

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.



Regulações

Necessidade de definir critérios mínimos para garantir :

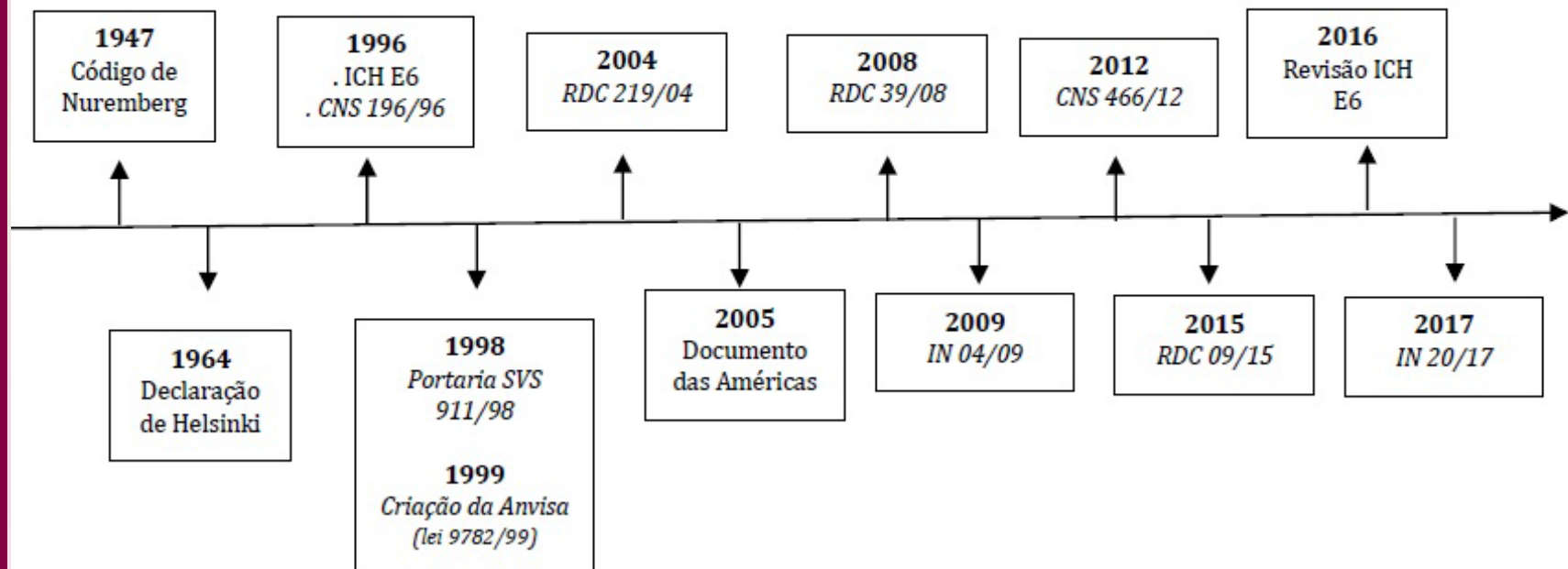
- Medicamentos com qualidade, segurança e eficácia,
- Proteção ética dos participantes de ensaios clínicos.

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

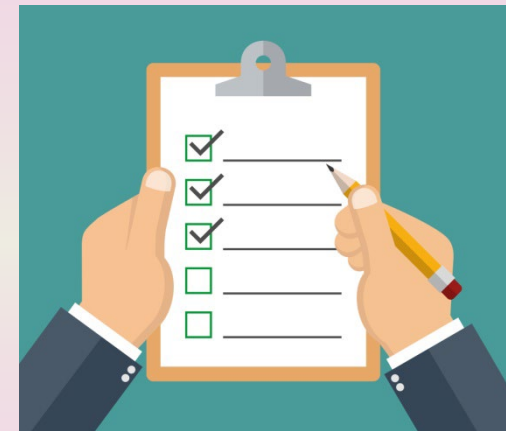
Inspeção

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

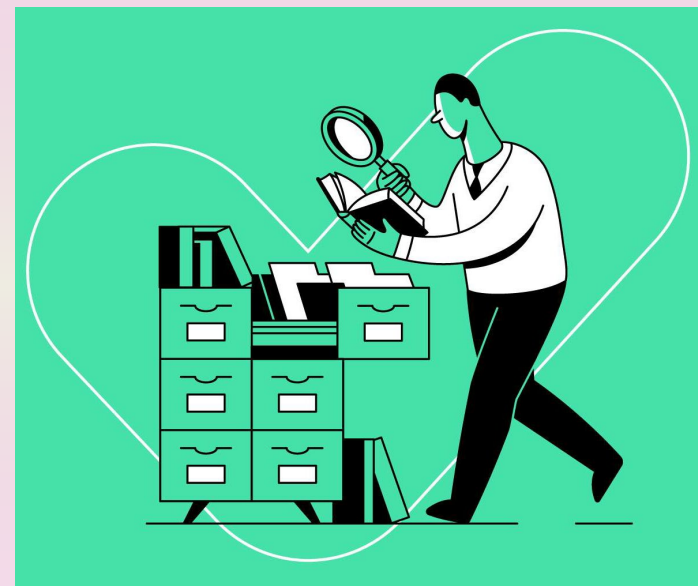
Reunião de Abertura:

- 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

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