

**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



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

2020

Guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos – Inspeção em Centros de Ensaio Clínico

VIGENTE A PARTIR DE 11/09/2020

Início do período de contribuições: 14/09/2020

Fim do período de contribuições: 11/03/2021

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 ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade por meio de formulário eletrônico, disponível em <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/95188?lang=pt-BR>.

As contribuições² recebidas serão avaliadas e poderão subsidiar a revisão do Guia e a consequente publicação de uma nova versão do documento. Independentemente da decisão da área, será publicada análise geral das contribuições e racional que justifique a revisão ou não do Guia.

¹[Portaria nº 1.741, de 12 de dezembro de 2018](#), que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

²A fim de garantir maior transparência ao processo de elaboração dos instrumentos regulatórios editados pela Anvisa, esclarecemos que os nomes dos responsáveis pelas contribuições (pessoas físicas e jurídicas) são considerados informações públicas e serão disponibilizados de forma irrestrita nos relatórios e outros documentos gerados a partir dos resultados deste Guia. Já o e-mail e o CPF dos participantes, considerados informações sigilosas, terão seu acesso restrito aos agentes públicos legalmente autorizados e às pessoas a que se referem tais informações, conforme preconiza o artigo 31, §1º, inciso I da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Outras informações que venham a ser consideradas sigilosas pelos participantes poderão ser apensadas em campo específico no formulário eletrônico.

Copyright©2020. 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	5
6. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DO ENSAIO CLÍNICO E DO LOCAL A SER INSPECIONADO	6
7. ETAPAS DA INSPEÇÃO	6
7.1. Antes da inspeção	6
7.2. Durante a inspeção	9
7.3. Após inspeção	11
8. ITENS A SEREM VERIFICADOS NOS CENTROS DE ENSAIO CLÍNICO	13
8.1. APROVAÇÕES E ACORDOS/CONTRATOS	13
8.2. ORGANIZAÇÃO E EQUIPE DO CENTRO DE ENSAIO CLÍNICO	15
8.3. INFRAESTRUTURA	15
8.4. SISTEMA DE QUALIDADE	18
8.5. DOCUMENTAÇÃO FONTE E FORMULÁRIO DE RELATO DE CASO	20
8.6. PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO	21
8.7. ARQUIVO DO INVESTIGADOR	22
9. GLOSSÁRIO	23
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
11. HISTÓRICO DE EDIÇÕES	28
12. ANEXOS	28

SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPC – Boas Práticas Clínicas
CAPA – Ações corretivas, ações preventivas
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
DDCM – Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Medicamento Experimental
FAEC- Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico
ICH – Conferência Internacional de Harmonização
IN – Instrução Normativa
IP – Investigador Principal
IVRS - Sistema Interativo de Resposta por Voz
IWRS - Sistema Interativo de Resposta por Web
ORPC – Organização Representativa de Pesquisa Clínica
POP – Procedimento Operacional Padrão
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada
SUSAR – Reação adversa grave suspeita e inesperada
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UTI – Unidade de Terapia Intensiva

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 centros de ensaio clínico. 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 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.

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.

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

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

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.

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

- Número elevado de participantes incluído;
- Alto 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.

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 conterà toda documentação relacionada à inspeção. A notificação da inspeção será feita por meio de Ofício Eletrônico ao patrocinador ou ORPC responsável pelo estudo perante a Anvisa. Uma cópia do ofício será enviada ao investigador principal para o endereço de e-mail que foi fornecido no Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico (FAEC).

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 centro e patrocinador/ORPC serão notificados 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 de notificação da inspeção, serão solicitados previamente alguns documentos para auxiliar os inspetores 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 de cada estudo.

- I. Lista das atividades do estudo com seus respectivos responsáveis.
Exemplo: atividades realizadas pelo patrocinador, por ORPCs e por demais parceiros (também chamados de *vendors*). (Modelo do Anexo 1)
- II. Lista de todos os departamentos do centro inspecionado envolvidos no estudo, incluindo as instituições co-participantes. Exemplo: farmácia, laboratório local, centro de imagem, hospital co-participante em que se realiza procedimento do estudo, etc. (Modelo do Anexo 2)
- III. Lista com todas as versões do protocolo do estudo e suas emendas. As versões que ainda não foram peticionadas na Anvisa deverão^{3,4(Art.46)} ser encaminhadas
- IV. Lista de todos os manuais do estudo fornecidos pelo patrocinador aos centros de ensaio clínico. Exemplo: manual do laboratório central, de imagem central, de preenchimento de formulário de relato de caso (CRF), de sistema de randomização (Sistema Interativo de Resposta por Voz ou Web - IVRS ou IWRS), da farmácia, etc.
- V. Lista com todas as versões da brochura do investigador. As versões que ainda não foram peticionadas na Anvisa deverão^{3,4(Art. 41)} ser encaminhadas.
- VI. Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLEs) e Termos de Assentimento, se aplicável – todas as versões já utilizadas, incluindo as versões exclusivas de centro (se aplicável).
- VII. Documento com a listagem de triagem e randomização dos participantes incluídos no centro a ser inspecionado, contendo data da triagem, data da randomização e data da falha de triagem, se aplicável (*Screening/Enrollment Log*).
- VIII. Planilha eletrônica com dados atuais de todos os participantes triados no centro a ser inspecionado, contendo número do participante, data de triagem, data de randomização, data de descontinuação (se aplicável), data de assinatura de todos os TCLEs obtidos para cada participante e justificativas para os participantes considerados falha de triagem e descontinuados. (Modelo do Anexo 3)

- XIII. Planilha eletrônica contendo quantidade de participantes triados, falha de triagem, randomizados, ativos, descontinuados e que completaram o estudo para cada centro brasileiro e o total do estudo. (Modelo do Anexo 4)
- XIV. Data da primeira visita do primeiro participante triado e da última visita do último participante randomizado para todos os centros brasileiros e no mundo. (Modelo do Anexo 5)
- IX. Lista da equipe do patrocinador ou ORPC responsável por cada atividade relacionada diretamente ao estudo no Brasil, incluindo nome de cada membro da equipe, se faz parte da equipe cega ou não cega, se aplicável, data de início e data de fim para cada função desempenhada no estudo. (Modelo do Anexo 6)
- X. Formulário de delegação de responsabilidades do centro a ser inspecionado, incluindo os membros cegos e não cegos, se aplicável.
- XI. Planilha eletrônica contendo nome de cada membro da equipe do centro a ser inspecionado, atividades desempenhadas, data de início e fim (se aplicável) da delegação na atividade realizada, data de todos os treinamentos aplicáveis realizados (incluindo o de BPC, os das versões do protocolo e procedimentos do centro ou patrocinador). (Modelo do Anexo 7)
- XII. Planilha eletrônica listando os Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) utilizados desde o início do estudo, contendo título e versão, tanto do centro a ser inspecionado quanto do patrocinador. (Modelo do Anexo 8)
- XV. Planilha eletrônica com todos os Eventos Adversos Graves (EAGs) e de todas as reações adversas graves suspeitas e inesperadas (SUSARs) ocorridos no Brasil e no mundo, contendo número do participante, nome do EAG, data de início e fim do evento, desfecho/evolução (se aplicável), relação com o medicamento do estudo, critério de gravidade (ex: morte, hospitalização), ação tomada com o EAG. (Modelo do Anexo 9)
- XVI. Planilha eletrônica contendo todos os desvios e violações identificados até o momento referente ao centro a ser inspecionado. (Modelo do Anexo 10)
- XVII. Contrato entre patrocinador e centro a ser inspecionado (aspectos financeiros podem ser obliterados) e listagem dos demais contratos relevantes para as atividades do centro inspecionado (por exemplo, entre centro e hospital de retaguarda, laboratório local, arquivamento externo, etc).
- XVIII. Informação sobre o formato de CRF (papel ou eletrônica) e um modelo em branco de CRF.
- XIX. Plano de Monitoria - todas as versões já utilizadas no estudo aplicáveis para o centro a ser inspecionado.
- XX. Relatórios de monitoria do centro a ser inspecionado, incluindo o da visita de seleção, de iniciação e de encerramento, se aplicável.
- XXI. Planilha eletrônica com dados atuais sobre visitas de monitoria no centro a ser inspecionado, contendo tipo de visita (ex: seleção, iniciação, monitoria ou encerramento), data de início e fim da visita, nome do(s) monitor(es) que realizou(aram) a visita, data de aprovação do relatório, nome do aprovador do relatório e data de envio da carta de acompanhamento ao centro. (Modelo do Anexo 11)

- XXII. Formulário das visitas de monitoria realizadas no centro a ser inspecionado assinado pelos representantes do patrocinador a cada visita (*Site Visit Log*).
- XXIV. Todas as aprovações éticas do centro a ser inspecionado, lista de membros do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), registro e renovação de registro do CEP na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (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.
- XXV. Planilha eletrônica sobre documentações do CEP, contendo o nome do documento submetido ao CEP, data de submissão/notificação e data de aprovação (se aplicável). (Modelo do Anexo 12)
- XXVI. Formulários de contabilidade dos produtos sob investigação do centro a ser inspecionado.
- XXVII. Relatório de dados do Sistema Interativo de Resposta por Voz ou Web (IVRS ou IWRS) referente ao centro a ser inspecionado, incluindo todas as informações relacionadas ao medicamento experimental (envio, dispensação, descarte, etc.).
- XXVIII. Planilha eletrônica contendo número do kit do medicamento experimental/placebo, número do lote, data de expiração, data de envio ao centro a ser inspecionado, data de recebimento pelo centro, data de dispensação ao participante, número do participante para o qual o medicamento foi dispensado. (Modelo do Anexo 13)

Os modelos incluídos nos Anexos 1 a 13 são opcionais e não precisam necessariamente ser utilizados.

As planilhas eletrônicas mencionadas nos itens VIII, XI, XII, XIII, XV, XVI, XXI, XXV e XXVIII são planilhas de controle que podem ser elaboradas/geradas pelo patrocinador/ORPC. O objetivo dessas planilhas é facilitar a preparação da inspeção. Nos casos das planilhas citadas nos itens XII, XIII, XV e XVI, quando não for possível gerar planilhas eletrônicas, relatórios em pdf com função de copiar/colar ativa podem ser encaminhados.

Antes de enviar os documentos e planilhas, o inspecionado deve^{3.6(4.8.10.n)} se atentar para não encaminhar nenhuma informação que prejudique a confidencialidade dos participantes do ensaio clínico.

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 1 a 2 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, inclusive para os casos de estudos encerrados.

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,
- 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 centro e do ensaio clínico 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 investigador principal (IP) faz uma breve descrição do centro de ensaio clínico, da equipe do estudo e das atividades que o IP está conduzindo. O IP deverá^{3.5 (Art.4)} 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 IP ou representante do patrocinador/ORPC não possam estar presentes serão discutidos com a COPEC antes da inspeção.

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 centro ou 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, preferencialmente do centro, que acompanhará os inspetores durante todo o processo de inspeção, não sendo necessariamente o IP.

A lista de presença 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 preferencialmente em uma sala separada da equipe do centro 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

Antes de iniciar as entrevistas, os inspetores solicitarão que toda documentação referente a currículos, experiências profissionais e treinamentos de toda equipe do estudo já esteja disponível para a entrevista.

Os profissionais envolvidos no ensaio clínico (IP, sub-investigadores, coordenador do estudo, farmacêuticos, enfermeiros, monitores do estudo, gerentes do estudo, etc) serão entrevistados sobre suas atividades no estudo e questionados em relação a quaisquer esclarecimentos ou dúvidas surgidas durante a inspeção. Além disso, a presença de quaisquer membros da equipe poderá ser solicitada caso haja necessidade.

As entrevistas geralmente ocorrem no segundo ou terceiro dia da inspeção, mas isso pode variar dependendo da logística e do foco da inspeção.

7.2.4. Reunião de fechamento

No final da inspeção, a equipe de inspetores realizará a reunião de fechamento, em que será feito um resumo das atividades da inspeção e serão informados os eventuais achados. Neste momento, os inspetores não irão classificar 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. O IP e representante do patrocinador deverão^{3.5(Art.4)} estar presentes durante toda a reunião. Recomenda-se que um representante da direção da instituição também esteja presente. Casos excepcionais em que o IP ou representante do patrocinador/ORPC não possam estar presentes serão discutidos com a Anvisa antes da inspeção.

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 todo o estudo e não somente para o centro inspecionado, conforme aplicável. 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 o estudo		
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.

Em algumas situações, o relatório de inspeção pode conter achados direcionados ao centro e achados direcionados ao patrocinador/ORPC. Neste caso, apenas uma única resposta ao relatório deve ser encaminhada, contendo os esclarecimentos tanto do centro quanto do Patrocinador/ORPC.

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 inspecaoobpc@anvisa.gov.br.

Após a resposta 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 ao patrocinador/ORPC e via e-mail para o IP. 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 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, no centro em questão;

III - o cancelamento definitivo do ensaio clínico em todos os centros no Brasil; ou

IV - a invalidação dos dados provenientes do centro em questão ou do ensaio clínico.

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

8. ITENS A SEREM VERIFICADOS NOS CENTROS DE ENSAIO CLÍNICO

Nesta seção estão listados os itens que, de maneira geral, os inspetores verificam 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 aqui mencionados.

8.1. APROVAÇÕES E ACORDOS/CONTRATOS

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 e se estão sendo seguidos.

8.1.1. Aprovação regulatória

Os seguintes itens poderão ser verificados, dentre outros:

- a. Aprovação regulatória para o estudo: Comunicado Especial (CE) ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Medicamento Experimental (DDCM) listando o ensaio clínico inspecionado ou, nos casos de estudos aprovados conforme RDC nº 39/2008, CE do ensaio clínico listando o centro inspecionado.
- b. Aprovação de emendas substanciais: Comunicado Especial (CE) ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do DDCM listando a versão da emenda aprovada

8.1.2. Aprovação ética (CEP/CONEP)

Os seguintes itens poderão ser verificados, dentre outros:

- a. Aprovação do CEP (e da CONEP, se aplicável) para protocolo (e suas emendas) e TCLE com a versão identificada
- b. Natureza e frequência das correspondências com o CEP local. Este item pode incluir:
 - 1. Submissão e aprovação de documentos do estudo, tais como protocolo e emendas, materiais a serem distribuídos aos participantes do estudo, demais materiais que requeiram aprovação ética.
 - 2. Notificações de relatos de eventos adversos e eventos adversos graves
 - 3. Notificação de desvios e violações
 - 4. Notificação de alteração do investigador principal
 - 5. Relatórios parciais e final
 - 6. Informes de segurança
 - 7. Lista de membros do CEP e declaração de renovação do registro do CEP na CONEP
 - 8. Carta de isenção de voto dos membros do CEP que estiverem diretamente envolvidos com o ensaio clínico inspecionado

8.1.3. Contratos/Acordos

Os seguintes itens poderão ser verificados, dentre outros:

- a. Contratos/acordos assinados entre as partes envolvidas (como por exemplo, entre o centro(IP e instituição)/patrocinador ou ORPC, centro/laboratório de análises clínicas, centro/setor de radiologia, centro/ hospitais de retaguarda, centro/instituição co-participante, centro/empresa de arquivamento, centro/empresa de gerenciamento de resíduos de serviço de saúde).
- b. Evidências de que o participante de ensaio clínico e seu acompanhante (conforme aplicável) foi devidamente reembolsado em relação à transporte e alimentação.
- c. Acordo entre patrocinador/ORPC e centro para arquivamento da documentação do estudo.

- d. Nos acordos/contratos serão verificados principalmente escopo, período de vigência, responsabilidades definidas por cada parte, consonância com o protocolo aprovado.

8.2. ORGANIZAÇÃO E EQUIPE DO CENTRO DE ENSAIO CLÍNICO

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.

Os seguintes itens poderão ser verificados, dentre outros:

- a. Organograma do centro.
- b. Lista de todos os ensaios clínicos conduzidos pelo investigador, incluindo informações sobre o código do protocolo, título do protocolo, nome do medicamento experimental, nome do patrocinador e datas de início e fim do estudo.
- c. Endereço de todos os locais onde o participante do ensaio clínico é atendido e onde o estudo é conduzido.
- d. Fluxos do funcionamento do centro, tais como:
 - 1. Fluxos para obtenção de prontuários
 - 2. Fluxos de comunicação dentro da equipe do estudo
- e. Sistema da garantia da qualidade (referir-se à seção 8.4 deste guia).
- f. Lista de delegações de tarefas devidamente preenchida e assinada.
- g. Currículos da equipe envolvida no estudo e licenças profissionais.
- h. Registro dos treinamentos realizados em Boas Práticas Clínicas, protocolo, procedimentos, manuais do estudo e qualquer outro treinamento aplicável. Os registros devem conter, minimamente, a data do treinamento, assunto ou material utilizado (incluindo versão, se aplicável), forma de treinamento (exemplo: leitura individual, palestra, aula), responsável pelo treinamento e identificação dos funcionários treinados (por exemplo, por meio de assinaturas).
- i. Certificado de treinamento para procedimentos de emergência, quando aplicável.
- j. Compatibilidade entre a carga de trabalho da equipe com os requisitos do ensaio clínico.
- k. Disponibilidade, envolvimento e supervisão do investigador principal no ensaio clínico.
- l. Evidência de que o investigador principal cumpre com as responsabilidades descritas nas Boas Práticas Clínicas e de que está inteirado sobre o protocolo do estudo.

8.3. INFRAESTRUTURA

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.

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. As principais 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).

As instalações a seguir são as que geralmente são verificadas. Entretanto, outros locais podem ser verificados, dependendo das características de cada estudo.

8.3.1. Arquivo do estudo

- a. Identificação e organização das pastas do arquivo.
- b. Estrutura adequada para armazenamento de documentos.
- c. Acesso restrito ao arquivo.
- d. Plano de ação/ contingência em casos de incêndio, enchente e pragas.
- e. Arquivamento após a conclusão do ensaio clínico.
- f. Registro da localização dos documentos essenciais, incluindo dos documentos-fonte.

8.3.2. Farmácia ou local de armazenamento dos produtos sob investigação

- a. Acesso restrito e controlado à farmácia ou ao local onde estão armazenados os produtos sob investigação.
- b. Controle de temperatura e umidade quando aplicável (ambiente, geladeira ou freezer).
- c. Plano de contingência em caso de queda de energia (nobreak e gerador).
- d. 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. A segregação e identificação do local deve ser principalmente em relação ao estudo (por exemplo: estudo “X”, “Y”, “Z”) e em relação ao status do produto (por exemplo: produtos expirados ou em quarentena devem estar totalmente separados do estoque em uso).

8.3.3. Consultórios

- a. Evidência de que o local resguarda a confidencialidade e privacidade dos participantes do ensaio clínico para a discussão e obtenção do TCLE, e para as avaliações clínicas realizadas durante o ensaio clínico.

8.3.4. Ala de internação ou sala de infusão

- a. Acesso a um médico do estudo durante todo o período de internação, caso este procedimento faça parte do protocolo.

- b. Disponibilidade de UTI na unidade clínica (conforme RDC 07/2010) ou contrato com UTI móvel (ambulância de suporte avançado – ambulância do tipo D, conforme Portaria MS 2.048/2002) e hospital de retaguarda.
- c. Presença de carrinho de emergência lacrado e checado com frequência adequada (incluindo oxigênio e acessórios disponíveis), em local de fácil acesso.
- d. Quantidade de leitos e de bombas de infusão na sala de infusão.

8.3.5. Sala de coleta e manuseio de amostras biológicas

- a. Área da coleta.
- b. Armazenamento das amostras antes da análise ou do envio para laboratório externo, nacional ou internacional.
- c. Condições de envio para laboratório externo, se aplicável.

8.3.6. Laboratório clínico

O laboratório clínico deve seguir as diretrizes da RDC nº 302/2005. Durante a inspeção, poderão ser verificados os seguintes itens:

- a. Procedimentos validados de coleta, processamento, manuseio e transporte e análise das amostras biológicas.
- b. Certificado de proficiência externa, certificado de acreditação, valores de referência e POPs.
- c. Registro de controle de temperatura ambiente, geladeira, freezer ou banho-maria, quando necessário.

8.3.7. Equipamentos

O objetivo é verificar se os equipamentos utilizados em todas as instalações onde o ensaio clínico é conduzido estão em condições adequadas de uso.

Os seguintes itens serão verificados, dentre outros:

- a. Certificado de calibração ou manutenção periódica.
- b. Funcionamento e localização (equipamentos específicos devem estar disponíveis no local de sua utilização).
- c. Procedimentos estabelecidos para utilização de cada equipamento, como manual do equipamento ou POP.

8.3.8. Gerenciamento de resíduos

O objetivo é verificar se os resíduos de serviço de saúde foram gerenciados adequadamente, conforme RDC 222/2018, desde a segregação, acondicionamento, identificação, tratamento, transporte até disposição final.

Os seguintes itens poderão ser verificados, dentre outros:

- a. Recipiente com tampa identificado para cada tipo de resíduo e que seja rígido e resistente à punctura, ruptura e vazamento.
- b. Coletor/incinerador apropriado para materiais perfurocortantes, disponível no local do procedimento.

8.3.9. Sistemas computadorizados

- a. Finalidade da utilização do sistema.
- b. Procedimentos para criação, modificação, exclusão, manutenção ou transmissão de registros eletrônicos.
- c. Tipos de perfis de acesso.
- d. Presença de trilha de auditoria para identificar qualquer entrada e alteração de dados no sistema.
- e. Sistema de segurança (por exemplo, quem tem acesso e como este acesso é controlado).
- f. Presença de *backup*, recuperação de dados ou plano de contingência para evitar perda de dados (incluindo nos casos de atualização de softwares).
- g. Procedimentos para manuseio de dados eletrônicos após encerramento do estudo.
- h. Validação do sistema.
- i. Manuais e treinamentos sobre a utilização do sistema.

8.4. SISTEMA DE QUALIDADE

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 disponíveis no Documento das Américas e ICH E6 (R2).

Os seguintes itens poderão ser verificados, dentre outros:

- a. Monitoramento e acompanhamento pelo patrocinador/ORPC
 1. Plano de monitoria e aderência ao plano.
 2. Número de visitas de monitoria realizadas no centro de ensaio clínico.
 3. Relatórios de monitoria e encaminhamento dado aos problemas verificados nas visitas de monitoria.
 4. Evidência de acompanhamento dado pelo IP aos achados observados nas visitas de monitoria.
 5. Evidência de comunicação adequada entre monitor e superiores para tratamento de achados críticos.
 6. Registro das visitas de monitoria em formulário apropriado, assim como o escopo e a frequência das mesmas.
- b. Auditorias e inspeções
 1. Certificado de auditorias, se aplicável.
 2. Relatório de auditorias realizadas pelo patrocinador/ORPC, se aplicável.
 3. Relatório de inspeção realizada por CEP ou outras autoridades regulatórias, se aplicável.

- c. Tratamento de desvios, investigação e identificação da causa raiz e adoção de medidas corretivas e preventivas.
- d. Procedimentos escritos e controlados do estudo (ver item 8.4.1).

8.4.1. Procedimentos escritos e controlados do estudo

O objetivo é verificar se no centro existem processos, fluxos ou procedimentos escritos e controlados do estudo.

Procedimentos que são específicos de protocolo devem^{3.6(5.1.1)} ser fornecidos pelo patrocinador a fim de garantir que todos os centros estejam realizando o procedimento de forma padronizada (por exemplo, procedimento de quebra do cegamento do estudo, notificação de eventos adversos graves, preparação e administração do medicamento experimental). Manuais e instruções documentadas são exemplos desses procedimentos.

Quando houver divergências entre os procedimentos do centro e do patrocinador, o centro deve seguir os do patrocinador a fim de garantir harmonização entre os dados coletados nos diferentes centros participantes do mesmo estudo.

Os processos, fluxos e procedimentos dependerão do tipo de ensaio clínico a ser conduzido. A COPEC entende que o centro deve definir previamente, e em conjunto com o patrocinador/ORPC, quais procedimentos serão necessários durante a condução do ensaio clínico. A seguir estão listados exemplos de procedimentos que os inspetores poderão exigir para um ensaio clínico.

- a. Treinamento e educação continuada da equipe do estudo
- b. Recrutamento e seleção de participantes do ensaio clínico
- c. Aplicação de TCLE e Termo de Assentimento
- d. Preenchimento, correção e verificação dos dados de Formulário de Relato de Caso (CRF)
- e. Registro em prontuário (físico ou eletrônico)
- f. Utilização, calibração e manutenção dos equipamentos/instrumentos
- g. Transporte, recebimento, armazenamento, controle e contabilidade do medicamento experimental
- h. Preparação e administração do medicamento experimental
- i. Destruição ou devolução do medicamento experimental
- j. Falha de eletricidade e plano de contingência na área de armazenamento do medicamento experimental
- k. Coleta, transporte, preparação, identificação e análise de amostras laboratoriais
- l. Descarte de materiais biológicos e não-biológicos
- m. Quebra do cegamento do estudo
- n. Notificação de eventos adversos e eventos adversos graves (incluindo casos de gravidez), contendo prazos para relato
- o. Elaboração e manutenção dos arquivos (incluindo informações sobre o tempo de retenção dos documentos do estudo)

Os seguintes itens dos processos, fluxos e procedimentos poderão ser verificados, dentre outros:

- p. Existência e aderência aos processos, fluxos e procedimentos escritos.
- q. Verificação se os processos, fluxos e procedimentos possuem controle de versão e histórico de alterações.
- r. Registro de treinamento da equipe nos processos, fluxos e procedimentos disponíveis e vigentes.
- s. Verificação se os processos, fluxos e procedimentos estão disponíveis e acessíveis.
- t. Atualização e frequência das revisões dos processos, fluxos e procedimentos do estudo, comprovada por uma lista mestra ou outro documento de controle.
- u. Arquivo histórico dos processos, fluxos e procedimentos substituídos, se aplicável.

8.5. DOCUMENTAÇÃO FONTE E FORMULÁRIO DE RELATO DE CASO

8.5.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O objetivo é confirmar se o TCLE foi obtido de acordo com as Boas Práticas Clínicas e regulamentações locais.

Os seguintes itens poderão ser verificados, dentre outros:

- a. Versão do TCLE aprovada pelo CEP.
- b. Assinatura, data e rubrica no TCLE pelo participante ou do seu representante legal e pela pessoa que conduziu o processo de consentimento, antes da realização de qualquer procedimento do ensaio clínico.
- c. Evidência de que uma via assinada do TCLE foi dada ao participante ou seu representante legal.
- d. Evidência de que o processo de consentimento foi conduzido adequadamente e antes de qualquer outro procedimento do ensaio clínico, e o registro deste processo no prontuário do participante.
- e. Termo de Assentimento aprovado pelo CEP, no caso de participantes menores de idade ou legalmente incapazes juntamente com uma cópia do RG ou certidão de nascimento.
- f. Presença de testemunha imparcial ou representante legal, quando aplicável, incluindo a necessidade e identificação dessas pessoas. A imparcialidade da testemunha deve^{3.6 (1.26)} ser comprovada.
- g. Necessidade de reconsentimento dos participantes e obtenção logo após a aprovação ética (por exemplo, na próxima visita do estudo ou imediatamente após aprovação em casos de segurança, etc).

8.5.2. Dados coletados dos participantes do ensaio clínico

O objetivo é confirmar se os dados coletados dos participantes foram obtidos e registrados de acordo com o protocolo aprovado e com as BPC.

Os seguintes itens poderão ser verificados, dentre outros:

- a. Manuseio dos dados dos participantes do ensaio clínico dentro do sigilo médico.

- b. Comprovação de identificação do participante, como por exemplo, cópia de RG ou certidão de nascimento.
- c. Histórico do participante
 1. Cumprimento dos critérios de inclusão e exclusão (os registros médicos devem dar embasamento a todos estes critérios). Para os casos em que foi permitida a entrada de participantes violando esses critérios, a justificativa para tal deve estar devidamente documentada.
 2. Calendário de visitas do participante.
 3. Dados de segurança (relato de eventos adversos e seu acompanhamento de acordo com o protocolo, incluindo justificativa médica clara para a relação causal ou não causal apontada; procedimentos realizados; motivo de descontinuação precoce do tratamento, dentre outros).
 4. Dados de eficácia (verificação dos procedimentos para análise dos objetivos primários, dentre outros).
- d. Lista dos participantes triados e randomizados, incluindo os considerados falhas de triagem com a respectiva razão de falha.
- e. Processo de randomização de acordo com as instruções do patrocinador/POP.
- f. Administração adequada do medicamento experimental (incluindo dose, frequência, via de administração e duração estabelecida pelo protocolo) e aderência ao tratamento.
- g. Documento-fonte (prontuário, exames, laudos, etc)
 1. Organização (cronologia das informações, arquivamento, etc).
 2. Preenchimento (dados devem^{3.6(4.9.0)} ser preenchidos de maneira contemporânea, exata, com identificação do responsável pelo registro do dado, legível, original e completa).

8.5.3. Formulário de Relato de Caso (CRF)

O objetivo é confirmar se os dados registrados no CRF correspondem aos dados dos documentos-fonte.

Os seguintes itens poderão ser verificados, dentre outros:

- a. Preenchimento, correção e verificação dos dados por pessoa formalmente delegada para esta função.
- b. Preenchimento do CRF dentro do prazo estipulado pelo patrocinador.
- c. Páginas de CRF assinadas e datadas.
- d. Concordância entre dados fonte x CRF x relatório de ensaio clínico elaborado para registro do medicamento (se aplicável).

8.6. PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO

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.

Os seguintes itens poderão ser verificados, dentre outros:

- a. Registro de recebimento, preparação, administração ou dispensação ao participante e destruição ou devolução ao patrocinador.
- b. Registro dos cuidados de conservação (como registro de temperatura e umidade) durante o transporte do medicamento até o centro de ensaio clínico e durante seu armazenamento no centro.
- c. Rótulo do medicamento experimental, conforme modelo enviado no DDCM.
- d. Quantidade disponível e validade dos produtos sob investigação.
- e. Registro do inventário/contabilidade do medicamento experimental. Este item inclui:
 1. Data e quantidade de medicamento experimental recebido, dispensado, devolvido ou destruído no centro.
 2. Número do lote, data de validade e número do código de alocação do medicamento experimental.
 3. Aderência dos participantes do estudo ao tratamento.
- f. Documentação relacionada com o tratamento alocado, randomização e quebra do código cego, se aplicável.
- g. Plano de manutenção do código cego, quando há equipe cega e não cega, se aplicável.
- h. Registro do procedimento de acordo com o protocolo/POP em caso de quebra de cegamento do estudo.
- i. Documentação relacionada à alteração na data de validade/ re-etiquetagem do medicamento experimental, se aplicável.
- j. Correlação entre as documentações de contabilidade, os documentos-fonte e CRF.

8.7. ARQUIVO DO INVESTIGADOR

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.

Os seguintes itens poderão ser verificados, dentre outros:

- a. Forma de organização com os itens que compõe o arquivo do investigador.
- b. Versionamento dos documentos.
- c. Correspondências entre o centro e o patrocinador.
- d. Correspondências internas do centro (por exemplo, minutas de reuniões da equipe).
- e. Documento comprobatório que assegure a indenização para os participantes do ensaio clínico que venham a sofrer algum dano durante o estudo.
- f. Comunicação de evento adverso grave ou evento adverso de interesse especial dentro do prazo estipulado no protocolo e nas boas práticas clínicas.
- g. Formulário de notificação de evento adverso grave.
- h. Todos os TCLEs submetidos e aprovados pelo CEP.
- i. Todas as versões de protocolo submetidas e aprovadas pelo CEP.
- j. Todos os materiais de recrutamento e outros documentos submetidos e aprovados pelo CEP.
- k. Brochuras do investigador atualizadas e notificadas ao CEP.

- l. Páginas de assinatura do protocolo e suas emendas assinadas e datadas pelo investigador e patrocinador.
- m. Registro de desvios e violações do protocolo pelo investigador.
- n. Outros documentos específicos do estudo (como por exemplo, guias e manuais de procedimentos específicos; *Newsletters*).

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)]

Documentos Fonte: Documentos, dados e registros originais (por exemplo, registros hospitalares, prontuários clínicos e de consultório, anotações laboratoriais, memorandos, checklist de avaliação ou diários dos sujeitos da pesquisa, registro dos medicamentos fornecidos pela farmácia, dados registrados por instrumentos automatizados, cópias ou transcrições validadas após a verificação de sua autenticidade e precisão, microfichas, negativos fotográficos, microfilmes ou registros magnéticos, resultados de exames radiológicos, arquivos dos sujeitos da pesquisa e registros arquivados nas farmácias, nos laboratórios e nos departamentos médicos / técnicos envolvidos no estudo clínico). [Referência: E6 (R2) e Documento das Américas]

Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM): Documento emitido pela Anvisa, necessário para a solicitação de importação ou exportação para um ensaio clínico, nos casos de não manifestação sobre o DDCM. [Referência: RDC 09/2015]

Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM): compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de um medicamento experimental visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pós-registro do referido produto. [Referência: RDC 09/2015]

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 significante.

[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]

Inspecção: 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]

Instituição coparticipante: aquela na qual haverá o desenvolvimento de alguma etapa da pesquisa. Esta é, portanto, uma instituição que participará do projeto, tal qual a proponente, apesar de não o ter proposto. [Referência: Carta nº 0212/CONEP/CNS de 21/10/2010]

Instituição proponente: aquela na qual o pesquisador principal tenha vínculo, portanto aquela a partir da qual o projeto será proposto. [Referência: Carta nº 0212/CONEP/CNS de 21/10/2010]

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]

Representante legal: Um indivíduo, ente jurídico ou outro organismo autorizado segundo as leis em vigor a consentir, em nome de um potencial participante, com a participação do participante no ensaio clínico. [Referência: E6(R2)]

Testemunha imparcial: Uma pessoa, que seja independente do ensaio, que não possa ser indevidamente influenciada pelas pessoas envolvidas com o ensaio, que participe do processo de consentimento livre e esclarecido se o participante ou o representante legal do participante não puder ler, e que leia o termo de consentimento livre e esclarecido e qualquer outra informação por escrito fornecida ao participante. [Referência: E6(R2)]

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

ANVISA. **Biblioteca de serviços de saúde**. Atualizada em 03/01/2020. Gerência de Processos Regulatórios (GPROR)/ Gerência Geral de Regulamentação e Boas Práticas Regulatórias (GGREG)

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 50, de 21 de fevereiro de 2002**, que dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 63, de 25 de novembro de 2011**, que dispõe sobre os Requisitos de Boas Práticas de Funcionamento para os Serviços de Saúde.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 36, de 25 de julho de 2013**, que institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 07, de 24 de fevereiro de 2010**, que dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 302, de 13 de outubro de 2005**, que dispõe sobre o regulamento técnico para funcionamento de laboratórios clínicos.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 222, de 28 de março de 2018**, que regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências.

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.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 2616, de 12 de maio de 1998**, que dispõe sobre diretrizes e normas para prevenção e o controle das infecções hospitalares.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 2048, de 05 de novembro de 2002**, que aprova o regulamento técnico dos sistemas estaduais de urgência e emergência.

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.

11. HISTÓRICO DE EDIÇÕES

EDIÇÃO	DATA	ALTERAÇÃO	JUSTIFICATIVA
1ª	10/09/2020	Emissão inicial	Não aplicável

12. ANEXOS

- [Anexo 1](#): Modelo de lista de atividades do estudo com seus respectivos responsáveis
- [Anexo 2](#): Modelo de lista de todos os departamentos do centro inspecionado envolvidos no estudo
- [Anexo 3](#): Modelo de planilha com todos os participantes triados no centro a ser inspecionado
- [Anexo 4](#): Modelo de planilha com a quantidade de participantes triados no estudo
- [Anexo 5](#): Modelo de documento com a data da primeira visita do primeiro participante triado e da última visita do último participantes randomizado no Brasil
- [Anexo 6](#): Modelo de lista da equipe do patrocinador/ORPC responsável por cada atividade do estudo no Brasil
- [Anexo 7](#): Modelo de planilha com informações dos membros da equipe do centro a ser inspecionado
- [Anexo 8](#): Modelo de lista de POPs do centro e do patrocinador utilizados no estudo
- [Anexo 9](#): Modelo de planilha de EAGs e SUSARs ocorridos no estudo
- [Anexo 10](#): Modelo de planilha de desvios e violações do centro a ser inspecionado
- [Anexo 11](#): Modelo de planilha sobre visitas de monitoria realizadas no centro a ser inspecionado
- [Anexo 12](#): Modelo de planilha com documentação do CEP referente ao centro a ser inspecionado
- [Anexo 13](#): Modelo de planilha com o inventário dos produtos sob investigação

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