- Prontuário médico eletrônico não validado e o sistema de CRF, (que inclui IVRS e questionários) não estava devidamente validado antes e durante o ensaio clínico;
- Não foi possível evidenciar os resultados da qualificação de desempenho do sistema, com a sistemática adotada e uma conclusão sobre o processo;
- Inconsistências relacionadas ao prontuário eletrônico *software* de gestão hospitalar;
- Inconsistências na documentação de validação do sistema eletrônico fornece aos participantes o acesso a questionários específicos do estudo;
- Foi detectada situação em que o investigador principal (PI) não havia sido informado sobre excursão de temperatura relevante com o medicamento experimental do estudo;
- Ausência de evidências de que a temperatura da caixa de transporte do medicamento experimental se mantinha na temperatura desejada;
- Ausência de evidência sobre qual temperatura e em que local as amostras biológicas do estudo foram armazenadas no centro e inconsistências nos POPs do centro relacionados ao armazenamento dessas amostras;
- Ausência de plano adequado de gerenciamento de resíduos.

Recomendações:

- ✚ *Todas as informações do ensaio clínico devem ser registradas, manuseadas e arquivadas de uma forma que permita sua notificação, interpretação e verificação exatas;*

- ✚ O patrocinador deve determinar, para o(s) medicamento(s) experimental(ais), temperaturas aceitáveis de armazenamento, condições de armazenamento, tempos de armazenamento, fluidos e procedimentos de reconstituição, e dispositivos para infusão do(s) medicamento(s), se houver. O patrocinador deve informar todas as partes envolvidas (ex., monitores, investigadores, farmacêuticos, gerentes de armazenamento) sobre tais determinações;
- ✚ O patrocinador deve garantir que os procedimentos por escrito incluam instruções que o investigador/instituição deve seguir para o manuseio e armazenamento de medicamento(s) experimental(ais) para o ensaio e a documentação do(s) mesmo(s);
- ✚ O investigador/instituição deve arquivar os documentos do ensaio conforme o especificado em Documentos Essenciais para a Condução de um Ensaio Clínico e conforme exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis);
- ✚ O patrocinador é responsável por implementar e manter sistemas de garantia da qualidade e controle de qualidade de acordo com os POPs por escrito para garantir que os ensaios sejam conduzidos e os dados sejam gerados, documentados (registrados) e relatados em conformidade com o protocolo, as BPC e a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis);
- ✚ O patrocinador deve manter um sistema para o descarte de medicamento(s) experimental(ais) não utilizado(s) e para a documentação de tal descarte;
- ✚ Ao usar processamento eletrônico de dados do ensaio e/ou sistemas eletrônicos remotos para os dados do ensaio, o patrocinador deve assegurar e documentar que o(s) sistema(s) eletrônico(s) de processamento de dados cumpre(m) os requisitos estabelecidos pelo patrocinador para integralidade, exatidão, confiabilidade e desempenho consistente pretendido (isto é, validação);
- ✚ Deve existir um processo de validação de sistemas computadorizados para estabelecer e documentar que os requisitos especificados de um sistema computadorizado devem ser atendidos de forma consistente desde a concepção até a desativação do sistema ou transição para um novo sistema. A abordagem para validação deve basear-se em uma avaliação de risco que leve em consideração o uso pretendido do sistema e o potencial do sistema de afetar a proteção dos participantes e a confiabilidade dos resultados do ensaio.

4.4 SISTEMA DE QUALIDADE (Item 8.4 – Guia 35/2020)

O objetivo é confirmar a existência de um sistema de qualidade a fim de assegurar que todos os procedimentos realizados no centro de ensaio clínico estejam de acordo com o protocolo aprovado e as Boas Práticas Clínicas, conforme ICH E6 (R2).

As observações foram feitas com base nos seguintes critérios:
Guia ICH E6 (R2), seções: 1.10, 1.64, 2.10, 2.13, 4.2, 4.6, 4.6.3, 4.7, 4.9, 4.11, 5.1, 5.14, 5.18, 5.19.1, 5.19.2, 5.19.3, 5.5.3.d, 5.5.3.e, 5.5.6, 8.2.17, 8.2.20, 8.3.10, 8.4.5.
Guia nº 35/2020, seção: 8.4

Exemplos de achados referentes aos seguintes itens:

4.4.1 Procedimentos escritos e controlados do estudo (Item 8.4.1)

Críticos e Maiores

Dentre os achados críticos e maiores detectados destacam-se:

- Documentação incompleta referente à contabilidade dos produtos sob investigação
- Visita de encerramento não realizada adequadamente;
- Informações discrepantes/ausentes nos relatórios de monitoria;
- Ausência de detalhes sobre monitoria no POP específico do patrocinador;
- A mesma equipe de monitoria do estudo avaliava tanto a documentação de dados cegos quanto de não cegos;
- Ausência de resolutividade das pendências detectadas pela monitoria;
- Ausência de relatório para visita de iniciação;
- Troca de função de atividades cegas e não cegas para o mesmo colaborador com retorno para atividades cegas;
- Ausência de evidência sobre como a quebra do cego foi realizada;
- Possível quebra do caráter cego do estudo;

- Ausência no centro de POP master que descreve como os POPs são elaborados, revisados, aprovados, a quem são aplicáveis e como e qual o limite de tempo para realização de treinamento nos procedimentos;
- Ausência de documentação sobre transferências de responsabilidade (*hand over*) quando ocorre troca de membros do centro;
- Fragilidades no controle de acesso a plataformas e/ou *Sharepoint* para envio de exames;
- Ausência de assinatura e data nos registros de treinamento referentes aos POPs;
- O centro não possui um sistema de qualidade implementado;
- Ausência de padrão para o preenchimento da tabela de eventos adversos, sendo algumas vezes utilizada a tabela e outras vezes somente o campo de evolução médica;
- Ausência de documentação de como é feito o processamento das amostras biológicas para o estudo;
- Inconsistências relacionadas aos relatórios de monitoria e do sistema de garantia da qualidade do centro, como os sistemas de documentação de desvios e problemas/pendências (*Issues*) e o de elaboração de relatórios de monitoria;
- Ausência de notificação de Evento Adverso Grave (EAG) ao patrocinador nos tempos regulamentares e falhas na notificação e identificação/relato de outros eventos ocorridos com o participante.

Recomendações:

- ✚ *Todas as informações do ensaio clínico devem ser registradas, manuseadas e arquivadas de uma forma que permita sua notificação, interpretação e verificação exatas;*
- ✚ *O investigador/instituição deve manter adequados e exatos os documentos fonte e registros do ensaio que incluam todas as observações pertinentes sobre cada participante do ensaio do centro de pesquisa. Os dados fonte devem ser atribuíveis, legíveis, contemporâneos, originais, exatos e completos. As alterações nos dados fonte devem ser rastreáveis, não devem encobrir os dados originais e devem ser explicadas se necessário (ex., por meio de uma trilha de auditoria);*

- ✚ *O patrocinador deve elaborar um plano de monitoria desenvolvido especificamente para garantir a proteção dos participantes e contra os riscos à integridade dos dados do ensaio. O plano deve descrever a estratégia de monitoria, as responsabilidades de monitoria para todas as partes envolvidas, os vários métodos de monitoria a serem usados e a fundamentação do seu uso. O plano também deve enfatizar a monitoria de dados e processos críticos. Atenção especial deve ser dada àqueles aspectos que não forem práticas clínicas rotineiras e que requeiram treinamento adicional. O plano de monitoria deve fazer referência às políticas e procedimentos aplicáveis;*
- ✚ *O patrocinador deve desenvolver uma abordagem sistemática, priorizada e baseada em riscos, para monitorar ensaios clínicos e deve garantir que os ensaios sejam adequadamente monitorados;*
- ✚ *O(s) monitor(es) deve(m) seguir os POPs por escrito estabelecidos pelo patrocinador, assim como aqueles procedimentos que forem especificados pelo patrocinador para monitorar um ensaio específico. O monitor deve apresentar um relatório por escrito para o patrocinador após cada visita ao centro de pesquisa ou comunicação relacionada ao ensaio. Os relatórios devem incluir um resumo do que o monitor revisou e as declarações do monitor relativas aos achados/fatos significativos, desvios e deficiências, conclusões, ações tomadas ou a serem tomadas e/ou ações recomendadas para garantir o cumprimento;*
- ✚ *O investigador/instituição e/ou um farmacêutico ou outro indivíduo apropriado, que for designado pelo investigador/instituição, deve manter registros de recebimento do medicamento para o centro de pesquisa, o inventário no local, o uso do medicamento por cada participante e a devolução do(s) medicamento(s) não utilizado(s) para o patrocinador ou descarte alternativo. Esses registros devem incluir datas, quantidades, números de lote/de série, datas de validade (se aplicável) e os números dos códigos exclusivos atribuídos ao(s) medicamento(s) experimental(ais) e aos participantes do ensaio. Os investigadores devem manter registros que documentem adequadamente que os participantes receberam as doses especificadas pelo protocolo, e reconciliar todo(s) o(s) medicamento(s) experimental(ais) recebido(s) do patrocinador;*
- ✚ *Sobre quebra de cegamento, o investigador deve seguir os procedimentos de randomização do ensaio, se houver, e deve garantir que o código só seja quebrado em conformidade com o protocolo. Se o ensaio for cego, o investigador deve prontamente documentar e explicar para o patrocinador qualquer quebra prematura*

do cegamento (ex., quebra accidental do cegamento, quebra do cegamento devido a um evento adverso grave) do(s) medicamento(s) experimental(ais);

- ✚ *Todos os eventos adversos graves (EASs) devem ser imediatamente notificados ao patrocinador exceto para aqueles EASs que o protocolo ou qualquer outro documento (ex., Brochura do Investigador) identificar como não passíveis de notificação imediata. Eventos adversos e/ou anormalidades laboratoriais identificados no protocolo como críticos para as avaliações de segurança devem ser notificados ao patrocinador de acordo com as exigências de notificação e dentro do período especificado pelo patrocinador no protocolo.*

4.5 DOCUMENTAÇÃO FONTE E FORMULÁRIO DE RELATO DE CASO (CRF) (Item 8.5 – Guia 35/2020)

Itens relacionados:

- 4.5.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Item 8.5.1)
- 4.5.2 Dados coletados dos participantes do ensaio clínico (Item 8.5.2)
- 4.5.3 Formulário de Relato de Caso (CRF) (Item 8.5.3)

Referente aos itens citados, o objetivo é confirmar se o TCLE foi obtido de acordo com as Boas Práticas Clínicas (BPC) e regulamentações locais, confirmar se os dados coletados dos participantes foram obtidos e registrados de acordo com o protocolo aprovado e com as BPC, e se os dados registrados na CRF correspondem aos dados dos documentos-fonte.

As observações foram feitas com base nos seguintes critérios:
Guia ICH E6 (R2), seções: 1.24, 1.26, 1.51, 1.52, 1.58, 2.3, 2.6, 2.9, 2.10, 2.11, 2.13, 4.1.3, 4.2.3, 4.2.4, 4.5.1, 4.8, 4.9, 4.11.1, 5.0, 5.1.1, 5.1.3, 5.4.1, 5.5.1, 5.5.3, 5.5.4, 5.5.6, 5.5.7, 5.6.1, 5.18
Guia nº 35/2020, seção: 8.5

Exemplos de achados referentes aos itens citados:

Críticos e Maiores

- A CRF foi utilizada como documento-fonte;
- Fragilidades acerca da confidencialidade de informações pessoais dos participantes ao longo do estudo;
- Discrepâncias detectadas acerca dos Eventos Adversos Graves (EAGs) reportados na CRF e para Anvisa;
- Ausência de documentação que subsidiasse os critérios de elegibilidade;
- Ausência de documentação/detalhes sobre o processo de consentimento;
- Discrepâncias de datas foram identificadas nos arquivos dos participantes;
- Discrepâncias na aderência ao tratamento do estudo foram identificadas;
- Discrepâncias encontradas na CRF/documento-fonte;
- Informações discrepantes/ausentes nos relatórios de monitoria;
- Limitações no desenho da CRF utilizada no estudo;
- Dados coletados dos participantes documentados diretamente na folha de CRF, não havendo um prontuário próprio com evolução médica/de enfermagem/de coordenação, somente registro de algumas informações nas folhas soltas mencionadas previamente;
- Para randomização, o centro enviou por e-mail o nome completo do participante e data de nascimento para o centro coordenador para cadastro do participante no sistema de randomização;
- O sistema de randomização também recebeu o nome completo do participante;
- Não foi identificada a coleta dos dados demográficos dos participantes;
- Relatório do Comitê Independente de Monitoramento de Segurança incompleto, faltando informações sobre quais participantes foram avaliados e quais eventos foram reportados por cada participante;
- Ausência de justificativa para não ter sido obtido o Termo de Assentimento do participante (quando ele era aplicável), em alguns casos;
- A CRF não captura a data de assinatura do TCLE;
- Divergências entre os critérios de elegibilidade descritos na página de CRF e no protocolo;

- Fragilidades quanto aos critérios de criação do código do participante (iniciais do nome seguido da data de nascimento), podendo favorecer a quebra do sigilo dos dados pessoais do participante;
- Fragilidades e/ou deficiências no relatório de monitoria (anotados os nomes completos dos participantes monitorados);
- Deficiências no preenchimento do documento de requisição do produto sob investigação (contendo o nome do participante, data de nascimento, contato do responsável legal), favorecendo a quebra de cegamento do estudo;
- Detectado TCLE assinado por participante analfabeto, sem a presença de testemunha imparcial;
- Ausência de informações sobre o Prontuário Eletrônico
- Deficiências no preenchimento do TCLE (campos vazios);
- Deficiências na avaliação de critérios de elegibilidade (avaliação incompleta);
- Inconsistências relacionadas ao processo de re consentimento dos participantes (ex.: alguns participantes não foram re consentidos na visita seguinte à aprovação do TCLE pelo CEP);
- Observadas dificuldades de entendimento acerca do papel da testemunha imparcial (ex.: participante alfabetizado, mas o TCLE apresentava assinatura da testemunha imparcial, e testemunha imparcial ausente no momento do consentimento);
- Realização de procedimentos do ensaio clínico antes da aprovação da instância ética;
- Deficiência na avaliação médica pelo patrocinador (não realizada em tempo adequado);
- Deficiências no acompanhamento e avaliação médica dos eventos adversos em andamento na Visita Final (VF) ou relatados após a VF (EAs não foram acompanhados/avaliados por médicos, mas sim por assistentes de pesquisa, responsáveis pelo contato telefônico);
- Ausência de avaliação de prontuário médico eletrônico e avaliação de segurança não realizada;

- Divergências entre os resultados de exames laboratoriais descritos no laudo do laboratório clínico e no relatório do IVRS (*Interactive Voice Response System*);
- Ausência de informação de como era a reconciliação dos exames de imagem dos participantes entre o que foi recebido no laboratório central e o que foi reportado na CRF;
- Não realização das visitas aguda/convalescente para participantes que apresentaram alteração do quadro clínico (febre);
- Não realização de exames previstos no protocolo;
- Encerramento de EAG antes de ser solucionado e ausência de avaliação detalhada sobre a causalidade do evento adverso.

Recomendações:

- ✚ *O investigador/instituição deve manter adequados e exatos os documentos fonte e registros do ensaio que incluam todas as observações pertinentes sobre cada participante do ensaio do centro de pesquisa. Os dados fonte devem ser atribuíveis, legíveis, contemporâneos, originais, exatos e completos. As alterações nos dados fonte devem ser rastreáveis, não devem encobrir os dados originais e devem ser explicadas se necessário (ex., por meio de uma trilha de auditoria);*
- ✚ *O investigador deve garantir a exatidão, integralidade, legibilidade e pontualidade dos dados reportados ao patrocinador nos CRFs e em todos os relatórios requeridos. Os dados reportados no CRF, oriundos dos documentos fonte, devem ser consistentes com os documentos fonte ou as discrepâncias devem ser explicadas;*
- ✚ *Um ensaio deve ser conduzido em conformidade com o protocolo que tenha recebido a aprovação prévia/parecer favorável da instância ética/Comitê de ética em pesquisa (CEP). Consentimento livre e esclarecido deve ser obtido para cada participante antes da sua participação no ensaio clínico;*
- ✚ *O investigador/instituição deve conduzir o ensaio em conformidade com o protocolo acordado com o patrocinador e com a autoridade regulatória e que tenha recebido a aprovação/parecer favorável do CEP;*
- ✚ *Ao obter e documentar o consentimento livre e esclarecido, o investigador deve cumprir a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis), e deve aderir às BPC e aos princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque. Antes de iniciar o ensaio, o investigador deve contar com a aprovação/parecer favorável por escrito da*

instância ética para o termo de consentimento livre e esclarecido e qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos participantes;

- ✚ O termo de consentimento livre e esclarecido e qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos participantes devem ser revisados sempre que novas informações importantes forem disponibilizadas que possam ser relevantes para o consentimento do participante. Todo e qualquer termo de consentimento livre e esclarecido revisado, e informação por escrito, deve receber a aprovação/parecer favorável do CEP antes da sua utilização. O participante ou o representante legal do participante deve ser tempestivamente informado se novas informações forem disponibilizadas que possam ser relevantes para a intenção do participante de continuar no ensaio. A comunicação dessas informações deve ser documentada;*
- ✚ Todos os eventos adversos graves (EASs) devem ser imediatamente notificados ao patrocinador exceto para aqueles EASs que o protocolo ou qualquer outro documento (ex., Brochura do Investigador) identificar como não passíveis de notificação imediata. As notificações imediatas devem ser prontamente seguidas de relatórios detalhados e por escrito. Os relatórios imediatos e de acompanhamento devem identificar os participantes por meio de números de códigos exclusivos atribuídos aos participantes do ensaio e não por meio dos nomes, números de identificação pessoal, e/ou endereços dos participantes. O investigador também deve cumprir a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis) relacionada(s) à notificação de reações adversas graves e inesperadas ao medicamento para a(s) autoridade(s) regulatória(s) e para o CEP.*

4.6 PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO (Item 8.6 – Guia 35/2020)

O objetivo deste item é verificar se todas as atividades relacionadas ao produto sob investigação foram realizadas de acordo com o protocolo e regulamentações locais.

As observações foram feitas com base nos seguintes critérios:

Guia ICH E6 (R2), seções: 2.12, 2.13, 5.0, 5.1.1, 5.1.3, 5.14

Guia nº 35/2020, seção: 8.6

Exemplos de achados referentes aos itens citados:

Maiores

- Não foi feita validação de transporte do medicamento experimental/placebo do centro à residência dos participantes durante a pandemia.

Recomendações:

- ✚ *Medicamentos experimentais devem ser fabricados, manuseados e armazenados em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (BPF) aplicáveis. Eles devem ser usados em conformidade com o protocolo aprovado;*
- ✚ *O patrocinador deve garantir que os procedimentos por escrito incluam instruções que o investigador/instituição deve seguir para o manuseio e armazenamento de medicamento(s) experimental(ais) para o ensaio e a documentação do(s) mesmo(s). Os procedimentos devem abordar o recebimento, manuseio, armazenamento, dispensação e retorno adequados e seguros de medicamentos não utilizados pelos participantes, e a devolução de medicamentos(s) experimental(ais) não utilizado(s) para o patrocinador (ou descarte alternativo se autorizado pelo patrocinador e em conformidade com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis));*
- ✚ *O Patrocinador deve adotar medidas para garantir que o medicamento experimental se mantenha estável durante o período de uso.*

4.7 ARQUIVO DO INVESTIGADOR (Item 8.7 – Guia 35/2020)

O objetivo deste item é verificar se a documentação em geral está disponível, datada, assinada (quando aplicável) e como ela é arquivada no centro de ensaio clínico.

As observações foram feitas com base nos seguintes critérios:

Guia ICH E6 (R2), seções: 4.9.4, 5.18, 7.1, 8.1

Guia nº 35/2020, seção: 8.7

Exemplos de achados referentes aos itens citados:

Maiores

- Ausência de atualizações da Brochura do Investigador sem as justificativas devidas;
- Inconsistências relacionadas ao arquivo eletrônico utilizado pelo centro como parte do Arquivo do Investigador (verificou-se que o centro utilizava como Arquivo do Investigador tanto as pastas físicas fornecidas pelo patrocinador quanto um arquivo eletrônico - servidor interno do centro).

Recomendações:

- ✚ *O investigador/instituição deve arquivar os documentos do ensaio conforme o especificado em Documentos Essenciais para a Condução de um Ensaio Clínico (veja seção 8) e conforme exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis). O investigador/instituição deve adotar medidas para prevenir a destruição acidental ou prematura de tais documentos;*
- ✚ *O patrocinador é responsável por assegurar que uma BI atualizada seja disponibilizada para o(s) investigador(es), e o investigadores são responsáveis por fornecer a BI atualizada para os CEP responsáveis;*
- ✚ *O monitor deve assegurar que o investigador receba a Brochura do Investigador atualizada, todos os documentos e todos os suprimentos do ensaio necessários para conduzir adequadamente o ensaio e cumprir o(s) requisito(s) regulatório(s) aplicável(eis).*

REFERÊNCIAS

RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015: Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012: Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guidelines. Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2). Current Step 4 version, 09 Nov 2016.

Instrução Normativa – IN nº 122, de 09 de março de 2022: Dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos.

Guias nº 35/2020 e nº 36/2020, versão 2, de 26/01/2022: Guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos – Inspeção em Centros de Ensaio Clínico.

Outras informações relacionadas as inspeções de Boas Práticas Clínicas (BPC) [Inspeções em Boas Práticas Clínicas \(BPC\) – Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa \(www.gov.br\)](http://www.gov.br)

Para consulta a ensaios clínicos autorizados:

<https://consultas.anvisa.gov.br/>

ANEXOS

Anexo 1: Critérios de seleção do ensaio clínico e do local a ser inspecionado [Guia nº 35/2020]

A seleção do estudo a ser inspecionado é baseada, principalmente, nos seguintes critérios:

- Estudos não inspecionados internacionalmente por outras agências reguladoras;
- Estudos com populações consideradas vulneráveis, como pediátricos, idosos, índios, pessoas com deficiência;

- Estudos avaliados como complexos pela COPEC (por exemplo, estudos com muitos procedimentos por visita, manipulação de medicamento experimental de forma não usual, etc);
- Estudos cujo medicamento experimental seja estratégico para o país, como por exemplo para tratamento das doenças de perfil endêmico ou que tenham impacto socioeconômico;
- Estudos iniciados conforme previsto no §1º do Art. 36 da RDC 09/2015;
- Resultados de inspeções anteriores realizadas pela Anvisa;
- Demanda de outras áreas da Anvisa;
- Denúncia.

Anexo 2: Principais categorias e subcategorias conforme *Guia nº 35/2020*

8.1. APROVAÇÕES E ACORDOS/CONTRATOS

8.1.1. Aprovação regulatória	8.1.1. a) CE/DI
	8.1.1. b) Emendas
8.1.2. Aprovação ética (CEP/CONEP)	8.1.2. a) Aprovação do CEP / TCLE
	8.1.2. b) Correspondências com o CEP local
	8.1.2. b.1 - Submissão e aprovação de documentos do estudo
	8.1.2. b.2 - Notificações de relatos de EAs e EAGs
	8.1.2. b.3 - Notificação de desvios e violações
	8.1.2. b.4 - Notificação de alteração do investigador principal
	8.1.2. b.5 - Relatórios parciais e final
	8.1.2. b.6 - Informes de segurança
	8.1.2. b.7 - Lista de membros do CEP e declaração de renovação do registro do CEP na CONEP
	8.1.2. b.8 - Carta de isenção de voto dos membros do CEP
8.1.3. Contratos/Acordos	8.1.3. a) Contratos/acordos assinados
	8.1.3. b) Reembolso de transporte e alimentação.
	8.1.3. c) Acordo para arquivamento de documentos
	8.1.3. d) Aspectos gerais do contrato
	8.6.10. Correlação entre documentações de contabilidade x documentos-fonte x CRF

8.2. ORGANIZAÇÃO E EQUIPE DO CENTRO DE ENSAIO CLÍNICO

8.2.a. Organograma do centro
8.2.b. Lista de todos os ensaios clínicos pelo investigador
8.2.c. Endereços de todos os locais onde o paciente é atendido
8.2.d. Fluxos do funcionamento do centro

RELATÓRIO DE MÉTRICAS DE INSPEÇÕES DE BPC 2023
COORDENAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS – COP

8.2.d. 1) Fluxos para obtenção de prontuários
8.2.d. 2) Fluxos de comunicação dentro da equipe do estudo
8.2.e. Sistema da garantia da qualidade
8.2.f. Lista de delegações de tarefas
8.2.g. Currículos da equipe
8.2.h. Registro dos treinamentos
8.2.i. Certificado de treinamento para procedimentos de emergência
8.2.j. Compatibilidade de carga de trabalho
8.2.k. Disponibilidade, envolvimento e supervisão do investigador
8.2.l. responsabilidades do investigador BPC e Protocolo

8.3. INFRAESTRUTURA

8.3.1. Arquivo do estudo	8.3.1. a) Identificação e organização
	8.3.1. b) Estrutura para armazenamento de documentos
	8.3.1. c) Acesso restrito ao arquivo
	8.3.1. d) Planejamento para casos de incêndio, enchente e pragas
	8.3.1. e) Arquivamento após a conclusão do ensaio clínico
	8.3.1. f) Registro da localização dos documentos
8.3.2. Farmácia ou local de armazenamento dos produtos sob investigação	8.3.2. a) Acesso restrito e controlado à farmácia
	8.3.2. b) Controle de temperatura e umidade
	8.3.2. c) Plano de contingência para queda de energia
	8.3.2. d) Local segregado e devidamente identificado para os produtos
8.3.3. Consultórios	8.3.3. a) confidencialidade e privacidade dos participantes
8.3.4. Ala de internação ou sala de infusão	8.3.4. a) Acesso ao médico na internação
	8.3.4. b) Disponibilidade de UTI/UTI móvel
	8.3.4. c) Carrinho de emergência
	8.3.4. d) Leitos e de bombas de infusão
8.3.5. Sala de coleta e manuseio de amostras biológicas	8.3.5. a) Área da coleta
	8.3.5. b) Armazenamento das amostras
	8.3.5. c) Condições de envio
8.3.6. Laboratório clínico	8.3.6. a) Validação de procedimentos
	8.3.6. b) Certificados e POPs
	8.3.6. c) Registro de controle de temperatura
8.3.7. Equipamentos	8.3.7. a) Certificado de calibração ou manutenção
	8.3.7. b) Funcionamento e localização
	8.3.7. c) Procedimentos para utilização
8.3.8. Gerenciamento de resíduos	8.3.8. a) Recipiente com tampa identificado
	8.3.8. b) Coletor/incinerador para perfurocortantes
8.3.9. Sistemas computadorizados	8.3.9. a) Finalidade da utilização do sistema
	8.3.9. b) Procedimentos para manuseio de registros eletrônicos
	8.3.9. c) Tipos de perfis de acesso
	8.3.9. d) Auditoria para entrada e alteração de dados
	8.3.9. e) Sistema de segurança
	8.3.9. f) Presença de backup
	8.3.9.g) Manuseio de dados eletrônicos após encerramento do estudo
	8.3.9. h) Validação do sistema

RELATÓRIO DE MÉTRICAS DE INSPEÇÕES DE BPC 2023
COORDENAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS – COP

	8.3.9. i) Manuais e treinamentos
--	----------------------------------

8.4. SISTEMA DE QUALIDADE

8.4.a Monitoramento e acompanhamento pelo patrocinador/ORPC	8.4.a.1 Plano de monitoria e aderência ao plano.
	8.4.a.2 Número de visitas de monitoria
	8.4.a.3 Relatórios de monitoria e encaminhamentos
	8.4.a.4 Evidência de acompanhamento
	8.4.a.5 Evidência de comunicação entre monitor e superiores
	8.4.a.6 Registro das visitas de monitoria
8.4.b Auditorias e inspeções	8.4.b.1 Certificado de auditorias
	8.4.b.2 Relatório de auditorias
	8.4.b.3 Relatório de inspeção realizada por CEP/outras
8.4.c Tratamento de desvios/adoção de medidas corretivas	8.4.c Tratamento de desvios/adoção de medidas corretivas
8.4.d Procedimentos escritos e controlados do estudo	8.4.d Procedimentos escritos e controlados do estudo
8.4.1. Procedimentos escritos e controlados do estudo	8.4.1. a) Treinamento e educação continuada
	8.4.1. b) Recrutamento e seleção de participantes
	8.4.1. c) Aplicação de TCLE e Termo de Assentimento
	8.4.1. d) Preenchimento, correção e verificação do CRF
	8.4.1. e) Registro em documento-fonte
	8.4.1. f) Utilização, calibração e manutenção dos equipamentos/instrumentos
	8.4.1. g) Manuseio do medicamento experimental
	8.4.1. h) Preparação e administração do medicamento experimental
	8.4.1. i) Destruição ou devolução do medicamento experimental
	8.4.1. j) Falha de eletricidade e plano de contingência na área de armazenamento do medicamento experimental
	8.4.1. k) Coleta, transporte, preparação, identificação e análise de amostras laboratoriais
	8.4.1. l) Descarte de materiais biológicos e não-biológicos
	8.4.1. m) Quebra do cegamento do estudo
	8.4.1. n) Notificação de eventos adversos e eventos adversos graves (incluindo casos de gravidez), contendo prazos para relato
	8.4.1. o) Elaboração e manutenção dos arquivos (incluindo informações sobre o tempo de retenção dos documentos do estudo)
	8.4.1. p) Existência e aderência aos processos, fluxos e procedimentos
	8.4.1. q) Controle de versão e histórico de alterações.
8.4.1. r) Registro de treinamento da equipe	
8.4.1. s) Disponibilidade e acessibilidade dos processos	
8.4.1. t) Atualização e frequência das revisões	
8.4.1. u) Arquivo histórico dos processos, fluxos e procedimentos	

8.5. DOCUMENTAÇÃO FONTE E FORMULÁRIO DE RELATO DE CASO

8.5.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	8.5.1. a) Versão do TCLE aprovada pelo CEP
	8.5.1. b) Assinaturas, data e rubricas no TCLE
	8.5.1. c) via assinada do TCLE para o participante
	8.5.1. d) Processo de consentimento adequado
	8.5.1. e) Termo de Assentimento aprovado pelo CEP
	8.5.1. f) Testemunha imparcial ou representante legal
	8.5.1. g) Reconsentimento dos participantes
8.5.2. Dados coletados dos participantes do ensaio clínico	8.5.2. a) Manuseio dos dados dos participantes
	8.5.2. b) Comprovação de identificação do participante
8.5.2. c) Histórico do participante	8.5.2.c.1 Cumprimento dos critérios de inclusão e exclusão
	8.5.2.c.2 Calendário de visitas do participante
	8.5.2.c.3 Dados de segurança (EAs, causalidade, acompanhamento)
	8.5.2.c.4 Dados de eficácia (análise de desfechos primários)
8.5.2. d) Lista dos participantes triados e randomizados	8.5.2. d) Lista dos participantes triados e randomizados
8.5.2. e) Processo de randomização de acordo (conforme POP)	8.5.2. e) Processo de randomização de acordo (conforme POP)
8.5.2. f) Administração adequada do medicamento experimental	8.5.2. f) Administração adequada do medicamento experimental
8.5.2. g) Documento-fonte (prontuário, exames, laudos etc.)	8.5.2.g.1 Organização (cronologia das informações, arquivamento etc.)
	8.5.2.g.2 Preenchimento
8.5.3. Formulário de Relato de Caso (CRF)	8.5.3. a) Preenchimento, correção e verificação dos dados
	8.5.3. b) Preenchimento do CRF dentro do prazo
	8.5.3. c) Páginas de CRF assinadas e datadas.
	8.5.3. d) Concordância entre dados fonte x CRF x relatório

8.6. PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO

	8.6.a) Registro de recebimento, preparação, administração ou dispensação/ destruição ou devolução
	8.6.b) Registro dos cuidados de conservação
	8.6.c) Rótulo
	8.6.d) Quantidade disponível e validade
	8.6.e.1 Data e quantidade de medicamento experimental recebido, dispensado, devolvido ou destruído no centro

RELATÓRIO DE MÉTRICAS DE INSPEÇÕES DE BPC 2023
COORDENAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS – COP

8.6.e) Registro do inventário/contabilidade	8.6.e.2 Número do lote, data de validade e número do código de alocação do medicamento experimental.
	8.6.e.3 Aderência dos participantes do estudo ao tratamento
	8.6.f) Documentação do tratamento alocado, randomização e quebra do cegamento
	8.6.g) Plano de manutenção do código cego
	8.6.h) Registro do procedimento em caso de quebra de cegamento
	8.6.i) Alteração na data de validade/re-etiquetagem
	8.6.j) Correlação entre documentações de contabilidade x documentos-fonte x CRF

8.7. ARQUIVO DO INVESTIGADOR

8.7.a) Forma de organização
8.7.b) Versionamento dos documentos
8.7.c) Correspondências entre o centro e o patrocinador
8.7.d) Correspondências internas do centro
8.7.e) Indenização aos participantes
8.7.f) Comunicação de evento adverso grave/ de interesse especial
8.7.g) Formulário de notificação de evento adverso grave
8.7.h) TCLEs submetidos e aprovados pelo CEP
8.7.i) Versões de protocolo submetidas e aprovadas pelo CEP
8.7.j) Outros documentos submetidas e aprovadas pelo CEP
8.7.k) Brochuras do investigador atualizadas e notificadas ao CEP
8.7.l) Páginas de assinatura do protocolo e suas emendas
8.7.m) Registro de desvios e violações do protocolo pelo investigador
8.7.n) Outros documentos específicos do estudo (Newsletters, guias, Manuais etc)

Anexo 3: Classificação dos achados de inspeção de Boas Práticas Clínicas (BPC)

[Guia nº 35/2020 e Guia ICH E6(2)]

<ul style="list-style-type: none"> • Críticas: achados relacionados diretamente à segurança do participante de pesquisa, podendo resultar em óbito, risco de morte ou condições inseguras; quando relacionados aos dados do estudo, podem comprometer sua validade, a exemplo de estudos conduzidos sem autorização, adulterações, ausência de informações ou falsificações. • Maiores: achados que podem resultar em risco à saúde do participante de pesquisa ou invalidação dos dados. • Menores: achados que não se enquadram em observações críticas ou maiores, mas que indicam deficiência e/ou desvio; tais achados devem ser citados para fins de implementação de melhorias na condução de estudos
--

RELATÓRIO DE MÉTRICAS DE INSPEÇÕES DE BPC 2023
COORDENAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS – COP

• **Informativas:** achados descritivos e/ou complementares.

Anexo 4: Achados ou observações apontadas nas 9 inspeções realizadas em 2023

CATEGORIAS	SUB-CATEGORIAS	Crítica	Maior	Menor	Informativo
APROVAÇÕES E ACORDOS/CONTRATOS [8.1]	Aprovação éticas (CEP/CONEP) [8.1.2]	2	2	1	
	Contratos/Acordos [8.1.3]		4		
ORGANIZAÇÃO E EQUIPE DO CENTRO [8.2]	Compartilhamento de informações do EC [8.2.2]			1	
	Sistema de Garantia da Qualidade [8.2.5]			1	
	Delegação de tarefas [8.2.f]		11	5	
	Registro de treinamentos [8.2.8]		12	3	
INFRAESTRUTURA [8.3]	Arquivo do estudo [8.3.1]		3	9	
	Equipamentos [8.3.7]		5	3	1
	Farmácia e/ou local de armazenamentod do PI [8.3.2]		4		
	Laboratório clínico [8.3.6]	1			
	Gerenciamento de resíduo [8.3.8]		2		
	Sistemas computadorizado [8.3.9]	2	5		1
SISTEMA DE QUALIDADE [8.4]	Monitoram/acompanham (patrocinador/ORPC) [8.4.1]	5	7	1	
	Auditorias e inspeções [8.4.2]			2	
	Tratamento de desvios/adoção de AC [8.4.3]			1	
	Procedimentos escritos e controlados do estudo [8.4.4]	5	49	9	
DOCUMENTAÇÃO FONTE E CRF [8.5]	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido [8.5.1]	2	19	1	
	Dados coletados dos participantes do EC [8.5.2]	8	30	4	
	Formulário de Relato de Caso (CRF) [8.5.3]	8	16	5	
PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO [8.6]	Registro dos cuidados de conservação [8.6.2]		1		
ARQUIVO DO INVESTIGADOR [8.7]	Forma de organização [8.7.1]		2		
		33	172	46	2