

# Inspeções Regulatórias nos Centros de Pesquisa

**Apresentação: Bárbara Feijó Wunsch**  
**Bióloga, Coordenadora de Estudos Clínicos**

# Introdução

A pesquisa em seres humanos nem sempre foi conduzida com base em princípios éticos e regulatórios bem estabelecidos.

Porém a maioria das regulamentações ao redor do mundo foi elaborada em resposta a acontecimentos históricos.



<https://www.youtube.com/watch?v=14yhmfc3N8>



<https://istoe.com.br/ha-75-anos-tinham-inicio-os-julgamentos-de-nuremberg/>

# Introdução



1937 – Xarope de Sulfanilamida - insuficiência renal e morte por envenenamento com dietilenoglicol.

<https://www.diariodepernambuco.com.br/noticia/mundo/2020/01/dietilenoglicol-relacionado-a-caso-backer-ja-matou-750-em-10-paises.html>

1962 – Talidomida - Indicado para náuseas e enjôos que causou focomelia em milhares de bebês.

## FOLHA DE S. PAULO

Um jornal a serviço do Brasil

ANO XIII - São Paulo - Domingo, 11 de novembro de 1962 - Nº 12.021

### É tragico o balanço da talidomida

J. REIS

QUANDO uma indústria farmacêutica alemã tentou há alguns anos se aproximar do Brasil, através de um representante em São Paulo, para vender seu produto, surgiu de repente uma barreira invisível e intransponível: a proibição de venda de talidomida no Brasil. A indústria alemã não conseguiu vender seu produto no Brasil, e a indústria brasileira não conseguiu comprar o produto.



## Diário Oficial

ESTADO DE SÃO PAULO — (ESTADOS UNIDOS DO BR.)

ANO LXXII - SÃO PAULO - QUINTA-FEIRA, 21 DE AGOSTO DE 1962

### APREENDIDOS 38.964 VIDROS DE DROGAS À BASE DE THALIDOMIDA

Sómente na Capital

inutilizados, também, mais de um milhão e meio de comprimidos — Consultado um Serviço Especial de Emergência

Uma companhia de apreensão de produtos fabricados à base de talidomida, apreendida pelo Serviço de Fiscalização do Exercício Profissional da Secretaria da Saúde, foi contida, tendo seus trabalhos se revelado de pleno êxito.

No Brasil, o Serviço Nacional de Fiscalização de Medicamentos e Farmácias — e foram inutilizados — mais de um milhão e meio de comprimidos dos referidos produtos, no mesmo tempo em que foram apreendidos 38.964 vidros de drogas à base de talidomida.

# Regulações

## **Necessidade de definir critérios mínimos para garantir :**

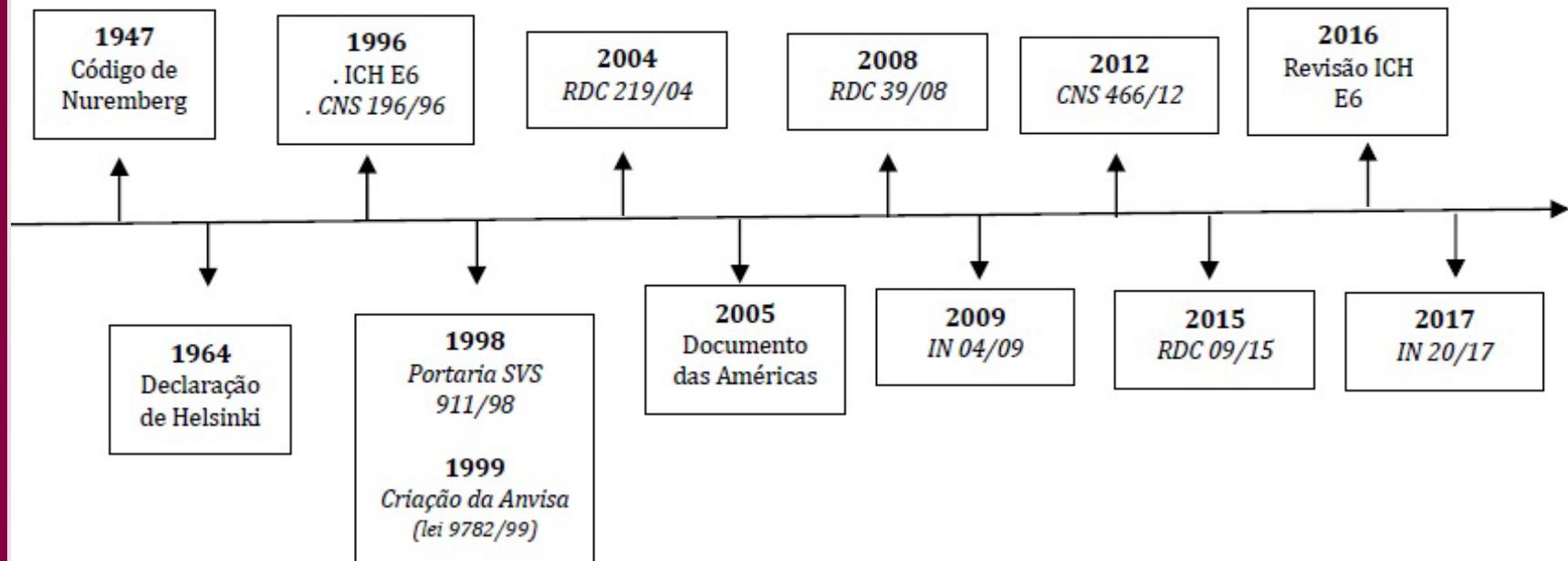
- Medicamentos com qualidade, segurança e eficácia,
- Proteção ética dos participantes de ensaios clínicos.

1938 - *New Drug Application* - NDA), após Xarope de Sulfanilamida - FDA

- Informações sobre o histórico do fármaco
- Dados dos testes não clínicos
- Comportamento do fármaco no corpo humano
- Resultados das pesquisas clínicas
- Informações acerca da fabricação, do processamento e da embalagem do medicamento.

# Regulações

**Figura 1.** Linha do tempo com os principais marcos regulatórios de pesquisa clínica



<http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6023044/guia+36.pdf/290961fe-a808-4ad1-8ce3-fbaae6f43437>

# Regulações

Instituição dos princípios de Boas Práticas Clínicas (BPC)

Surgem as inspeções realizadas por órgãos governamentais ou agências reguladoras

Finalidade de verificar o cumprimento das BPC

- Centros de pesquisa,
- Patrocinadores
- Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) = CROs



# Regulações

## **Agências reguladoras começaram a surgir:**

- Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) - EUA - 1938
- Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica (ANMAT) - Argentina – 1992
- Agência Europeia de Medicamentos (EMA) - União Europeia - 1995
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Brasil – 1999
- Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) – UK – 2003
- Ministério da Segurança Alimentar e de Drogas (MFDS) – Coreia do Sul
- Instituto de Saúde Pública (ISP) - Chile

# Inspeção

**As agências reguladoras surgiram com o objetivo de:**

- Verificar a proteção dos direitos dos PP
- O grau de adesão à legislação vigente
- O cumprimento das BPC
- A qualidade dos dados gerados nos ensaios clínicos.

**As inspeções são aplicáveis:**

- Centros de pesquisa
- Patrocinadores
- CROs
- Farmacêuticas ou laboratórios envolvidos no desenvolvimento de medicamentos



# Inspeções nos centros de pesquisa

As inspeções nos centros de pesquisa tem base na Instrução Normativa (IN) vigente nº 20 de 02 de outubro de 2017

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.

## **As inspeções em BPC poderão ser realizadas:**

Antes

Durante

Após a condução do ensaio clínico

# Inspeções nos centros de pesquisa

## **Inspeções classificadas em:**

- Inspeção de rotina
- Inspeção de denúncia/suspeita de irregularidade

## **Realização:**

2 Inspetores, sendo um deles o inspetor líder

## **Duração:**

Tem duração média de 5 dias, mas tempo poderá ser alterado mediante justificativa.

# Inspeções nos centros de pesquisa

## Realizada a partir dos seguintes critérios:

- Número elevado de participantes incluídos
- Alto recrutamento em curto espaço de tempo
- Região geográfica (preferência por regiões com poucas inspeções realizadas)



# Inspeções nos centros de pesquisa

- Investigador Principal com grande quantidade de estudos clínicos ativos ao mesmo tempo
- Problemas identificados durante avaliação dos relatórios de acompanhamento e de eventos adversos
- Resultados de inspeções anteriores
- Denúncia.



# Inspeções nos centros de pesquisa

## Auditorias ANVISA

### Etapas:

Solicitação prévia de documentação no ofício de notificação da inspeção.

A documentação solicitada pode variar conforme a necessidade de cada estudo

Os inspetores podem solicitar acesso a todos os sistemas computadorizados utilizados, inclusive para os estudos encerrados.

# Inspeções nos centros de pesquisa

## 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

# Inspeções nos centros de pesquisa

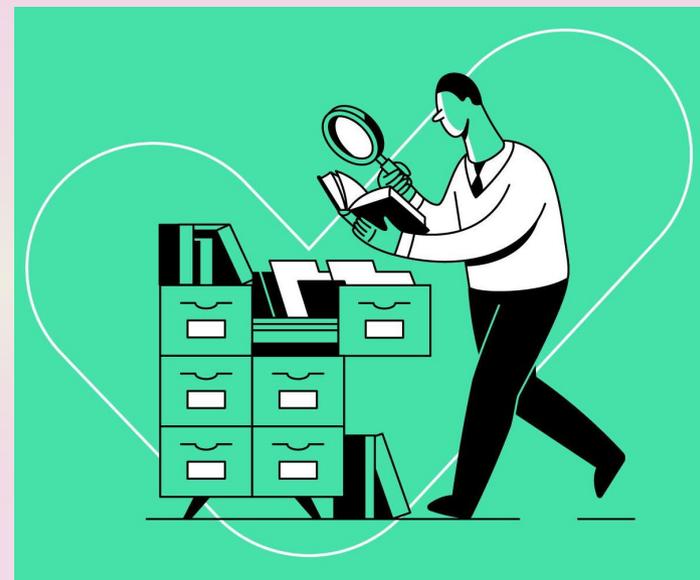
## Reunião de Abertura:

- Inspetor líder informa o cronograma e o motivo da inspeção
- PI faz uma breve descrição do centro, da equipe e das atividades do centro
- Assinatura da “Declaração de Ausência de Conflito de Interesse e Confidencialidade” perante todos os participantes
- Assinatura de ata de presença
- Membro representante do centro acompanhará todo o processo de inspeção

# Inspeções nos centros de pesquisa

## Durante a inspeção:

- Serão verificados os seguintes itens:
- Contratos
- Aprovações éticas
- Documentos da equipe do centro
- Infraestrutura
- Arquivos do estudo
- Produto investigacional
- Sistema de qualidade do centro



# Inspeções nos centros de pesquisa

## Final da Inspeção

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

- **Críticas:** achados relacionados à segurança do PP:
  - óbito,
  - risco de morte
  - condições inseguras

Estes achados podem comprometer a validade dos dados do estudo - falsificação

# Inspeções nos centros de pesquisa

- **Maiores:** achados que demonstrem um certo risco à saúde do PP ou invalidação dos dados
- **Menores:** achados que não se enquadram em observações críticas ou maiores
  - Indicam deficiência e/ou desvio;
  - Citados para fins de melhorias na condução de estudos
- **Informativas:** achados descritivos e/ou complementares

# Inspeções nos centros de pesquisa

## Final da inspeção:

Após a inspeção, será elaborado o Relatório de Inspeção em até 60 dias corridos, que será enviado ao Patrocinador do estudo e ao PI.

Achado #XX		
Esclarecimento		
Causa raiz		
Impacto/risco do achado para o estudo		
Ação corretiva	Responsável	Prazo
Ação preventiva	Responsável	Prazo

# Inspeções nos centros de pesquisa

## **O relatório de inspeção pode conter achados**

- Ao centro
- Ao patrocinador

Apenas uma única resposta ao relatório deve ser encaminhada

A resposta ao relatório de inspeção deve ser encaminhada como Aditamento Eletrônico ao Dossiê de Investigação Sanitária à Anvisa

Assim que peticionada, o patrocinador deve informar o nº do expediente e a data de protocolização por e-mail

O prazo de envio do parecer final é de até 30 dias

# ANVISA e FDA

**Auditorias da FDA são semelhantes às auditorias da ANVISA**

Etapas

Duração

Procedimentos pós-auditoria



# ANVISA e FDA

## Diferenças:

**FDA nomeia os achados ao final da inspeção da seguinte forma:**

**NAI: *No Action Indicated*:** Achados em conformidade. Nenhuma resposta é necessária ao relatório final de inspeção.

**VAI: *Voluntary Action Indicated*:** Prática questionável de efeito mínimo sobre a integridade do estudo (dados, segurança do PP). Necessário responder questionamentos do relatório final de inspeção.

**OAI: *Official Action Indicated*:** Achados graves identificados exigindo sanções. Necessário resposta e re-inspeção.

# Indicadores de fraudes

**Segundo as agências reguladoras, são indicadores de fraudes as seguintes práticas:**

- Trabalho perfeito, sem erros ou correções
- CRF's completos e limpos
- PP com 100% de adesão
- N° de participantes completos, PP comprometidos e com o estudo finalizado



# Indicadores de fraudes

- Elevado volume de trabalho em relação aos recursos disponíveis
- Repetidos padrões de dados
- Fontes de dados inconsistentes
- Comportamento suspeito dos investigadores



# Experiência

A Unidade de Pesquisa Clínica possui experiência em auditoria da Agência americana FDA.

Auditoria realizada em 2004

Centro obteve a classificação de “ *No Action Indicated (NAI)*”, conforme o “FDA form 483”

Atividades da Pesquisa Clínica do Centro estavam em conformidade com as diretrizes da FDA.



# Referências

[https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/ema\\_pt](https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/ema_pt)

[http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao\\_18\\_MYLENE\\_PINHEIRO.pdf](http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_18_MYLENE_PINHEIRO.pdf)

Guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos – Inspeção em Patrocinadores e Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (ORPC) Guia nº 36/2020 – versão 1

<http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6023044/guia+36.pdf/290961fe-a808-4ad1-8ce3-fbaae6f43437>

<https://www.youtube.com/watch?v=14yhmfcs3N8>

<https://istoe.com.br/ha-75-anos-tinham-inicio-os-julgamentos-de-nuremberg/>

<https://www.diariodepernambuco.com.br/noticia/mundo/2020/01/dietilenoglicol-relacionado-ao-caso-backer-ja-matou-750-em-10-paises.html>

# Inspeções Regulatórias nos Centros de Pesquisa

**Apresentação: Bárbara Feijó Wunsch**  
**Bióloga, Coordenadora de Estudos Clínicos**