

GUIA DE REFERÊNCIA PARA COORDENADORES DE ESTUDOS

CONQUISTE O DESTAQUE NA PESQUISA CLÍNICA

VERA LORENTZ DE OLIVEIRA-FREITAS

RAFAEL LEAL ZIMMER (ORGANIZADORES)

E-BOOK
FORMATO PDF

PORTO ALEGRE 2023

SOFT SKILL

ATENÇÃO AO DETALHE

Ter um olhar atento aos detalhes é imperativo para um coordenador de estudos. Cogite tornar-se um obsessivo por organização para progredir nesta área.

INSPEÇÕES E AUDITORIAS

● VERA LORENTZ DE OLIVEIRA-FREITAS

Inspeções e auditorias avaliam a condução do estudo por meio da análise da documentação, que deve estar sempre completa e atualizada.



Segundo a *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)*, até 15% dos achados de auditoria, inclusive classificados como “críticos”, foram relacionados a problemas com o arquivo mestre do estudo (TMF, trial master file). Achados “críticos” estão relacionados diretamente à segurança do participante de pesquisa, podendo resultar em óbito, risco de morte ou condições inseguras. Quando relacionados aos dados do estudo, os achados críticos podem comprometer sua validade, a exemplo de estudos conduzidos sem autorização, com adulterações, ausência de informações ou falsificações. Os resultados de uma auditoria/inspeção podem julgar os dados da pesquisa como válidos (ou não) e o centro de pesquisa pode ser considerado apto (ou não) para conduzir o referido estudo, bem como projetos futuros.

Fonte: Relatório de Métricas de Inspeção GCP da MHRA.

INSPEÇÕES

No Brasil, o processo de inspeção de Boas Práticas Clínicas (BPC) é realizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que também pode realizar inspeções conjuntas com a *Food and Drug Administration (FDA)* e a *European Medicines Agency (EMA)*.

Conforme Instrução Normativa nº 20/2017,¹ 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.

O Guia nº 35/2020 descreve como a Anvisa conduz inspeções em BPC em centros de estudos clínicos, com base na IN 20, vigente desde 02 de outubro de 2017, com o objetivo de harmonizar e orientar os envolvidos nos procedimentos para inspeção, assegurando desta forma um padrão unificado e a segurança de todas as partes envolvidas.² Destacamos alguns tópicos importantes, mas é possível encontrar informações mais detalhadas no site da Anvisa.¹

A seguir, alguns critérios utilizados pela Anvisa para selecionar o centro a ser inspecionado:

- ▶ Número elevado de participantes incluídos.
- ▶ Elevado número de recrutamento em curto espaço de tempo.
- ▶ Região geográfica (preferência por regiões com poucas inspeções realizadas).
- ▶ Investigador principal com grande quantidade de estudos clínicos ativos ao mesmo tempo.
- ▶ Problemas identificados durante avaliação dos relatórios anuais/final de acompanhamento e de eventos adversos.
- ▶ Resultados de inspeções anteriores realizadas pela Anvisa.
- ▶ Denúncia.

A seguir, algumas perguntas e respostas importantes sobre o assunto.

A ANVISA SEMPRE COMUNICARÁ A REALIZAÇÃO DE UMA INSPEÇÃO?

Não. O comunicado será feito somente quando a inspeção for de rotina, mas se houver qualquer suspeita de irregularidade ou denúncia, a Anvisa fará inspeção sem qualquer aviso prévio.

QUAIS PODEM SER AS MINHAS AÇÕES AO SER INFORMADO QUE RECEBEREI UMA INSPEÇÃO?

É recomendável que seja realizada uma reunião entre patrocinador e/ou organização representativa para pesquisa clínica (ORPC) e investigador principal para que as ações sejam alinhadas. O investigador principal deverá estar presente durante toda a reunião, assim como o representante do patrocinador/ORPC. Recomenda-se que um representante da direção da instituição também esteja presente. Casos excepcionais em que o investigador principal ou o representante do patrocinador/ORPC não possam estar presentes serão discutidos com a Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC) antes da inspeção.²

POR QUANTO TEMPO OS INSPETORES PODEM FICAR NO CENTRO?

A inspeção deve ocorrer em um período máximo de 5 (cinco) dias úteis.¹ Excepcionalmente, este período poderá ser alterado mediante justificativa. Vale lembrar que o período será informado no ofício de notificação, entregue quando a inspeção é comunicada.



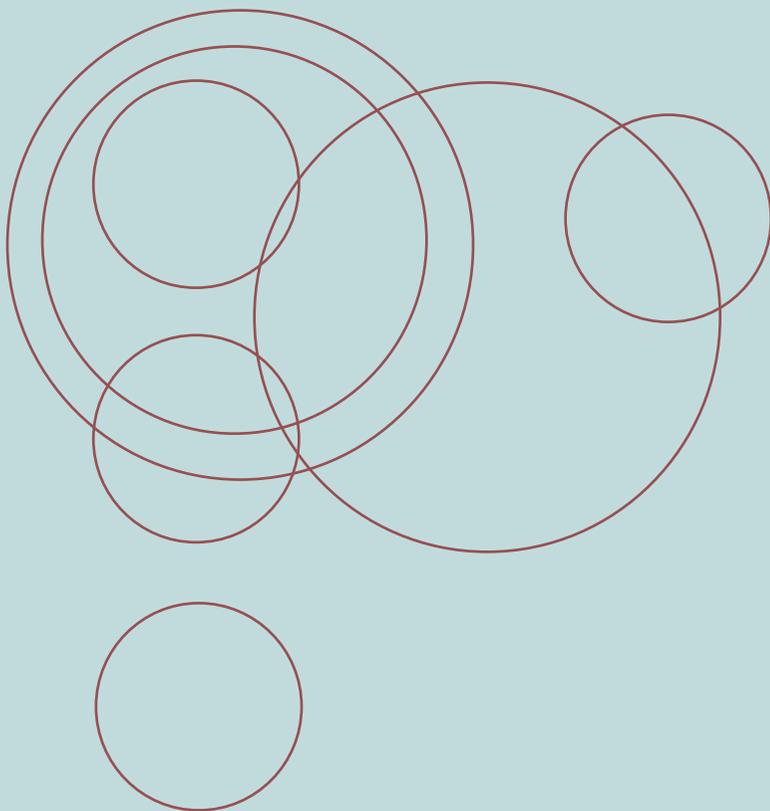
Fonte: Guia Prático para o cumprimento da Instrução Normativa nº 4 (IN 4) de 11 de maio de 2009 - versão 1.0 - Agosto de 2010

A ANVISA CHEGARÁ AMANHÃ. AINDA POSSO FAZER ALGUMA COISA? ⁴

Sim, você pode:

- ▶ Verificar se a sala para a reunião está disponível e organizada.
- ▶ Confirmar se todos os profissionais envolvidos na condução do estudo estão avisados de que, por alguns dias, os inspetores estarão presentes no centro de pesquisa.
- ▶ Garantir que a recepção esteja orientada sobre como receber os inspetores.
- ▶ Certificar-se de que o investigador principal estará presente na reunião de abertura e disponível durante o período da inspeção.

Enfim, um dia antes da inspeção é possível verificar apenas questões logísticas.



COMO SERÁ REALIZADA 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,
- ▶ Reunião de fechamento.

As etapas da inspeção, instalações que geralmente são verificadas (que dependem das características de cada estudo), solicitação de documentação prévia, detalhes sobre o arquivo do estudo, farmácia ou local de armazenamento dos produtos sob investigação e alguns exemplos de procedimentos que os inspetores poderão exigir para um ensaio clínico encontram-se no [Guia Inspeção BPC nº 35 Anvisa](#).

AUDITORIAS DA FDA

A FDA realiza de 700 a 800 inspeções por ano. Os achados clínicos mais frequentes estão relacionados a falhas em seguir o plano de investigação; ou seja, centros de pesquisa com grandes quantidades de desvios de protocolo e observações que podem constituir uma violação de protocolo podem ser alvo de auditoria.¹

Via de regra, um representante do patrocinador orienta o centro de pesquisa sobre toda a dinâmica de uma auditoria, desde o motivo da indicação, agendamentos, treinamento e o acompanhamento durante o processo. Ao final, é o patrocinador quem responde caso a agência faça alguma recomendação via postagem no site da FDA.



A seguir, algumas perguntas e respostas sobre as auditorias realizadas pela FDA.

O QUE O FDA PROCURA?

QUEM verificou os critérios de inclusão e exclusão, quem obteve o consentimento, quem executou vários aspectos do protocolo para o estudo (p. ex., quem coletou dados de eventos adversos).

ONDE os procedimentos específicos do estudo foram realizados.

COMO os dados do estudo foram obtidos e onde os dados foram registrados.

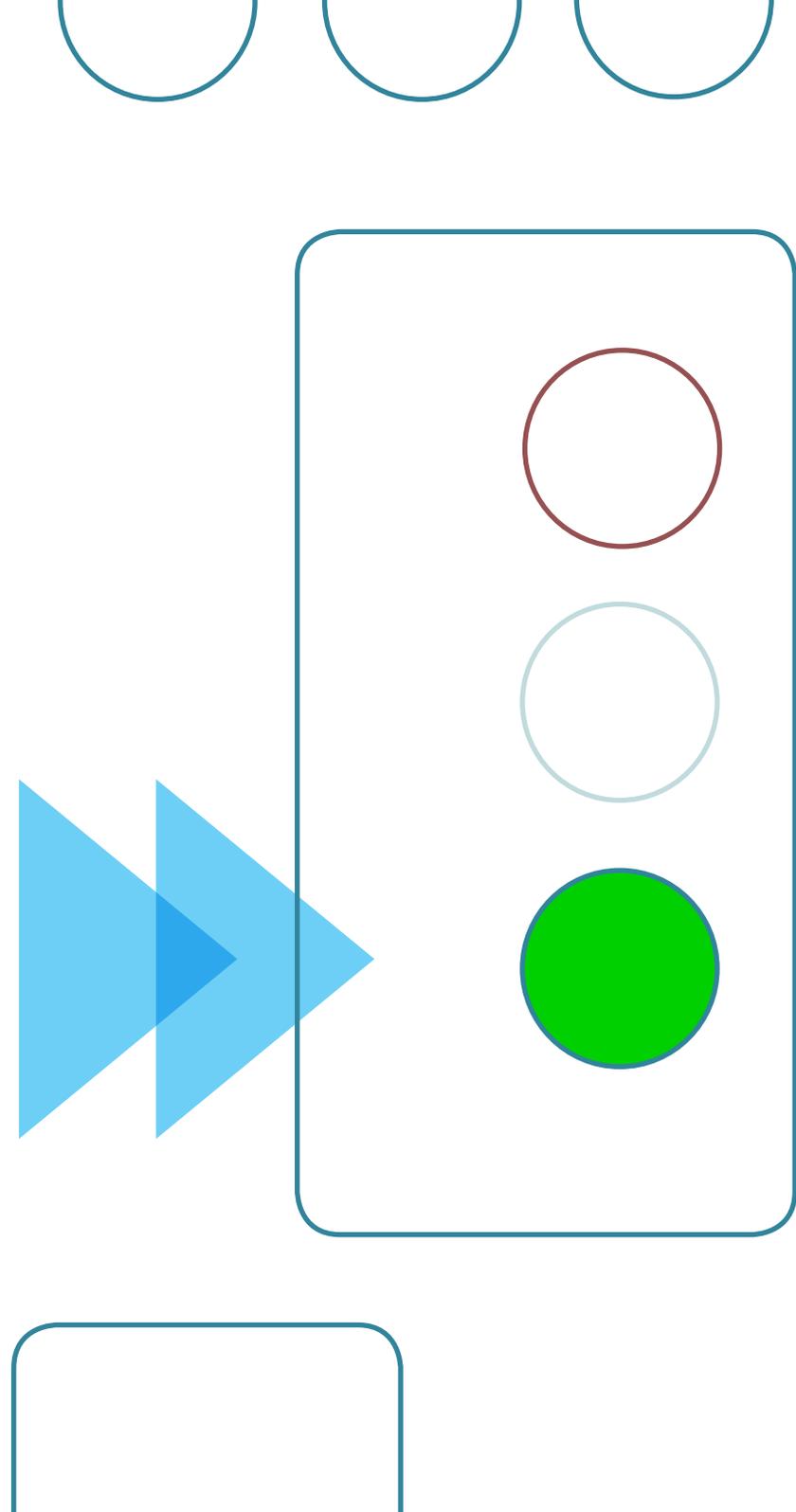
PI OVERSIGHT evidenciada pela delegação correta das atividades e como a condução do estudo foi supervisionada pelo investigador.



O QUE SIGNIFICA UMA VERIFICAÇÃO DO PROCESSO DE “LUZ VERDE REGULATÓRIA” (REGULATORY GREEN LIGHT)?

A chamada “**luz verde regulatória**” constitui-se em importante tarefa do patrocinador. **Ela não é delegada a uma organização representativa de pesquisa clínica (ORPC ou CRO)**. A “luz verde regulatória” tornou-se uma prioridade para os inspetores. Por isso, o patrocinador deve lembrar que ele pode delegar as tarefas operacionais relacionadas à “luz verde”, mas deve ser delegada para um funcionário do patrocinador que toma a responsabilidade – e documenta isso – de garantir que todos os elementos para iniciar o estudo no centro de pesquisa estão em vigor.

A “luz verde regulatória” é a confirmação de que foram obtidas todas as aprovações regulatórias (de autoridades competentes e as aplicáveis do comitê de ética) para um determinado centro de pesquisa. Além disso, o patrocinador verifica se o investigador principal assinou o protocolo, se os contratos foram assinados com a instituição dos centros participantes, se as licenças de importação foram obtidas e se uma pessoa qualificada lançou o lote para ser enviado aos centros participantes.



QUAIS SÃO AS EXPECTATIVAS PARA REVISAR E AUDITAR O ARQUIVO MESTRE DO ESTUDO (TMF)?

Ao organizar o arquivo mestre do estudo é essencial segregar documentos mantidos pelo patrocinador dos mantidos pelo investigador, evitando a duplicação (p. ex., separando o nível dos documentos de desenvolvimento do produto, como registros de treinamento, procedimento operacional padrão (POP) ou folhetos de produto, bem como informações relevantes de Boas Práticas de Fabricação.

QUAL É A DIFERENÇA ENTRE CARTA DE ADVERTÊNCIA E FORMULÁRIO 483?

Tanto o **483** quanto a carta de advertência são disponibilizados no site da agência. Isso porque a FDA não emite recomendações por meio de carta, ou seja, não envia um e-mail ao final de uma inspeção.

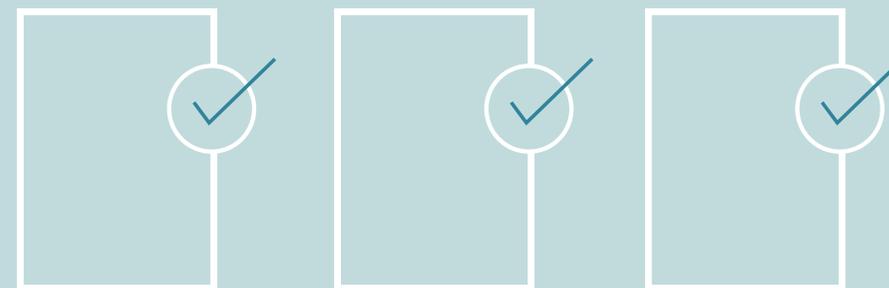
Enquanto o Form 483 pode ser visto como uma oferta de cunho educacional que destaca possíveis problemas ou falhas no controle de procedimentos, **a carta de advertência** é um escalonamento desse “aviso”.

Fonte: Como responder (e evitar) o formulário 483 da FDA, Life Science. Disponível em <https://www.vaisala.com/sites/default/files/documents/Como%20responder%20%28e%20evitar%29%20o%20formul%C3%A1rio%20483%20do%20FDA.pdf>.

Acesso em 29 de abril de 2023.

A FDA define uma carta de advertência como uma mensagem oficial da agência para um fabricante ou outra organização que violou alguma regra em uma atividade regulamentada pelo governo estadunidense. Depois de receber um 483, tudo o que alguém precisa fazer é digitar [nome da sua empresa] + FDA (ou 483) na caixa de pesquisa, e lá estará você, provavelmente no topo dos resultados.³

O patrocinador precisa responder por escrito dentro de até 15 dias após tomar conhecimento da postagem de um formulário do tipo 483 ou uma carta de advertência.



REFERÊNCIAS

1. Brasil. 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. Diário Oficial da União; 2017.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos – Inspeção em Centros de Ensaio Clínico Guia no 35/2020 – versão 1 de 04/08/2020. ANVISA; 2020.
3. U.S. Food & Drugs Administration. Regulamentos (21 CFR 123)(Revision 1) May 2021. Information Sheet Guidance For IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors FDA Inspections of Clinical Investigators. FDA [Internet]; 2021 [acesso em 2023 maio 9]. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/information-sheet-guidance-sponsors-clinical-investigators-and-irbs-frequently-asked-questions>

