

Guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos – Inspeção em Patrocinadores e Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (ORPC)

Guia nº 36/2020 – versão 2



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

2022

Guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos – Inspeção em Patrocinadores e Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (ORPCs)

VIGENTE A PARTIR DE 27/01/2022

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pelos marcos legislativo e regulatório da Agência.¹

Trata-se de instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório e não vinculante, sendo, portanto, possível o uso de abordagens alternativas às proposições aqui dispostas, desde que compatíveis com os requisitos relacionados ao caso concreto. A inobservância ao conteúdo deste documento não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação.

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa.

¹[Portaria nº 162, de 12 de março de 2021](#), que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Copyright©2021. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. A reprodução parcial ou total deste documento por qualquer meio é totalmente livre, desde que citada adequadamente a fonte. A reprodução para qualquer finalidade comercial está proibida.

SUMÁRIO

1. ESCOPO	4
2. INTRODUÇÃO	4
3. BASE LEGAL	5
4. ESCOPO DA INSPEÇÃO	5
5. EQUIPE E DURAÇÃO DA INSPEÇÃO	6
6. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DO(S) ENSAIO(S) CLÍNICO(S) E DO LOCAL A SER INSPECIONADO	6
7. ETAPAS DA INSPEÇÃO	7
7.1. Antes da inspeção	7
7.2. Durante a inspeção	9
7.3. Após inspeção	11
8. ITENS A SEREM VERIFICADOS EM PATROCINADORES OU ORPCs	13
8.1. Organização e equipe	13
8.2. Infraestrutura	13
8.3. Procedimentos operacionais	14
8.3.1. Implementação e finalização de ensaios clínicos	14
8.3.2. Gerenciamento de ensaios clínicos	15
8.3.3. Monitoria	15
8.3.4. Medicamento Experimental	16
8.3.5. Gerenciamento de amostras	16
8.3.6. Relato de segurança e eventos adversos	16
8.3.7. Coleta e tratamento de dados	17
8.3.8. Garantia da Qualidade	18
8.3.9. Delegação de atividades	18
8.3.10. Arquivo	19
9. GLOSSÁRIO	19
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22
11. HISTÓRICO DE EDIÇÕES	23
12. ANEXOS	26

SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPC – Boas Práticas Clínicas

CAPA – Ações corretivas, ações preventivas (*Corrective actions, Preventive actions*)

CE – Comunicado Especial

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

COPEC – Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos

CRF – Formulário de Relato de Caso (*Case Report Form*)

ICH – Conselho Internacional para Harmonização (*International Council for Harmonisation*)

IN – Instrução Normativa

IVRS - Sistema Interativo de Resposta por Voz (*Interactive Voice Response System*)

IWRS - Sistema Interativo de Resposta por Web (*Interactive Web Response System*)

ORPC – Organização Representativa de Pesquisa Clínica

POP – Procedimento Operacional Padrão

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

1. ESCOPO

Este guia trata sobre os procedimentos para condução de uma inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos em patrocinadores e Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (ORPCs). O guia é destinado a todos que estão envolvidos com ensaios clínicos, incluindo centros, patrocinadores, Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) e inspetores da Anvisa.

2. INTRODUÇÃO

As Boas Práticas Clínicas (BPC) constituem um padrão internacional de qualidade científica e ética para o planejamento, a condução, a realização, o monitoramento, o registro, a análise, o relato de ensaios clínicos e a auditoria, que fornece a garantia de que os dados e os resultados relatados têm credibilidade e precisão, e que os direitos, a integridade e o sigilo dos participantes do ensaio clínico estão protegidos, de acordo com as diretrizes de BPC dispostas no Documento das Américas e Manual de Boas Práticas Clínicas do Conselho Internacional para Harmonização/ *International Council for Harmonisation - ICH* (Documento E6 (R2)).

As inspeções em BPC, que estão previstas na RDC nº 09, de 20 de fevereiro de 2015, Capítulo VIII, Art. 71º, têm como principais objetivos verificar a proteção dos direitos dos participantes de ensaios clínicos, o grau de adesão à legislação brasileira vigente e ao cumprimento das BPC, e a qualidade dos dados gerados nos ensaios clínicos. As inspeções podem ser realizadas em qualquer local onde atividades do estudo são conduzidas, incluindo centros de ensaios clínicos, patrocinador, Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC), laboratórios e outras instituições envolvidas no desenvolvimento do medicamento experimental.

A Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC) é a área responsável por realizar as inspeções em BPC de ensaios clínicos relacionados a medicamentos e produtos biológicos e ações decorrentes, conforme alínea b, inciso I do Art. 130-A do Regimento Interno da Anvisa (RDC nº 303 de 13 de setembro de 2019).

Este guia descreve como a Anvisa conduz inspeções em BPC em centros de ensaios clínicos, com base na Instrução Normativa (IN) vigente nº 20 de 02 de outubro de 2017, com objetivo de harmonizar e orientar todos os envolvidos nos procedimentos para inspeção, assegurando desta forma um padrão unificado e a segurança de todas as partes envolvidas.

Ao longo do texto, o termo “deve” está acompanhado da base legal a que se refere (seção 3 deste guia). Por exemplo: *A inspeção deve^{3.5 (Art.5)} ocorrer em um período máximo de 5 (cinco) dias úteis.* Neste caso, o item 3.5 é a Instrução Normativa nº 20/2017, portanto, o termo se refere ao Art. 5º da Instrução Normativa nº 20/2017. Para os casos em que não há referência legal, o termo “deve” pode ser interpretado como recomendação.

3. BASE LEGAL

- 3.1. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências.
- 3.2. Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, que configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências.
- 3.3. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 303 de 13 de setembro de 2019, que aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa.
- 3.4. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.
- 3.5. Instrução Normativa (IN) nº 20, de 02 de outubro de 2017, que dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos.
- 3.6. Boas Práticas Clínicas: *ICH harmonised tripartite guidelines. Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2). Current Step 4 version, 09 Nov 2016.*
- 3.7. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas - IV Conferência pan-americana para harmonização da regulamentação farmacêutica. 2-4 de Março de 2005.
- 3.8. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 449 de 15 de dezembro de 2020, que altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro 2015, que aprova o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.
- 3.9. Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 251, de 07 de agosto de 1997, que aprova as normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.
- 3.10. Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 466 de 12 de dezembro de 2012, que aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.
- 3.11. Norma Operacional nº 001/2013 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que dispõe sobre a organização e funcionamento do Sistema CEP/CONEP, e sobre os procedimentos para submissão, avaliação e acompanhamento da pesquisa e de desenvolvimento envolvendo seres humanos no Brasil, nos termos do item 5, do Capítulo XIII, da Resolução CNS nº 466 de 12 de dezembro de 2012.

4. ESCOPO DA INSPEÇÃO

As inspeções em 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, conforme descrito na IN nº 20/2017.

5. EQUIPE E DURAÇÃO DA INSPEÇÃO

Conforme IN nº 20/2017, a inspeção em BPC será realizada por servidores do quadro efetivo da Anvisa, devidamente identificados e habilitados, respeitadas as atribuições e competências inerentes aos referidos cargos.

Serão pelo menos 2 (dois) inspetores, sendo um o inspetor líder, que será o ponto focal para comunicação com o inspecionado.

A inspeção deve^{3.5 (Art.5)} ocorrer em um período máximo de 5 (cinco) dias úteis. Excepcionalmente este período poderá ser alterado mediante devida justificativa.

A inspeção pode ocorrer tanto de forma presencial como de forma remota^{3.8(Art.71)}.

6. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DO(S) ENSAIO(S) CLÍNICO(S) E DO LOCAL A SER INSPECIONADO

A seguir estão listados os critérios mais comumente utilizados para seleção do ensaio clínico e do patrocinador/ORPC a ser inspecionado. No entanto, esta lista não é exaustiva. Outros critérios de seleção poderão ser utilizados pela COPEC, conforme necessidade.

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

- Preferência por patrocinadores nacionais, uma vez que geralmente são inspecionados apenas pela Anvisa;
- ORPCs que trabalham com muitos patrocinadores nacionais;
- Patrocinadores e ORPCs internacionais, mas que não foram inspecionados por outras agências e instituições internacionais de reconhecida experiência na área de inspeções em BPC;
- Resultados de inspeções anteriores;
- Demanda de outras áreas da Anvisa;
- Denúncia.

Em inspeção em patrocinador/ORPC, podem ser selecionados mais de um ensaio clínico, dependendo do objetivo da inspeção. A seleção do(s) estudo(s) é baseada, principalmente, nos seguintes critérios:

- Estudos não inspecionados internacionalmente por outras agências reguladoras;
- Estudos com populações consideradas vulneráveis, como pediátricos, idosos, gestantes, 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.

7. ETAPAS DA INSPEÇÃO

7.1. Antes da inspeção

7.1.1. Notificação da Inspeção

Para cada inspeção será instruído um processo administrativo (11407- Dossiê de Investigação Sanitária), que conterá toda documentação relacionada à inspeção. A notificação da inspeção será feita por meio de Ofício Eletrônico ao patrocinador ou ORPC responsável.

Comunicações entre a Anvisa e patrocinador/ORPC ou centro sobre a inspeção também poderão ser feitas pelo e-mail da inspeção inspecaobpc@anvisa.gov.br.

Conforme descrito no Art. 2º da IN nº 20/2017, caso seja uma inspeção de rotina, o patrocinador/ORPC será notificado com pelo menos 15 (quinze) dias corridos de antecedência. Em caso de denúncia ou suspeita de irregularidades, a inspeção ocorrerá sem aviso prévio.

7.1.2. Solicitação de documentação prévia

No ofício ou e-mail de notificação da inspeção, primeiramente, é solicitada à empresa uma lista de todos os ensaios clínicos conduzidos no Brasil nos últimos anos. A quantidade de anos dependerá do objetivo da inspeção. Nesta notificação, a empresa deve^{3.4(Art.41)} preencher uma planilha eletrônica (conforme modelo do Anexo 1a ou 1b) contendo detalhes do ensaio clínico, como título do estudo, número do CE emitido pela Anvisa, fase do estudo, status atual do estudo, data de início e fim do estudo (se aplicável), número de centros no Brasil, quantidade total de participantes triados e randomizados no Brasil, nome do patrocinador (nos casos de inspeção em ORPC), nome da ORPC (nos casos de inspeção em patrocinador que tenha contratado uma ORPC) e atividades delegadas pelo patrocinador à ORPC, se aplicável.

Após o recebimento da planilha, os inspetores selecionam um ou mais ensaios clínicos e enviam uma nova notificação à empresa, solicitando alguns documentos para auxiliar na condução da inspeção. A lista a seguir é um exemplo do que geralmente é solicitado. No entanto, a lista poderá ser alterada, conforme necessidade.

Documentos gerais

- I. Organograma geral da empresa no Brasil, listando o departamento e nome(s) do(s) responsável(is).
- II. Organograma detalhado das atividades relacionadas à pesquisa clínica no Brasil, listando o departamento, breve resumo e nome(s) do(s) responsável(is). Incluir neste organograma serviços externos contratados (por exemplo: departamento de estatística, banco de dados, depósito de medicamentos, arquivo)
- III. Lista de Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) da empresa, relacionados à condução de ensaios clínicos. Informar o nº de referência, título, versão e data de vigência.

Documentos referentes a cada ensaio clínico selecionado para inspeção

- IV. Lista de todos os sistemas computadorizados usados para condução de ensaios clínicos (por exemplo, banco de dados, CRF e IVRS/IWRS), ainda que terceirizados (*outsourced*).
- V. Lista das atividades do estudo com seus respectivos responsáveis.
- VI. Lista das atividades do estudo realizada por terceiros contratados pelo patrocinador/ORPC, se aplicável, com nome da empresa e de responsáveis pelas atividades.
- VII. Todas as versões do protocolo do estudo e suas emendas.
- VIII. Lista de todos os manuais do estudo fornecidos pelo patrocinador ou elaborado pela ORPC. Exemplo: manual do laboratório central, de radiologia central, de preenchimento de formulário de relato de caso (CRF), de IVRS (sistema de randomização), etc.
- IX. Todas as versões da brochura do investigador
- X. Todas as versões de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aplicáveis para o Brasil com as alterações destacadas, inclusive as versões específicas de centro, se aplicável.
- XI. Formulário de delegação de responsabilidades para cada centro, se aplicável.
- XII. Lista dos POPs relevantes para o estudo (título e versão) fornecidos pelo patrocinador/ORPC.
- XIII. Planilha eletrônica com a quantidade de participantes triados, falha de triagem, randomizados, ativos, descontinuados e que completaram o estudo, para cada centro brasileiro e o total do estudo, incluindo justificativas para os participantes considerados falha de triagem e descontinuados. (Modelo do Anexo 2)
- XIV. Data da primeira visita do primeiro participante triado e da última visita do último participante randomizado para todos os centros brasileiros. Esta informação pode ser incluída na planilha descrita no item XIII. (Modelo do Anexo 3)
- XV. Planilha eletrônica com todos os Eventos Adversos Graves ocorridos no Brasil e no mundo, contendo número do participante, nome do EAG, data de início e fim do evento, desfecho (se aplicável), relação com o medicamento do estudo, critério de gravidade (ex: morte, hospitalização), ação tomada e se esperado ou não. (Modelo do Anexo 4)
- XVI. Contrato entre patrocinador e ORPC (aspectos financeiros podem ser obliterados), se aplicável.
- XVII. Informação sobre o formato de CRF (papel ou eletrônica) e um modelo em branco de CRF
- XVIII. Todas as versões de Plano de Monitoria utilizadas no estudo, com as alterações destacadas

- XIX. Relatórios de monitoria de todos os centros, incluindo o da visita de seleção, de iniciação e de encerramento, se aplicável.
- XX. Informação sobre o laboratório central, se aplicável: lista dos parâmetros analisados, valores de referência e certificados de qualidade
- XXI. Todas as submissões e aprovações éticas de cada centro, lista de membros do CEP e registro do CEP na CONEP (ou status do registro, quando a renovação do registro ainda não estiver disponível). Para as submissões e aprovações, a captura de tela (*printscreen*) da Plataforma Brasil é suficiente.

Os modelos incluídos nos Anexos 1 a 4 são opcionais e não precisam necessariamente ser utilizados.

As planilhas eletrônicas mencionadas nos itens XIII e XV são planilhas de controle que podem ser elaboradas/geradas pelo patrocinador/ORPC. O objetivo dessas planilhas é facilitar a preparação da inspeção. Quando não for possível gerar planilhas eletrônicas, relatórios em pdf com função de copiar/colar ativa podem ser encaminhados.

Estes documentos deverão^{3,4(Art.41)} ser encaminhados à Anvisa por Aditamento Eletrônico ao Dossiê de Investigação Sanitária (informando o número do expediente e data para o e-mail da inspeção). O prazo de envio dos documentos é geralmente de 2 a 3 semanas, dependendo da complexidade da documentação solicitada.

Ressalta-se que, antes do início da inspeção, os inspetores da Anvisa devem^{3,6(5.1.2)} ter acesso a todos os sistemas computadorizados utilizados ou aos seus dados, caso os sistemas estejam desativados pelo fato dos estudos estarem encerrados.

7.1.3. Reunião preparatória para inspeção

Antes da inspeção, os inspetores poderão agendar uma reunião virtual com o inspecionado com objetivo de alinhar detalhes logísticos da inspeção.

7.2. Durante a inspeção

O processo de inspeção é geralmente composto pelas seguintes etapas:

- Reunião de abertura,
- Visita às instalações,
- Entrevista com a equipe do estudo,
- Análise documental (incluindo verificação de sistemas computadorizados),
- Reunião de fechamento.

7.2.1. Reunião de abertura

A inspeção se inicia com a reunião de abertura e é conduzida pelo inspetor líder. A reunião se inicia com a apresentação de todos os presentes.

O inspetor informa os objetivos, escopo, planejamento (cronograma) e as principais etapas da inspeção, além dos motivos da escolha do patrocinador/ORPC e do(s) ensaio(s) clínico(s) para a inspeção, no caso de inspeção de rotina. No caso de inspeção de denúncia, o inspecionado é informado que se trata de uma inspeção de denúncia, mas o motivo e o denunciante não são revelados.

O patrocinador/ORPC faz uma breve descrição da empresa e status de cada ensaio clínico a ser inspecionado.

Durante a reunião os inspetores assinam uma “Declaração de Ausência de Conflito de Interesse e Confidencialidade” perante todos os participantes. Esta declaração é um modelo elaborado pela Anvisa. Se o patrocinador/ORPC também exigir uma declaração assinada em modelo próprio, os inspetores poderão assinar todos os modelos de declaração. Os inspetores ficarão com uma cópia de qualquer outra declaração que for assinada.

Deve ser designado um membro da equipe do estudo que acompanhará os inspetores durante todo o processo de inspeção.

A lista de presença elaborada pela Anvisa deve ser assinada por todos os presentes.

Ao final da reunião de abertura, os inspetores entregarão um formulário de requisição de documentos, que será utilizado como ferramenta para controle dos documentos solicitados durante a inspeção, incluindo as cópias obtidas para serem levadas pelos inspetores à Anvisa.

Durante a inspeção, os inspetores devem ficar em uma sala separada da equipe do patrocinador/ORPC e com acesso à internet.

7.2.2. Visita às instalações e análise documental

A visita às instalações e a análise documental serão realizadas com base nos itens descritos na seção 8 deste guia.

7.2.3. Entrevistas

Os profissionais envolvidos com atividades de escrita e desenvolvimento do protocolo e brochura do investigador, desenvolvimento do plano de análise estatística, de gerenciamento e monitoria dos ensaios clínicos, sistema da qualidade, relato de eventos adversos/farmacovigilância, arquivos, contratos, gerenciamento do banco de dados e outras atividades aplicáveis a cada empresa serão entrevistados e questionados em relação a quaisquer esclarecimentos ou dúvidas surgidas durante a inspeção. Essas entrevistas poderão ser realizadas de forma remota, conforme necessidade.

7.2.4. Reunião de fechamento

No final da inspeção, a equipe de inspetores realizará a reunião de fechamento, em que serão informadas as não conformidades encontradas durante a inspeção. Neste momento, os inspetores não irão classificar nem discutir os achados encontrados. A classificação dos achados será informada no relatório de inspeção.

Durante a reunião também será esclarecido sobre os procedimentos e prazos pós-inspeção. A reunião será conduzida pelo inspetor líder.

A lista de presença deve ser assinada por todos os presentes.

7.3. Após inspeção

Após a inspeção, a equipe de inspetores elaborará o Relatório de Inspeção em até 60 (sessenta) dias corridos, que será enviado ao Patrocinador/ORPC do estudo via ofício eletrônico e ao IP, por e-mail.

Os achados encontrados durante a inspeção serão listados no relatório e serão classificados, conforme Art. 12 da IN nº 20/2017, em observações:

- **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
- **Informativas:** achados descritivos e/ou complementares

Para cada achado, serão listadas as devidas referências ao Documento das Américas ou Conselho Internacional para Harmonização (ICH E6 (R2)) e às legislações locais.

Após o recebimento do relatório de inspeção, o Patrocinador/ORPC terá 120 dias corridos para manifestação, conforme Art. 8º da IN nº 20/2017.

A resposta a cada achado crítico ou maior deve ser dada identificando a causa raiz e propondo as ações corretivas e preventivas (CAPA) com os prazos estimados e os responsáveis por cada ação. Além disso, deve-se avaliar o impacto e o risco do achado para todos os estudos e não somente para os ensaios clínicos inspecionados. Para achados menores, apenas as ações corretivas precisam ser enviadas à Anvisa.

A seguir sugerimos um exemplo de resposta:

Achado #XX		
Esclarecimento		
Causa raiz		
Impacto/risco do achado para todos os estudos da empresa		
Ação corretiva	Responsável	Prazo
Ação preventiva	Responsável	Prazo

Para embasar cada resposta dada ao achado crítico ou maior, o patrocinador/ORPC deve anexar as evidências que justificam a resposta. Por exemplo, se a ação preventiva para o achado foi a elaboração de um POP, este POP deve ser enviado à Anvisa junto com a resposta.

É importante que se corrija não somente os itens citados no achado, mas também corrija a deficiência da causa raiz identificada.

A resposta ao relatório de inspeção deve ser encaminhada como Aditamento Eletrônico ao Dossiê de Investigação Sanitária à Anvisa. Assim que peticionada, o patrocinador/ORPC deve informar o nº do expediente e a data de protocolização para o e-mail inspecaobpc@anvisa.gov.br.

Após a manifestação do Patrocinador/ORPC, a equipe de inspetores analisará a resposta e decidirá colegiadamente a respeito do cumprimento de BPC no estudo. Novos questionamentos poderão ser feitos ao inspecionado. Ao final da avaliação, a Anvisa emitirá o Parecer Final da Inspeção, o qual será encaminhado via ofício (ou e-mail) ao patrocinador/ORPC. O prazo de envio do parecer final é de até 30 dias, contado da data de recebimento da resposta ao relatório de inspeção. Em casos excepcionais, este prazo poderá ser estendido e será informado ao inspecionado com a devida justificativa.

O parecer final conterá a decisão sobre o cumprimento das BPC, que poderá ser:

- **Em conformidade com as BPC:** Estar em conformidade com as BPC não significa que nenhum achado foi encontrado ou nenhuma ação foi requerida. No entanto, as observações encontradas foram corrigidas ou não afetaram criticamente as BPC, não levando às determinações descritas no item seguinte.
- **Em não conformidade com as BPC:** Não estar em conformidade com as BPC significa que, após a avaliação da resposta aos achados identificados na inspeção, a conclusão da Anvisa é de que o estudo não foi conduzido de acordo com as BPC. Em caso de não conformidade com as BPC, a Anvisa poderá, conforme Art. 11 da IN nº 20/2017, determinar:

- I - a interrupção temporária do ensaio clínico;
- II - o cancelamento definitivo do ensaio clínico;
- III - o cancelamento definitivo do ensaio clínico em todos os centros no Brasil; ou
- IV - a invalidação dos dados provenientes de um centro do ensaio clínico.

Ressalta-se que achados sistêmicos podem repercutir em estudos clínicos que não foram avaliados durante a inspeção.

Uma nova inspeção poderá ser realizada para avaliação da implementação do CAPA, se houver necessidade.

8. ITENS A SEREM VERIFICADOS EM PATROCINADORES OU ORPCs

Nesta seção estão listados os itens que, de maneira geral, os inspetores verificam durante uma inspeção em patrocinadores/ORPCs. Entretanto, dependendo do foco da inspeção, nem todos os itens serão avaliados ou, ainda, pode ser necessária a verificação de itens que não estão aqui mencionados.

É importante ressaltar que o patrocinador é responsável por garantir que os ensaios clínicos estejam de acordo com as BPC e regulamentações locais. Conforme itens 5.2.1 e 5.2.2 do guia ICH E6(R2), um patrocinador pode transferir qualquer ou todas as tarefas e funções do patrocinador relativas ao ensaio clínico à ORPC, mas a responsabilidade definitiva pela qualidade e integridade dos dados da pesquisa é do patrocinador. A ORPC deve implementar garantia de qualidade e controle de qualidade. Esses procedimentos devem ser documentados por escrito antes do início do estudo.

8.1. Organização e equipe

O objetivo deste item é avaliar se a organização da empresa é capaz de garantir uma condução adequada das atividades de ensaio clínico e se possui um número suficiente de funcionários qualificados e treinados em cada área.

Os seguintes itens poderão ser verificados, dentre outros:

- a. Organograma da empresa no Brasil, contendo todos os departamentos, funções e responsáveis por cada área.
- b. Organograma e equipe designada no Brasil para cada ensaio clínico inspecionado.
- c. Departamento de qualidade, como departamento independente.
- d. Descrição dos cargos, qualificações e treinamentos de cada funcionário envolvido em qualquer estágio do ensaio clínico.
- e. Lista de funcionários participantes do(s) ensaio(s) clínico(s) selecionado(s) para inspeção, contendo nome, cargo, função no estudo, data de entrada e saída do estudo (se aplicável), assinatura e rubrica (manual ou eletrônica).
- f. Procedimentos para trocas de funcionários durante um ensaio clínico.

8.2. Infraestrutura

O objetivo deste item é identificar e avaliar se a infraestrutura da empresa é adequada para condução de ensaios clínicos.

Os seguintes itens poderão ser verificados, dentre outros:

- a. Sala de arquivo, onde a documentação da empresa e dos ensaios clínicos ficam armazenados. Serão avaliados, dentre outros:
 1. Identificação e organização das pastas do arquivo
 2. Estrutura adequada para armazenamento de documentos
 3. Acesso controlado ao arquivo
 4. Procedimento de arquivamento e retirada de documentos
 5. Plano de ação/ contingência em casos de incêndio, enchente e pragas
 6. Arquivamento após a conclusão dos ensaios clínicos
- b. Local onde o medicamento experimental e suprimentos dos ensaios clínicos estão armazenados. Serão avaliados, dentre outros:
 1. Acesso controlado
 2. Controle de temperatura e umidade
 3. Plano de contingência em caso de queda de energia
 4. Local segregado e devidamente identificado para os produtos sob investigação de cada estudo para possibilitar que os produtos sejam armazenados de forma lógica, permitindo a localização pronta, ágil e sem possibilidade de erros na separação e dispensação.
 5. Local segregado para produtos em quarentena, retornados, expirados ou separados para destruição
- c. Sistemas computadorizados. Serão avaliados, dentre outros:
 1. Finalidade da utilização do sistema
 2. Procedimentos para criação, modificação, exclusão, manutenção ou transmissão de registros eletrônicos
 3. Presença de trilha de auditoria para identificar qualquer entrada e alteração de dados no sistema
 4. Presença de *backup*, recuperação de dados ou plano de contingência para evitar perda de dados (incluindo nos casos de atualização de softwares)
 5. Procedimentos para manuseio do registro eletrônico após encerramento do estudo
 6. Validação do sistema, com base em referências como *PIC/S Guidance PI 011-3: Good Practices for Computerised Systems in Regulated GXP Environments, 2007*.
 7. Acesso ao sistema
 8. Manuais e treinamentos sobre a utilização do sistema

8.3. Procedimentos operacionais

Durante a inspeção, serão avaliados se os procedimentos da empresa asseguram uma condução adequada dos ensaios clínicos e de acordo com as BPC e regulamentações locais.

A aderência aos procedimentos será verificada, por amostragem, por meio dos ensaios clínicos selecionados para inspeção.

8.3.1. Implementação e finalização de ensaios clínicos

O objetivo deste item é avaliar os procedimentos estabelecidos para implementação e finalização de um estudo clínico.

Os seguintes itens poderão ser verificados, dentre outros:

- a. Preparação de documentos: formato, conteúdo e distribuição de protocolo, emendas ao protocolo, documentos relacionados a consentimento informado, brochura do investigador, CRF e qualquer outro documento relacionado ao ensaio clínico.
- b. Procedimento de aprovação dos documentos.
- c. Procedimento para garantia do cumprimento aos requisitos regulatórios, como obtenção da aprovação ética pelo CEP/CONEP e aprovação regulatória pela Anvisa.
- d. Seleção, treinamento e monitoramento de investigadores.
- e. Seleção, treinamento e monitoramento da equipe do patrocinador/ORPC, incluindo gerentes e monitores.
- f. Comparação de datas críticas: aprovação do CEP/CONEP, aprovação da Anvisa, início do estudo, data de início de cada centro, período de recrutamento, fechamento dos centros, finalização do estudo.
- g. Contratos aplicáveis firmados.
- h. Procedimentos para encerramento do estudo.

8.3.2. Gerenciamento de ensaios clínicos

O objetivo deste item é avaliar o sistema estabelecido para o gerenciamento de ensaios clínicos.

Os seguintes itens poderão ser verificados, dentre outros:

- a. Gerenciamento/supervisão de todas as atividades relacionadas a condução de ensaios clínicos.
- b. Tratamento de problemas, desvios e violações importantes de protocolo, BPC e regulamentações locais (incluindo investigação da causa raiz).
- c. Procedimento de controle do patrocinador/ORPC para garantir que todos os TCLEs aplicáveis foram obtidos pelos participantes do estudo.
- d. Procedimento para garantir que todas as aprovações éticas/regulatórias foram obtidas ao longo do estudo (ex: emendas, novas versões de TCLEs, eventos adversos graves).
- e. Sistemas utilizados para controle e gerenciamento dos estudos, incluindo sistema apropriado para registro de violação/desvios de protocolo e problemas/pendências levantados durante o estudo (registrando inclusive, as medidas corretivas e preventivas adotadas).

8.3.3. Monitoria

O objetivo deste item é avaliar o sistema estabelecido para a monitoria de ensaios clínicos.

Os seguintes itens poderão ser verificados, dentre outros:

- a. Procedimento para planejamento, frequência, extensão e natureza das atividades de monitoria.
- b. Procedimento para conteúdo, processamento e acompanhamento dos relatórios de monitoria.
- c. Planos de monitoria utilizados para os ensaios clínicos inspecionados.
- d. Ações corretivas oriundas das visitas de monitoria.
- e. Fluxo de comunicação entre monitor e superiores para tratamento de achados críticos.

8.3.4. Medicamento Experimental

O objetivo deste item é verificar se os procedimentos do patrocinador/ORPC para os diferentes estágios do ciclo de vida do medicamento experimental estão de acordo com as BPC.

Os seguintes itens poderão ser verificados, dentro outros:

- a. Procedimento para garantir a integridade do medicamento experimental desde a fabricação até o recebimento nos centros de ensaio clínico.
 - 1. Avaliação dos certificados de análise do lote
 - 2. Avaliação das condições de armazenamento e transporte
 - 3. Procedimento de liberação do medicamento experimental, após recebimento pelos centros
 - 4. Avaliação da embalagem e rotulagem
 - 5. Comparação dos rótulos utilizados x rótulos aprovados pela Anvisa
 - 6. Procedimento de Recolhimento (*recall*) e reetiquetagem
- b. Contabilidade do medicamento experimental, incluindo informação de envio, retorno e destruição.
 - 1. Avaliação do inventário do medicamento experimental
 - 2. Comparação entre o estoque físico x registros de contabilidade
- c. Procedimentos para randomização, cegamento e quebra do código cego.

8.3.5. Gerenciamento de amostras

Os procedimentos estabelecidos para manuseio de amostras obtidas de ensaios clínicos poderão ser verificados, incluindo transporte, recebimento, armazenamento, processamento, análise, relato dos resultados e descarte final das amostras.

8.3.6. Relato de segurança e eventos adversos

O objetivo deste item é verificar procedimentos para revisão e comunicação de achados que podem afetar adversamente a segurança dos participantes, e verificar procedimentos para notificação de eventos adversos graves para agências reguladoras, investigadores e CEPs.

Os seguintes itens poderão ser verificados, dentre outros:

- a. Identificação e monitoramento pelo investigador ou patrocinador/ORPC de evento adverso, evento adverso grave ou reação adversa ao medicamento inesperada e grave.

- b. Procedimento para avaliação da causalidade entre o evento adverso e o produto sob investigação.
- c. Notificação imediata para Anvisa de eventos adversos graves e inesperados, possível/provável/definitivamente relacionados ao produto sob investigação ocorridos em território nacional e notificação de reações adversas ao medicamento para investigadores.
- d. Comparação entre os eventos reportados no estudo x eventos notificados à Anvisa, conforme RDC 39/2008 ou RDC 09/2015.
- e. Notificação de eventos adversos graves pelos investigadores ao CEP e ao patrocinador.
- f. Gerenciamento de eventos adversos graves reportados pelos investigadores, incluindo procedimentos do patrocinador/ORPC para recebimento, avaliação e monitoramento dos eventos.
- g. Atualizações de segurança (incluindo atualização da brochura do investigador) e relatórios periódicos de segurança, incluindo verificação da necessidade de atualização de TCLE.
- h. Comunicação das atualizações de segurança aos investigadores, CEPs (por meio dos investigadores) e Anvisa.
- i. Procedimentos para interrupção do desenvolvimento ou retirada do mercado do medicamento experimental de qualquer país, por motivos de segurança ou falha na eficácia.
- j. Disponibilidade integral (24 horas, 7 dias da semana) da equipe responsável pelos aspectos de segurança do medicamento experimental no ensaio clínico.

8.3.7. Coleta e tratamento de dados

O objetivo deste item é avaliar o sistema estabelecido pelo patrocinador/ORPC para coleta e tratamento de dados obtidos durante os ensaios clínicos e o relato deles no relatório de ensaio clínico, se aplicável.

No Formulário de Relato de Caso (CRF), poderão ser avaliados os seguintes itens, dentre outros:

- a. Desenho do CRF
- b. Elaboração e validação da base de dados
- c. Entrada e limpeza de dados
- d. Fechamento do banco de dados
- e. Reconciliação de dados
- f. Perfil de acesso

Para cada estudo inspecionado, uma amostragem das páginas de CRF será selecionada para avaliar:

- g. Aderência ao protocolo
- h. Se os dados estão completos, legíveis e preenchidos no tempo esperado
- i. Correções de CRF e trilhas de auditoria
- j. Comparação de datas do primeiro e do último participante incluído com as datas de início e fim do estudo bem como com a do envio do medicamento experimental

Para tratamento de dados, os seguintes itens poderão ser verificados, dentre outros:

- k. Procedimento para garantir a integridade dos dados coletados dos centros de ensaio clínico
 - 1. Avaliação do tratamento de dados, análise de dados e procedimentos de controle
 - 2. Trilhas de auditoria (tanto para papel quanto para sistemas eletrônicos)
- l. Procedimentos para preparação do relatório de ensaio clínico
- m. Gerenciamento de dados
- n. Análise estatística (conforme estabelecida no protocolo)
- o. Conteúdo do relatório de ensaio clínico e processo de revisão
- p. Controle de qualidade aplicado para tratamento de dados

8.3.8. Garantia da Qualidade

O objetivo deste item é verificar se o patrocinador/ORPC possui um sistema que gere a qualidade em todos os estágios de um ensaio clínico.

Os seguintes itens poderão ser verificados, dentre outros:

- a. Auditorias para processos críticos dos ensaios clínicos, incluindo atividades de monitoria, gerenciamento de dados, relato de segurança, elaboração do relatório de ensaio clínico, arquivo e validação de sistemas computadorizados.
- b. Auditoria em serviços contratados/sub-contratados.
- c. Processo de comunicação e endereçamento dos achados de auditoria, incluindo formato e distribuição dos relatórios de auditoria.
- d. Procedimentos para lidar com problemas de aderência de BPC que sejam graves ou recorrentes.
- e. Procedimentos para elaboração e implementação de programas/planos de auditoria.
- f. Relatórios de auditoria, se aplicável.
- g. Qualificação dos auditores.

Além disso, será verificado o funcionamento do sistema de qualidade da empresa em relação ao gerenciamento dos POPs. Os seguintes itens serão verificados, dentre outros:

- h. Elaboração dos POPs
- i. Manutenção dos POPs, incluindo revisão periódica
- j. Lista mestra dos POPs
- k. Lista de POPs aplicáveis para cada ensaio clínico inspecionado

8.3.9. Delegação de atividades

O objetivo é verificar os procedimentos relacionados a serviços contratados/sub-contratados relacionados a ensaios clínicos.

Os seguintes procedimentos poderão ser verificados, dentre outros:

- a. Seleção prévia e avaliação contínua dos serviços contratados/sub-contratados.
- b. Documentação sobre a delegação do serviço, incluindo o contrato/acordo firmado.

- c. Tratamento de emendas ao contrato.
- d. Revisão de contratos (tanto os contratos específicos quanto o modelo de minuta do contrato).
- e. Comunicação entre as partes envolvidas.

8.3.10. Arquivo

O objetivo deste item é verificar se o sistema estabelecido pelo patrocinador/ORPC garante que a documentação geral que deve ser arquivada no patrocinador/ORPC (de acordo com as BPC) está disponível, completa e sendo mantida em boas condições durante o período esperado.

Os seguintes itens poderão ser verificados, dentre outros:

- a. Preparação, revisão e aprovação de documentos.
- b. Atualização de documentos.
- c. Controle de versões de documentos.
- d. Forma de arquivamento.
- e. Arquivamento dos documentos essenciais, conforme BPC.
- f. Retenção da documentação conforme requerido pelas BPC e regulamentações locais.

9. GLOSSÁRIO

Achados críticos: 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. [Referência: IN 20/2017]

Achados maiores: achados que podem resultar em risco à saúde do participante de pesquisa ou invalidação dos dados. [Referência: IN 20/2017]

Achados 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. [Referência: IN 20/2017]

Achados Informativos: achados descritivos e/ou complementares. [Referência: IN 20/2017]

Boas Práticas Clínicas (BPC): padrão para o planejamento, a condução, a realização, o monitoramento, a auditoria, o registro, a análise e o relato de ensaios clínicos que fornece a garantia de que os dados e os resultados relatados têm credibilidade e precisão, e que os direitos, a integridade e o sigilo dos participantes do ensaio clínico estão protegidos, de acordo com as diretrizes de BPC dispostas no Documento das Américas e Manual de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (Documento E6(R2)). [Referência: RDC 09/2015]

Centro de Ensaios Clínicos: organização pública ou privada, legitimamente constituída, devidamente cadastrada no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), na qual são realizados ensaios clínicos. [Referência: RDC 09/2015]

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. [Referência: RDC 09/2015]

Comunicado Especial (CE): documento de caráter autorizador, emitido pela Anvisa, após análise e aprovação do DDCM, podendo ser utilizado nas solicitações de importação ou exportação para um ensaio clínico. [Referência: RDC 09/2015]

Consentimento Livre e Esclarecido: Processo pelo qual um sujeito da pesquisa confirma voluntariamente sua disposição em participar de um determinado estudo, após ter sido informado de todos os aspectos relevantes à sua decisão de participar. O consentimento livre e esclarecido é documentado através de um termo de consentimento livre e esclarecido, por escrito, assinado e datado. [Referência: Documento das Américas e E6(R2)]

Desvio de protocolo de ensaio clínico: qualquer não cumprimento dos procedimentos ou requisitos definidos na versão do protocolo de ensaio clínico aprovada, sem implicações maiores na integridade do ensaio, na qualidade dos dados ou nos direitos e segurança dos participantes do ensaio clínico. [Referência: RDC 09/2015]

Documentos Essenciais: Documentos que individual ou coletivamente permitem avaliar a condução do estudo e a qualidade dos dados produzidos. [Referência: Documento das Américas e E6 (R2)]

Ensaio clínico: pesquisa conduzida em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia. [Referência: RDC 09/2015]

Evento Adverso (EA): qualquer ocorrência médica adversa em um paciente ou participante do ensaio clínico a quem um produto farmacêutico foi administrado e que não necessariamente tenha uma relação causal ao tratamento. Como resultado, um EA pode ser qualquer sinal, sintoma, ou doença desfavorável e não intencional (incluindo resultados fora da faixa de referência), associada com o uso de um produto sob investigação, quer seja relacionada a ele ou não. [Referência: RDC 09/2015]

Evento Adverso Grave: aquele que resulte em qualquer experiência adversa com medicamentos, produtos biológicos ou dispositivos, ocorrendo em qualquer dose e que resulte em qualquer um dos seguintes desfechos:

- a) óbito;
- b) ameaça à vida;
- c) incapacidade/invalidez persistente ou significativa;
- d) exige internação hospitalar ou prolonga internação;
- e) anomalia congênita ou defeito de nascimento;
- f) qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento ou;
- g) evento clinicamente significativo.

[Referência: RDC 09/2015]

Formulário de Relato de Caso (CRF): documento impresso, óptico ou eletrônico destinado a registrar todas as informações sobre cada participante do ensaio clínico que, de acordo com o protocolo de ensaio clínico, devem ser relatadas ao patrocinador. [Referência: RDC 09/2015]

Inspeção: O ato por parte de uma autoridade regulatória de conduzir uma revisão oficial dos documentos, das instalações, dos registros e de quaisquer outros recursos considerados pela autoridade como relativos ao ensaio clínico e que podem estar localizados onde o ensaio é conduzido, nas instalações do patrocinador, da Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) ou em outros locais que a autoridade regulatória considerar apropriados. [Referência: RDC 09/2015]

Investigador: pessoa responsável pela condução de um ensaio clínico no local em que o ensaio é conduzido. Se o estudo for conduzido por um grupo de pessoas, o investigador é o líder do grupo e será chamado de investigador principal. [Referência: RDC 09/2015]

Medicamento experimental: produto farmacêutico em teste, objeto do DDCM, a ser utilizado no ensaio clínico, com a finalidade de se obter informações para o seu registro ou pós-registro. [Referência: RDC 09/2015]

Monitoria: ato de rever continuamente o processo de um ensaio clínico e certificar-se de que é conduzido, registrado e relatado de acordo com o protocolo, os procedimentos operacionais padrão, as BPC e as exigências regulatórias aplicáveis. [Referência: RDC 09/2015]

Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC): toda empresa regularmente instalada em território nacional contratada pelo patrocinador ou pelo investigador-patrocinador, que assuma parcial ou totalmente, junto à Anvisa, as atribuições do patrocinador. [Referência: RDC 09/2015]

Patrocinador: pessoa, empresa, instituição ou organização responsável por iniciar, administrar, controlar e/ou financiar um estudo clínico. [Referência: RDC 09/2015]

Plano de monitoria: documento que descreve a estratégia, métodos, responsabilidades e requerimentos para monitorar um estudo. [Referência: E6(R2)]

Procedimento Operacional Padrão: Instruções detalhadas, por escrito, para a obtenção de uniformidade de desempenho relativo a uma função específica. [Referência: E6(R2)]

Produto sob investigação: medicamento experimental, placebo, comparador ativo ou qualquer outro produto a ser utilizado no ensaio clínico. [Referência: RDC 09/2015]

Validação de sistemas computadorizados: um processo que estabelece e documenta que requisitos específicos de um sistema computadorizado podem ser consistentemente cumpridos desde o desenho até a desativação do sistema ou transição para um novo sistema. A abordagem de validação deve ser baseada em uma avaliação de risco que leva em consideração o uso pretendido do sistema e o potencial do sistema em afetar a proteção dos participantes e confiabilidade dos resultados do estudo. [Referência: E6(R2)]

Violação de protocolo de ensaio clínico: desvio de protocolo de ensaio clínico que possa afetar a qualidade dos dados, que comprometa a integridade do estudo ou que possa afetar a segurança ou os direitos dos participantes do ensaio clínico. [Referência: RDC 09/2015]

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 09, de 20 de fevereiro de 2015**, que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

ANVISA. **Instrução Normativa (IN) nº 20, de 02 de outubro de 2017**, que dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos.

ANVISA. **Relatório de Atividades da COPEC - 2017**. 1ª edição, de 13/08/2018, seção 5

EUROPEAN COMMISSION. **Guidance documents containing the common provisions on the conduct of GCP inspections by competent authorities of the different member states**. Guidance for the preparation of good clinical practice inspections, versão 28/05/2008.

EUROPEAN COMMISSION. **Guidance documents containing the common provisions on the conduct of GCP inspections by competent authorities of the different member states**. Guidance for the conduct of good clinical practice inspections, versão 28/05/2008.

EUROPEAN COMMISSION. **Guidance documents containing the common provisions on the conduct of GCP inspections by competent authorities of the different member states**. Annex I - To guidance for the conduct of good clinical practice inspections – investigator site, versão 28/05/2008.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Annual report of the Good Clinical Practice Inspectors Working Group 2016**. EMA/INS/GCP/763873/2016. Datado em 15/06/2017

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Compliance program guidance manual. Chapter 48 – Bioresearch monitoring**. Clinical Investigators and Sponsor-Investigators, versão 08/05/2008.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Information Sheet Guidance for IRBs, Clinical Investigators and Sponsors**. FDA inspectors of clinical investigators, versão Junho, 2010.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Bioresearch Monitoring Program (BIMO) Metrics – FY' 16**.

HEALTH CANADA. **Classification of observations made in the conduct of inspections of clinical trials**. Guide-0043. Versão de 20/08/2008.

HEALTH CANADA. **Inspectorate Program. Annual Inspection Summary Report 2015-2016**. Capítulo 4 – Drug Good Clinical Practices Inspection Program (GCP)

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. **ICH harmonised tripartite guidelines. Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2)**. Current Step 4 version, 09 Nov 2016.

ISP (INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE). **Guía de inspección de estudios clínicos farmacológicos**. Resolución nº 5174, de 30 de dezembro de 2016.

MFDS (MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY). **Specifications for Clinical Trial Control (KGCP) of Pharmaceutical Drugs**. Regulation on Safety of Pharmaceutical Drugs. Article 30, 28/10/2016, Coreia do Sul.

MEDICINES AND HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY (MHRA). **Good Clinical Practice Guide**. Annex 1 – Introduction to GCP inspections. 2012

MEDICINES AND HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY (MHRA). **GCP inspections metrics report**. Período do relatório entre 01/04/2016 a 31/03/2017. Data do documento 11/05/2018.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ OMS. **Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas**. IV Conferência pan-americana para harmonização da regulamentação farmacêutica. 2-4 de Março de 2005.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME (PIC/S): PIC/S Guidance: **Good Practices for Computerised systems in regulated GXP environments**. PI 011-3 de 25 de setembro de 2007.

11. HISTÓRICO DE VERSÕES

VERSÃO	DATA	ALTERAÇÃO	JUSTIFICATIVA
1	11/09/2020	Emissão inicial	Não aplicável
2	26/01/2022	Alterações feitas com base nas contribuições recebidas no período de Consulta Pública (14/09/20 a 11/03/21):	
		As siglas CAPA, CRF, ICH, IVRS, IWRS foram atualizadas com a nomenclatura em inglês.	Como as siglas são originadas do inglês, foi incluído o significado da sigla em inglês para esclarecimento.
		Seção 3 (base legal): foram incluídas as referências 3.8 a 3.11	Atualização de regulações e inclusão das regulamentações éticas, que não estavam na primeira versão.
		Seção 5 (Equipe e duração da inspeção): foi incluída a previsão de inspeção remota.	A RDC 449/2020 esclarece que inspeções remotas podem ser conduzidas em determinados casos. A seção foi atualizada para ter essa previsão.
		Seção 6 (Critérios de seleção do(s) ensaio(s) clínico(s) e do local a ser inspecionado), a parte em negrito foi incluída: <ul style="list-style-type: none"> Estudos com populações consideradas vulneráveis, como pediátricos, idosos, gestantes, índios, pessoas com deficiência; 	Foi incluído mais um exemplo de população vulnerável, conforme contribuição recebida. Ressalta-se que esta lista não é exaustiva.
		Seção 7.1.2 (Solicitação de documentação prévia): Documentos Gerais – itens I e II. A parte em negrito foi incluída no texto. I. Organograma geral da empresa no Brasil , listando o departamento e nome(s) do(s) responsável(is).	Para esclarecer que se refere ao organograma da equipe do Brasil.

	<p>II. Organograma detalhado das atividades relacionadas à pesquisa clínica no Brasil, listando o departamento, breve resumo e nome(s) do(s) responsável(is). Incluir neste organograma serviços externos contratados (por exemplo: departamento de estatística, banco de dados, depósito de medicamentos, arquivo)</p>	
	<p>Seção 7.1.2 (Solicitação de documentação prévia): O seguinte item foi transferido de “Documentos Gerais” para “Documentos referentes a cada ensaio clínico selecionado para inspeção”:</p> <p>- Lista de todos os sistemas computadorizados usados para condução de ensaios clínicos (por exemplo, banco de dados, CRF e IVRS/IWRS), ainda que terceirizados (outsourced).</p>	<p>Para que a lista dos sistemas computadorizados seja apenas dos sistemas utilizados no ensaio clínico selecionado para inspeção.</p>
	<p>Seção 7.1.2 (Solicitação de documentação prévia): item X – a parte em negrito foi incluída:</p> <p>X. Todas as versões de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aplicáveis para o Brasil com as alterações destacadas, inclusive as versões específicas de centro, se aplicável.</p>	<p>Para esclarecer que são as versões aplicáveis para o Brasil.</p>
	<p>Seção 7.1.2 (Solicitação de documentação prévia): No último parágrafo desta seção, a parte em negrito foi adicionada e a parte tachada, excluída: Ressalta-se que, antes do início da inspeção, os inspetores da Anvisa devem ter acesso a todos os sistemas computadorizados utilizados ou aos seus dados, inclusive para os casos os sistemas estejam desativados de pela fato dos estudos estarem encerrados.</p>	<p>Para esclarecer que caso os sistemas computadorizados não estejam mais ativos devido ao encerramento do estudo, seus dados devem estar disponíveis.</p>
	<p>Foi incluída a seção 7.1.3 (Reunião preparatória para inspeção)</p>	<p>Uma reunião virtual pré-inspeção facilitará alinhar com o inspecionado detalhes logísticos da inspeção.</p>
	<p>Seção 7.2.1 (Reunião de Abertura): sobre a lista de presença, a parte em negrito foi incluída - A lista de presença elaborada pela Anvisa</p>	<p>Para esclarecer que a lista de presença é preparada pela Anvisa.</p>

		deve ser assinada por todos os presentes.	
		Seção 7.2.3 (Entrevistas): Ao final do parágrafo foi incluída a seguinte frase: Essas entrevistas poderão ser realizadas de forma remota, conforme necessidade.	Para prever casos em que o responsável não esteja presencialmente na inspeção (por ex, atividades realizadas por funcionários localizados em outro país).
		Seção 7.3 (Após inspeção): A parte em negrito foi incluída: O prazo de envio do parecer final é de até 30 dias, contado da data de recebimento da resposta ao relatório de inspeção. Em casos excepcionais, este prazo poderá ser estendido e será informado ao inspecionado com a devida justificativa.	Para esclarecer que o novo prazo será informado ao inspecionado, com o motivo da extensão do prazo.
		Seção 8.1 (Organização e equipe): a parte em negrito foi adicionada: a. Organograma da empresa no Brasil , contendo todos os departamentos, funções e responsáveis por cada área. b. Organograma e equipe designada no Brasil para cada ensaio clínico inspecionado.	Para esclarecer que os organogramas se referem à equipe do Brasil.
		Seção 8.1 (Organização e equipe): a parte em negrito foi adicionada: e. Lista de funcionários participantes do(s) ensaio(s) clínico(s) selecionado(s) para inspeção , contendo nome, cargo, função no estudo, data de entrada e saída do estudo (se aplicável), assinatura e rubrica (manual ou eletrônica).	Para esclarecer que a lista a ser avaliada é de funcionários participantes do ensaio clínico selecionado para inspeção e para esclarecer que a assinatura/rubrica pode ser tanto manual quanto eletrônica.
		Seção 8.2 (Infraestrutura): a parte em negrito foi adicionada: c. Sistemas computadorizados. Serão avaliados, dentre outros: 6. Validação do sistema, com base em referências como PIC/S Guidance PI 011-3: Good Practices for Computerised Systems in Regulated GXP Environments, 2007.	Foi incluída uma sugestão de referência para validação de sistemas computadorizados.
		Seção 8.3.6 (Relato de segurança e eventos adversos) - a parte em negrito foi adicionada e a parte tachada, excluída:	Para se adequar à regulamentação brasileira (RDC 09/2015) e esclarecer os tipos de eventos

		<p>c. Notificação imediata para Anvisa de eventos adversos graves e inesperados, possível/provável/definitivamente relacionados ao produto sob investigação ocorridos em território nacional para Anvisa e notificação de reações adversas ao medicamento para agências reguladoras, investigadores e CEPs.</p>	<p>adversos que devem ser imediatamente notificadas para cada instância.</p>
		<p>Seção 10 (Referências Bibliográficas): inclusão da seguinte referência:</p> <p>PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME (PIC/S): PIC/S Guidance: Good Practices for Computerised systems in regulated GXP environments. PI 011-3 de 25 de setembro de 2007.</p>	<p>Para atualizar a referência utilizada após revisão do guia.</p>

12. ANEXOS

- [Anexo 1](#): Modelo de lista de todos os ensaios clínicos conduzidos no Brasil
 - o Anexo 1a: modelo para patrocinador
 - o Anexo 1b: modelo para ORPC
- [Anexo 2](#): Modelo de planilha com a quantidade de participantes triados no estudo
- [Anexo 3](#): Modelo de documento com a data da primeira visita do primeiro participante triado e da última visita do último participantes randomizado no Brasil
- [Anexo 4](#): Modelo de planilha com todos os eventos adversos graves do estudo

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília – DF

www.anvisa.gov.br

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800-642-9782

ouvidoria@anvisa.gov.br