



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

PESQUISA CLÍNICA
INSPEÇÕES DE BOAS
PRÁTICAS CLÍNICAS

**MÉTRICAS
2024-2025**

2ª edição

Coordenação de Pesquisa
Clínica (COPEC)

SEGUNDA DIRETORIA

Diretor-Presidente

Leandro Pinheiro Safatle

Diretora Supervisora

Daniela Marreco Cerqueira

Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos – COPEC

Coordenador

Claudiosvam Martins Alves de Sousa

Coordenadora Substituta

Adriane Alves de Oliveira

Equipe de Servidores

Adriane Alves de Oliveira

Matheus Gabriel de Oliveira

Allan Weberling Matos

Miriam Motizuki Onishi

André Luis Carvalho Santos Souza

Rejane Gomes Silva

André Luis de Almeida dos Reis

Simone Vitoriana de Lima Nogueira

Bruno de Paula Coutinho

Sônia Costa e Silva

Carlos Augusto Martins Netto

Viviane Kawahira Chinen

Carolina Pingret Cintra

Claudiosvam Martins Alves de Sousa

Daniel da Silva Pereira Curado

Estagiárias

Edmilson Batista dos Santos

Isabelle Rijo de Oliveira

Fernando Casseb Flosi

Luiza Akemi Takenaka Pereira

Juliana Carvalho Rocha Dornelles

Marina de Almeida Gonçalves Lara

Kellen do Rocio Malaman

Leonardo Fábio Costa Filho

Apoio

Maíra Reis Cogo

Paula Dias Santos

Maryangela Rezende Mascarenhas Santos Mota

Sumário

1. INTRODUÇÃO	3
2. HISTÓRICO	6
3. INSPEÇÕES REALIZADAS E PRINCIPAIS ACHADOS	8
4. EXEMPLOS DE ACHADOS CRÍTICOS E MAIORES APONTADOS NAS INSPEÇÕES	16
REFERÊNCIAS.....	47
ANEXOS	48

1. INTRODUÇÃO

Com o objetivo de garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes de ensaio clínico, bem como a precisão e confiabilidade dos dados obtidos e a serem submetidos para o registro sanitário, a Anvisa poderá realizar inspeções de Boas Práticas Clínicas (BPC) nos centros de ensaios clínicos, patrocinadores, Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (ORPCs), laboratórios e em outras instituições envolvidas no desenvolvimento do medicamento experimental. A inspeção tem a finalidade de verificar o grau de adesão aos princípios de BPC, conforme Guia ICH E6 (R2) ou atualizações, RDC nº 945/2024, Lei 14.874/2024 e demais regulamentações relacionadas à pesquisa clínica.

As inspeções de BPC poderão ser realizadas antes, durante ou após a condução do ensaio clínico e serão classificadas em inspeções de rotina ou investigativas (denúncia/suspeita de irregularidade). Os critérios de seleção do ensaio clínico e do local a ser inspecionado são estabelecidos no Guia de inspeção de BPC referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos – Inspeção em Centros de Ensaio Clínico (Guia nº 35/2020 versão 2) e em Patrocinadores e Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (ORPCs) (Guia nº 36/2020 versão 2) e estão descritos no Anexo 1.

Neste relatório são apresentadas as informações sobre os principais achados, identificados pelas equipes de inspetores durante as inspeções realizadas em centros de pesquisas clínicas nos anos de 2024 e 2025. Este é o segundo relatório de métricas de inspeções de BPC, cujo principal objetivo é auxiliar todos os segmentos e atores envolvidos na cadeia de pesquisa clínica a aumentarem a aderência às BPC. Algumas das informações sobre inspeções de BPC serão publicadas no Relatório Anual de Atividades de 2025 da Copec, mas de forma sucinta.

Para melhor compreensão dos dados apresentados neste relatório, as observações foram agrupadas em 7 categorias principais e respectivas

subcategorias, de acordo com o guia de inspeção em BPC referentes a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos – Inspeção em Centros de Ensaio Clínico (Guia nº 35/2020) e em 3 categorias principais e respectivas subcategorias, de acordo com o guia de Inspeção em Patrocinadores e ORPCs (Guia nº 36/2020). Essas categorias estão listadas nos Anexos 2 e 3 deste relatório para referência.

A depender do escopo da inspeção, se em centro ou patrocinador/ORPC, as categorias podem ser diferentes, conforme Guias nº 35/2020 (centros) e nº 36/2020 (patrocinadores/ORPCs).

Ainda que em 2024 e 2025 não tenha ocorrido inspeção em patrocinadores/ORPCs, alguns achados foram exclusivos de patrocinadores/ORPC, pois estavam relacionados a processos e procedimentos sob sua responsabilidade aplicáveis ao estudo como um todo, independente do centro inspecionado. Desta forma, para esses achados, as categorias utilizadas foram com base no Guia nº 36/2020.

As categorias e subcategorias listadas são, de maneira geral, verificadas pelos inspetores durante uma inspeção em centros de ensaio clínico. Entretanto, dependendo do escopo e do foco da inspeção, nem todos os itens serão avaliados ou, ainda, pode ser necessária a verificação de itens que não estão mencionados.

De acordo com a Instrução Normativa nº 122, de 9 de março de 2022, que dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos, as observações encontradas durante a inspeção são definidas e classificadas como: Críticas, Maiores, Menores, Informativas e nada consta/não se aplica, conforme Anexo 4.

Uma observação ou não conformidade identificada para qualquer uma das 7 categorias principais de centros de ensaio clínico ou das 3 categorias principais de patrocinadores/ORPC pode ser composta por uma série de observações

menores, maiores e críticas. A classificação registrada para a não conformidade da categoria principal é definida pelo nível mais alto de criticidade do achado, de acordo com os critérios do Guia. Por exemplo, caso uma categoria principal apresente simultaneamente achados menores, maiores e críticos em diferentes subcategorias, a classificação final registrada para essa categoria será crítica.

Nesse Relatório estão incluídas todas as observações ou achados apontados pela equipe inspetora nas inspeções ocorridas em 2024 e 2025, de acordo com a classificação disposta na IN nº 122/2022.

2. HISTÓRICO

O relatório de métricas de inspeção surgiu pela necessidade da área em dar transparência às atividades de inspeção de BPC ao mesmo tempo em que possibilita aos envolvidos com pesquisa clínica utilizarem este instrumento como forma de melhoria de seus próprios processos.

A referência de Boas Práticas Clínicas utilizada pela Anvisa para inspeções de BPC atualmente é o Guia do ICH E6(R2) [*Good Clinical Practice/Boas Práticas Clínicas*].

Essa versão do guia (Revisão 2) foi implementada pela Agência em 2019. Porém, em 2025, o ICH publicou a Revisão 3 do guia E6(R3) – Princípios e Anexo 1, que ainda está em fase de implementação em diversos países, incluindo o Brasil.

Mas mesmo antes da adoção do Guia E6, a Anvisa publicou a Instrução Normativa nº 4, de 11 de maio de 2009, que dispunha sobre o Guia de Inspeção em Boas Práticas Clínicas. Posteriormente, ela foi substituída pela IN nº 20, de 2 de outubro de 2017, contendo os procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) para ensaios clínicos com medicamentos.

A IN nº 20/2017 definiu as responsabilidades pela realização, as etapas e os tipos de inspeções, o escopo das inspeções e a classificação e definição das observações ou achados identificados nas inspeções, mas retirou o *checklist* que a IN anterior trazia, considerando que a classificação previamente definida no *checklist* nem sempre era aplicável a depender do contexto.

A IN nº 20/2017 foi posteriormente atualizada pela IN nº 122, de 9 de março de 2022.

Adicionalmente, em 2020, a Anvisa publicou o Guia nº [35/2020](#) e o Guia nº [36/2020](#) referentes à inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) de ensaios clínicos

com medicamentos e produtos biológicos em centros e em patrocinadores/ORPCs, respectivamente. Após período de contribuições, esses guias foram revisados e publicados em 2022 como Versão 2.

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

Em 2024, a realização das inspeções de BPC passou a ser prevista em lei. A Lei 14.874/2024, que dispõe sobre a pesquisa com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, publicada em 29/05/2024, prevê no § 4º do Art.58 que “*A autoridade sanitária fica autorizada a realizar inspeções de BPCs em centros de pesquisas clínicas, patrocinadores e ORPCs, conforme o regulamento.*”. Esta mesma lei estabeleceu em seu Art. 60 que “...o descumprimento das normas de BPCs, nos termos do regulamento, constitui infração sanitária e sujeita o infrator às penalidades previstas na [Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977](#), e em regulamentos sanitários específicos, sem prejuízo das sanções civis e penais cabíveis.”.

Nesse contexto, observa-se o fortalecimento progressivo do arcabouço regulatório aplicável às inspeções de BPC no Brasil, bem como a consolidação das atividades inspeção como instrumento fundamental para verificação da proteção dos participantes de pesquisa, da integridade dos dados clínicos e da aderência aos princípios éticos e científicos aplicáveis aos ensaios clínicos.

3. INSPEÇÕES REALIZADAS E PRINCIPAIS ACHADOS

Em 2024 e 2025 a Anvisa realizou doze (12) inspeções de BPC, presencialmente, em centros de ensaios clínicos no Brasil, sendo quatro (4) em 2024 e oito (8) em 2025. Das inspeções realizadas, onze (11) foram de rotina e uma (1) investigativa. Ressalta-se que para descrição dos achados de inspeção foram considerados dados de inspeções cujos relatórios haviam sido finalizados até a data de publicação deste Relatório. Desta forma, das doze (12) inspeções realizadas no período, onze (11) relatórios foram concluídos, havendo um (1) em fase de finalização. Portanto, os achados desta inspeção não estão incluídos neste Relatório.

Foram inspecionados centros públicos e privados localizados nos estados da Bahia (BA), Minas Gerais (MG), Espírito Santo (ES), Pará (PA), Rio Grande do Sul (RS), São Paulo (SP) e Sergipe (SE), cobrindo as diversas regiões do país.

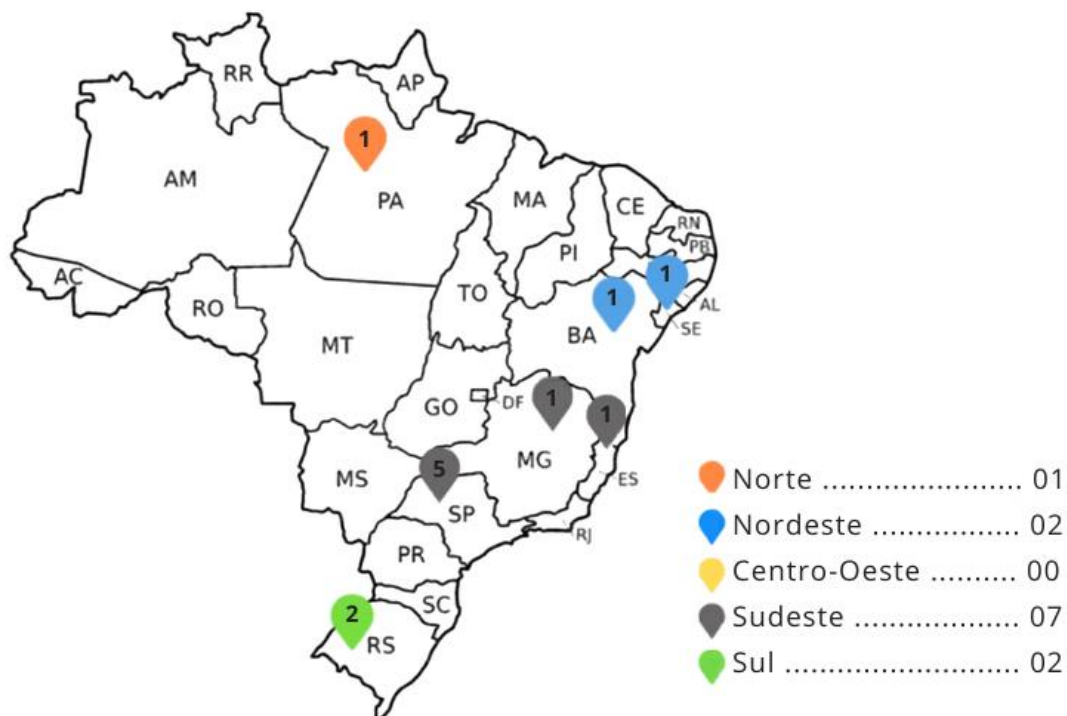


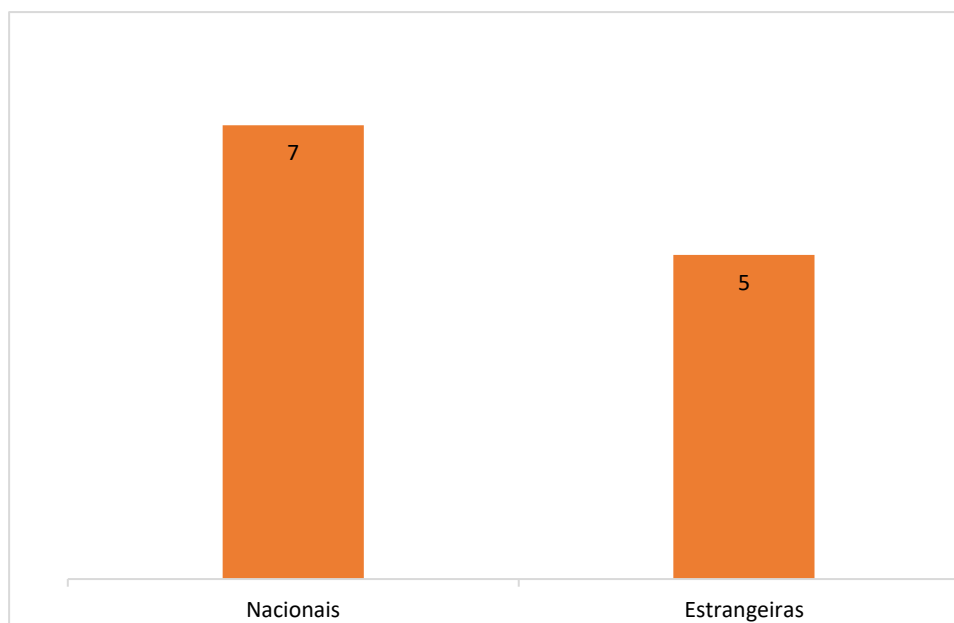
Figura 1 – Distribuição geográfica das inspeções de BPC realizadas em 2024 e 2025

Os ensaios clínicos inspecionados variaram de ensaios de fase 1 a fase 3, sendo a maioria de fase 3. Dois (2) estudos eram fase 1, dois (2) de fase 2 e oito (8) de fase 3.

Em relação à situação em que o ensaio clínico se encontrava no momento da inspeção, das 12 inspeções, seis (6) já haviam sido finalizados e seis (6) estavam em andamento.

Os ensaios clínicos inspecionados foram patrocinados por empresas farmacêuticas nacionais e internacionais, conforme Figura 2.

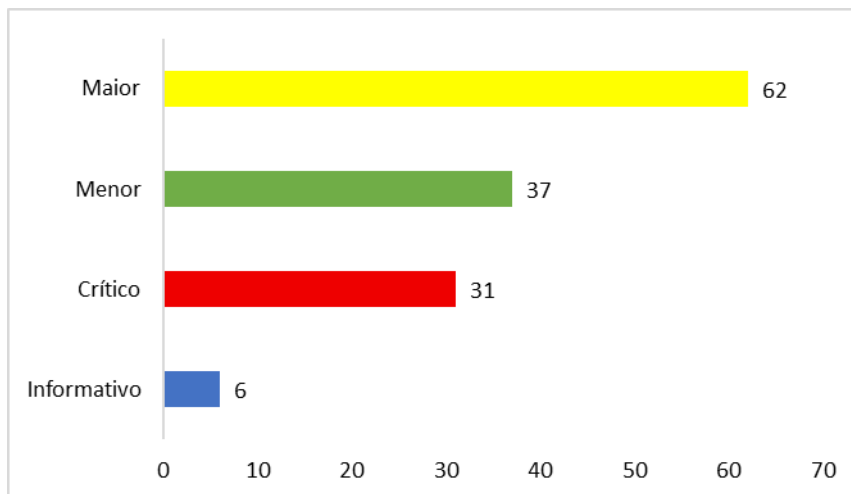
Figura 2 – Patrocinadores nacionais e internacionais dos ensaios clínicos inspecionados em 2024 e 2025



Das sete (7) inspeções em patrocinadores nacionais, três (3) utilizaram ORPC. Das cinco (5) internacionais, três (3) utilizaram ORPC.

As não conformidades foram classificadas de acordo com a gravidade, sendo categorizadas como críticas, maiores, menores ou em caráter meramente informativo (Anexo 4), conforme Figura 3.

Figura 3 – Quantidade de achados por classificação (crítico, maior, menor ou informativo) em 2024 e 2025



Nota-se que no total foram 136 achados de 11 inspeções. Em 2023, foram 258 achados de 9 inspeções. Embora a quantidade de achados tenha diminuído em 2024 e 2025, parte dessa diminuição também se deve à forma de categorizar cada achado, pois antes um achado era categorizado em mais de uma categoria, levando a um aumento aparente de achados no total (isto é, o mesmo achado era contado mais de uma vez). Ao longo dos anos, passou-se a registrar cada achado somente na categoria considerada mais relevante.

Embora as inspeções realizadas em 2024 e 2025 tenham ocorrido somente em centros de ensaio clínico, conforme mencionado anteriormente, durante sua realização foi possível avaliar alguns requisitos que geralmente são verificados em inspeções de patrocinador/ORPC, conforme Guia nº 36/2020 (versão 2).

Dentre os requisitos vistos geralmente em inspeções de patrocinador, estão:

- os sistemas eletrônicos (CRF, IRT, ePROs, etc);
- POPs (Procedimentos Operacionais Padrão) gerais do patrocinador que foram utilizados para o estudo (como visitas de monitoria, processo de *handover*, gerenciamento do medicamento experimental, etc) e que, portanto, são aplicáveis a todos os centros participantes do estudo e não somente ao que foi inspecionado.

Desta forma, para algumas inspeções, foram listados achados relacionados às categorias do Guia nº 36/2020 (versão 2).

As Figuras 4 e 5 destacam a quantidade de achados conforme Guia nº 35/2020 e Guia nº 36/2020, respectivamente.

Figura 4 – Total de achados por classificação, conforme Guia nº 35/2020

Classificação	Quantidade
Crítico	20
Maior	39
Menor	22
Informativo	4

Figura 5 – Total de achados por classificação, conforme Guia nº 36/2020

Classificação	Quantidade
Crítico	11
Maior	23
Menor	15
Informativo	2

Os achados identificados foram estratificados conforme as 7 categorias do Guia 35/2020 versões 2 (Figura 6) e as 3 categorias do Guia 36/2020 versões 2 (Figura 7).

Figura 6 - Gráfico com as categorias principais dos achados conforme Guia 35/2020

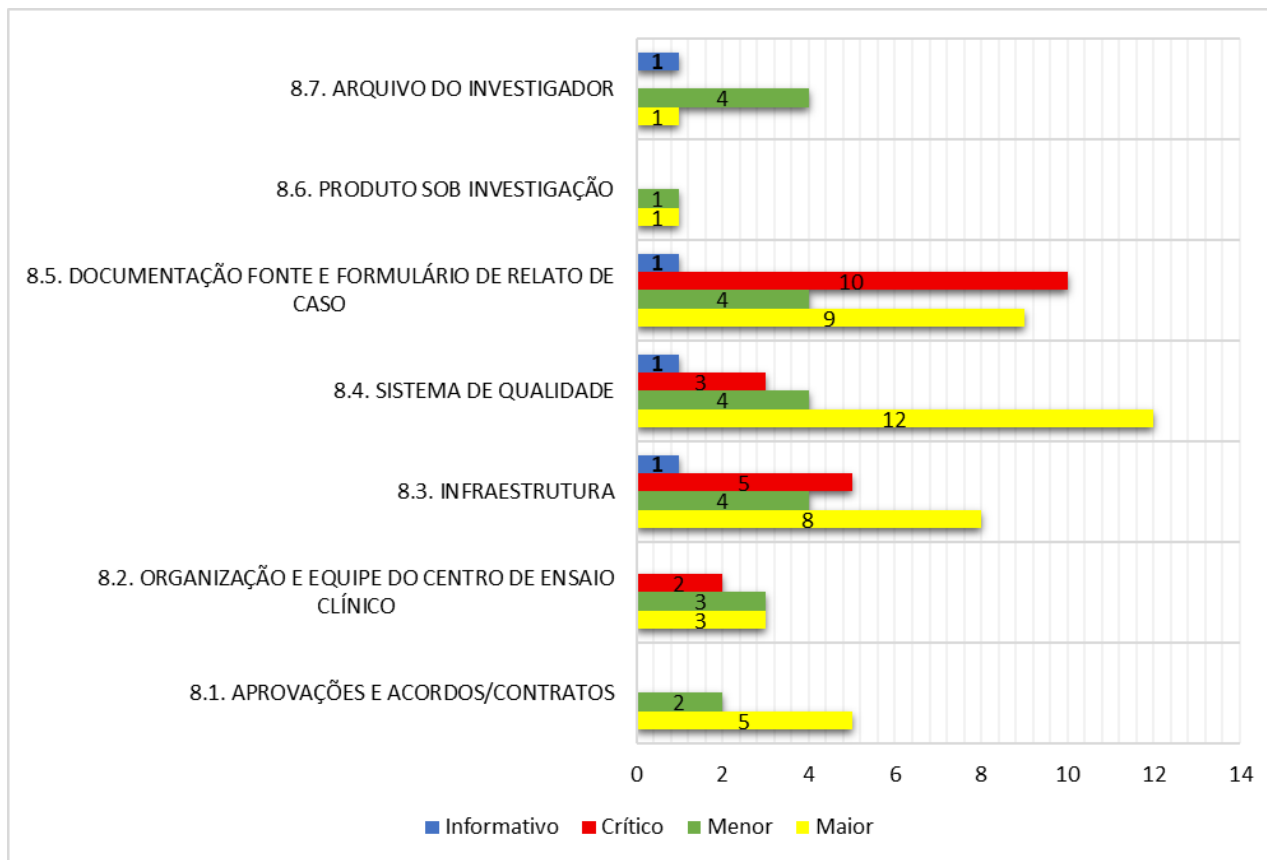
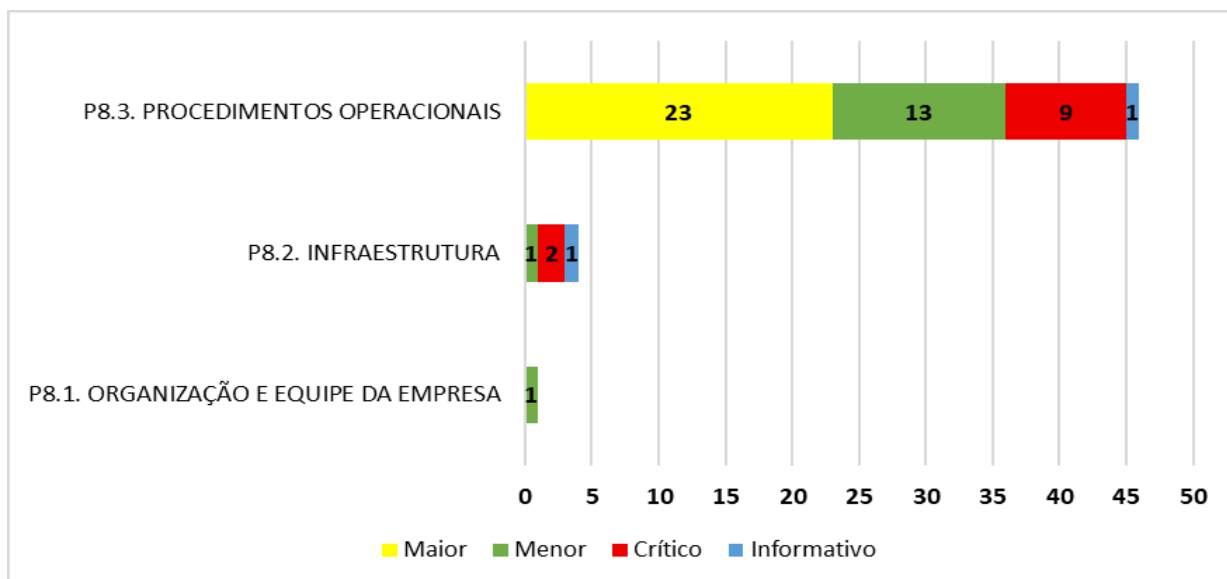


Figura 7 - Gráfico com as categorias principais dos achados conforme Guia 36/2020



Nota-se que a maior parte dos achados críticos de centro (Guia nº 35) se referem à categoria “8.5. Documentação Fonte e Formulário de Relato de Caso”, seguidos

de “8.3. Infraestrutura”, “8.4. Sistema de Qualidade” e “8.2. Organização e equipe do centro de ensaio clínico”. Em relação aos achados críticos de patrocinador/ORPC (Guia nº 36), a maioria foi em relação à categoria “P8.3. PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS” e alguns, relacionados à categoria “P8.2. INFRAESTRUTURA”.

Em relação aos achados maiores de centro (Guia nº 35), a maioria foi em relação à categoria “8.4. Sistema da Qualidade”, seguido da categoria “8.5. Documentação Fonte e Formulário de Relato de Caso”, “8.3. Infraestrutura” e demais achados distribuídos nas demais categorias. Para os achados maiores de patrocinador/ORPC (Guia nº 36), todos foram relacionados à categoria “P8.3. PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS”.

Na seção 4 deste relatório estão listados os principais achados críticos e maiores e as recomendações para evitá-los.

Dos achados menores de centro (Guia nº 35), a maior parte estava relacionada com as categorias “8.3. INFRAESTRUTURA”, “8.4. SISTEMA DE QUALIDADE”, “8.5. DOCUMENTAÇÃO FONTE E FORMULÁRIO DE RELATO DE CASO” e “8.7. ARQUIVO DO INVESTIGADOR”. Dos achados de patrocinador/ORPC (Guia nº 36), a maioria foi relacionada à categoria “P8.3. PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS”.

Em relação à 2023, as categorias dos achados críticos continuaram praticamente as mesmas. Para as categorias dos achados maiores, houve uma diminuição de achados relacionados à “Organização e equipe do centro”, que em 2023 foram 23 achados e em 2024/2025, foram apenas 3. As categorias dos achados menores foram semelhantes a 2023.

Para maior detalhamento dos achados, a seguir estão identificadas as subcategorias para cada tipo de classificação (crítico, maior, menor).

Figura 8 – Quantidade de achados por subcategorias, conforme tipo de classificação do Guia nº 35/2020

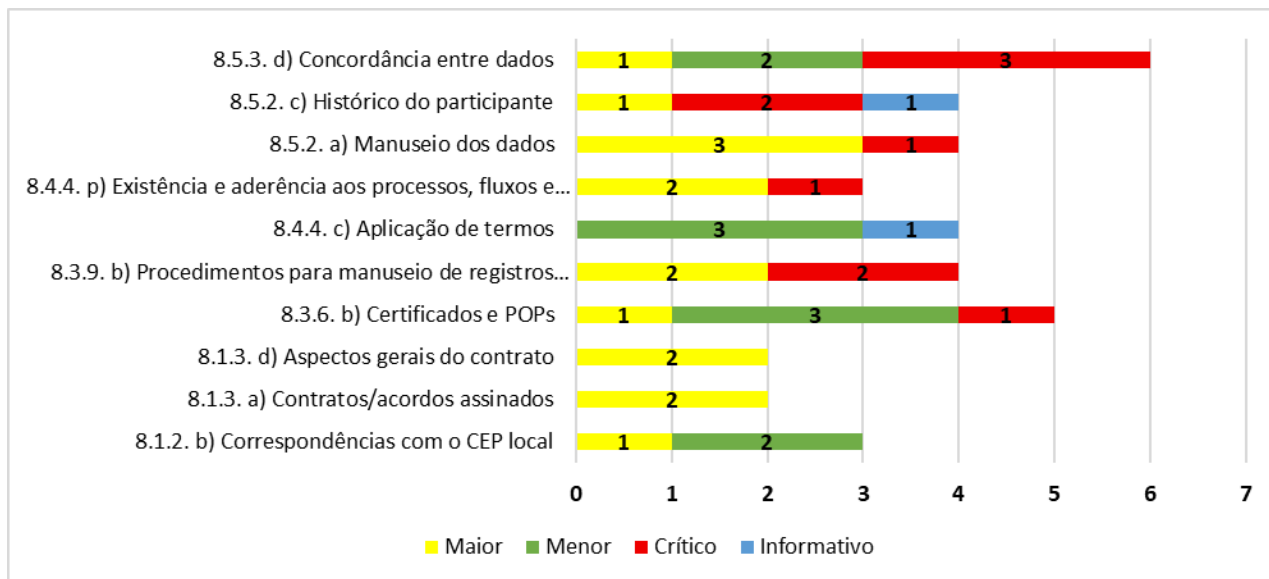
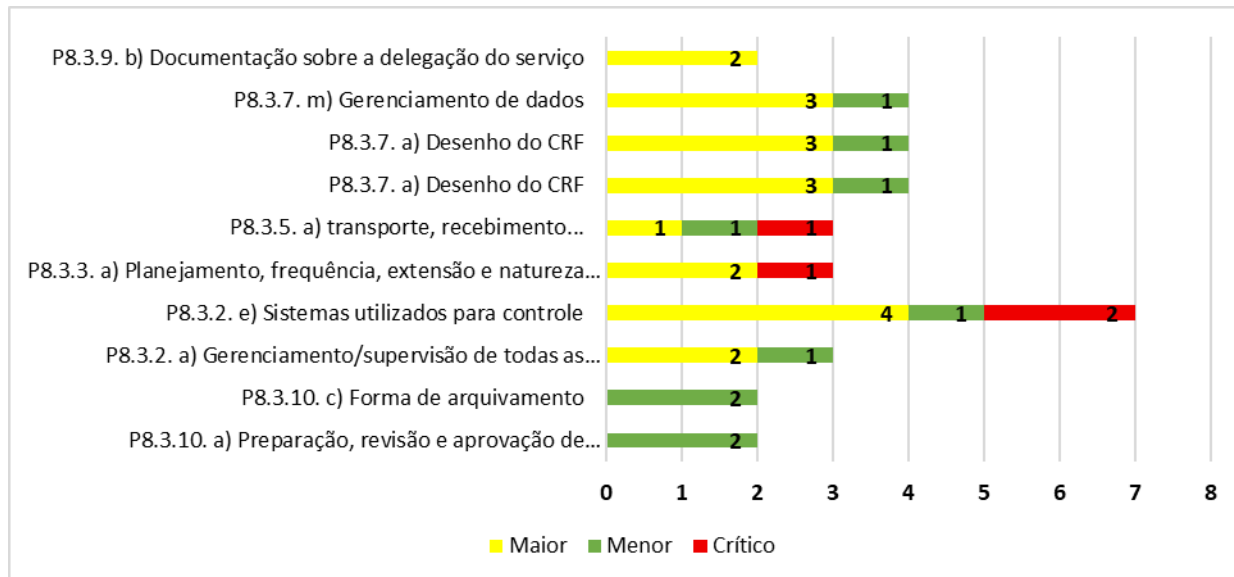


Figura 9 – Quantidade de achados por subcategorias, conforme tipo de classificação do Guia nº 36/2020



Os achados críticos de centro (Guia 35) mais frequentes foram em relação à subcategoria “8.5.3.d Concordância entre dados fonte x CRF x relatório”, “8.3.9. b) Procedimentos para manuseio de registros eletrônicos” e “8.5.2. c) Histórico do participante”. Em relação aos achados de patrocinador/ORPC, dois (2) achados foram relacionados à subcategoria “P8.3.2. e) Sistemas utilizados para controle e

gerenciamento dos estudos”, sendo os demais distribuídos em diferentes subcategorias.

Em relação a 2023, os achados críticos tiveram categorias semelhantes, sugerindo a **necessidade de maior atenção a essas subcategorias**.

Em relação aos achados maiores de centro (Guia 35), os mais frequentes estavam relacionados com a subcategoria “8.4.4. a) Treinamento e educação continuada” e “8.5.2. a) Manuseio dos dados dos participantes”. Dos achados de patrocinador/ORPC, quatro (4) estavam relacionados com a subcategoria “P8.3.2. e) Sistemas utilizados para controle e gerenciamento dos estudos”, três (3) relacionados com “P8.3.7. m) Gerenciamento de dados”, três (3) relacionados com “P8.3.7. a) Desenho do CRF” e os demais achados relacionados a subcategorias diversas.

Em relação a 2023, as subcategorias foram um pouco diferentes já que em 2023 a grande maioria dos achados foi relacionado a procedimentos escritos/controlados e em segundo, a dados coletados dos participantes. Em 2024/2025, não se verificou uma tendência a uma determinada subcategoria, sendo que praticamente todas as categorias tiveram pelo menos um achado.

Dos achados menores de centro (Guia 35), a maioria estava relacionada à subcategoria “8.3.6. b) Certificados e POPs” e “8.4.4. c) Aplicação de TCLE e Termo de Assentimento”, sendo que os demais achados estavam relacionados a subcategorias variadas. Dos achados de patrocinador/ORPC (Guia 36), parte dos achados estavam relacionados às subcategorias “P8.3.10. c) Forma de arquivamento” e “P8.3.10. a) Preparação, revisão e aprovação de documentos” e os demais, a subcategorias diversas.

Em 2023, grande parte dos achados menores eram relacionados ao arquivo do estudo e procedimentos escritos/controlados, sendo distinta das de 2024/2025.

4. PRINCIPAIS ACHADOS CRÍTICOS E MAIORES APONTADOS NAS INSPEÇÕES

Os principais achados críticos e maiores das inspeções de 2024 e 2025 estão descritos conforme a ordem das categorias dos Guias nº 35/2020 (versão 2) e nº 36/2020 (versão 2).

Categorias do Guia 35/2020 (centros de ensaio clínico)

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

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

As observações foram feitas com base nos seguintes critérios:

Guia ICH E6 (R2), seções: 3.2.1, 4.2.3, 4.4.3, 4.5.4.a, 4.11.1, 5.1.2

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

Itens relacionados:

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

4.1.2 Aprovação regulatória (Item 8.1.2)

4.1.3 Contratos/Acordos (Item 8.1.3)

Principais achados:

Maiores

Para esta categoria, não houve achados críticos. Os principais achados maiores foram:

- Desvios reportados ao CEP muito tempo depois de sua ocorrência ou em desacordo com o POP do centro;
- Atraso na notificação de eventos adversos graves (EAGs) ao CEP;

- Ausência de documentação que ateste isenção de voto de membro da equipe do estudo, que também era membro do CEP, nas reuniões em que houve aprovação de documentos do estudo;
- Contrato entre patrocinador e investigador assinado após início do estudo;
- Ausência de contrato com UTI móvel.

Recomendações:

- ✚ *O centro deve se organizar para detectar possíveis desvios de protocolo, BPC e regulamentações locais. Podem ser criados fluxos que permitam a detecção rápida dos desvios e notificação ao CEP. Por exemplo, os funcionários responsáveis pela entrada de dados podem repassar aos responsáveis pela submissão de documentos ao CEP todos os desvios que identificarem durante o preenchimento (como visitas não realizadas, visitas atrasadas, aderência ao tratamento menor ou maior do que permitido pelo protocolo, etc). É importante não reportar ao CEP somente os desvios detectados pelos monitores do estudo, uma vez que eles podem não identificar todos os desvios ocorridos (seja porque a verificação de dados é amostral, seja por erro). Além disso, o centro garante autonomia e independência na avaliação e relato de desvios ao CEP, aumentando a qualidade dos seus dados.*
- ✚ *Para notificação de eventos adversos graves (EAGs) ao CEP, a recomendação é a mesma que a referente à notificação de desvios, ou seja, é importante que o centro tenha um fluxo definido de como deve ser o relato de EAGs, desde sua notificação ao patrocinador até ao CEP.*
- ✚ *Sempre que um colaborador da equipe do centro seja membro do Comitê de Ética, é importante que haja uma documentação atestando sua isenção de voto em reuniões em que houver deliberação de documentos do estudo. Isso garante independência ao CEP para decidir pela aprovação ou não daquele documento.*
- ✚ *Antes de iniciar um estudo, é importante que o centro e patrocinador verifiquem se todos os documentos mínimos regulatórios foram obtidos, incluindo o contrato entre patrocinador e investigador/instituição e demais contratos aplicáveis.*
- ✚ *Para centros que não possuem UTI em sua estrutura, é importante que haja um contrato com uma UTI móvel de modo a garantir assistência imediata ao participante*

de ensaio clínico quando necessário. Antes de recrutar participantes, garantir que este contrato esteja vigente.

- + Durante o ensaio o investigador/instituição deve fornecer ao CEP todos os documentos sujeitos à revisão. O investigador pode implementar um desvio ou uma mudança no protocolo para eliminar um risco imediato para os participantes do ensaio sem aprovação prévia/ parecer favorável do CEP. Assim que possível, o desvio ou mudança implementada, os motivos para o desvio/mudança, e, conforme o caso, a(s) emenda(s) proposta(s) ao protocolo devem ser apresentados: (a) para o CEP para revisão e aprovação/ parecer favorável, (...).*
- + Todos os eventos adversos graves (EAGs) devem ser imediatamente notificados ao patrocinador, exceto aqueles EAGs que o protocolo ou qualquer outro documento (ex., Brochura do Investigador) identificar como não passíveis de notificação imediata. As notificações imediatas devem ser prontamente seguidas de relatórios detalhados e por escrito.*
- + Os relatórios imediatos e de acompanhamento devem identificar os participantes por meio de números de códigos exclusivos atribuídos aos participantes do ensaio e não por meio dos nomes, números de identificação pessoal, e/ou endereços dos participantes. O investigador também deve cumprir a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis) relacionada(s) à notificação de reações adversas graves e inesperadas ao medicamento para a(s) autoridade(s) regulatória(s) e para o CEP.*
- + O investigador deve ter disponível um número adequado de funcionários qualificados e instalações adequadas para a duração prevista do ensaio de modo a conduzi-lo de forma apropriada e segura.*
- + O patrocinador é responsável por garantir a concordância de todas as partes envolvidas para garantir o acesso direto (veja seção 1.21) a todos os centros, dados/documentos fonte e relatórios relacionados ao ensaio para fins de monitoria e auditoria pelo patrocinador, e inspeção pelas autoridades regulatórias nacionais e estrangeiras.*
- + Apenas aqueles membros do CEP que forem independentes do investigador e do patrocinador do ensaio devem votar/se pronunciar com relação a uma questão relacionada ao ensaio.*

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

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

As observações foram feitas com base nos seguintes critérios:
Guia ICH E6 (R2), seções: 2.8, 4.1.5, 4.2.3, 4.2.4, 4.2.5, 4.6.2
Guia nº 35/2020, seção: 8.2

Principais achados:

Críticos e Maiores

- Quantidade de colaboradores por número de estudos é muito pequena para garantir uma boa organização dos estudos e cumprimento das BPC e regulamentações locais (por exemplo, 1 funcionário responsável por mais de 20 estudos, ausência de *backups*, etc)
- Ausência de farmacêutico responsável pelo gerenciamento do produto sob investigação, como preparação e dispensação.
- Ausência de registro de treinamento em procedimentos do estudo para alguns membros da equipe do centro;
- Atividade específica do estudo não descrita claramente na lista de delegação de tarefas.
- Funcionário não delegado realizou atividades do estudo

Recomendações:

- ✚ *Antes de aceitar um novo estudo e a depender do número de participantes incluídos em estudos em andamento, é importante que o centro avalie se há condições de*

aceitar aquele novo estudo ou continuar o recrutamento em estudos em andamento mantendo a qualidade do centro. É importante que essa avaliação leve em consideração a quantidade de colaboradores x quantidade de estudos sob sua responsabilidade x quantidade de participantes incluídos. Nessa avaliação é importante também considerar a presença de backups preparados para assumir as atividades, em caso de ausência do responsável principal.

- + Conforme Resolução do Conselho Federal de Farmácia nº 509/2009, inciso III do Art. 3º., “é atribuição privativa do farmacêutico atuante em pesquisa clínica: III - Atuar de maneira efetiva no armazenamento, dispensação, preparo e transporte de medicamentos e/ou produtos para saúde destinados a estudos clínicos”. Desta forma, é requerido que haja pelo menos um (1) farmacêutico responsável por tais atividades na equipe do estudo do centro.*

- + Conforme item 2.8 do guia ICH E6(R2), “Cada indivíduo envolvido com a condução de um ensaio deve ser academicamente qualificado, treinado, e com experiência para realizar sua(s) respectiva(s) tarefa(s)”. Além disso, no item 4.2.3 do mesmo guia é descrito que “O investigador deve ter disponível um número adequado de funcionários qualificados e instalações adequadas para a duração prevista do ensaio de modo a conduzir o ensaio de forma apropriada e segura”. Desta forma, o centro deve garantir que todos os colaboradores que participam do ensaio clínico no centro estejam devidamente treinados para suas funções e que esses treinamentos sejam devidamente registrados e arquivados no Arquivo do Investigador.*

- + Conforme item 4.1.5 do ICH E6(R2), “O investigador deve manter uma lista de pessoas devidamente qualificadas às quais o investigador tenha delegado tarefas relevantes relacionadas ao ensaio.” Desta forma, é importante que o centro tenha um fluxo definido de quais passos devem ser realizados desde a entrada de um colaborador no estudo até sua saída. Isso garante que todos os colaboradores estejam treinados e delegados antes de iniciar qualquer atividade no estudo e se mantenham atualizados até sua saída do estudo.*

- + É comum que a lista de delegações de tarefa venha padronizada pelo patrocinador/ORPC para o estudo. Entretanto, cada centro deve avaliar se as atividades descritas contemplam as atividades desempenhadas por cada*

colaborador no estudo. É importante que as atividades estejam claramente descritas e em caso de dúvidas sobre o escopo de determinada atividade, o centro deve questionar o patrocinador/ORPC e se necessário, solicitar esclarecimento por escrito.

- ✚ O investigador deve ter disponível um número adequado de funcionários qualificados e instalações adequadas para a duração prevista do ensaio de modo a conduzir o ensaio de forma apropriada e segura.*
- ✚ Quando permitido/requerido, o investigador/instituição pode/deve atribuir alguns ou todos os deveres do investigador/da instituição pela contabilidade do(s) medicamento(s) experimental(ais) no(s) centro(s) de pesquisa a um farmacêutico qualificado ou a outro indivíduo apropriado que seja supervisionado pelo investigador/instituição*
- ✚ O investigador deve manter uma lista de pessoas devidamente qualificadas às quais o investigador tenha delegado tarefas relevantes relacionadas ao ensaio.*
- ✚ O investigador deve garantir que todas as pessoas que proverem assistência para o ensaio estejam adequadamente informadas sobre o protocolo, o(s) medicamento(s) experimental(ais) e seus deveres e funções relativos ao ensaio.*
- ✚ O investigador é responsável por supervisionar qualquer indivíduo ou parte a quem o investigador delegar deveres e funções relacionados ao ensaio, realizados no centro de pesquisa.*
- ✚ Cada indivíduo envolvido com a condução de um ensaio deve ser academicamente qualificado, treinado, e com experiência para realizar sua(s) respectiva(s) tarefa(s).*

4.3 INFRAESTRUTURA (Item 8.3 – Guia 35/2020)

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

As observações foram feitas com base nos seguintes critérios:

Guia ICH E6 (R2), seções: 2.10, 2.11, 2.13, 4.2.3, 4.3.2, 4.5.1, 4.6.3, 4.6.4, 4.9.0

Guia nº 35/2020, seção: 8.3

Itens relacionados:

4.3.1 Arquivo do estudo (Item 8.3.1)

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

4.3.3 Consultórios (Item 8.3.3)

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

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

4.3.6 Laboratório clínico (Item 8.3.6)

4.3.7 Equipamentos (Item 8.3.7)

4.3.8 Gerenciamento de resíduos (Item 8.3.8)

4.3.9 Sistemas computadorizados (Item 8.3.9)

Principais achados:

Críticos e Maiores

- Arquivo:
 - Controle do arquivo do investigador inadequado para assegurar a confidencialidade e acesso restrito;

- Local onde os prontuários/documentos-fonte do ensaio clínico e o arquivo do investigador estavam armazenados não possuía certificado contra incêndios nem um plano de contingência documentado de como agir nesses casos;
- Farmácia:
 - Armários onde o produto sob investigação era armazenado não eram de acesso restrito;
 - O controle de temperatura ambiente da farmácia não é feito dentro do armário onde o medicamento experimental estava armazenado;
 - Falta de controle de estoque dos suprimentos do estudo (ex: kits de laboratório, teste de gravidez, etc)
- Carrinho de emergência:
 - Medicações vencidas, ausência de medicamentos essenciais conforme diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), discrepância entre a lista de medicamento e os frascos físicos, problemas com teste de carga e descarga do desfibrilador;
 - O carrinho de emergência não estava localizado no mesmo local onde o produto sob investigação era administrado e onde os participantes eram atendidos;
- Sala de coleta e manuseio de amostras biológicas:
 - Problemas no controle e envio de amostras biológicas para o exterior, local inadequado para armazenamento de kits de laboratório para envio ao laboratório central;
 - Processamento de amostras biológica não realizado conforme manual ou sem evidências de como foi realizado.
- Laboratório: Certificado de acreditação do laboratório local estava vencido.
- Sistemas computadorizados:
 - Inconsistências relacionadas ao prontuário eletrônico do centro, como falta de padronização no preenchimento de determinados campos e sobre como elaborar adendos; alguns modelos estavam muito parecidos com o desenho de uma CRF; motivo da correção era sempre o mesmo, sem maior detalhamento; permissão de adendo na própria

visita, dificultando identificar se essa nova informação foi vista pelo monitor e membro do centro responsável pela entrada de dados na CRF; ausência de uma validação específica para o estudo; o prontuário permite copiar/colar informações ocasionando discrepâncias quando uma informação antiga é mantida em uma visita recente, invalidação de uma nota por outra pessoa que não a que elaborou a nota.

- Equipamentos:
 - Ausência de calibração para alguns equipamentos utilizados no estudo;
 - Inconsistências nos certificados de calibração dos equipamentos, como erro de informações no documento, desvios durante os testes sem avaliação do impacto, faixa de temperatura calibrada diferente da que foi utilizada no estudo.
 - Falta de correlação entre os equipamentos utilizado no estudo e os certificados de calibração dos equipamentos
- Outros: quantidade insuficiente de salas de monitoria exclusivas do centro, considerando a quantidade de estudos em andamento.

Recomendações:

- ✚ *O arquivo do investigador contém documentos confidenciais e essenciais para o estudo. Desta forma, ele deve ser de acesso restrito à equipe do estudo. Pela mesma razão, ele deve estar seguro contra incêndios, pragas e enchentes. O centro deve ter um plano de contingência para esses casos, além de um fluxo definido para garantir que somente pessoas autorizadas tenham acesso ao arquivo do investigador.*
- ✚ *Os produtos sob investigação devem ser de acesso exclusivo à equipe do estudo. Desta forma, o centro deve garantir que o local onde eles estão armazenados têm acesso restrito. O centro também deve garantir que os produtos sob investigação estejam armazenados conforme condições definidas pelo patrocinador.*
- ✚ *O farmacêutico e equipe responsável pelo gerenciamento dos produtos sob investigação e demais suprimentos do estudo devem ter controle do estoque desses produtos no centro.*

- ✚ *A instituição da qual o centro faz parte deve garantir que o carrinho de emergência esteja em condições adequadas conforme diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC).*
- ✚ *Em relação ao gerenciamento das amostras biológicas, é importante garantir que todos os passos definidos no manual de laboratório do estudo sejam seguidos, desde sua obtenção até seu envio. O centro deve avaliar se há rastreabilidade e evidências de que o centro está seguindo as instruções do manual.*
- ✚ *Antes de iniciar um estudo, é importante que o centro e patrocinador verifiquem se o laboratório de análises clínicas escolhido possui certificado de qualidade/acreditação. Ao longo do estudo, o centro deve ter controle sobre a validade desses certificados, garantindo que a qualidade das análises de amostras biológicas seja mantida por todo estudo.*
- ✚ *Para utilização de prontuário eletrônico é necessário que a instituição tenha procedimentos definidos e padronizados para garantir o cumprimento das BPC. O centro deve se atentar se os dados a serem registrados nos prontuários são precisos, completos, contemporâneos, atribuíveis, disponíveis e consistentes, dentre outros requisitos de BPC. Além disso, mesmo que o centro desenvolva modelos específicos para o ensaio clínico, é importante que seja possível identificar a ordem dos procedimentos e outras informações que não necessariamente estejam relacionadas ao estudo, mas à assistência de forma geral.*
- ✚ *Em relação aos equipamentos, recomenda-se que o centro tenha uma lista de equipamentos a serem utilizados ao longo do estudo e que seja atualizado, conforme aplicável. Durante a inspeção, em diversas situações, não havia evidências de quais equipamentos foram utilizados no estudo, sendo que alguns estavam calibrados e outros não. Desta forma, é importante que o número de série/modelo esteja documentado nos arquivos do estudo.*
- ✚ *Antes do início do estudo, é importante que o centro verifique se todos os equipamentos estão devidamente calibrados e, ao longo do estudo, tenham controle de quais precisam ser recalibrados. Além disso, em relação aos certificados de calibração, é importante que a instituição faça uma análise crítica se as informações*

descritas nos certificados estão corretas. A maioria dos achados relacionados a certificados de calibração foi por inconsistência de informações.

- + Da mesma forma que foi recomendado no item 4.2 deste relatório, recomenda-se que, antes de aceitar um novo estudo e a depender do número de participantes incluídos em estudos em andamento, o centro avalie se há condições de aceitar aquele novo estudo ou continuar o recrutamento em estudos em andamento mantendo a qualidade do centro. É importante que essa avaliação leve em consideração não somente a equipe disponível, mas também a infraestrutura do centro para abarcar novos estudos/participantes.*
- + A confidencialidade dos registros que possam identificar os participantes deve ser protegida, respeitando as regras de privacidade e confidencialidade e em conformidade com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).*
- + O investigador deve ter disponível um número adequado de funcionários qualificados e instalações adequadas para a duração prevista do ensaio de modo a conduzi-lo de forma apropriada e segura.*
- + O(s) produto(s) sob investigação deve(m) ser armazenado(s) conforme especificado pelo patrocinador (veja seções 5.13.2 e 5.14.3 do Guia E6(R2)) e em conformidade com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).*
- + O investigador/instituição e/ou um farmacêutico ou outro indivíduo apropriado, que for designado pelo investigador/instituição, deve manter registros de recebimento dos medicamentos para o centro de pesquisa, o inventário no local, o uso do medicamento por cada participante e a devolução do(s) medicamento(s) não utilizado(s) para o patrocinador ou descarte alternativo. Esses registros devem incluir datas, quantidades, números de lote/de série, datas de validade (se aplicável) e os números dos códigos exclusivos atribuídos ao(s) produto(s) sob investigação e aos participantes do ensaio. Os investigadores devem manter registros que documentem adequadamente que os participantes receberam as doses especificadas pelo protocolo, e reconciliar todo(s) o(s) produto(s) sob investigação recebido(s) do patrocinador.*
- + Durante e após a participação em um ensaio, o investigador/instituição deve garantir que cuidados médicos adequados sejam fornecidos ao participante para tratar*

qualquer evento adverso, incluindo valores laboratoriais clinicamente significativos, relacionado ao ensaio. O investigador/instituição deve informar o participante quando cuidados médicos forem necessários para a(s) doença(s) intercorrente(s) da(s) qual(ais) o investigador vier a tomar conhecimento.

- + O investigador/instituição deve conduzir o ensaio em conformidade com o protocolo acordado com o patrocinador e, se necessário, com a(s) autoridade(s) regulatória(s) e que tenha recebido a aprovação/parecer favorável do CEP. O investigador/instituição e o patrocinador devem assinar o protocolo, ou um contrato alternativo, para confirmar o acordo.*
- + Todas as informações do ensaio clínico devem ser registradas, manuseadas e arquivadas de uma forma que permita sua notificação, interpretação e verificação exatas.*
- + Devem ser implementados sistemas com procedimentos que garantam a qualidade de cada aspecto do ensaio. Os aspectos do ensaio que forem essenciais para garantir a proteção dos participantes e a confiabilidade dos resultados do ensaio devem ser o foco de tais sistemas.*
- + O investigador/instituição deve manter adequados e exatos os documentos fonte e registros do ensaio que incluam todas as observações pertinentes sobre cada participante do ensaio do centro de pesquisa. Os dados fonte devem ser atribuíveis, legíveis, contemporâneos, originais, exatos e completos. As alterações nos dados fonte devem ser rastreáveis, não devem encobrir os dados originais e devem ser explicadas se necessário (ex., por meio de uma trilha de auditoria).*

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

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

As observações foram feitas com base nos seguintes critérios:

Guia ICH E6 (R2), seções: 2.13, 4.2.4

Guia nº 35/2020, seção: 8.4

Itens relacionados:

4.4.1 Procedimentos escritos e controlados do estudo (Item 8.4.1)

Principais achados:

Críticos e Maiores:

- Problemas relacionados aos POPs do centro: ausência de campo de referências, datas de vigência/revisão não padronizadas (alguns listavam mês e ano e outros dia, mês e ano) ou datas discrepantes entre si (data da aprovação era anterior à data de elaboração), tempo de efetividade do POP muito curto, abrangência do POP estava restrita à gerência, ausência de rastreabilidade da elaboração do POP até sua aprovação;
- Ausência de treinamento nos POPs do centro
- Ausência de um sistema de qualidade ou sistema ineficiente

Recomendações:

- ✚ *É importante que a instituição/centro estabeleçam um sistema de qualidade que permita garantir que suas atividades estejam de acordo com as BPC.*

✚ *Para elaboração de um POP, é importante que se tenham informações mínimas, para que se possa verificar a correta utilização do procedimento, conforme itens “p” a “u” do item 8.4.1 do Guia nº 35/2020:*

- *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.*

✚ *Devem ser implementados sistemas com procedimentos que garantam a qualidade de cada aspecto do ensaio. Os aspectos do ensaio que forem essenciais para garantir a proteção dos participantes e a confiabilidade dos resultados do ensaio devem ser o foco de tais sistemas.*

✚ *O investigador deve garantir que todas as pessoas que proverem assistência para o ensaio estejam adequadamente informadas sobre o protocolo, o(s) medicamento(s) experimental(ais) e seus deveres e funções relativos ao ensaio.*

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

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

As observações foram feitas com base nos seguintes critérios:
Guia ICH E6 (R2), seções: 2.10, 2.13, 4.8.2, 4.8.7, 4.8.9, 4.8.11, 4.9.0, 4.9.1, 4.9.2, 4.9.4, 4.11.1, 4.11.2
Guia nº 35/2020, seção: 8.5, 8.5.1, 8.5.2, 8.5.3

Itens relacionados:

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

Principais achados:

Críticos e Maiores

- Termo de consentimento livre e esclarecido:
 - Participante não assinou a última versão aprovada pelo CEP
 - Reconsentimento do participante não foi realizado em sua próxima visita ao centro
 - Ausência de detalhes no processo de consentimento (por ex, se participante apresentou dúvidas, se houve necessidade de testemunha imparcial)
- Dados coletados dos participantes do ensaio clínico:
 - Dados/adendos inseridos de forma não contemporânea no prontuário, incluindo horários de coleta de amostras e administração

do produto sob investigação, sem evidências que subsidiassem esses registros tardios.

- Ausência de preenchimento ou discrepâncias no questionário do estudo.
- *Template* de prontuário com informação discrepante ao protocolo do estudo; com campos em branco, com entrada retroativa de dados.
- Ausência de informações no prontuário que eram relevantes para o estudo, como cálculo de parâmetros do estudo, cálculo de aderência ao tratamento, dados coletados diretamente nos sistemas do patrocinador sem acesso ao centro.
- Ausência de avaliação detalhada sobre causalidade de eventos adversos.
- Assinaturas/rubricas nos prontuários diferentes das inseridas na lista de delegação de tarefas.
- Discrepâncias de dados entre os documentos fonte (ex: datas, horários, medicamentos, eventos adversos);
- Exames de imagem (como exames de radiografia) sem identificação da data de realização, não sendo possível identificar a qual visita o exame se referia.
- Traçados de ECG impressos em papel térmico sem cópias certificadas.
- Resultados de exames fora da normalidade não avaliados se clinicamente significantes ou não ou avaliados muito tempo depois.
- Notificação de eventos adversos graves ao patrocinador fora do prazo previsto.
- Participantes incluídos sem cumprir todos os critérios de elegibilidade.
- Problemas relacionados à medicação de resgate, como dispensação de mais comprimidos do que previsto no protocolo devido à apresentação comercial desta medicação de resgate.
- Falta de rastreabilidade de qual equipamento foi utilizado para determinado exame exigido pelo protocolo e que estava relacionado ao desfecho primário do estudo.

- Formulário de Relato de Caso (CRF):
 - Inconsistências de informação entre o documento-fonte e CRF, incluindo de páginas que já haviam sido bloqueadas para análise de dados;
 - Informações descritas na CRF que não estava descritas no prontuário/documento-fonte;
 - CRF foi bloqueada para a primeira parte do estudo sem assinatura do investigador principal.

Recomendações:

- ✚ *Em relação ao processo de consentimento de participantes, o centro deve ter um fluxo definido para garantir que o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) a ser fornecido ao participante é o da versão mais atualizada aprovada pelo CEP e de que, caso novas atualizações do TCLE ocorram ao longo do estudo, o participante seja reconsentido em sua próxima visita, ou em caso de atualizações importantes e urgentes, seja imediatamente reconsentido.*
- ✚ *Para documentar o processo de consentimento, é importante que todos os detalhes do processo sejam descritos no prontuário, como data da assinatura, nome do estudo, versão do TCLE utilizada, quem participou do processo com sua devida identificação (por exemplo, investigadores, coordenadores, familiares, testemunha imparcial, representante legal, etc), se o participante teve tempo suficiente para ler o documento, se apresentou dúvidas, se recebeu uma via assinada do termo, etc.*
- ✚ *Em relação a adendos a notas no prontuário, é importante que eles sejam feitos somente se embasados de outro documento-fonte. Por exemplo: no prontuário não foi reportada a intensidade do evento adverso anemia. Entretanto, com base nos resultados laboratoriais disponíveis no período do evento, o investigador é capaz de retroativamente definir qual era sua intensidade. Neste caso, um adendo ao prontuário é aceitável.*
- ✚ *Modelos/templates de prontuários muitas vezes podem facilitar a captura de dados específicos do ensaio clínico. Entretanto, o centro deve se atentar a conferir se as informações descritas no modelo estão de acordo com o protocolo.*

- ✚ *É importante que todas as informações relevantes para o estudo estejam documentadas nos arquivos do estudo (sejam em prontuários ou outros documentos). Conforme princípios de BPC, “2.10. Todas as informações do ensaio clínico devem ser registradas, manuseadas e arquivadas de uma forma que permita sua notificação, interpretação e verificação exatas.”*
- ✚ *Os dados-fonte devem ser atribuíveis, isto é, deve ser possível identificar quem fez o registro daquele dado. Desta forma, é importante que as assinaturas/rubricas feitas em documento-fonte sejam devidamente identificáveis, isto é, sejam as mesmas das registradas na lista de delegação de tarefas.*
- ✚ *Laudos, traçados e exames laboratoriais e de imagem também são considerados documentos-fonte e, portanto, também devem ser atribuíveis, legíveis, contemporâneos, originais, exatos e completos.*
- ✚ *O centro deve ter estratégias que previnam que participantes sem critério de elegibilidade sejam incluídos no estudo.*
- ✚ *O centro deve ter fluxo definido para avaliação e acompanhamento de todos os dados relevantes gerados ao longo do estudo, incluindo notificação de eventos adversos graves, avaliação de resultados laboratoriais/imagem, preenchimento de questionários, diários de participantes, etc.*
- ✚ *A CRF não deve ser utilizada como documento-fonte, a menos que esteja claramente descrito no protocolo com sua devida justificativa. Conforme item 6.4.9 do Guia ICH E6(R2), deve-se incluir no protocolo “A identificação de qualquer dado que deva ser registrado diretamente nos CRFs (isto é, nenhum registro prévio de dados manuais ou eletrônicos) e a ser considerado como um dado fonte”.*
- ✚ *Um ensaio deve ser conduzido em conformidade com o protocolo que tenha recebido a aprovação prévia/parecer favorável da instância ética/Comitê de ética em pesquisa (CEP). Consentimento livre e esclarecido deve ser obtido para cada participante antes da sua participação no ensaio clínico.*
- ✚ *O investigador/instituição deve conduzir o ensaio em conformidade com o protocolo acordado com o patrocinador e com a autoridade regulatória e que tenha recebido a aprovação/parecer favorável do CEP;*

- ✚ *O termo de consentimento livre e esclarecido e qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos participantes devem ser revisados sempre que novas informações importantes forem disponibilizadas que possam ser relevantes para o consentimento do participante.*
- ✚ *Todo e qualquer termo de consentimento livre e esclarecido revisado, e informação por escrito, deve receber a aprovação/parecer favorável do CEP antes da sua utilização. O participante ou o representante legal do participante deve ser tempestivamente informado se novas informações forem disponibilizadas que possam ser relevantes para a intenção do participante de continuar no ensaio. A comunicação dessas informações deve ser documentada.*
- ✚ *Antes que o consentimento livre e esclarecido possa ser obtido, o investigador, ou uma pessoa designada pelo investigador, deve oferecer ao participante ou ao seu representante legal todo o tempo necessário e a oportunidade de inquirir sobre detalhes do ensaio para decidir participar ou não do ensaio. Todas as perguntas sobre o ensaio devem ser respondidas de forma plenamente satisfatória para o participante ou seu representante legal.*
- ✚ *Se um participante não puder ler, ou se um representante legal não puder ler, uma testemunha imparcial deve estar presente durante toda a discussão sobre o consentimento livre e esclarecido.*
- ✚ *Após o termo de consentimento livre e esclarecido e qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos participantes ter sido lido e explicado ao participante ou ao seu representante legalmente aceitável, e após o participante ou o seu representante legal ter verbalmente consentido com a entrada do participante no ensaio e, se ele for capaz de fazê-lo, tiver assinado e datado pessoalmente o termo de consentimento livre e esclarecido, a testemunha deve assinar e datar pessoalmente o termo de consentimento.*
- ✚ *Ao assinar o termo de consentimento, a testemunha atesta que as informações contidas no termo de consentimento e em qualquer outra informação por escrito, foram rigorosamente explicadas para o participante ou seu representante legal, e aparentemente compreendidas por ele, e que o consentimento livre e esclarecido foi concedido livremente pelo participante ou pelo seu representante legal.*

- ✚ *Antes de participar no ensaio, o participante ou o seu representante legal deve receber uma cópia do termo de consentimento livre e esclarecido assinado e datado e de qualquer outra informação por escrito fornecida aos participantes. Durante a participação de um participante no ensaio, o participante ou seu representante legal deve receber uma cópia das atualizações assinadas e datadas do termo de consentimento e uma cópia de qualquer emenda às informações por escrito fornecidas aos participantes.*
- ✚ *Todas as informações do ensaio clínico devem ser registradas, manuseadas e arquivadas de uma forma que permita sua notificação, interpretação e verificação exatas.*
- ✚ *O investigador/instituição deve manter adequados e exatos os documentos fonte e registros do ensaio que incluam todas as observações pertinentes sobre cada participante do ensaio do centro de pesquisa. Os dados fonte devem ser atribuíveis, legíveis, contemporâneos, originais, exatos e completos. As alterações nos dados fonte devem ser rastreáveis, não devem encobrir os dados originais e devem ser explicadas se necessário (ex., por meio de uma trilha de auditoria).*
- ✚ *O investigador deve garantir a exatidão, integralidade, legibilidade e pontualidade dos dados reportados ao patrocinador nos CRFs e em todos os relatórios requeridos.*
- ✚ *Os dados reportados no CRF, oriundos dos documentos fonte, devem ser consistentes com os documentos fonte ou as discrepâncias devem ser explicadas.*
- ✚ *Todos os eventos adversos graves (EAGs) devem ser imediatamente notificados ao patrocinador exceto para aqueles EAGs que o protocolo ou qualquer outro documento (ex., Brochura do Investigador) identificar como não passíveis de notificação imediata. As notificações imediatas devem ser prontamente seguidas de relatórios detalhados e por escrito. Os relatórios imediatos e de acompanhamento devem identificar os participantes por meio de números de códigos exclusivos atribuídos aos participantes do ensaio e não por meio dos nomes, números de identificação pessoal, e/ou endereços dos participantes.*

- ✚ *O investigador também deve cumprir a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis) relacionada(s) à notificação de reações adversas graves e inesperadas ao medicamento para a(s) autoridade(s) regulatória(s) e para o CEP.*
- ✚ *Eventos adversos e/ou anormalidades laboratoriais identificados no protocolo como críticos para as avaliações de segurança devem ser notificados ao patrocinador de acordo com as exigências de notificação e dentro do período especificado pelo patrocinador no protocolo.*
- ✚ *O investigador/instituição deve arquivar os documentos do ensaio conforme o especificado em Documentos Essenciais para a Condução de um Ensaio Clínico (veja seção 8 do Guia ICH E6R2) e conforme exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis). O investigador/instituição deve adotar medidas para prevenir a destruição acidental ou prematura de tais documentos.*
- ✚ *Devem ser implementados sistemas com procedimentos que garantam a qualidade de cada aspecto do ensaio. Os aspectos do ensaio que forem essenciais para garantir a proteção dos participantes e a confiabilidade dos resultados do ensaio devem ser o foco de tais sistemas.*

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

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

As observações foram feitas com base nos seguintes critérios:
Guia ICH E6 (R2), seções: 2.12, 4.6.4, 5.14.3, 5.14.5.a
Guia nº 35/2020, seção: 8.6

Principais achados:

Maiores

- Não havia registro de temperatura do local onde o produto sob investigação ficava armazenado aos finais de semana/feriado nem plano de contingência em caso de excursão de temperatura nesse período.

Recomendações:

- ✚ *Medicamentos experimentais devem ser fabricados, manuseados e armazenados em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (BPF) aplicáveis. Eles devem ser usados em conformidade com o protocolo aprovado.*
- ✚ *O(s) medicamento(s) experimental(ais) deve(m) ser armazenado(s) conforme especificado pelo patrocinador (veja seções 5.13.2 e 5.14.3) e em conformidade com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).*
- ✚ *O patrocinador deve garantir que os procedimentos por escrito incluam instruções que o investigador/instituição deve seguir para o manuseio e armazenamento de medicamento(s) experimental(ais) para o ensaio e a documentação do(s) mesmo(s). Os procedimentos devem abordar o recebimento, manuseio, armazenamento, dispensação e retorno adequados e seguros de medicamentos não utilizados pelos participantes, e a devolução de medicamentos(s) experimental(ais) não utilizado(s) para o patrocinador (ou descarte alternativo se autorizado pelo patrocinador e em conformidade com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis)). O Patrocinador deve adotar medidas para garantir que o medicamento experimental se mantenha estável durante o período de uso.*

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

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

As observações foram feitas com base nos seguintes critérios:
Guia ICH E6 (R2), seções: 2.10, 2.13, 4.9.4, 8.1, 8.2.2
Guia nº 35/2020, seção: 8.7

Principais achados:

Críticos e Maiores

- O centro utilizava tanto o arquivo físico quanto eletrônico (oficial do estudo), havendo documentos duplicados ou às vezes somente no arquivo físico, que não era o oficial.
- Páginas de assinaturas dos protocolos não assinadas.
- Erros de versionamento de documentos, como versão repetidas para documentos diferentes (Ex: duas versões 2.0), ordem das versões não seguia a ordem numérica (Ex: primeira versão era a 1.0, a segunda versão era 4.0 e a terceira versão era 3.0).

Recomendações:

- ✚ *Documentos Essenciais são aqueles documentos que individual e coletivamente permitem avaliar a condução de um ensaio e a qualidade dos dados produzidos. Esses documentos servem para demonstrar o cumprimento pelo investigador, patrocinador (monitor) dos padrões de Boas Práticas Clínicas e de todas as exigências regulatórias aplicáveis.*
- ✚ *Documentos Essenciais também servem para várias outras finalidades importantes. Arquivar tempestivamente documentos essenciais nos centros do*

investigador/instituição e no patrocinador poderá ajudar muito no gerenciamento bem-sucedido de um ensaio pelo investigador, patrocinador e monitor.

- ✚ O sistema de armazenamento usado durante o ensaio e para arquivamento (independentemente do tipo de mídia usada) deve propiciar a identificação dos documentos, histórico de versões, busca e recuperação.*
- ✚ Protocolos/emendas assinados têm a finalidade de documentar a concordância do investigador e do patrocinador com o protocolo/emenda(s).*
- ✚ O investigador/instituição deve arquivar os documentos do ensaio conforme o especificado em Documentos Essenciais para a Condução de um Ensaio Clínico (veja seção 8 do Guia E6R2) e conforme exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis). O investigador/instituição deve adotar medidas para prevenir a destruição acidental ou prematura de tais documentos.*
- ✚ Todas as informações do ensaio clínico devem ser registradas, manuseadas e arquivadas de uma forma que permita sua notificação, interpretação e verificação exatas.*
- ✚ Devem ser implementados sistemas com procedimentos que garantam a qualidade de cada aspecto do ensaio. Os aspectos do ensaio que forem essenciais para garantir a proteção dos participantes e a confiabilidade dos resultados do ensaio devem ser o foco de tais sistemas.*

Categorias do Guia 36/2020 (patrocinadores e ORPCs)

4.8 ORGANIZAÇÃO E EQUIPE (Item 8.1 – Guia 36/2020)

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.

Principais achados:

Nenhum achado crítico ou maior foi relacionado a esta categoria. Isso se deve principalmente pelo fato das inspeções de 2024 e 2025 terem sido todas em centros de ensaio clínico e, portanto, não houve uma avaliação aprofundada dos itens desta categoria.

4.9 INFRAESTRUTURA (Item 8.2 – Guia 36/2020)

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

As observações foram feitas com base nos seguintes critérios:

Guia ICH E6 (R2), seções: 5.5.3 (“a” ao “h”), 5.5.6

Guia nº 36/2020, seção: 8.2

Principais achados:

Críticos e maiores

- Ausência de validação de sistemas eletrônicos utilizados no estudo (Ex, CRF, IRT, TMF, ePRO).

- Ausência de validação específica de sistemas eletrônicos para o ensaio clínico inspecionado para avaliar a adequabilidade para o estudo, havendo apenas uma validação geral do sistema.
- Documentação de validação de sistemas eletrônicos não estava arquivada no arquivo do patrocinador, já que quando a documentação foi solicitada, o fornecedor do sistema foi quem providenciou a documentação para os inspetores.
- Ausência de rastreabilidade entre os dados inseridos pelos participantes no questionário (ePRO) e os dados disponíveis na CRF.
- Desenho da CRF em desacordo com protocolo ou com campos limitados, impedindo o centro de reportar adequadamente a informação na CRF.
- Funcionários com acesso a sistemas eletrônicos mesmo após terem saído do estudo.
- Perfis de acesso incompatíveis com a função no estudo.

Recomendações:

- ✚ *Ao usar processamento eletrônico de dados do ensaio e/ou sistemas eletrônicos remotos para os dados do ensaio, o patrocinador deve:*
 - *Assegurar e documentar que o(s) sistema(s) eletrônico(s) de processamento de dados cumpre(m) os requisitos estabelecidos pelo patrocinador para integralidade, exatidão, confiabilidade e desempenho consistente pretendido (isto é, validação). O patrocinador deve basear sua abordagem para validação de tais sistemas em uma avaliação de risco que leve em consideração o uso pretendido do sistema e o potencial do sistema de afetar a proteção dos participantes e a confiabilidade dos resultados do ensaio.*
 - *Manter POPs para utilização desses sistemas. Os POPs devem cobrir a configuração, instalação e uso do sistema. Os POPs devem descrever a validação do sistema e os testes de funcionalidade, coleta e processamento de dados, manutenção do sistema, medidas de segurança para o sistema, controle de mudanças, cópia de segurança e recuperação de dados, planejamento de contingências e desativação. As responsabilidades do patrocinador, investigador e outras partes pelo uso de tais sistemas*

computadorizados devem ser claras e os usuários devem receber treinamento para seu uso.

- *Assegurar que os sistemas sejam projetados para permitir mudanças nos dados de tal forma que as mudanças nos dados sejam documentadas, e que não haja nenhuma deleção dos dados inseridos (isto é, manter uma trilha de auditoria, trilha de dados, trilha de edições).*
 - *Manter um sistema de segurança que previna o acesso não autorizado aos dados.*
 - *Manter uma lista dos indivíduos que são autorizados a efetuar mudanças nos dados (veja seções 4.1.5 e 4.9.3 do E6R2).*
 - *Manter uma cópia de segurança adequada dos dados.*
 - *Preservar o cegamento, se houver (ex., manter o cegamento durante a inserção e processamento de dados).*
 - *Assegurar a integridade dos dados incluindo qualquer dado que descreva o contexto, conteúdo e estrutura. Isso é particularmente importante ao fazer mudanças nos sistemas computadorizados, tais como atualizações de softwares ou migração de dados.*
- ✚ *O patrocinador, ou outros proprietários dos dados, deve arquivar todos os documentos essenciais específicos do patrocinador relacionados ao ensaio (veja seção 8. Documentos Essenciais para a Condução de um Ensaio Clínico do E6R2).*

4.10 PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS (Item 8.3 – Guia 36/2020)

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.

As observações foram feitas com base nos seguintes critérios:

Guia ICH E6 (R2), seções: 2.10, 2.13, 5.1.1, 5.1.3, 5.5.3, 5.5.4, 5.8.1, 5.14.3, 5.14.4.b, 5.18.6.a, 5.18.1 (“a” ao “c”), 5.18.4 (“b”, “c” e “q”), 5.18.7

Guia nº 36/2020, seção: 8.3

Itens relacionados:

- 4.10.1 Implementação e finalização de ensaios clínicos (Item 8.3.1 do Guia)
- 4.10.2 Gerenciamento de ensaios clínicos (Item 8.3.2 do Guia)
- 4.10.3 Monitoria (Item 8.3.3 do Guia)
- 4.10.4 Medicamento Experimental (Item 8.3.4 do Guia)
- 4.10.5 Gerenciamento de amostras (Item 8.3.5 do Guia)
- 4.10.6 Relato de segurança e eventos adversos (Item 8.3.6 do Guia)
- 4.10.7 Coleta e tratamento de dados (Item 8.3.7 do Guia)
- 4.10.8 Garantia da Qualidade (Item 8.3.8 do Guia)
- 4.10.9 Delegação de atividades (Item 8.3.9 do Guia)
- 4.10.10 Arquivo (Item 8.3.10 do Guia)

Principais achados:

Críticos e Maiores

- Ausência de apólice de seguro desde o início do estudo;
- Ausência de licenças sanitárias aplicáveis;
- Modelos de questionários do participante sem campos para assinatura/identificação do participante;
- Falha de comunicação entre centro e patrocinador/ORPC em ações críticas do estudo;
- Ausência de evidências de que as recomendações do Comitê de Monitoramento de Dados foram seguidas;
- Ausência de registro de atas de reuniões da equipe do patrocinador/ORPC, nas quais assuntos críticos e instruções importantes do ensaio clínico foram discutidos;
- Plano de monitoria inadequado ou descumprimento do plano;
- Ausência de relatórios para algumas visitas de monitoria;
- Desvios importantes não identificados pelo monitor;
- Ausência de evidências de que a infraestrutura do centro foi avaliada pelo patrocinador/ORPC.

- Não foi possível fazer a reconciliação global do produto sob investigação, devido à ausência de informação;
- Inconsistências relacionadas à contabilidade do produto sob investigação (Ex: não havia um inventário geral do centro, contendo informação desde o recebimento dos produtos sob investigação até seu retorno; ausência dos números dos kits no formulário, não sendo possível fazer um controle de estoque no centro);
- Ausência de documentação contendo informação sobre o tempo de estabilidade da amostra biológica em temperatura ambiente;
- Dados de CRF alterados mesmo após análise de dados pelo patrocinador;

Recomendações:

- ✚ *Se requerido pela(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis), o patrocinador deve contratar seguro ou deve indenizar (cobertura legal e financeira) o investigador/a instituição contra reivindicações decorrentes do ensaio, exceto para as reivindicações decorrentes de improbidade e/ou negligência.*
- ✚ *Antes de iniciar um estudo no centro, o patrocinador deve se certificar se as licenças sanitárias aplicáveis estão disponíveis e vigentes.*
- ✚ *O patrocinador é responsável por implementar e manter sistemas de garantia da qualidade e controle de qualidade de acordo com os POPs por escrito para garantir que os ensaios sejam conduzidos e os dados sejam gerados, documentados (registrados) e relatados em conformidade com o protocolo, as BPC e a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).*
- ✚ *O controle de qualidade deve ser aplicado em cada estágio do manuseio de dados para garantir que todos os dados sejam confiáveis e tenham sido processados corretamente.*
- ✚ *Todas as informações do ensaio clínico devem ser registradas, manuseadas e arquivadas de uma forma que permita sua notificação, interpretação e verificação exatas.*

- ✚ *Se os dados forem transformados durante o processamento, deve sempre ser possível comparar os dados originais e observações com os dados processados.*
- ✚ *Devem ser implementados sistemas com procedimentos que garantam a qualidade de cada aspecto do ensaio.*
- ✚ *O patrocinador deve elaborar um plano de monitoria desenvolvido especificamente para garantir a proteção dos participantes e contra os riscos à integridade dos dados do ensaio. O plano deve descrever a estratégia de monitoria, as responsabilidades de monitoria para todas as partes envolvidas, os vários métodos de monitoria a serem usados e a fundamentação do seu uso. O plano também deve enfatizar a monitoria de dados e processos críticos. Atenção especial deve ser dada àqueles aspectos que não forem práticas clínicas rotineiras e que requeiram treinamento adicional. O plano de monitoria deve fazer referência às políticas e procedimentos aplicáveis.*
- ✚ *O monitor deve apresentar um relatório por escrito para o patrocinador após cada visita ao centro de pesquisa ou comunicação relacionada ao ensaio.*
- ✚ *As finalidades da monitoria do ensaio são verificar se os direitos e o bem-estar dos participantes estão protegidos, se os dados relatados do ensaio são exatos, completos e verificáveis nos documentos fonte, se a condução do ensaio está em conformidade com o(a) protocolo/emenda(s) atualmente aprovado/aprovada(s), com as BPC e com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).*
- ✚ *O(s) monitor(es), em conformidade com os requisitos do patrocinador, deve(m) garantir que o ensaio seja adequadamente conduzido e documentado realizando as seguintes atividades quando relevantes e necessárias para o ensaio e para o centro de pesquisa: (...)*
 - *b. Verificar se o investigador possui as qualificações e recursos adequados (veja seções 4.1, 4.2, 5.6) e que estas permaneçam adequadas durante todo o período do ensaio, que as instalações, incluindo laboratórios, equipamentos, e pessoal, sejam apropriados para conduzir o ensaio de forma segura e adequada, e permaneçam apropriados durante todo o período do ensaio.*

- *c. Verificar, para o(s) medicamento(s) experimental(ais): (i) Se os tempos e condições de armazenamento são aceitáveis e se os suprimentos são suficientes durante todo o ensaio.*
 - *(ii) Se os medicamentos experimentais são fornecidos apenas aos participantes elegíveis para recebê-los e na(s) dose(s) especificada(s) pelo protocolo.*
 - *(iii) Se os participantes recebem as orientações necessárias para usar, manusear, armazenar e devolver adequadamente o(s) medicamento(s) experimental(ais).*
 - *(iv) Se o recebimento, uso e devolução do(s) medicamento(s) experimental(ais) nos centros de pesquisa são adequadamente controlados e documentados.*
 - *(v) Se o descarte de medicamento(s) experimental(ais) não utilizado(s) nos centros de pesquisa cumpre a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis) e está em conformidade com o patrocinador.*
 - *q. Comunicar desvios do protocolo, dos POPs, das BPC, e das exigências regulatórias aplicáveis para o investigador e adotar ação apropriada para prevenir a recorrência dos desvios detectados.*
- ✚ *O patrocinador deve manter registros que documentem o envio, recebimento, destino, devolução e destruição do(s) medicamento(s) experimental(ais).*
- ✚ *O patrocinador deve garantir que os procedimentos por escrito incluam instruções que o investigador/instituição deve seguir para o manuseio e armazenamento de medicamento(s) experimental(ais) para o ensaio e a documentação do(s) mesmo(s). Os procedimentos devem abordar o recebimento, manuseio, armazenamento, dispensação e retorno adequados e seguros de medicamentos não utilizados pelos participantes, e a devolução de medicamentos(s) experimental(ais) não utilizado(s) para o patrocinador (ou descarte alternativo se autorizado pelo patrocinador e em conformidade com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis)).*

REFERÊNCIAS

Lei nº 14.874, de 28 de maio de 2024: Dispõe sobre a pesquisa com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (Regulamentado pelo **Decreto nº 12.651 de 07 de outubro de 2025**).

RDC nº 945, de 29 de novembro de 2024: Dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para a realização de ensaios clínicos no país visando a posterior concessão de registro de medicamentos (revogou a RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015).

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

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

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

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

Para consulta a ensaios clínicos autorizados:

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

ANEXOS

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

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

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

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

8.1. APROVAÇÕES E ACORDOS/CONTRATOS

8.1.1. Aprovação regulatória	8.1.1. a) CE/DI
	8.1.1. b) Emendas
	8.1.2. a) Aprovação do CEP / TCLE
	8.1.2. b) Correspondências com o CEP local
	8.1.2. b.1 - Submissão e aprovação de documentos do estudo
	8.1.2. b.2 - Notificações de relatos de EAs e EAGs
	8.1.2. b.3 - Notificação de desvios e violações
	8.1.2. b.4 - Notificação de alteração do investigador principal
	8.1.2. b.5 - Relatórios parciais e final
8.1.2. b.6 - Informes de segurança	

RELATÓRIO DE MÉTRICAS DE INSPEÇÕES DE BPC 2024-2025
COORDENAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS – COPEC

8.1.2. Aprovação ética (CEP/CONEP)	8.1.2. b.7 - Lista de membros do CEP e declaração de renovação do registro do CEP na CONEP
	8.1.2. b.8 - Carta de isenção de voto dos membros do CEP
8.1.3. Contratos/Acordos	8.1.3. a) Contratos/acordos assinados
	8.1.3. b) Reembolso de transporte e alimentação.
	8.1.3. c) Acordo para arquivamento de documentos
	8.1.3. d) Aspectos gerais do contrato
	8.6.10. Correlação entre documentações de contabilidade x documentos-fonte x CRF

8.2. ORGANIZAÇÃO E EQUIPE DO CENTRO DE ENSAIO CLÍNICO

8.2.a. Organograma do centro
8.2.b. Lista de todos os ensaios clínicos pelo investigador
8.2.c. Endereços de todos os locais onde o paciente é atendido
8.2.d. Fluxos do funcionamento do centro
8.2.d. 1) Fluxos para obtenção de prontuários
8.2.d. 2) Fluxos de comunicação dentro da equipe do estudo
8.2.e. Sistema da garantia da qualidade
8.2.f. Lista de delegações de tarefas
8.2.g. Currículos da equipe
8.2.h. Registro dos treinamentos
8.2.i. Certificado de treinamento para procedimentos de emergência
8.2.j. Compatibilidade de carga de trabalho
8.2.k. Disponibilidade, envolvimento e supervisão do investigador
8.2.l. responsabilidades do investigador BPC e Protocolo

8.3. INFRAESTRUTURA

8.3.1. Arquivo do estudo	8.3.1. a) Identificação e organização
	8.3.1. b) Estrutura para armazenamento de documentos
	8.3.1. c) Acesso restrito ao arquivo
	8.3.1. d) Planejamento para casos de incêndio, enchente e pragas
	8.3.1. e) Arquivamento após a conclusão do ensaio clínico
	8.3.1. f) Registro da localização dos documentos
8.3.2. Farmácia ou local de armazenamento dos produtos sob investigação	8.3.2. a) Acesso restrito e controlado à farmácia
	8.3.2. b) Controle de temperatura e umidade
	8.3.2. c) Plano de contingência para queda de energia
	8.3.2. d) Local segregado e devidamente identificado para os produtos
8.3.3. Consultórios	8.3.3. a) confidencialidade e privacidade dos participantes
8.3.4. Ala de internação ou sala de infusão	8.3.4. a) Acesso ao médico na internação
	8.3.4. b) Disponibilidade de UTI/UTI móvel
	8.3.4. c) Carrinho de emergência
	8.3.4. d) Leitos e de bombas de infusão
8.3.5. Sala de coleta e manuseio de amostras biológicas	8.3.5. a) Área da coleta
	8.3.5. b) Armazenamento das amostras
	8.3.5. c) Condições de envio

RELATÓRIO DE MÉTRICAS DE INSPEÇÕES DE BPC 2024-2025
COORDENAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS – COPEC

8.3.6. Laboratório clínico	8.3.6. a) Validação de procedimentos
	8.3.6. b) Certificados e POPs
	8.3.6. c) Registro de controle de temperatura
8.3.7. Equipamentos	8.3.7. a) Certificado de calibração ou manutenção
	8.3.7. b) Funcionamento e localização
	8.3.7. c) Procedimentos para utilização
8.3.8. Gerenciamento de resíduos	8.3.8. a) Recipiente com tampa identificado
	8.3.8. b) Coletor/incinerador para perfurocortantes
8.3.9. Sistemas computadorizados	8.3.9. a) Finalidade da utilização do sistema
	8.3.9. b) Procedimentos para manuseio de registros eletrônicos
	8.3.9. c) Tipos de perfis de acesso
	8.3.9. d) Auditoria para entrada e alteração de dados
	8.3.9. e) Sistema de segurança
	8.3.9. f) Presença de backup
	8.3.9.g) Manuseio de dados eletrônicos após encerramento do estudo
	8.3.9. h) Validação do sistema
	8.3.9. i) Manuais e treinamentos

8.4. SISTEMA DE QUALIDADE

8.4.a Monitoramento e acompanhamento pelo patrocinador/ORPC	8.4.a.1 Plano de monitoria e aderência ao plano.
	8.4.a.2 Número de visitas de monitoria
	8.4.a.3 Relatórios de monitoria e encaminhamentos
	8.4.a.4 Evidência de acompanhamento
	8.4.a.5 Evidência de comunicação entre monitor e superiores
	8.4.a.6 Registro das visitas de monitoria
8.4.b Auditorias e inspeções	8.4.b.1 Certificado de auditorias
	8.4.b.2 Relatório de auditorias
	8.4.b.3 Relatório de inspeção realizada por CEP/outras
8.4.c Tratamento de desvios/adoção de medidas corretivas	8.4.c Tratamento de desvios/adoção de medidas corretivas
8.4.d Procedimentos escritos e controlados do estudo	8.4.d Procedimentos escritos e controlados do estudo
	8.4.1. a) Treinamento e educação continuada
	8.4.1. b) Recrutamento e seleção de participantes
	8.4.1. c) Aplicação de TCLE e Termo de Assentimento
	8.4.1. d) Preenchimento, correção e verificação do CRF
	8.4.1. e) Registro em documento-fonte
	8.4.1. f) Utilização, calibração e manutenção dos equipamentos/instrumentos
	8.4.1. g) Manuseio do medicamento experimental
	8.4.1. h) Preparação e administração do medicamento experimental
	8.4.1. i) Destruição ou devolução do medicamento experimental
	8.4.1. j) Falha de eletricidade e plano de contingência na área de armazenamento do medicamento experimental

RELATÓRIO DE MÉTRICAS DE INSPEÇÕES DE BPC 2024-2025
COORDENAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS – COPEC

8.4.1. Procedimentos escritos e controlados do estudo	8.4.1. k) Coleta, transporte, preparação, identificação e análise de amostras laboratoriais
	8.4.1. l) Descarte de materiais biológicos e não-biológicos
	8.4.1. m) Quebra do cegamento do estudo
	8.4.1. n) Notificação de eventos adversos e eventos adversos graves (incluindo casos de gravidez), contendo prazos para relato
	8.4.1. o) Elaboração e manutenção dos arquivos (incluindo informações sobre o tempo de retenção dos documentos do estudo)
	8.4.1. p) Existência e aderência aos processos, fluxos e procedimentos
	8.4.1. q) Controle de versão e histórico de alterações.
	8.4.1. r) Registro de treinamento da equipe
	8.4.1. s) Disponibilidade e acessibilidade dos processos
	8.4.1. t) Atualização e frequência das revisões
8.4.1. u) Arquivo histórico dos processos, fluxos e procedimentos	

8.5. DOCUMENTAÇÃO FONTE E FORMULÁRIO DE RELATO DE CASO

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

8.6. PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO

	8.6.a) Registro de recebimento, preparação, administração ou dispensação/ destruição ou devolução
	8.6.b) Registro dos cuidados de conservação
	8.6.c) Rótulo
	8.6.d) Quantidade disponível e validade
8.6.e) Registro do inventário/contabilidade	8.6.e.1 Data e quantidade de medicamento experimental recebido, dispensado, devolvido ou destruído no centro
	8.6.e.2 Número do lote, data de validade e número do código de alocação do medicamento experimental.
	8.6.e.3 Aderência dos participantes do estudo ao tratamento
	8.6.f) Documentação do tratamento alocado, randomização e quebra do cegamento
	8.6.g) Plano de manutenção do código cego
	8.6.h) Registro do procedimento em caso de quebra de cegamento
	8.6.i) Alteração na data de validade/reetiquetagem
	8.6.j) Correlação entre documentações de contabilidade x documentos-fonte x CRF

8.7. ARQUIVO DO INVESTIGADOR

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

Anexo 3: Principais categorias e subcategorias conforme *Guia n° 36/2020*

8.1. ORGANIZAÇÃO E EQUIPE

P8.1.1. Organograma da empresa no Brasil (a)
P8.1.2. Organograma e equipe (b)
P8.1.3. Departamento de qualidade (c)
P8.1.4. Descrição dos cargos, qualificações e treinamentos (d)
P8.1.5. Lista de funcionários (e)
P8.1.6. Procedimentos para trocas de funcionários (f)

8.2. INFRAESTRUTURA

P8.2.1. Sala de arquivo (a)
P8.2.2. Local de armazenamento do medicamento experimental (b)
P8.2.3. Sistemas computadorizados (c)

8.3. PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS

P8.3.1. Implementação e finalização de ensaios clínicos
P8.3.2. Gerenciamento de ensaios clínicos
P8.3.3. Monitoria
P8.3.4. Medicamento Experimental
P8.3.5. Gerenciamento de amostras
P8.3.6. Relato de segurança e eventos adversos
P8.3.7. Coleta e tratamento de dados
P8.3.8. Garantia da Qualidade
P8.3.9. Delegação de atividades
P8.3.10. Arquivo

Anexo 4: Classificação dos achados de inspeção de Boas Práticas Clínicas (BPC)

[*Guia nº 35/2020 e Guia ICH E6(2)*]

- **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.