

BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS

Documento das Américas

**Organização Panamericana de Saúde
Organização Mundial de Saúde
Rede Panamericana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica**

Grupo de Trabalho em Boas Práticas Clínicas (GT/BPC)

Membros*

Argentina

Patricia Saidon, ANMAT, Argentina. Coordenadora

Brasil

Granville Garcia de Oliveira, Brasil. **Sergio Andrade Nishioka**. Gerente de Novas Drogas e de Pesquisa Clínica. ANVISA

Chile

Beatriz Marincovich, Instituto de Saúde Pública do Chile. **Eduardo Johnson**. Chile

Costa Rica

Guillermo Rodríguez. Graciela Salazar. Hernán Collado, Jorge López, NEEMAN/ICIC.
Gilda Granados Gavelman. Assessora Estratégica e Secretária Técnica Nacional de Investigação do Ministério da Saúde. Costa Rica

CARICOM

Henri Fraser Professor da Universidade de *West Indies*

Cuba

María Amparo Pascual. Coordenadora do Centro Nacional de Ensaio Clínicos.

México

Alberto Frati. Juan Jesús Sánchez, México

USA

David Lepay. **Stan Woollem**. Diretor Associado do BIMO (*BioResearch Monitoring Good Clinical Practice Program*)

Venezuela

María Aguilar. Depto. de Farmacologia. Centro Nacional de Farmacologia. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Venezuela

ALIFAR

José Cortez, Brasil. Luis Yushimito, (substituto). **Manuel Ruiz Caballero**. Diretor Médico. *Kendrick Laboratórios S.A.*

FIFARMA

León Arango, FIFARMA, Guatemala. Silvia Zieher. Noemí Rosa. Diretor de Operações da Qualidade, Japan/Asia/afme/LA. **Celso Arabetti**. *Schering Plough Research Institute*.

Secretariado

Rosario D'Alessio. PAHO

Alejandro Midzuaray, OPS/OMS, Peru

Juana Mejía de Rodríguez, OPS/OMS, PWR-Guatemala

*Atuais membros em negrito

RELAÇÃO DE ABREVIATURAS

- AC:** Garantia da Qualidade - no Brasil: GQ
- ANMAT:** Administração Nacional Argentina de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica
- ARN:** Autoridade Regulatória Nacional
- BPC:** Boas Práticas Clínicas
- CC:** Controle de Qualidade
- CEI:** Comitê de Ética Independente
- CIMD:** Comitê Independente de Monitoramento de Dados
- CRI:** Comitê de Revisão Institucional - no Brasil: CEP - Comitê de Ética em Pesquisa -
- EÁ:** Evento Adverso
- EAS:** Evento Adverso Sério
- FRC:** Formulário de Relato de Caso - no Brasil: ficha clínica ou CRF
- GT/BPC:** Grupo de Trabalho em Boas Práticas Clínicas
- CDRA:** *Conference of Drug Regulatory Authorities* (Autoridades Regulatórias de Medicamentos)
- ICH:** *International Conference on Harmonization* (Conferência Internacional de Harmonização)
- CRO:** Organização de Pesquisa Clínica - **ORPC:** Organização Representativa para Pesquisa Clínica - no Brasil
- OMS:** Organização Mundial da Saúde
- OPAS:** Organização Panamericana de Saúde
- POP:** Procedimento Operacional Padrão
- RAM:** Reação Adversa ao Medicamento
- Red PARF:** Rede Panamericana para a Harmonização da Regulamentação Farmacêutica

BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS: Documento das Américas

SÚMÁRIO

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO	2
CAPÍTULO 2 - PRINCÍPIOS DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS	4
CAPÍTULO 3 - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA / COMITÊ DE REVISÃO INSTITUCIONAL (CEP/CRI).....	6
CAPÍTULO 4 - CONSENTIMENTO INFORMADO (TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido)	13
CAPÍTULO 5 – RESPONSABILIDADES DO INVESTIGADOR	19
CAPÍTULO 6 – RESPONSABILIDADES DO PATROCINADOR	28
CAPÍTULO 7 - PROGRAMA DE VIGILÂNCIA DO CUMPRIMENTO DAS BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS PELAS AUTORIDADES REGULATÓRIAS	45
CAPÍTULO 8 – PROTOCOLO DO ENSAIO CLÍNICO.....	49
CAPÍTULO 9 – GLOSSÁRIO DE TERMOS.....	55
ANEXO 1 - GUIAS OPERACIONAIS PARA COMITÊ DE ÉTICA QUE AVALIAM PESQUISAS BIOMÉDICAS	66
ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO DE AUTO-AVALIAÇÃO DO CEI (<i>CHECK LIST</i>).....	67
ANEXO 3 - GUIAS OPERACIONAIS PARA O CONSENTIMENTO INFORMADO.....	80
ANEXO 4 – GUIA PARA INSPEÇÃO A UM INVESTIGADOR CLÍNICO	88
ANEXO 5 - DOCUMENTOS ESSENCIAIS PARA ESTUDOS CLÍNICOS	95

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

Um ensaio clínico é um estudo sistemático que segue normas rígidas, com a finalidade de avaliar os efeitos clínicos ou farmacológicos de medicamentos em seres humanos. Tem como objetivo descobrir, verificar ou analisar a eficácia e segurança do produto em pesquisa, identificar as reações adversas ou ainda estudar a farmacocinética dos princípios ativos.

Por meio dos estudos clínicos é possível encontrar novas respostas terapêuticas às diferentes enfermidades. Foram registrados importantes avanços em farmacologia nas últimas décadas, que foram possíveis, em grande parte, pelo desenvolvimento da pesquisa científica. Por sua vez, a pesquisa científica baseia-se, basicamente, nos estudos realizados em seres humanos.

A demonstração prévia da eficácia e segurança de um medicamento (seja para aprovar sua comercialização, ou uma nova indicação) é atualmente uma exigência das diferentes regulamentações nacionais e internacionais. Mas, a demonstração de eficácia e segurança só pode se realizar por meio de estudos clínicos controlados. Isto significa que os resultados obtidos nesses estudos são o principal determinante para a autorização e posterior comercialização do fármaco.

Estes estudos colocam em evidência a necessidade de contar com normas nacionais e internacionais para a pesquisa clínica farmacológica. Estas normas devem garantir tanto a solidez científica do estudo quanto a ética. Devem também estabelecer pautas que garantam que os dados que surjam das investigações sejam adequadamente mantidos e possam ser verificados, independentemente do lugar em que o mesmo se realize.

Na última década, com o objetivo de evitar repetições, surgiu a necessidade de facilitar a aceitação de dados provenientes dos ensaios clínicos, ainda que os mesmos fossem realizados em diferentes países. Isto levou diferentes regiões a harmonizar normas de boas práticas em pesquisa clínica. Atualmente, mediante a Conferência Internacional de Harmonização (ICH), a Comunidade Européia, os Estados Unidos e Japão (entre outros, em caráter de observadores, Canadá e a Organização Mundial da Saúde), produziram guias que unificam critérios sobre diferentes temas relativos a medicamentos. A Conferência Internacional de Harmonização definiu o Guia de Boas Práticas Clínicas, que define uma série de pautas por meio das quais os estudos clínicos podem ser desenhados, implementados, finalizados, auditados, analisados e informados para certificar sua confiabilidade.

Os países sul-americanos não fazem parte da Conferência Internacional de Harmonização. No entanto, a realização de estudos clínicos em todos os países de nosso continente, bem como no resto do mundo, deve seguir princípios éticos e científicos. Estes princípios são universais, independente de quaisquer diferenças entre as pessoas, com o objetivo de proteger a integridade física e psíquica dos sujeitos envolvidos, tal como estabelece a Declaração de Helsinki. Durante a última década, o número de pacientes incluídos em estudos clínicos tem crescido na América Latina. Em 1993, 2,1% dos estudos clínicos se desenvolveram aqui; em 1997, 5,1% e, em 2000, 7,5%. (*IMS Health*).

Na América Latina estão sendo desenvolvidos estudos clínicos em Fases mais precoces de desenvolvimento. Como resultado, houve um significativo acréscimo de pacientes que são incorporados aos estudos, assim como de pesquisadores, centros que realizam pesquisa, comitês de ética em pesquisa, pessoal das companhias farmacêuticas dedicadas a este tema e empresas de monitoria.

Neste momento, faz-se necessário definir critérios de Boas Práticas Clínicas em nosso continente, que conta com variados graus de desenvolvimento na temática. O **Documento das Américas** tem como objetivo propor guias em Boas Práticas Clínicas, que possam servir de base tanto para as agências regulatórias, como para os pesquisadores, Comitês de Ética, universidades e empresas.

CAPÍTULO 2 - PRINCÍPIOS DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS

Os ensaios clínicos são realizados com a intenção de provar a eficácia, inocuidade e segurança de produtos que, só poderão ser registrados por uma autoridade normativa depois das provas pré-clínicas e dos dados de qualidade. Os princípios éticos, fundamentados principalmente na Declaração de Helsinque, devem ser a base para a aprovação e a realização dos ensaios clínicos. Três preceitos éticos básicos de similar força moral: o respeito às pessoas, a beneficência e a justiça impregnam todos os princípios de Boas Práticas Clínicas (BPC) enumerados a seguir:

- **2.1.** Os ensaios clínicos devem ser realizados somente se os benefícios previstos para cada sujeito de pesquisa e para a sociedade superarem claramente os riscos previstos.
- **2.2.** Ainda que os benefícios dos resultados de um ensaio clínico para a ciência e para a sociedade sejam importantes, devem ser levadas em conta as considerações fundamentais relacionadas aos direitos, à segurança e ao bem-estar dos sujeitos de pesquisa.
- **2.3.** Um ensaio se realizará de acordo com um protocolo previamente aprovado por um Comitê de Revisão Institucional (CRI) ou do Comitê de Ética Independente (CEI); no Brasil, Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).
- **2.4.** A aprovação dos ensaios clínicos com produtos experimentais estará respaldada por informações pré-clínicas e, quando necessário, por informações clínicas adequadas.
- **2.5.** Os ensaios clínicos devem ser sólidos sob o ponto de vista científico e estarão descritos em um protocolo claro e detalhado.
- **2.6.** Cada sujeito de pesquisa deverá dar sua autorização para participar de um ensaio clínico. Esta autorização deverá ser baseada no esclarecimento do projeto de pesquisa.
- **2.7.** Médicos qualificados (ou, se for o caso, dentistas qualificados) se encarregarão da atenção médica dos sujeitos do ensaio e de qualquer decisão médica tomada em seu benefício.

- **2.8.** Em virtude da educação, formação e experiência, estes profissionais estarão adequadamente qualificados para realizar os procedimentos do estudo e demais medidas no que se refere aos sujeitos de pesquisa.

- **2.9.** O registro, a gestão e o armazenamento de todas as informações de um ensaio clínico serão adequados para que a notificação, a interpretação e a verificação do estudo sejam precisas.

- **2.10.** Será protegida a confidencialidade dos registros que possam mostrar a identidade dos sujeitos, respeitando as regras de privacidade e de confidencialidade de acordo com os requisitos normativos aplicáveis.

- **2.11.** Os produtos experimentais serão fabricados, manejados e armazenados conforme as Boas Práticas de Fabricação (BPF) aplicáveis e serão utilizados conforme o protocolo aprovado.

- **2.12.** Serão implementados sistemas com procedimentos que garantam a qualidade de cada aspecto do ensaio.

CAPÍTULO 3 – COMITÊ DE ÉTICA DE PESQUISA / COMITÊ DE REVISÃO INSTITUCIONAL (CEP/CEI/CRI)

■ 3.1. Estrutura e responsabilidades do Comitê de Ética de Pesquisa

3.1.1. A responsabilidade de um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) ao avaliar uma pesquisa biomédica tem por objetivo proteger a dignidade, direitos, segurança e bem-estar de todos os participantes atuais e potenciais da pesquisa; devendo dar especial atenção aos estudos que possam envolver pessoas vulneráveis;

3.1.2. Um princípio primordial da pesquisa envolvendo seres humanos é respeitar a dignidade das pessoas. As metas da pesquisa nunca podem vir antes da saúde, bem-estar e cuidado em relação aos participantes na pesquisa;

3.1.3. O CEP deve levar em consideração o princípio da justiça. A justiça requer que os benefícios e inconvenientes da pesquisa sejam distribuídos equitativamente entre todos os grupos e casos da sociedade, levando em conta a idade, sexo, estado econômico, cultura e considerações étnicas;

3.1.4. O CEP deve proporcionar uma avaliação independente, competente e oportuna em relação à ética dos estudos propostos;

3.1.5. O CEP é responsável por defender o total interesse dos potenciais participantes da pesquisa e das comunidades envolvidas, levando em conta os interesses e necessidades dos pesquisadores, assim como os requerimentos de agências reguladoras e leis aplicáveis;

3.1.6. O CEP é responsável por avaliar a pesquisa proposta antes do seu início. Além disso, deve garantir que será realizada uma avaliação regular dos estudos já aprovados e em desenvolvimento de acordo com o grau de risco para as pessoas, sendo que tais relatórios devem ser enviados, no mínimo, uma vez ao ano;

3.1.7. O CEP tem autoridade para aprovar, solicitar modificações (prévias à aprovação), recusar, ou suspender um estudo clínico;

3.1.8. Para cumprir suas funções, o CEP deve receber e ter disponível toda a documentação relacionada ao estudo: protocolo, emendas, termo de consentimento informado e suas atualizações, *Curriculum vitae* atualizado do pesquisador, procedimentos para o recrutamento, informações sobre o paciente, manual do pesquisador, informações de segurança disponíveis, informação de pagamentos aos pacientes, informação sobre compensações aos pacientes e qualquer outro documento que o CEP possa necessitar para cumprir com suas responsabilidades;

3.1.9. O CEP deve considerar a competência do pesquisador para conduzir o estudo proposto, segundo o documentado no *Curriculum Vitae* e/ou em outra documentação relevante que o CEP solicite;

3.1.10. O CEP deve revisar tanto a quantidade como o método de pagamento aos sujeitos de pesquisa para certificar-se de que não existam problemas de coesão ou influência nos sujeitos do estudo. Os pagamentos à pessoa deverão ser divididos e não dependerá do término do estudo por parte do sujeito;

3.1.11. O CEP deve garantir que informações referentes ao pagamento para os sujeitos de pesquisa, incluindo os métodos, quantidades e programação estejam estipuladas no consentimento informado, assim como qualquer outra informação que possa ser dada ao sujeito de pesquisa. O pesquisador deve especificar a forma como será realizado o pagamento.

■ **3.2. Composição do CEP**

3.2.1. O CEP deve ser constituído de tal forma que garanta uma avaliação e revisão competente dos aspectos científicos, médicos e éticos do estudo, assim como conseguir que suas metas possam ser executadas livres de risco e influência que possam afetar sua independência;

3.2.2. O CEP deve ser multidisciplinar e multisetorial na sua composição e incluir especialistas científicos relevantes de diferentes idades e ambos os sexos e pessoas que representem os interesses e preocupações da comunidade;

3.2.3. O CEP deverá ter um número adequado de pessoas que garantam sua eficiência, mas não tão numeroso para que não se torne difícil de administrar. O número mínimo é de 5 (cinco) pessoas;

3.2.4. O CEP deve designar um presidente. O presidente deve ser um indivíduo altamente respeitado dentro e fora da instituição. Deve ter capacidade de emitir um juízo justo e imparcial e ter condições de analisar os distintos aspectos que norteiam o CEP, assim como também ter capacidade para administrá-lo. Deve ser suficientemente independente para não aceitar pressões por parte da instituição, dos pesquisadores ou outras pessoas ou partes;

3.2.5. Ao menos um dos membros deve ser de outra área, que não a científica, e no caso de um Comitê Institucional, deve-se incluir um membro externo (que não possua parentesco com algum funcionário ou pessoa da instituição). Mesmo assim é recomendável que um dos membros possua conhecimentos de bioestatística e/ou metodologia da pesquisa;

3.2.6. Com relação às pessoas externas à instituição recomenda-se incorporar pessoas da comunidade, como por exemplo: advogados, religiosos, educadores e donas de casa. Estes membros devem conhecer profundamente a comunidade local e apresentar suas opiniões a partir desta perspectiva;

3.2.7. O CEP pode ter membros alternados. A designação e a função destas pessoas devem ser estabelecidas no regulamento (Procedimentos do CEP). Deve-se manter uma lista atualizada de membros do CEP e suas qualificações. Nesta relação devem estar identificados os membros primários e os suplentes (ou substitutos). Para manter um quórum adequado, a pessoa suplente deverá ter qualificações comparáveis às do membro primário. No caso de um suplente ter votado em alguma(s) reunião(ões), esta situação deve permanecer documentada na(s) ata(s) da(s) reunião(ões). O membro suplente deve receber toda a documentação necessária para a avaliação do estudo como se fosse o titular;

3.2.8. Se a comunidade que vai desenvolver o estudo tem predominância de alguma minoria (ex.: indígenas), o CEP deverá incorporar um membro desse grupo minoritário, suplente ou consultor;

3.2.9. A constituição de um CEP deve prevenir qualquer tipo de discriminação com relação ao sexo dos participantes (que esteja formado somente por homens

ou somente por mulheres, por exemplo); O CEP pode convidar pessoas especialistas em áreas específicas que não sejam membros, em caráter de consultores. Estas pessoas não podem votar nas deliberações do Comitê.

3.2.10. Se o CEP avaliar regularmente estudos que incluam populações vulneráveis (ex.: deficientes físicos ou mentais, crianças, mulheres grávidas, presidiários, etc.) deverá considerar a incorporação de membros ou consultores que conheçam ou tenham tido a experiência de trabalho com esse grupo de pessoas.

3.2.11. Um pesquisador pode ser integrante de um CEP, mas não será permitido que participe na avaliação inicial e nem na revisão posterior de um estudo em que haja conflito de interesses. No momento de selecionar os membros do CEP estes potenciais conflitos de interesses devem ser levados em conta. Estes membros devem abster-se de intervir nas deliberações do Comitê na votação do(s) estudo(s) em que se apresente(m) qualquer situação de conflito de interesse.

■ **3.3. Funções e operações do CEP**

3.3.1. O CEP tem autoridade para:

- Aprovar,
- Recusar,
- Solicitar modificações,
- Suspender um estudo clínico.

3.3.2. O CEP deve informar por escrito ao pesquisador e à instituição sobre a decisão de aprovar, recusar, solicitar mudanças ou suspender um estudo clínico;

3.3.3. O CEP deve informar por escrito o motivo de suas decisões. Quando recusar um estudo clínico, deve detalhar por escrito as causas de sua decisão e dar oportunidade ao pesquisador de responder de forma pessoal ou escrita.

3.3.4. O CEP deve informar por escrito os procedimentos que devem ser seguidos para rever suas decisões.

3.3.5. O processo de revisão requer que o CEP receba toda a informação necessária para sua atividade. É recomendável que todos os membros do CEP

tenham cópias de todo o material. Nomeia-se um avaliador primário (pode ser uma ou mais pessoas) que revise todo o material e apresente o estudo aos demais membros do CEP e, cada membro deve receber uma cópia do material.

3.3.6. Deve ser considerado um tempo suficiente para a revisão adequada.

3.3.7. O processo de revisão e aprovação de um estudo clínico deve envolver a maioria dos membros incluindo, ao menos, um membro cuja área de interesse não seja científica e um membro independente do centro de pesquisa. Para tal fim, deve-se estabelecer o quórum necessário para a aprovação ou recusa de um estudo (como está estipulado nos procedimentos do CEP).

3.3.8. Somente os membros que realizam a revisão devem participar da decisão.

3.3.9. Nos casos de pequenas mudanças no protocolo previamente aprovado, o CEP pode dar uma aprovação expeditiva. O presidente ou o(s) membro(s) a cargo da avaliação deve(m) informar aos demais membros do CEP e documentar na ata de reunião.

3.3.10. O CEP tem autoridade para observar (diretamente ou através de terceiros) o processo de consentimento e a direção do ensaio clínico.

■ **3.4. Procedimentos**

3.4.1. O CEP deve cumprir suas funções de acordo com as normas escritas. O CEP deve estabelecer procedimentos escritos devendo incluir:

3.4.1.1. Determinação de sua composição (nomes, formação e competência de seus membros);

3.4.1.2. Programação, elaboração de relatórios para os seus membros e dirigentes dos seus órgãos;

3.4.1.3. Avaliação inicial e contínua do estudo clínico (ressalva: considerar se o pesquisador e sua equipe de colaboradores, assim como as instalações são adequadas para o estudo clínico e a avaliação das solicitações de extensões para aprovações previamente outorgadas);

3.4.1.4. Notificação ao pesquisador e à instituição sobre o resultado da avaliação inicial e contínua do estudo. Deve entregar um parecer escrito e detalhado da composição dos membros do CEP (nomes, qualificações e funções, dos participantes na decisão e resolução final, etc.);

3.4.1.5. Determinar a frequência da revisão contínua. Determinar quais estudos necessitam de uma avaliação mais frequente (mais de uma vez por ano) ou quais requerem outras fontes de informação, além do pesquisador;

3.4.1.6. Especificação de que nenhum sujeito deve ser admitido em estudo antes que o CEP emita sua aprovação favorável por escrito;

3.4.1.7. Certificar-se de as mudanças (emendas) ao protocolo (ou qualquer outra mudança relacionada com o estudo) sejam avaliadas e aprovadas previamente à sua implementação, exceto quando seja necessário eliminar perigos imediatos aos sujeitos ou quando a mudança envolva somente aspectos logísticos ou administrativos do estudo.

3.4.2. Certificar-se de que o pesquisador informe ao CEP qualquer problema que envolva risco para os sujeitos de pesquisa tais como:

3.4.2.1. Reações adversas medicamentosas sérias e inesperadas.

3.4.2.2. Desvios ou mudanças no protocolo para eliminar perigos imediatos aos sujeitos do estudo.

3.4.2.3. Mudanças que incrementem risco para os sujeitos e/ou afetem de maneira significativa a direção do estudo.

3.4.2.4. Toda nova informação que possa afetar de forma adversa a segurança dos sujeitos ou a direção do estudo.

3.4.2.5. Certificar-se de que informem sobre o cancelamento de uma aprovação outorgada pelo CEP.

3.4.2.6. Certificar-se de que em caso de suspensão prematura do estudo, o solicitante notifique ao CEP as razões da suspensão e entregue um resumo dos resultados obtidos no mesmo.

■ **3.5. Registros**

3.5.1. O CEP deve conservar todos os registros relevantes tais como: procedimentos escritos, listas de membros, listas de afiliados dos membros (e sua ocupação), documentos apresentados, minutas de órgãos e correspondência por um período de três anos depois de terminado o estudo e fazê-los disponíveis no momento em que a autoridade reguladora os solicite.

■ 4.1. Definição

O Consentimento Informado é um processo no qual um sujeito confirma voluntariamente seu desejo de participar de um estudo após ter sido informado sobre todos os aspectos que sejam relevantes para que tome a decisão de participar ou não do estudo. O consentimento informado se documenta por meio de um formulário de consentimento informado escrito, assinado e datado.

Portanto, o consentimento informado deve ser entendido como um processo essencial para a conveniência de um documento, com duas finalidades fundamentais:

- Garantir que a pessoa decida espontaneamente participar ou não de uma pesquisa clínica, e
- Garantir que a pessoa participe somente quando a pesquisa seja consistente com seus valores, interesses e preferências.

Para outorgar um consentimento verdadeiramente informado e para certificar-se de que um indivíduo tome decisões livres e racionais em relação à sua participação ou não na pesquisa, deve-se garantir que a informação seja dada de forma verdadeira, clara e precisa, em linguagem que seja integralmente entendida pelo sujeito para que o mesmo possa analisar as implicações em sua própria situação clínica, considerar todas as opções, fazer perguntas, até que se sinta seguro para tomar uma decisão livre e voluntária.

■ 4.2. Partes do Consentimento Informado

O Consentimento Informado consta de duas partes:

- *Informação para o Sujeito de Pesquisa*

O documento de informação é um resumo escrito com informações mínimas que devem ser comunicadas à pessoa para cumprir com o princípio ético substantivo do consentimento informado. Este documento de informação será a base, o guia para a explicação verbal e discussão do estudo com o sujeito ou seu representante legal. Reconhece-se que este documento não será a única fonte de informação que o sujeito receberá no processo de consentimento informado.

- *Formulário de Consentimento Informado para a Assinatura*

O formulário de consentimento informado é o documento que a pessoa ou seu representante legal e a testemunha (se necessário) irão assinar e datar, para deixar

com isso uma evidência documentada de que o sujeito recebeu informação suficiente em relação ao estudo, ao produto investigacional, e a seus direitos como sujeito de pesquisa e que deseja livre e voluntariamente participar do estudo. É importante fazer notar que alguns dos conteúdos deste documento podem estar pré-definidos por regulamentações do país.

■ 4.3. Pautas para a Obtenção do Consentimento Informado

4.3.1. Deve obter-se o consentimento informado voluntário de cada pessoa antes que esta participe no estudo clínico.

4.3.2. O consentimento informado é um processo pelo qual uma pessoa confirma voluntariamente seu desejo de participar em um estudo em particular, depois de ter sido informada sobre todos os aspectos do estudo que sejam relevantes para sua decisão.

4.3.3. O consentimento informado se documenta por meio de um formulário escrito, assinado e datado.

4.3.4. O consentimento informado deverá cumprir com os requerimentos regulamentares aplicáveis, deve seguir as BPCs e os princípios éticos originados pela Declaração de Helsinki.

4.3.5. Qualquer informação ou documento escrito utilizado para o processo de consentimento deve ser previamente aprovado pelo comitê de ética.

4.3.6. Toda informação ou documento escrito deverá ser revisado quando surgir informação nova que possa ser relevante para o consentimento do sujeito. Esta informação deverá contar com a aprovação do comitê de ética, exceto quando seja necessário para eliminar perigos imediatos aos sujeitos ou quando a(s) mudança(s) envolva(m) somente aspectos logísticos ou administrativos do estudo. A nova informação deverá ser comunicada oportunamente à pessoa ou representante legalmente aceito. A comunicação desta informação deve ser documentada.

4.3.7. Nem o pesquisador, nem o pessoal do estudo deverá obrigar, exercer coação ou influenciar indevidamente uma pessoa para participar ou continuar sua participação em um estudo.

4.3.8. A informação verbal ou escrita referente ao estudo não deverá incluir linguagem que denote que o sujeito possa renunciar a qualquer direito legal, ou que exima ou pareça liberar o pesquisador, a instituição, o patrocinador ou os seus representantes de qualquer responsabilidade por negligência.

4.3.9. O pesquisador ou seu designado deve informar completamente ao sujeito ou ao seu representante legalmente aceito, sobre todos os aspectos pertinentes do estudo.

4.3.10. A linguagem utilizada na informação escrita e verbal sobre o estudo deverá ser prática e não técnica, e a pessoa, seu representante legalmente aceito e a testemunha imparcial, quando for o caso, deverão compreendê-la integralmente. Caso o idioma do indivíduo não seja oficial àquele país e/ou comunidade, a informação ao sujeito e o consentimento deverão estar em sua língua.

4.3.11. Antes de obter o consentimento informado, o pesquisador ou seu designado deve dar à pessoa ou ao seu representante legalmente aceito tempo suficiente e oportunidade de perguntar sobre os detalhes do estudo para decidir se vai participar ou não do mesmo.

4.3.12. Todas as perguntas sobre o estudo devem ser respondidas de forma satisfatória para a pessoa ou seu representante legalmente aceito.

4.3.13. Antes que uma pessoa participe do estudo, o formulário de consentimento deve ser assinado e datado pela própria pessoa ou por seu representante legalmente aceito, e pela pessoa que conduziu a discussão do consentimento informado.

4.3.14. Se o sujeito ou seu representante legalmente aceito não pode ler, deve estar presente uma testemunha imparcial durante todo o processo de consentimento informado. Assim que se leia e explique a informação escrita, e depois que a pessoa (ou seu representante legalmente aceito) tenha dado seu consentimento verbal e assinado e datado o formulário de consentimento

informado, a testemunha deverá assinar e datar pessoalmente este formulário, certificando que a informação escrita foi explicada com precisão e aparentemente foi compreendida pela pessoa ou seu representante legalmente aceito, e que a pessoa ou seu representante legalmente aceito outorgou voluntariamente seu consentimento informado.

4.3.15. Deve ter elementos de conteúdos básicos adequados à pessoa ou ao seu representante legalmente aceito durante o processo de consentimento informado.

4.3.16. Antes de participar do estudo, a pessoa, ou seu representante legalmente aceito devem receber uma cópia do formulário de consentimento informado assinada e datada, e uma cópia de qualquer outra informação escrita surgida durante o processo. Durante a participação de uma pessoa no estudo, esta, ou seu representante legalmente aceito, devem receber uma cópia das atualizações do formulário assinado e datado e da informação escrita atualizada que se proporcionou.

4.3.17. No caso de estudos clínicos (terapêuticos e não terapêuticos) que incluam pessoas que só podem participar do estudo com o consentimento do representante legalmente aceito (por exemplo, menores de idade ou pacientes com demência severa), a pessoa deve ser informada sobre o estudo, até onde seja compatível com seu entendimento e, se for capaz, deve assinar e datar pessoalmente o consentimento informado escrito.

4.3.18. Os estudos não terapêuticos, quer dizer, estudos nos quais não se antecipa benefício algum para a pessoa, devem ser conduzidos em sujeitos que dêem seu consentimento pessoalmente e assinem e datem o formulário de consentimento informado escrito.

4.3.19. Em situações de emergência, se não for possível obter o consentimento informado da pessoa, deve-se pedir o consentimento do representante legalmente aceito, se houver. Se não for possível o consentimento prévio da pessoa ou seu representante, a inclusão ocorrerá com a aprovação documentada do comitê de ética para proteger os direitos, segurança e bem-estar da pessoa de acordo aos requerimentos regulatórios aplicáveis. Deve-se informar à pessoa ou ao seu representante legalmente aceito sobre o estudo assim que seja possível, e solicitar o consentimento para continuar o estudo ou outro consentimento se for o caso.

■ 4.4. Elementos do Consentimento Informado

- (a) O estudo que envolve a pesquisa;
- (b) O objetivo ou caso do estudo;
- (c) O(s) tratamento(s) do estudo, e qual a provável designação a cada tratamento;
- (d) O(s) procedimento(s) do estudo que vai se seguir, incluindo todos os procedimentos invasivos;
- (e) As responsabilidades da pessoa;
- (f) Os aspectos experimentais do estudo;
- (g) O(s) risco(s) ou incômodo razoavelmente previsto(s) para a pessoa e, quando for o caso, para o embrião, feto ou lactante;
- (h) Os benefícios razoavelmente esperados. Quando não se pretende um benefício clínico para a pessoa, ela terá que estar consciente disto;
- (i) O(s) procedimento(s) ou tratamento(s) alternativo(s) disponível(eis) para a pessoa, e seus benefícios potenciais importantes;
- (j) A compensação e/ou tratamento disponível para a pessoa em caso de uma lesão relacionada ao estudo;
- (k) O pagamento prorrogado antecipado, se houver, à pessoa por participar no estudo;
- (l) O pagamento dos gastos ou custos antecipados se houver, à pessoa participante do estudo;
- (m) A participação no estudo é voluntária e a pessoa pode se recusar a participar ou retirar-se do estudo em qualquer momento sem penalização ou perda dos benefícios a que tem direito;
- (n) A permissão de acesso direto a monitor(es), auditor(es), ao CEP e à(s) autoridade(s) regulatória(s) aos registros médicos originais da pessoa, para verificação dos procedimentos e/ou dados do estudo clínico, sem violar a confidencialidade da pessoa, até onde permitam as leis e regulamentações aplicáveis e que, ao assinar o documento de consentimento informado escrito, a pessoa ou seu representante estão autorizando o acesso;
- (o) Os registros que identificam a pessoa mantêm-se em forma confidencial e, até onde permitam as leis e/ou regulamentações aplicáveis, não se faz do conhecimento público. Se os resultados do estudo forem publicados, a identidade da pessoa se manterá confidencial;

- (p) A comunicação oportuna à pessoa, ou ao seu representante legalmente aceito, de qualquer informação nova que possa ser relevante para a pessoa continuar sua participação no estudo;
- (q) As pessoas a contatar para maior informação referente ao estudo e aos direitos das pessoas do estudo e a quem contatar em caso de algum dano relacionado com o estudo;
- (r) As circunstâncias e/ou razões previstas referentes às quais se pode dar por terminada a participação da pessoa no estudo;
- (s) A duração esperada da participação da pessoa no estudo;
- (t) O número aproximado de pessoas que se espera que participem no estudo.

■ **5.1. Competência do Investigador e Acordos**

5.1.1. O (s) investigador (es) deve (m) ser apto (s) - por sua formação acadêmica, treinamento e experiência - para assumir a responsabilidade da condução apropriada do estudo; deve(m) cumprir com todos os requisitos especificados pelos requerimentos regulatórios aplicáveis e deve(m) provar os referidos requisitos por meio de seu *curriculum vitae* atualizado e/ou qualquer outra documentação relevante solicitada pelo patrocinador, ou CEP e/ou autoridade(s) regulatórias(s).

5.1.2. O investigador deve estar completamente familiarizado com o uso apropriado do(s) produto(s) em pesquisa, segundo o descrito no protocolo, na Brochura do Investigador vigente, na informação do produto e em outras fontes de informação relevantes.

5.1.3. O investigador deve conhecer e cumprir as normas das BPC e os requerimentos regulatórios aplicáveis.

5.1.4. O investigador e a instituição devem permitir a monitoria e auditoria do patrocinador, a inspeção da (s) autoridade (s) regulatória (s) apropriada (s) e auditoria por parte do CEP.

5.1.5. O investigador deve manter uma lista datada e assinada das pessoas idôneas a quem este tenha delegado tarefas significativas relacionadas com o estudo, com nomes e funções que tenham sido delegadas. A referida lista deve ser elaborada antes do início do estudo e manter-se atualizada. O investigador delega funções, mas não responsabilidades e, em ocasiões quando inicia e conduz o estudo sem patrocínio, assume também responsabilidades como patrocinador.

■ **5.2. Recursos Adequados**

5.2.1. O investigador deve ter tempo suficiente para conduzir e finalizar apropriadamente o estudo dentro do período acordado.

5.2.2. O investigador deve ser capaz de demonstrar (por exemplo, baseado em dados retrospectivos) potencial para incluir o número adequado de pacientes requeridos dentro do período de recrutamento acordado.

5.2.3. O investigador deve dispor de um número suficiente de pessoal qualificado e instalações adequadas para a duração prevista do estudo, com o objetivo de conduzi-lo de maneira apropriada e segura. Tanto os antecedentes do pessoal como as características das instalações devem estar documentadas.

5.2.4. O investigador deve certificar-se de que todas as pessoas da equipe de condução do estudo estejam informadas adequadamente sobre o protocolo, o(s) produto(s) de pesquisa, assim como de seus deveres e funções relacionadas ao estudo.

5.2.5. O treinamento da equipe de condução do estudo deve ser documentado incluindo: nome de cada pessoa treinada, programa de treinamento e datas.

■ **5.3. Consentimento Informado**

A obtenção do consentimento informado é responsabilidade do investigador. (Ver capítulo 4)

■ **5.4. Atenção Médica às Pessoas do Estudo**

5.4.1. Um médico (ou dentista qualificado, quando aplicável), que seja um investigador ou sub-investigador do estudo deve ser responsável de todas as decisões médicas (ou odontológicas) relacionadas ao estudo.

5.4.2. Durante e após a participação de uma pessoa em um estudo, o investigador/instituição deve(m) certificar-se de que haja atendimento médico apropriado em caso de algum evento adverso, incluindo valores de laboratório clinicamente significativos relacionados ao estudo. O investigador/instituição deve(m) informar ao sujeito de pesquisa a necessidade de atendimento médico em decorrência de alguma(s) enfermidade(s) intercorrente(s) que tenha(m) sido detectada(s).

5.4.3. É recomendável que o investigador relate ao médico do sujeito ou instituição responsável por ele (caso tenha um médico ou instituição responsável) a participação da pessoa no estudo, e se a mesma concorda que estes sejam informados.

5.4.4. Embora o sujeito de pesquisa não seja obrigado a justificar a saída prematura de um estudo, o investigador deve se esforçar em apurar o(s) motivo(s) da desistência, respeitando completamente os direitos do sujeito.

5.4.5. O investigador deve estabelecer previamente acordos com o patrocinador para garantir a continuidade do tratamento dos sujeitos de pesquisa, uma vez finalizada sua participação no estudo, caso sua interrupção ponha em perigo a segurança dos mesmos dentro das normas regulatórias aplicáveis. A ARN deverá prever que, na continuidade deste tratamento, serão utilizados produtos que ainda não contam com registro sanitário.

■ **5.5. Comunicação com o CEP**

5.5.1. Antes de iniciar um estudo, o investigador/instituição deverá contar com a aprovação (parecer favorável) do CEP, escrita e datada, referente ao protocolo de estudo, termo de consentimento livre esclarecido, atualizações do mesmo, procedimentos de recrutamento de sujeitos (por exemplo: anúncios) e qualquer outra informação escrita que será disponibilizada aos sujeitos de pesquisa.

5.5.2. O investigador deve contar com a aprovação/parecer favorável prévio do estudo por parte da autoridade regulatória responsável, de acordo com os requerimentos locais.

5.5.3. Como parte da solicitação escrita do investigador ao CEP, o investigador deverá entregar ao comitê uma cópia vigente da Brochura do Investigador ou o documento pertinente de acordo com o tipo de estudo. Se a Brochura do Investigador é atualizada durante o estudo, o investigador deverá encaminhar ao CEP a nova versão. Durante o estudo, o investigador deve enviar ao CEP todos os documentos sujeitos a sua revisão.

■ 5.6. Cumprimento com o Protocolo

5.6.1. O investigador/instituição deve conduzir o estudo de acordo com o protocolo acordado com o patrocinador e aprovado pelo CEP e, se for necessário, pela(s) autoridade(s) regulatórias(s).

5.6.2. O investigador/instituição e o patrocinador deverão assinar o protocolo ou um contrato alternativo para confirmar seu acordo.

5.6.3. O investigador não deverá implementar nenhuma mudança no protocolo sem concordância do patrocinador, assim como sem a revisão prévia e aprovação/parecer favorável documentado do CEP de uma emenda, e aprovação/parecer favorável das autoridades regulatórias, se aplicável, exceto quando for necessário para eliminar perigo(s) imediato(s) aos sujeitos de pesquisa ou quando a(s) mudança(s) envolva(m) somente aspectos logísticos ou administrativos do estudo (por exemplo, mudança de monitor(es), mudança de número telefônico).

5.6.4. O investigador ou a pessoa designada pelo mesmo deverá documentar e explicar qualquer alteração feita no protocolo aprovado.

5.6.5. O investigador pode realizar uma mudança no protocolo, para prevenir perigo(s) imediato(s) aos sujeitos do estudo sem prévia aprovação/parecer favorável do CEP. Porém, devem enviar as mudanças implementadas, as razões disto e, se for apropriado, a(s) emenda(s) proposta(s) do protocolo, o mais rápido possível para:

- (a) o CEP para sua revisão e aprovação,
- (b) o patrocinador para sua aprovação e, se necessário,
- (c) a(s) autoridade(s) regulatória(s).

■ 5.7. Produto(s) Investigacional(is)

5.7.1. É de responsabilidade do investigador/instituição contabilizar o(s) produto(s) investigacional(is) no centro de pesquisa.

5.7.2. Quando permitido ou requerido, o investigador/instituição poderá/deverá designar alguma ou todas as atividades de contabilidade do(s) produto(s)

investigacional(is), no(s) centro(s) onde se realiza o estudo, a um farmacêutico ou a outra pessoa capacitada que esteja sob supervisão do investigador/ instituição.

5.7.3. O investigador/instituição e/ou farmacêutico ou outra pessoa apropriada, que seja designada pelo investigador/instituição, deverá manter os registros de entrega do produto no centro de pesquisa, o inventário do local, o uso por cada sujeito e a devolução ao patrocinador ou a disposição alternada do(s) medicamento(s), de acordo com as normas regulatórias. Estes registros devem incluir datas, quantidades, números de lote/série, data de vencimento (se aplicável) e os códigos atribuídos aos produtos investigacionais e aos sujeitos de pesquisa. Os investigadores devem manter registros que documentem, de forma adequada, que as doses fornecidas aos sujeitos de pesquisa foram as especificadas pelo protocolo e que todo(s) o(s) produto(s) investigacional(is) foi(ram) devolvidos ao patrocinador.

5.7.4. O(s) produto(s) investigacional(is) deve(m) ser armazenado(s) de acordo com o especificado pelo patrocinador e de acordo com os normas regulatórias aplicáveis.

5.7.5. O investigador deve assegurar que o(s) produto(s) investigacional(is) seja(m) utilizado(s) de acordo com o protocolo aprovado.

5.7.6. O investigador ou uma pessoa designada pelo investigador/instituição deve explicar a cada sujeito de pesquisa a forma correta de utilizar o(s) produto(s) investigacional(is) e, em períodos pré-estabelecidos no estudo, deve verificar se cada sujeito está seguindo as instruções apropriadamente.

■ **5.8. Processos de Randomização e Abertura do Estudo Cego**

5.8.1. O investigador deve seguir os procedimentos de randomização do estudo, caso existam, e deverá assegurar que o código somente se abra de acordo com o protocolo. Se o estudo é cego, o investigador deve documentar e explicar rapidamente ao patrocinador qualquer rompimento prematuro do código (por exemplo, rompimento acidental, rompimento por um evento adverso sério) do(s) produto(s) investigacional(is).

■ 5.9. Registros e Relatórios

5.9.1. O investigador deverá assegurar que os dados reportados ao patrocinador, nas fichas clínicas (CRF) e em todos os relatórios requeridos, sejam exatos, legíveis, estejam completos e dentro do prazo requerido.

5.9.2. Os dados reportados na CRF, provenientes de documentos fonte, deverão ser consistentes com os mesmos ou, em caso contrário, deverão explicar as discrepâncias.

5.9.3. Qualquer mudança ou correção em uma CRF deverá ser datada, iniciada e explicada (se for necessário) e não deverá omitir o dado original (por exemplo, deve-se manter um seguimento de auditoria; isto se aplica para as mudanças ou correções escritas e eletrônicas). Os patrocinadores deverão instruir os investigadores e/ou os representantes designados dos investigadores para fazer estas correções. Os patrocinadores deverão contar com procedimentos escritos para certificar-se de que as mudanças ou correções na CRF feitas pelos representantes designados pelo patrocinador estejam documentadas e que o investigador as endosse. O investigador deverá guardar os registros das mudanças e correções.

5.9.4. O investigador/instituição deverá manter os documentos do estudo segundo o especificado nos **Documentos Essenciais para a Condução de um Estudo Clínico** e segundo o estipulado pelas normas regulatórias aplicáveis. O investigador/instituição deverá(ão) tomar medidas para prevenir a destruição acidental ou prematura destes documentos.

5.9.5. Os documentos essenciais deverão ser guardados até dois anos após a aprovação/parecer favorável do produto no país ou até que tenham transcorrido dois anos, no mínimo, da descontinuação formal do desenvolvimento clínico do produto investigacional, ou por um período maior, se assim for estipulado pelas normas regulatórias locais ou pelo contrato com o patrocinador. Em caso de dúvida, o investigador deverá consultar o patrocinador.

5.9.6. A pedido do monitor, auditor, CEP ou autoridade regulatória, o investigador/instituição deverá disponibilizar o acesso direto a todos os registros requeridos relacionados ao estudo.

■ 5.10. Relatórios de Evolução

5.10.1. O investigador deverá apresentar ao CEP relatórios do *status* do andamento do estudo anualmente, ou com maior frequência, se assim for solicitado pelo CEP.

5.10.2. Os relatórios devem ser apresentados às autoridades regulatórias se forem solicitados pelas normatizações locais.

5.10.3. O investigador deverá apresentar relatórios imediatamente ao patrocinador, ao CEP e, quando aplicável, à instituição sobre qualquer mudança significativa que afete a condução do estudo e/ou aumente os riscos para os sujeitos.

■ 5.11. Relatório de Segurança

5.11.1. Todos os eventos adversos sérios (EAS) deverão ser reportados imediatamente ao patrocinador, exceto aqueles EAS que o protocolo ou outro documento (por exemplo, Brochura do Investigador) defina que não necessitam de um relato imediato. Após o envio dos relatos imediatos, deverão ser encaminhados relatórios detalhados. Os relatos imediatos e os relatórios de seguimento deverão identificar os sujeitos pelos códigos a eles designados em lugar dos nomes, números de identificação pessoal e/ou endereços. O investigador também deverá cumprir as normas regulatórias aplicáveis relacionadas ao relato de reações adversas medicamentosas sérias inesperadas, para reportá-las à(s) autoridade(s) regulatória(s) e ao CEP.

5.11.2. Os eventos adversos e/ou anormalidades laboratoriais, identificadas no protocolo como críticas para as avaliações de segurança, devem ser reportados ao patrocinador de acordo com os requerimentos de relatório e, dentro dos prazos especificados pelo patrocinador no protocolo.

5.11.3. Para óbitos reportados, o investigador deverá fornecer ao patrocinador e ao CEP qualquer informação adicional que seja solicitada (por exemplo, relatórios de autópsia e relatórios médicos de egresso).

■ 5.12. Término ou Suspensão Prematura de um Estudo

5.12.1. Se o estudo terminar ou for suspenso prematuramente, por qualquer razão, o investigador/instituição deverá informar rapidamente aos sujeitos de pesquisa, deverá assegurar um tratamento e um seguimento apropriado para as pessoas e, quando estipulado pelas normas regulatórias, deverá informar à(s) autoridade(s) correspondente(s). Além disto:

5.12.2. Se o investigador termina ou suspende um estudo, sem prévio acordo com o patrocinador, o investigador deverá informar à instituição, quando for o caso, e o investigador/instituição deverá(ão) informar imediatamente ao patrocinador e ao CEP e encaminhar aos mesmos uma explicação detalhada por escrito desta suspensão ou término.

5.12.3. Se o patrocinador termina ou suspende um estudo, o investigador deverá informar imediatamente à instituição, quando for o caso, e o investigador/instituição informará ao CEP e lhe entregará por escrito uma explicação detalhada desta suspensão ou término.

5.12.4. Se o CEP termina ou retira a aprovação/parecer favorável de um estudo, o investigador deverá informar à instituição, quando aplicável, e o investigador/instituição deverá notificar de imediato o patrocinador e lhe entregar por escrito uma explicação detalhada desta suspensão ou término.

■ **5.13. Relatório(s) Final(is) por parte do Investigador**

5.13.1. Ao terminar o estudo, o investigador, quando aplicável, deverá informar à instituição; o investigador/instituição deverá(ão) encaminhar ao patrocinador todos os relatórios requeridos, ao CEP um resumo dos resultados do estudo e à(s) autoridade(s) regulatória(s) qualquer relatório que for solicitado.

■ **5.14. Aspectos Financeiros**

5.14.1. Os aspectos financeiros do estudo deverão ser documentados em um contrato entre o patrocinador e o investigador/instituição. Estes documentos estão relacionados na seção de documentos essenciais;

5.14.2. Este contrato deve incluir a evidência de aceitação/compromisso da instituição/administração hospitalar para a provisão das instalações e serviços, e dos pagamentos propostos pelo patrocinador;

5.14.3. O investigador deve mostrar/declarar seu(s) interesse(s) financeiro(s) quando este lhe for requerido pelos CEP, patrocinadores, autoridades governamentais e editores de publicações científicas. Esta declaração pode ser requerida antes e ao final do estudo e envolver a(o) esposa(o) e seus filhos dependentes.

■ 6.1. Garantia da Qualidade e Controle de Qualidade

6.1.1. O patrocinador é responsável por implementar e manter sistemas de garantia da qualidade e controle de qualidade, por meio de Procedimentos Operacionais Padrão (POP) escritos para certificar que os estudos sejam conduzidos e os dados sejam gerados, documentados (registrados) e reportados em cumprimento com o protocolo, com as BPCs e com os requerimento(s) regulatório(s) aplicável(eis).

6.1.2. O patrocinador é responsável por estabelecer um acordo entre todas as partes envolvidas, para que seja garantido o acesso direto aos centros relacionados com o estudo, aos dados/documentos fonte e aos relatórios, com a finalidade de possibilitar a realização de monitoria e auditoria pelo patrocinador e inspeções pelas autoridades regulatórias nacionais e estrangeiras.

6.1.3. O controle de qualidade deve ser aplicado em cada etapa do manuseio de dados para garantir que os mesmos sejam confiáveis e que tenham sido processados corretamente.

■ 6.2. Organização de Investigação por Contrato (OIC) (no Brasil - Organizações Representativas para Pesquisa Clínica - ORPC)

6.2.1. Um patrocinador pode transferir qualquer ou todas as tarefas e funções relacionadas com o estudo a uma OIC, mas a responsabilidade final pela qualidade e integridade dos dados do estudo será sempre do patrocinador. A OIC deve implementar a garantia e o controle de qualidade. Estes procedimentos devem estar documentados por escrito antes do início do estudo.

6.2.2. Deverão ser especificadas por escrito quaisquer tarefas e funções relacionadas ao estudo que sejam transferidas e assumidas por uma OIC.

6.2.3. Quaisquer tarefas e funções relacionadas com o estudo, que não sejam especificamente transferidas e assumidas por uma OIC, serão exercidas pelo patrocinador.

6.2.4. Todas as referências feitas ao patrocinador neste documento também se aplicam a uma OIC, desde que a mesma tenha assumido as tarefas e funções do patrocinador relacionadas ao estudo.

■ **6.3. Profissionais Médicos**

6.3.1. O patrocinador deverá designar um grupo médico idôneo e devidamente qualificado que esteja disponível para assessorar as questões ou problemas médicos relacionados ao estudo. Se necessário, poderá(ão) ser designado(s) consultor(es) externo(s) para esta finalidade.

■ **6.4. Desenho do Estudo**

6.4.1. O patrocinador deverá contar com profissionais idôneos (por exemplo, bioestatísticos, farmacêuticos clínicos e médicos), conforme o caso, em todas as etapas do processo do estudo, desde a elaboração do protocolo e do formulário de relato de caso até a análise final dos dados, para a preparação e a análise dos relatórios intermediários e finais do estudo clínico.

■ **6.5. Gerenciamento do Estudo, Manuseio de Dados e Arquivo de Registros**

6.5.1. O patrocinador deverá contar com profissionais idôneos qualificados para supervisionar a condução global do estudo, para manejar e verificar os dados, para realizar as análises estatísticas e para preparar os relatórios do estudo.

6.5.2. O patrocinador deve considerar a possibilidade de estabelecer um Comitê Independente de Monitoramento de Dados (CIMD) para avaliar periodicamente o progresso de um estudo clínico, incluindo os dados de segurança, os *end points* críticos de eficácia e recomendar ao patrocinador a continuação, modificação ou interrupção do estudo. O CIMD deve possuir procedimentos operacionais impressos e manter registros escritos de todas suas reuniões. Caso um investigador clínico seja membro de um CIMD, o mesmo não deverá participar da análise de protocolos dos quais ele participe como investigador, ou da análise de qualquer outro protocolo que possua o mesmo produto investigacional de um estudo do qual ele participe. Os profissionais do patrocinador envolvidos com o estudo podem participar das atividades do CIMD, mas não devem ser membros do comitê.

6.5.3. No manuseio de dados eletrônicos de estudos e/ou sistemas eletrônicos de dados de estudos à distância, o patrocinador deverá:

- (a) Certificar e documentar que o(s) sistema(s) eletrônico(s) de processamento de dados esteja(m) em conformidade com os requerimentos estabelecidos pelo patrocinador quanto à integridade, exatidão, confiabilidade e consistência de desempenho (por exemplo, validação do sistema);
- (b) Manter Procedimentos Operacionais Padrão para a utilização destes sistemas;
- (c) Garantir que os sistemas sejam elaborados para permitir alterações de dados, de modo que estas sejam documentadas e registradas, sem apagar os dados registrados anteriormente (por exemplo, manter seqüência das edições, dos dados e das auditorias);
- (d) Manter um sistema de segurança que impeça o acesso não autorizado aos dados;
- (e) Manter uma lista de pessoas autorizadas a realizar alterações de dados;
- (f) Manter respaldo adequado dos dados;
- (g) Proteger o esquema cego de tratamento, se aplicável (por exemplo, manter o caráter cego durante a entrada e o processamento dos dados).

6.5.4. Se os dados forem transformados durante o processamento, deverá ser sempre possível a comparação entre os dados e as observações originais e os dados processados.

6.5.5. O patrocinador deverá utilizar códigos precisos de identificação de sujeitos de pesquisa que permitam a identificação de todos os dados reportados para cada sujeito de pesquisa.

6.5.6. O patrocinador ou qualquer outro detentor dos dados deverá armazenar todos os documentos essenciais específicos do patrocinador pertencentes ao estudo (ver seção de Documentos Essenciais para a Condução de um Estudo Clínico), de acordo com o(s) requerimento(s) regulatório(s) aplicável(eis) do país ou países em que se registre o produto e/ou em que o patrocinador pretende solicitar o(s) registro(s).

6.5.7. Se o patrocinador suspender o desenvolvimento clínico de um produto investigacional (por exemplo, para alguma ou para todas as indicações, vias de

administração ou formas de dosagem), o patrocinador deverá manter todos os documentos essenciais específicos do estudo por pelo menos dois (2) anos após a suspensão formal, ou de acordo com o(s) requerimento(s) regulatório(s) aplicável(eis).

6.5.8. Se o patrocinador suspender o desenvolvimento clínico de um produto investigacional, ele deverá notificar todos os investigadores/instituições envolvidos no estudo e todas as autoridades regulatórias.

6.5.9. Qualquer transferência de propriedade dos dados deverá ser relatada à(s) autoridade(s) competente(s), de acordo com o(s) requerimento(s) regulatório(s) aplicável(eis).

6.5.10. Os documentos essenciais específicos do patrocinador deverão ser arquivados por até no mínimo dois (2) anos após a aprovação de uma solicitação de comercialização no país, ou até que tenha se passado pelo menos dois (2) anos desde a suspensão formal do desenvolvimento clínico do produto investigacional. No entanto, estes documentos poderão ficar arquivados por um período maior, desde que seja uma exigência do(s) requerimento(s) regulatório(s) aplicável(eis) ou por necessidade do patrocinador.

6.5.11. O patrocinador deverá informar por escrito ao(s) investigador(es)/instituição(ões) da necessidade de manter os registros e deverá notificar o(s) investigador(es)/instituição(ões), também por escrito, quando os registros relacionados ao estudo se tornarem desnecessários.

■ **6.6. Seleção do Investigador**

6.6.1. O patrocinador é responsável por selecionar o(s) investigador(es)/instituição(ões). Cada investigador deve ser qualificado por treinamento e por sua experiência, e deve contar com recursos adequados para conduzir corretamente o estudo para o qual foi designado. Caso ocorra a organização de um comitê coordenador e/ou seleção de investigador(es) coordenador(es) em estudos multicêntricos, será de responsabilidade do patrocinador essa organização e/ou seleção.

6.6.2. É de responsabilidade do patrocinador estabelecer a capacitação/adequação do investigador, de sua equipe e do centro de pesquisa quanto ao estudo - antes, no início e no decorrer do mesmo. Toda a equipe do centro de pesquisa que participa da condução do estudo deve estar envolvida nas atividades de informação/treinamento.

6.6.3. Antes de chegar a um acordo com um investigador/instituição para conduzir um estudo, o patrocinador deve fornecer ao(s) investigador(es)/instituição(ões) o protocolo e um exemplar da Brochura do Investigador atualizada, permitindo tempo suficiente para que esses possam revisar o protocolo e as informações recebidas.

6.6.4. O patrocinador deverá entrar em acordo com o investigador/instituição para:

- (a) conduzir o estudo seguindo as normas de BPC, o(s) requerimento(s) regulatório(s) aplicável(eis) e de acordo com o estabelecido no protocolo pelo patrocinador, com a aprovação/parecer favorável do CEP;
- (b) seguir os procedimentos de registro/relato de dados;
- (c) permitir o monitoramento, auditoria e inspeção; e
- (d) manter arquivados os documentos essenciais relacionados ao estudo até que o patrocinador informe ao investigador/instituição que esses documentos não são mais necessários. O patrocinador e o investigador/instituição deverão assinar o protocolo ou um documento alternativo para confirmar este acordo.

■ **6.7. Designação de Tarefas e Funções**

6.7.1. Antes de iniciar um estudo, o patrocinador deve definir, estabelecer e designar todas as tarefas e funções relacionadas ao estudo.

■ **6.8. Indenização aos Sujeitos de Pesquisa e Investigadores**

6.8.1. Caso exigido pelo(s) requerimento(s) regulatório(s) aplicável(eis), o patrocinador deverá garantir um seguro ou uma indenização (cobertura legal e financeira) ao investigador/instituição para reivindicações provenientes do estudo, exceto para reivindicações que surjam por prática inadequada e/ou negligência.

6.8.2. As políticas e procedimentos do patrocinador deverão contemplar os custos do tratamento dos sujeitos de pesquisa, no caso de ocorrência de danos relacionados ao estudo, de acordo com o(s) requerimento(s) regulatório(s) aplicável(eis). Quando os sujeitos de pesquisa receberem indenização, a forma e o método em que ela será feita deverão obedecer ao(s) requerimento(s) regulatório(s) aplicável(eis).

6.9. Financiamento

6.9.1. Os aspectos financeiros do estudo devem estar documentados em um contrato entre o patrocinador e o investigador/instituição. Os acordos realizados pelo patrocinador com o investigador/instituição e com qualquer outra parte envolvida no estudo clínico deverão ser feitos por escrito, como parte do protocolo ou de um contrato em separado.

■ **6.10. Notificação/Submissão às Autoridades Regulatórias**

6.10.1. Antes de iniciar o(s) estudo(s) clínico(s), o patrocinador (ou o patrocinador e o investigador, caso estipulado pelas normas regulatórias aplicáveis), deverá(ão) apresentar a devida solicitação às autoridades competentes para a revisão, aceitação e/ou autorização (de acordo com os requerimentos regulatórios aplicáveis) para iniciar o(s) estudo(s). Toda notificação/submissão deverá estar datada e deve conter informações suficientes para identificar o protocolo.

■ **6.11. Confirmação da Revisão pelo CEP**

6.11.1. O patrocinador deverá obter do pesquisador/instituição:

- (a) O nome e o endereço do CEP do investigador/instituição;
- (b) Uma declaração do CEP de que está organizado e opera de acordo com as BPC, com as leis e com as regulamentações aplicáveis;
- (c) Aprovação/parecer favorável do CEP documentada, referente à versão atual do protocolo; do termo de consentimento livre e esclarecido e de qualquer outra informação por escrito que será entregue aos sujeitos de pesquisa; dos procedimentos de recrutamento dos sujeitos de pesquisa; dos documentos relacionados aos pagamentos e indenizações disponíveis aos

sujeitos de pesquisa e de qualquer outro documento que o CEP tenha solicitado.

6.11.2. Se o CEP condicionar sua aprovação/parecer favorável a alguma alteração em qualquer aspecto do estudo, tais como modificações no protocolo, no termo de consentimento livre e esclarecido ou em qualquer outra informação escrita a ser fornecida aos sujeitos de pesquisa e/ou outros procedimentos, o patrocinador deverá solicitar ao investigador/instituição uma cópia da(s) alteração(ões) realizada(s) e a data em que o CEP emitiu sua aprovação/parecer favorável. Mesmo assim, é necessária a aprovação da autoridade regulatória, se a mesma for aplicável.

6.11.3. O patrocinador deverá obter do investigador/instituição a documentação e as datas de qualquer nova aprovação/avaliação com o parecer favorável do CEP e de qualquer cancelamento ou suspensão da aprovação/parecer favorável do mesmo.

■ **6.12. Informação sobre o Produto Investigacional**

6.12.1. Ao planejar os estudos, o patrocinador deverá certificar-se de que existem dados disponíveis de segurança e eficácia provenientes de estudos não clínicos e/ou estudos clínicos, para sustentar a exposição humana na população a ser estudada, no que se refere à via de administração, às doses e ao período de duração do estudo.

6.12.2. O patrocinador deverá atualizar a Brochura do Investigador assim que surjam informações novas e significativas.

■ **6.13. Fabricação, Embalagem, Rotulagem e Codificação do Produto Investigacional**

6.13.1. O patrocinador deverá certificar-se de que o(s) produto(s) investigacional(is) (incluindo comparador(es) ativo(s) e placebo(s), quando aplicável), seja(m) identificado(s) apropriadamente de acordo com sua etapa de desenvolvimento, produzido(s) de acordo com as normas de Boas Práticas de Fabricação aplicáveis, codificado(s) e rotulado(s) de tal forma que se proteja o

caráter cego do estudo, quando aplicável. Além disso, a rotulagem deverá cumprir com o(s) requerimento(s) regulatório(s) aplicável(eis).

6.13.2. O patrocinador deverá determinar, para o(s) produto(s) investigacional(is), as temperaturas, as condições (por exemplo, protegido da luz) e os períodos de armazenamento aceitáveis, os líquidos e procedimentos para reconstituição do produto investigacional e os equipamentos para a infusão do produto, quando aplicável. O patrocinador deve informar todas as partes envolvidas (por exemplo, monitores, investigadores, farmacêuticos, gerentes de armazenamento, etc.) sobre essas especificações.

6.13.3. O(s) produto(s) investigacional(is) deverá(ão) ser embalado(s) de forma a prevenir sua contaminação ou deterioração inaceitável durante o transporte e o armazenamento.

6.13.4. Em estudos clínicos de caráter cego, o sistema de codificação do(s) produto(s) investigacional(is), deverá incluir um mecanismo que permita uma rápida identificação do(s) produto(s) em caso de ocorrência de uma emergência médica, no entanto, o caráter “cego” dos demais sujeitos de pesquisa não deverá ser quebrado.

6.13.5. Se durante o período de desenvolvimento clínico, forem realizadas mudanças significativas na formulação do(s) produto(s) investigacional(is) ou do(s) produto(s) comparador(es), os resultados de qualquer estudo adicional do(s) produto(s) formulado(s) (por exemplo, estabilidade, velocidade de dissolução e biodisponibilidade), necessários para avaliar se estas mudanças alterariam significativamente o perfil farmacocinético do produto, deverão estar disponíveis antes do uso da nova formulação em estudos clínicos.

■ **6.14. Fornecimento e Manuseio do Produto Investigacional**

6.14.1. O patrocinador é responsável pelo fornecimento do produto investigacional de forma gratuita ao(s) investigador(es)/instituição(ões) durante o desenvolvimento do estudo e deve procurar, de acordo com os requisitos regulatórios aplicáveis, manter a continuidade do tratamento dos sujeitos de pesquisa após o término de sua participação no estudo, caso a interrupção do tratamento possa por em perigo a segurança dos mesmos.

6.14.2. O patrocinador deverá fornecer o(s) produto(s) investigacional(is) ao investigador/instituição somente após ter obtido toda a documentação necessária (por exemplo, a aprovação/parecer favorável do CEP e das autoridades regulatórias).

6.14.3. O patrocinador deverá certificar-se de que os textos dos procedimentos apresentem as instruções a serem seguidas pelo investigador/instituição para o manuseio e armazenamento do(s) produto(s) investigacional(is) do estudo, e sua documentação.

6.14.4. Os procedimentos devem informar quanto ao recebimento adequado e seguro, manuseio, armazenamento, dispensação, recolhimento do produto não utilizado pelos sujeitos de pesquisa e a devolução do produto investigacional não utilizado ao patrocinador (ou disposição alternativa, caso autorizada pelo patrocinador e em cumprimento com os requerimentos regulatórios aplicáveis).

6.14.5. O patrocinador deverá:

- (a) Garantir a entrega com antecedência do(s) produto(s) investigacional(is) ao(s) investigador(es);
- (b) Manter registros que documentem o envio, recebimento, disposição, devolução e destruição do(s) produto(s) investigacional(is) (ver seção de Documentos Essenciais para a Condução de um Estudo Clínico);
- (c) Manter um sistema para o recolhimento dos produtos investigacionais e documentar este recolhimento (por exemplo, devolução de produto deficiente, devolução após o término do estudo, devolução de produto vencido);
- (d) Manter um sistema para a disposição dos produtos investigacionais não utilizados e para a documentação desse procedimento.

6.14.6. O patrocinador deverá:

- (a) Tomar as medidas necessárias para garantir que os produtos investigacionais permaneçam estáveis durante o período de utilização;
- (b) Manter quantidades suficientes do(s) produto(s) investigacional(is) utilizado(s) nos estudos, para confirmar suas especificações, caso necessário, e manter registros das análises e características de amostras de lotes.

Dependendo do período de estabilidade do produto, deverão ser retidas amostras do mesmo até a conclusão da análise dos dados do estudo, ou por prazo determinado de acordo com os requerimentos regulatórios aplicáveis, seguindo a opção que representar o período de retenção mais longo.

■ **6.15. Acesso aos Registros**

6.15.1. O patrocinador deverá certificar-se de que esteja especificado no protocolo ou em outro contrato escrito, que o(s) investigador(es)/instituição(ões) deve(m) permitir o acesso direto aos dados/documentos fonte para fins de monitoria, auditorias, revisão do CEP e inspeção regulatória relacionada ao estudo.

6.15.2. O patrocinador deverá certificar-se de que cada sujeito de pesquisa tenha fornecido seu consentimento, por escrito, para permitir acesso direto aos seus registros médicos originais, para fins de monitoria, auditoria, revisão do CEP e inspeção regulatória relacionada ao estudo.

■ **6.16. Informação de Segurança**

6.16.1. O patrocinador é responsável pela avaliação contínua da segurança do(s) produto(s) investigacional(is).

6.16.2. O patrocinador deverá notificar de imediato o(s) investigador(es)/instituição(ões) interessados(s) e às autoridades regulatórias sobre achados que possam afetar de maneira adversa a segurança dos sujeitos de pesquisa, que tenham impacto na condução do estudo ou que alterem a aprovação/parecer favorável do CEP para continuação do estudo.

■ **6.17. Relato de Reações Adversas ao Medicamento**

6.17.1. O patrocinador deve relatar todas as reações adversas aos medicamentos (RAMs), que sejam sérias e inesperadas, ao(s) investigador(es)/instituição(ões) interessado(s), ao(s) CEP(s), quando requerido, e à(s) autoridade(s) regulatória(s), imediatamente após a detecção da ocorrência das mesmas.

6.17.2. Os relatos deverão cumprir o(s) requerimento(s) regulatório(s) aplicável(eis).

6.17.3. O patrocinador deverá enviar à(s) autoridade(s) regulatória(s) todas as atualizações de segurança e relatórios periódicos, de acordo com o(s) requerimento(s) regulatório(s) aplicável(eis).

▪ **6.18. Monitoria**

6.18.1. Finalidade

Os objetivos da monitoria de um estudo envolvem a verificação de que:

- (a) Os direitos e o bem-estar dos sujeitos de pesquisa estejam protegidos;
- (b) Os dados relatados sobre o estudo estejam completos, sejam exatos e passíveis de verificação junto aos documentos fonte;
- (c) A condução do estudo esteja de acordo com o protocolo/emendas aprovados, com as BPCs e com o(s) requerimento(s) regulatório(s) aplicável(eis).

6.18.2. Seleção e Qualificações dos Monitores

- (a) Os monitores deverão ser designados pelo patrocinador;
- (b) Os monitores devem ser devidamente treinados e possuir conhecimento clínico e/ou científico necessário para a monitoria adequada do estudo. As qualificações do monitor devem ser documentadas;
- (c) Os monitores deverão estar totalmente familiarizados com o produto investigacional, com o protocolo, com o termo de consentimento livre e esclarecido e com qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos sujeitos de pesquisa, com os POP's do patrocinador, com as BPC's e com o(s) requerimento(s) regulatório(s) aplicável(eis).

6.18.3. Extensão e Natureza da Monitoria

O patrocinador deve:

- a) garantir que os estudos sejam adequadamente monitorados;
- b) determinar a extensão e a natureza da monitoria, baseando-se em considerações tais como o objetivo, desenho, complexidade, esquema cego, tamanho e *end points* do estudo;
- c) ter um plano de monitoria escrito.

6.18.4. Responsabilidades do Monitor

O(s) monitor(es), de acordo com os requerimentos do patrocinador, deve(m) certificar-se de que o estudo seja conduzido e documentado corretamente, realizando as seguintes atividades, quando essas forem relevantes e necessárias para o estudo e para o centro de pesquisa:

- (a) Atuar como o meio principal de comunicação entre o patrocinador e o investigador.

- (b) Verificar se o investigador tem qualificações e conta com os recursos adequados, e se esses permanecem adequados durante o estudo; se as instalações, incluindo o laboratório, equipamentos e o pessoal, são idôneos para conduzir de forma segura e adequada o estudo, por todo o período de condução do mesmo.

- (c) Verificar quanto ao(s) produto(s) investigacional(is):
 - (i) se o tempo e condições de armazenamento são aceitáveis e se o fornecimento do produto é suficiente durante o estudo.
 - (ii) se o(s) produto(s) investigacional(is) é(são) fornecido(s) somente aos sujeitos de pesquisa elegíveis para recebê-lo(s) e em doses especificadas pelo protocolo.
 - (iii) se foram fornecidas as instruções necessárias sobre o uso, manuseio, armazenamento e devolução adequada do(s) produto(s) investigacional(is) aos sujeitos de pesquisa.
 - (iv) se o recebimento, o uso e a devolução do(s) produto(s) investigacional(is), nos locais onde o estudo é realizado, são adequadamente controlados e documentados.
 - (v) se a disposição do(s) produto(s) investigacional(is) não utilizado(s), nos locais onde o estudo é realizado, obedece ao(s) requerimento(s) regulatório(s) aplicável(eis) e estão de acordo com os requisitos do patrocinador.

- (d) Verificar se o investigador segue o protocolo aprovado e todas as emendas aprovadas, se houver.

- (e) Verificar que tenha sido obtido o consentimento livre e esclarecido, por escrito, de cada sujeito de pesquisa, antes de sua participação no estudo.
- (f) Certificar-se de que o investigador recebeu a Brochura do Investigador vigente, todos os documentos e os materiais do estudo necessários para conduzi-lo adequadamente e para cumprir com o(s) requerimento(s) regulatório(s) aplicável(eis).
- (g) Certificar-se de que o investigador e sua equipe estejam adequadamente informados sobre o estudo.
- (h) Verificar se a equipe do investigador está desempenhando as funções específicas do estudo de acordo com o protocolo e com qualquer outro acordo escrito entre o patrocinador e/ou investigador/instituição, e se não delegaram essas funções a pessoas não autorizadas.
- (i) Verificar se somente o investigador está recrutando sujeitos de pesquisa elegíveis;
- (j) Relatar a taxa de recrutamento de sujeitos de pesquisa;
- (k) Verificar se os dados de origem/documentos fonte e outros registros da pesquisa estão precisos, completos, atualizados e arquivados;
- (l) Verificar se o investigador fornece todos os relatórios, notificações, submissões e pedidos solicitados e se esses documentos são precisos, completos, oportunos, legíveis, datados e identifiquem o estudo.
- (m) Checar a precisão e o preenchimento dos dados no CRF, nos documentos fonte e em outros registros relacionados ao estudo, comparando uns aos outros. O monitor deverá verificar especificamente se:
- (I) Os dados requeridos pelo protocolo estão sendo reportados exatamente no CRF e se são consistentes com os documentos fonte.
 - (II) Qualquer modificação da dose e/ou tratamento esteja bem documentada para cada um dos sujeitos de pesquisa.
 - (III) Os eventos adversos, medicação concomitante e doenças intercorrentes estão sendo reportados no CRF de acordo com o protocolo.

(IV) Estão claramente reportados no CRF o não comparecimento de sujeitos de pesquisa às visitas, assim como as análises e exames não realizados.

(V) Todas as exclusões de sujeitos de pesquisa incluídos no estudo estão reportadas e explicadas no CRF.

(n) Informar ao investigador sobre qualquer erro, omissão ou ilegibilidade nos dados do CRF. O monitor deverá certificar-se de que foram feitas as devidas correções, inclusões ou exclusões e de que essas alterações foram datadas e justificadas (quando necessário) e rubricadas pelo investigador ou por um membro de sua equipe autorizado a rubricar as alterações em seu nome. Esta autorização deve ser documentada.

(o) Determinar se todos os eventos adversos (EAs) foram adequadamente reportados dentro dos prazos requeridos pelas BPCs, pelo protocolo, pelo CEP, pelo patrocinador e pelo(s) requerimento(s) regulatório(s) aplicável(eis).

(p) Determinar se o pesquisador mantém os documentos essenciais (ver seção de Documentos Essenciais para a Condução de um Estudo Clínico).

(q) Comunicar desvios do protocolo, POP's, BPC's e requerimentos regulatórios aplicáveis ao investigador e tomar as medidas necessárias para prevenir recorrência dos desvios detectados.

6.18.5. Procedimentos de Monitoria

O(s) monitor(es) deverá(ão) seguir os POP's estabelecidos por escrito pelo patrocinador, assim como todos os procedimentos especificados pelo mesmo para monitoria de um estudo específico.

6.18.6. Relatório de Monitoria

(a) O monitor deverá apresentar um relatório por escrito ao patrocinador, depois de cada visita ao centro no qual o estudo é realizado ou contato relacionado ao estudo.

(b) O relatório deve incluir data, local, nome do monitor e do investigador ou de outra(s) pessoa(s) contatada(s).

(c) Os relatórios deverão incluir um resumo daquilo que o monitor checkou, assim como declarações referentes aos fatos/achados, desvios significativos, conclusões, ações tomadas ou a serem tomadas e/ou ações recomendadas para garantir uma adequada condução do estudo.

(d) O representante designado pelo patrocinador deve documentar a revisão e o acompanhamento do relatório de monitoria.

■ 6.19. Auditoria

Quando o patrocinador realizar auditorias como parte da implementação da garantia da qualidade, deve ser considerado:

6.19.1. Finalidade

A finalidade de uma auditoria do patrocinador, que é independente e separada das funções da monitoria ou do controle de qualidade de rotina, deverá ser a avaliação da condução do estudo e o cumprimento do protocolo, dos POPs, das BPCs e dos requerimentos regulatórios aplicáveis.

6.19.2. Seleção e Qualificação dos Auditores

(a) O patrocinador deverá designar pessoas que sejam independentes dos estudos clínicos e dos sistemas de coleta de dados para a condução das auditorias.

(b) O patrocinador deverá certificar-se de que os auditores tenham qualificação, treinamento e experiência para conduzir adequadamente as auditorias. As qualificações do auditor deverão ser documentadas.

6.19.3. Procedimentos de Auditoria

(a) O patrocinador deverá certificar-se de que a auditoria de estudos clínicos/sistemas de coleta de dados seja conduzida de acordo com os procedimentos escritos do patrocinador referentes à auditoria, sobre como

realizá-la e a frequência com a qual deverá ser realizada, bem como a forma e o conteúdo dos relatórios de auditoria.

(b) O plano e os procedimentos de auditoria do estudo elaborados pelo patrocinador, deverão ser guiados pela importância do estudo para as submissões às autoridades regulatórias, pelo número de sujeitos no estudo, pelo tipo e pela complexidade do estudo, pelo nível de risco para os sujeitos do estudo e por quaisquer problemas identificados no estudo.

(c) As observações e os achados do(s) auditor(es) devem ser documentados.

(d) Para preservar a independência e o valor da função da auditoria, a(s) autoridade(s) regulatória(s) não deverá(ão) solicitar rotineiramente os relatórios de auditoria. A(s) autoridade(s) regulatória(s) poderá(ão) solicitar o acesso aos relatórios de auditorias em casos específicos, quando houver evidências graves de não cumprimento das BPCs ou no decorrer de procedimentos legais.

(e) Quando solicitado pela lei ou por regulamento aplicável, o patrocinador deverá fornecer um certificado de auditoria.

■ 6.20. Não Aderência

6.20.1. O não cumprimento das exigências do protocolo, dos POPs, das BPCs e/ou do(s) requerimento(s) regulatório(s) aplicável(eis) por um investigador/instituição ou por algum dos membros da equipe do patrocinador deverá levar a uma ação imediata por parte do patrocinador para assegurar o cumprimento das mesmas.

6.20.2. Se for identificado não cumprimento grave e/ou persistente por parte do investigador/instituição em monitorias e/ou auditorias, o patrocinador deverá interromper a participação do investigador/instituição no estudo. O patrocinador deverá notificar a ocorrência rapidamente à(s) autoridade(s) regulatória(s).

■ 6.21. Encerramento ou Suspensão Prematura do Estudo

6.21.1. Em caso de encerramento ou suspensão prematura de um estudo, o patrocinador deverá informar rapidamente o(s) investigador(es)/instituição(ões) e a(s) autoridade(s) regulatória(s) sobre o ocorrido e sobre os motivos que determinaram essa tomada de decisão. O CEP também deverá ser oportunamente notificado, de acordo com o(s) requerimento(s) regulatório(s) aplicável(eis), recebendo explicações quanto às razões para o encerramento ou a suspensão do estudo, por parte do investigador/instituição ou do patrocinador.

■ **6.22. Relatórios de Estudo Clínicos**

6.22.1. Independentemente de o estudo ter sido concluído ou encerrado prematuramente, o patrocinador deverá certificar-se de que os relatórios do estudo clínico sejam preparados e fornecidos à(s) autoridade(s) regulatória(s) de acordo com o estabelecido pelo(s) requerimento(s) regulatório(s) aplicável(eis). O patrocinador deverá certificar-se de que os relatórios do estudo clínico cumpram com os requerimentos regulatórios aplicáveis.

■ **6.23. Estudos Multicêntricos**

6.23.1. Para estudos multicêntricos, o patrocinador deverá assegurar que todos os investigadores conduzam o estudo seguindo rigorosamente o protocolo estabelecido pelo patrocinador, de acordo com os requerimentos das autoridades regulatórias aplicáveis, recebendo a aprovação/parecer favorável do CEP.

6.23.2. O CRF deve ser elaborado de forma a permitir o registro dos dados necessários em todos os centros de um estudo multicêntrico. Para os investigadores que estiverem recolhendo dados adicionais, também devem ser fornecidos CRFs complementares, criados para a coleta desses dados adicionais.

6.23.3. As responsabilidades dos investigadores coordenadores e dos outros investigadores, devem ser documentadas antes do início do estudo.

6.23.4. Todos os investigadores devem receber instruções sobre o seguimento do protocolo, sobre o cumprimento de um conjunto de padrões uniformes para a avaliação de achados clínicos e laboratoriais e sobre o preenchimento do CRF.

6.23.5. A comunicação entre os investigadores deve ser facilitada.

CAPÍTULO 7 - PROGRAMA DE VIGILÂNCIA DO CUMPRIMENTO DAS BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS PELAS AUTORIDADES REGULATÓRIAS

■ 7.1. Objetivo do Programa de Vigilância do Cumprimento das BPCs

O objetivo do programa de vigilância das BPCs é realizar inspeções periódicas de todas as partes envolvidas na pesquisa clínica com o intuito de assegurar o cumprimento das mesmas.

■ 7.2. Propósitos do Programa de Vigilância Nacional do Cumprimento das BPCs

O objetivo do Programa de Vigilância (Nacional) do Cumprimento das BPCs é determinar se os estudos são conduzidos de acordo com os padrões de BPCs necessários para certificar a qualidade e a integridade da informação do estudo e a proteção dos direitos e do bem-estar dos sujeitos de pesquisa.

A(s) Autoridade(s) Reguladora(s) deve(m) tornar público, através de publicação, seu Programa de Vigilância (Nacional) do Cumprimento das BPCs. Esta publicação deve:

a- definir o alcance e extensão do Programa

Um Programa de Vigilância (Nacional) do Cumprimento das BPCs pode abranger somente um grupo limitado de produtos. Ex.: medicamentos, produtos biológicos, etc; pode incluir todos os estudos clínicos com produtos médicos, aditivos para alimentos e produtos veterinários¹. Deve ser definido o alcance da vigilância, tanto no que diz respeito às categorias dos produtos, como as partes sujeitas à inspeção, por exemplo, o CRI, o Patrocinador, a Organização de Investigação por Contrato e Pesquisadores.

b- definir a autoridade dos Auditores para ingressar nos centros de pesquisa e ter acesso direto à informação que eles possuem.

Mesmo que os auditores, em geral, não desejam ingressar nos centros contra a vontade do responsável do mesmo, pode haver situações em que seu ingresso e acesso à informação sejam essenciais para proteger a saúde pública. Devem ser definidos os poderes da Autoridade de Vigilância (Nacional) do Cumprimento das BPCs para tais casos.

¹Este documento se refere à investigação de produtos farmacêuticos

c- descrever os procedimentos de Auditoria para a vigilância do cumprimento das BPCs.

d- descrever as ações que podem ser tomadas logo após as Auditorias do cumprimento das BPCs.

Uma vez finalizada a Auditoria, o auditor deve redigir um relatório que descreva os achados. A(s) Autoridade(s) Regulatória(s) deve(m) empregar medidas nos locais onde, durante as Auditorias para verificação do cumprimento das BPCs, encontram desvios dos princípios expressados nas mesmas. As ações necessárias devem estar descritas nos documentos da(s) Autoridade(s) Regulatória(s). Quando se encontram graves desvios, as ações tomadas por esta Autoridade dependerão das circunstâncias particulares de cada caso e das disposições legais ou administrativas, sob as quais se tenha estabelecido a vigilância do cumprimento das BPCs dentro do país. A seguir exemplos de ações que podem ser tomadas, ainda que não sejam necessariamente as únicas:

- emitir um relatório explicando de forma detalhada os erros e falhas encontradas, que possam afetar os direitos e o bem-estar dos sujeitos de pesquisa ou a validade de estudos conduzidos nesse centro;
- emitir uma recomendação para que os dados do estudo sejam recusados;
- suspender temporariamente ou definitivamente o estudo;
- restringir ou desqualificar ao pesquisador;
- multar/punir o CEP/CRI e o patrocinador;
- acionar legalmente, quando as circunstâncias justifiquem e quando os procedimentos legais /administrativos assim o permitam;
- Problemas ou diferenças de opinião, entre os Auditores e as partes inspecionadas serão em geral resolvidos durante a Auditoria. No entanto, pode ser que nem sempre se chegue a um acordo, então deve existir um procedimento pelo qual a parte inspecionada possa apresentar protestos formais sobre o resultado da Auditoria e/ou em relação à medida a ser tomada proposta pela Autoridade de Vigilância;

e- Garantir a confidencialidade:

Tomar precauções para assegurar a confidencialidade, não somente por parte dos Auditores, como de qualquer outra pessoa que tenha acesso à informação confidencial resultante das auditorias e garantir que, ao menos que toda informação comercialmente importante e confidencial tenham sido removidas, os relatórios das auditorias estarão disponíveis somente para a(s) Autoridade(s)

Regulatória(s), e quando for apropriado, para os centros auditados ou relacionados com as Auditorias do Estudo e/ou o Patrocinador do mesmo.

■ 7.3. Organização / Administração

7.3.1. Deve ser responsável pelo programa de Vigilância Nacional, uma equipe legalmente identificada e constituída, que conte com o pessoal adequado e trabalhe dentro de uma área administrativa definida. Recomenda-se que este programa funcione sob a responsabilidade da Autoridade Regulatória existente.

7.3.2. A(s) Autoridade (s) Regulatória(s) deverão:

- garantir que a autoridade do programa de vigilância conte com uma equipe adequada de auditores que tenham a capacitação técnica/científica necessárias;
- publicar documentos sobre a adoção dos princípios de BPCs dentro de seu território;
- publicar documentos que detalhem o programa de vigilância (Nacional) das BPCs, incluindo informação sobre o marco legal ou administrativo dentro do qual opera este programa, e referências a leis e normas, procedimentos, manual de inspeções, guias, etc. e
- guardar registros das auditorias e os estudos auditados tanto nacionais, como internacionais.

■ 7.4. Pessoal e Capacitação:

7.4.1. A(s) Autoridade(s) Regulatória(s) deve(m):

- garantir que haja disponível um número adequado de Auditores;
- garantir que os Auditores estejam adequadamente qualificados e capacitados.

7.4.2. Os auditores devem ter qualificação e experiência prática no que se refere aos aspectos científicos e normativos em BPC. A(s) Autoridade(s) Regulatória(s) devem:

- assegurar que se dê aos Auditores de BPCs a capacitação adequada, levando em conta suas qualificações e experiência pessoal;
- assegurar que o pessoal de auditoria, incluindo profissionais contratados, não tenha interesses comerciais ou de outro tipo com os centros de pesquisa, os

produtos investigacionais, os estudos inspecionados ou com as indústrias que patrocinam os referidos estudos;

- fornecer aos auditores identificação adequada (por exemplo, crachá).

7.4.3. Os Auditores podem ser:

- funcionário estável da(s) Autoridade(s) Regulatória(s)
- funcionário estável de um corpo independente da(s) Autoridade(s) Regulatória(s)
- funcionário mediante contrato, ou qualquer outra forma eleita pela(s) Autoridade(s) Regulatória(s)

Nestes últimos dois casos a(s) Autoridade(s) Regulatória(s) tem a responsabilidade de determinar o nível de cumprimento das BPCs e a qualidade/aceitabilidade do estudo inspecionado, e de tomar qualquer medida necessária baseada nos resultados de suas auditorias.

CAPÍTULO 8 – PROTOCOLO DO ENSAIO CLÍNICO

O ensaio clínico se realizará conforme um protocolo escrito e assinado pelo pesquisador e o patrocinador. Toda mudança que posteriormente se requeira deve ser igualmente acordado e assinado por ambas as partes e anexado ao protocolo como emenda.

O protocolo de um ensaio clínico deve incluir, de forma geral os seguintes pontos:

■ 8.1. Informação Geral

- a) Título do protocolo, número de identificação do protocolo e data. Qualquer emenda deve conter também número e data;
- b) Fase de investigação;
- c) Nome e endereço do patrocinador e do monitor;
- d) Nome e cargo da pessoa autorizada pelo patrocinador para assinar o protocolo e as emendas;
- e) Nome, cargo, endereço e número de telefone da equipe de médicos ou dentistas do patrocinador no ensaio;
- f) Nome e *curriculum vitae* do investigador responsável pela realização do ensaio e o endereço e número de telefone do centro de pesquisa;
- g) Nome, *curriculum vitae*, endereço e número de telefone do médico qualificado ou dentista responsável das especialidades médicas ou odontológicas relacionadas com o centro de pesquisa (se não coincidir com o investigador);
- h) Nome e endereço do laboratório clínico e outros departamentos médicos e/ou técnicos e/ou instituições implicadas no ensaio;
- i) Resumo do protocolo.

■ 8.2. Antecedentes

- a) Nome e descrição do produto investigacional;
- b) Justificativa do estudo;
- c) Resumo dos achados de estudos não clínicos que tenham potencialmente um significado clínico e dos ensaios clínicos realizados que sejam relevantes para o ensaio atual;

- d) Resumo dos potenciais riscos e benefícios conhecidos e relacionados com os sujeitos de pesquisa;
- e) Descrição e justificativa da via de administração, dosagem e períodos de tratamento;
- f) Notificação de que o ensaio será realizado de acordo com o protocolo, a Boa Prática Clínica (BPC) e os requisitos regulatórios pertinentes;
- g) Descrição da população a ser estudada;
- h) Referências da literatura e dados que sejam relevantes para o ensaio e que facilitem antecedentes sobre o mesmo.

■ 8.3. Objetivos do Ensaio

Uma descrição detalhada dos objetivos, dos propósitos e das hipóteses do ensaio.

■ 8.4. Desenho do Estudo

8.4.1. A integridade científica do ensaio e a credibilidade dos dados obtidos no mesmo dependem substancialmente de seu desenho. O desenho do ensaio deve incluir:

- a) Descrição das variáveis primárias (e secundárias, e houver), que serão medidas durante o ensaio.
- b) Uma descrição do tipo/desenho do estudo que se realizará (ex: duplo cego, controlado com placebo, paralelo) e um esquema contendo procedimentos e etapas do estudo a que corresponde.
- c) Uma descrição das medidas tomadas para minimizar/evitar os riscos, incluindo:
 - Aleatoriamente (randomizado)
 - Cego
- d) Descrição da dosagem e do tratamento proposto com produto em investigação.
Incluir também a descrição da forma farmacêutica, embalagem e etiquetagem do mesmo.
- e) Descrição do cronograma do ensaio, incluindo o seguimento, se houver.
- f) Uma descrição das regras ou critérios para conduzir parte do ensaio, ou ensaio completo ou retirar um sujeito do ensaio.
- g) Procedimentos para a reconciliação do produto investigacional, incluindo o placebo e o comparador, se houver.

h) Manutenção dos códigos de randomização e procedimento para a verificação dos mesmos.

i) A identificação de qualquer dado que deva ser registrado nos Cadernos de Coleta de Dados (CRD) ou deva ser considerado dado original (quando não existir registro escrito ou eletrônico prévio dos dados).

■ 8.5. Seleção e Exclusão dos Sujeitos de Pesquisa

8.5.1. Critérios de Seleção

Critérios de inclusão dos sujeitos de pesquisa (incluindo definição de critérios diagnósticos)

8.5.2. Critérios de Exclusão dos Sujeitos de Pesquisa

Critérios de exclusão dos sujeitos de pesquisa (isto é, finalizar o tratamento com um produto em investigação/tratamento do ensaio) especificando:

8.5.3. Quando e como se retiram os sujeitos do ensaio/tratamento com o produto em investigação.

8.5.4. O tipo de dados coletados dos sujeitos de pesquisa e o cronograma de coleta de material.

8.5.5. Se houver substituição dos sujeitos de pesquisa, definir como será realizada.

8.5.6. O seguimento para os sujeitos de pesquisa que abandonarem o ensaio/tratamento com o produto em investigação.

■ 8.6. Tratamento dos Sujeitos de Pesquisa

8.6.1. Incluir o nome de todos os produtos em investigação, dosagem, via/modo de administração e o período de tratamento, incluindo o seguimento para os sujeitos de cada braço do ensaio;

8.6.2. A medicação/tratamento permitido e não permitido antes e/ou durante o ensaio (incluindo a medicação de resgate);

8.6.3. Procedimentos para monitorar o cumprimento por parte do sujeito de pesquisa.

■ **8.7. Avaliação**

Avaliação da eficácia:

- Especificar os parâmetros de eficácia.
- Métodos e cronograma para avaliar, recolher e analisar os parâmetros de eficácia.

Avaliação de Segurança

- Avaliar a segurança.
- Especificar os parâmetros de segurança.
- Métodos e cronograma para avaliar, recolher e analisar os parâmetros de segurança.
- Procedimentos para registrar e comunicar acontecimentos adversos e enfermidades intercorrentes e, para facilitar a elaboração de relatórios sobre os mesmos.
- Tipo e duração do seguimento dos sujeitos de pesquisa após a ocorrência de eventos adversos.

■ **8.8. Estatística**

8.8.1. Descrever os métodos estatísticos a serem empregados, incluindo o cronograma de qualquer análise intermediária que se tenha planejado.

8.8.2. Prever o número de sujeitos de pesquisa que se prevê incluir. Em ensaios multicêntricos deve ser especificado o número previsto de sujeitos a incluir em cada centro de pesquisa. Razão pela qual se escolhe o tamanho da amostra, incluindo explicações sobre os cálculos aplicados no estudo e a justificativa clínica.

8.8.3. Nível de significância a utilizar.

8.8.4. Critérios para a finalização do ensaio.

8.8.5. Procedimentos para explicar dados perdidos, não usados ou adulterados.

8.8.6. Procedimentos para comunicar o desvio do plano estatístico original (qualquer desvio do plano estatístico original deve ser descrito e justificado no protocolo e/ou no relatório final).

8.8.7. Seleção dos sujeitos de pesquisa que serão incluídos nas análises (ex: todos os sujeitos randomizados, todos os sujeitos tratados, todos os sujeitos que cumpram os critérios de inclusão, sujeitos elegíveis).

■ **8.9 Acesso aos Documentos Fonte**

8.9.1. O patrocinador deve especificar no protocolo ou em outro contrato escrito que o investigador/instituição permitirá os monitoramentos, auditorias, revisões dos Comitês de Ética e inspeções regulatórias relacionadas ao ensaio, facilitando o acesso direto aos documentos fonte.

■ **8.10 Controle e Garantia da Qualidade**

Estabelecer as instruções e considerações práticas do controle de qualidade

8.10.1. Ética

a) Descrição das considerações éticas relacionadas com o ensaio.

b) Considerações éticas relacionadas à investigação, em que se expõe o balanço dos benefícios e riscos individuais aos sujeitos de pesquisa (informação sobre eficácia e segurança do fármaco em estudo) com o impacto esperado na sociedade e os potenciais benefícios derivados do ensaio para as populações portadoras da enfermidade, relacionadas com a gravidade da patologia estudada ou a falta de soluções terapêuticas específicas.

c) Justificativa do desenho do estudo em relação à necessidade de realizar um experimento de rigor científico e metodológico que justifique os riscos aos que serão submetidos os sujeitos de pesquisa.

d) Descrição das Revisões e aprovações do protocolo do ensaio por parte do CEP/CRI e, se aplicável, da Autoridade Reguladora.

e) Descrição da informação que se oferecerá ao sujeito de pesquisa sobre as características e os procedimentos do ensaio, a fim de solicitar e obter a aprovação de participação dos mesmos (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido).

f) Especificação de como se protegerá a confidencialidade das informações e dos dados e, a identidade de quem terá acesso aos mesmos.

8.10.2. Manuseio dos dados e manutenção dos registros

a) Descrição dos procedimentos de entrada e manuseio dos dados.

b) Descrição da forma de arquivo de documentação e condições de armazenamento e acesso aos mesmos.

8.10.3. Financiamento e Seguros:

Financiamento e seguros, se não se contemplarem em um contrato diferente.

8.10.4. Política de Publicações

Política de publicações, se não se contemplarem em um contrato diferente.

■ **Acesso Direto**

Autorização para examinar, analisar, verificar e reproduzir qualquer registro e relatório que seja importante para a avaliação de um estudo clínico. Qualquer das partes (ex: autoridades e auditores do patrocinador) que tenha acesso direto, deverá tomar todas as precauções necessárias, dentro do estipulado nos requerimentos regulatórios aplicáveis, para manter a confidencialidade da identidade dos sujeitos de pesquisa e da informação de propriedade do patrocinador.

■ **Aprovação (em relação aos CEP/CEI)**

A decisão afirmativa do Comitê de Ética Independente/Conselho de Revisão Institucional de que o estudo clínico foi revisado e pode ser conduzido na instituição dentro dos procedimentos estabelecidos pelo CEP, pela instituição, pela Boa Prática Clínica (BPC) e pelos requerimentos regulatórios aplicáveis.

■ **Auditoria**

Exame sistemático e independente das atividades e documentos relacionados com o estudo para determinar se as atividades avaliadas foram realizadas e os dados foram registrados, analisados e representados com exatidão e em acordo ao protocolo, procedimentos operacionais padrão do patrocinador (POPs), Boas Práticas Clínicas (BPCs) e os requerimentos regulatórios aplicáveis.

■ **Auditoria dos Dados do Estudo**

Comparação dos dados fontes e registros associados com o relatório intermediário, para determinar se mesmos foram informados de forma precisa, estabelecer se os estudos foram conduzidos até o fim segundo o protocolo e as BCPs aplicáveis, obter informação adicional não prevista no relatório, e estabelecer se na obtenção dos dados foram utilizados procedimentos que possam invalidar o estudo.

■ **Autoridade de Vigilância (Nacional) do Cumprimento das BPCs**

Um corpo de normas estabelecido dentro de um país que tem a responsabilidade de assegurar o cumprimento das Boas Práticas Clínicas dentro de seu território.

² Os documentos que não tenham sido elaborados pelo grupo: Guias Operacionais para Comitê de Ética e Seguimento e Avaliação das Práticas de Revisão Ética (OMS) foram incorporados com seus glossários originais.

■ **Autoridade Regulatória**

Refere-se à autoridade responsável pela regularização de medicamentos. Podem ser agências que têm o poder de regular de acordo com os procedimentos das Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização. O termo **Autoridades Regulatórias** inclui as autoridades que revisam os dados clínicos submetidos e aquelas que realizam inspeções, algumas vezes se referem a essas organizações como autoridades competentes.

■ **Bem-estar (dos sujeitos de pesquisa)**

A integridade física e mental dos sujeitos que participam em um estudo clínico.

■ **Boas Práticas Clínicas (BPCs)**

Um padrão para o desenho, direção, realização, controle, auditoria, registro, análises e relatório de estudos clínicos que garante que os dados e os resultados representados são confiáveis e precisos e que asseguram os direitos, integridade e confidencialidade dos sujeitos de pesquisa.

■ **Brochura do Pesquisador (“Investigador’s Brochure”)**

Uma compilação dos dados clínicos e não clínicos sobre o(s) produto(s) investigacional(is) que é relevante para o estudo do(s) produto(s) com pesquisa em seres humanos.

■ **Centro de Pesquisa**

Local(is) onde se realizam as atividades relacionadas com o estudo.

■ **Centro onde se Realiza o Estudo**

O(s) Centro(s) onde se realiza(m) as atividades relacionadas ao estudo.

■ **Certificado de Auditoria**

Documento emitido pelo auditor confirmando que se realizou uma auditoria.

■ **Código de Identificação do Sujeito de Pesquisa**

Um identificador único que o investigador designa à cada sujeito do estudo para proteger a identidade do mesmo, que substitui o nome do sujeito quando o investigador reporta eventos adversos e/ou algum outro dado relacionado com o estudo.

■ Comitê Coordenador

Um comitê organizado para coordenar o patrocinador na direção de um estudo multicêntrico.

■ Comitê de Ética Independente (CEI)

Uma organização independente (um conselho de revisão ou um comitê institucional, regional, nacional), integrada por profissionais médicos/cientistas e membros não médicos/não cientistas, cuja responsabilidade é certificar a proteção dos direitos, a segurança e o bem estar dos seres humanos envolvidos em um estudo e proporcionar uma garantia pública dessa proteção, através, entre outros instrumentos, da revisão e aprovação/parecer favorável do protocolo do estudo, a capacidade do(s) investigadores(es) e a adequação das instalações, métodos e material que serão usados para obter e documentar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos sujeitos de pesquisa. O estado legal, a composição, função, os requerimentos regulatórios e de operação dos Comitês de Ética Independente podem diferir entre os países, mas devem permitir que os mesmos atuem de acordo com as BPCs.

■ Comitê Independente de Controle de Dados (CIMD) (Conselho de Controle de Dados e Segurança, Comitê de Controle, Comitê de Controle de Dados)

Um comitê independente que controla os dados de segurança e os pontos críticos para a avaliação da eficácia e por meio destes recomenda ao patrocinador se deve continuar, modificar ou parar um estudo.

■ Comparador (Produto)

Um produto de investigação comercializado (ex: controle ativo) ou placebo utilizado como referência num estudo clínico.

■ Confidencialidade

Não revelar a pessoas não autorizadas informação de propriedade do patrocinador ou a identidade de um sujeito de pesquisa.

■ Conselho de Revisão Institucional (CRI) - Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

Uma organização independente integrada por membros médicos, cientistas e não cientistas cuja responsabilidade é garantir a proteção dos direitos, segurança e bem estar dos seres humanos envolvidos em um estudo por meio de, entre outros instrumentos, a aprovação e revisão constante do protocolo de estudo e emendas e, documentar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos sujeitos de pesquisa.

■ **Contrato**

Um acordo escrito, datado e assinado entre duas ou mais partes envolvidas que estabelece qualquer arranjo sobre a delegação e distribuição de trabalhos e obrigações e, se for o caso, sobre assuntos financeiros. O protocolo pode servir de base para um contrato.

■ **Controle**

Ato de acompanhar o processo de um estudo clínico e certificar-se de que este seja conduzido, registrado e reportado de acordo com o protocolo, Procedimentos Operacionais Padrão (POPs), a Boa Prática Clínica (BPC) e os requerimentos regulatórios aplicáveis.

■ **Controle de Qualidade (CC)**

Técnicas e atividades operacionais realizadas dentro de um sistema assegurando o cumprimento dos requerimentos de qualidade das atividades relacionadas ao estudo.

■ **Consentimento Informado**

Um processo mediante o qual um sujeito confirma voluntariamente seu desejo de participar de um estudo em particular, depois de ter sido informado sobre todos os aspectos deste que seja relevante para que tome a decisão de participar. O TCLE se documenta por meio de um consentimento informado escrito, assinado e datado.

■ **Cumprimento (em relação aos estudos)**

Apego a todos os requerimentos relacionados ao estudo, requerimentos de Boa Prática Clínica (BPC) e requerimentos regulatórios aplicáveis.

■ **Dados Fonte**

Toda a informação em registros originais e cópias certificadas dos registros originais de achados clínicos, observações ou outras atividades de um estudo clínico necessário para a reconstrução e avaliação do mesmo. Os dados fonte estão contidos nos documentos fonte (registros originais ou cópias certificadas).

■ **Designação Aleatória (Randomização)**

O processo de randomizar (ao acaso) os sujeitos de pesquisa de um estudo em grupos de tratamento ou de controle, com a finalidade de reduzir os riscos.

■ **Documentação**

Todos os registros, em qualquer forma (incluindo, mas não limitando a registros escritos, eletrônicos, magnéticos, ópticos e escaners, raios X e eletrocardiogramas) que descrevem ou registram os métodos, direção e/ou resultados de um estudo, os fatores que afetam o estudo e as ações tomadas.

■ **Documentos de Auditoria**

Documentação que permite uma reconstrução do curso dos eventos.

■ **Documentos Essenciais**

Documentos que individual e coletivamente permitem uma avaliação da direção de um estudo e da qualidade dos dados gerais (Ver seção 8. Documentos Essenciais para a Direção de um Estudo Clínico).

■ **Documentos Fonte**

Documentos, dados e registros originais, como, por exemplo: registros de hospital, fichas clínicas, notas de laboratório, memorando, diários dos sujeitos de pesquisa ou listas de verificação de avaliação, registros de entrega da farmácia, dados registrados de instrumentos automatizados, cópias ou transcrições certificadas depois de verificar que são cópias exatas, microfichas, negativos fotográficos, meios magnéticos ou microfilmes, raios x, expedientes dos sujeitos e registros conservados na farmácia nos laboratórios e nos departamentos médico-técnicos envolvidos no estudo clínico.

■ **Emenda ao Protocolo**

Uma descrição escrita de mudança(s) ou esclarecimento formal de um protocolo.

■ **Estudo Cego / Mascaramento**

Procedimento no qual uma ou mais partes do estudo desconhecem a(s) designação(ões) do tratamento. O estudo cego simples geralmente se refere a estudos em que o(s) sujeito(s) de pesquisa desconhece(m) a designação. E o estudo duplo cego se refere a estudos em que o(s) sujeito(s) de pesquisa, investigador(es), monitor e, em alguns casos, o analista, desconhecem a designação ao tratamento.

■ **Estudo Clínico**

Qualquer pesquisa que se realize em seres humanos com intenção de descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico de produto(s) em pesquisa e/ou identificar qualquer reação adversa a produto(s) de

pesquisa e/ou para estudar a absorção, distribuição, metabolização e excreção de produto(s) em pesquisa, com o objetivo de comprovar sua segurança e/ou eficácia.

■ **Estudo Multicêntrico**

Estudo clínico conduzido de acordo com um único protocolo de pesquisa, em mais de um centro e, portanto, realizado por mais de um investigador.

■ **Estudo Não Clínico**

Estudos biomédicos não realizados em seres humanos.

■ **Evento Adverso (EA)**

Qualquer ocorrência médica adversa em um paciente sujeito de uma pesquisa clínica a quem foi administrado um produto farmacêutico e que não necessariamente tenha uma relação causal com este tratamento. Por tanto, um evento adverso (EA) pode ser qualquer sinal desfavorável e não intencionado (incluindo um achado anormal de laboratório), sintoma ou enfermidade associada temporariamente com o uso de um produto medicinal (de pesquisa), esteja ou não relacionado com este (ver a Guia da Conferência Internacional de Harmonização para o Manuseio de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões de um Relatório Imediato).

■ **Evento Adverso Sério (EAS) ou Reação Adversa Medicamentosa Séria (RAM Séria)**

Qualquer ocorrência desfavorável e em qualquer dose, que:

- (a) resulta em falecimento,
- (b) ameaça a vida, requer hospitalização do paciente ou prolongamento da hospitalização existente,
- (c) dá como resultado incapacidade/invalidez persistente ou significativa, ou é uma anomalia congênita/defeito de nascimento.

■ **Formulário de Relatório de Caso (FRC) [“ Case Report Form” (CRF)]**

Documento impresso, óptico ou eletrônico desenvolvido para registrar toda a informação requerida no protocolo sobre o sujeito de pesquisa, para ser reportada ao patrocinador.

■ **Garantia da Qualidade (AC)**

Todas as ações planejadas e sistemáticas que se estabelecem para garantir a condução de um estudo e que os dados são gerados, documentados (registrados) e

representados de acordo com a Boa Prática Clínica (BPC) e os requerimentos regulatórios aplicáveis.

■ **Inspeção**

Ação da(s) autoridade(s) regulatória(s) de realizar uma revisão oficial dos documentos, instalações, registros e de qualquer outro recurso que as mesmas considere(m) estarem relacionados com o estudo clínico e que possa ser localizado no centro de pesquisa onde se realiza o estudo, nas instalações do patrocinador e/ou da organização de investigação por contrato (OIC) ou em outros lugares que a(s) autoridade(s) regulatória(s) considere(m) apropriados.

■ **Inspetor**

Pessoa que realiza inspeções do estudo em nome da Autoridade de Vigilância (Nacional) do Cumprimento das BPCs.

■ **Instituição (médica)**

Qualquer entidade pública ou privada, agência ou instalação médica onde se conduzem os estudos clínicos.

■ **Investigador**

Uma pessoa responsável pela condução de um estudo clínico no centro onde se realiza o estudo. Se um estudo é conduzido por um grupo de indivíduos, o investigador é o líder responsável do grupo e se chamará investigador principal.

■ **Investigador Coordenador**

Pesquisador, de um estudo multicêntrico, a quem será designada à responsabilidade de coordenar os investigadores nos diferentes centros participantes.

■ **Investigador/Instituição**

Expressão que significa “O Investigador e/ou a Instituição, conforme estipulado pelos requerimentos regulatórios aplicáveis”.

■ **Nível de Cumprimento das BPCs**

O nível de cumprimento do centro com os princípios das BPCs segundo avaliação da Autoridade de Vigilância (Nacional) no cumprimento das BPCs.

■ **Opinião (em relação ao Comitê de Ética Independente)**

O juízo e/ou a assessoria proporcionada por um Comitê de Ética Independente (CEI).

■ **Organização de Investigação por Contrato (OIC) [“Contract Research Organization” (CRO)]**

Uma pessoa ou organização (comercial, acadêmica ou de outro tipo) contratada pelo patrocinador para realizar um ou mais dos trabalhos e funções do patrocinador relacionados ao estudo clínico.

■ **Patrocinador**

Indivíduo, companhia, instituição ou organização responsável por iniciar, administrar/controlar e/ou financiar um estudo clínico.

■ **Patrocinador-Investigador**

Um indivíduo que inicia e conduz, sozinho ou em conjunto, um estudo clínico. As obrigações de um patrocinador-pesquisador incluem tanto as de um patrocinador como as de um pesquisador.

■ **Procedimentos Operacionais Padrão/Estándar (POPs) [“Padrão Operating Procedures (SOPs)”]**

Instruções detalhadas e escritas para assegurar uniformidade na execução de uma função específica.

■ **Produto em Pesquisa**

Uma forma farmacêutica de um ingrediente ativo ou placebo que está sendo provada ou usada como referência em um estudo clínico, incluindo um produto com uma autorização de comercialização quando se utiliza ou se acondiciona (formulado ou empacotado) de uma maneira diferente à aprovada ou quando se usa para obter maior informação sobre um uso previamente aprovado.

■ **Programa de Vigilância (Nacional) do Cumprimento das BPCs**

O programa particular estabelecido por um país para acompanhar o cumprimento das Boas Práticas Clínicas dentro de seu território por meio de inspeções.

■ **Protocolo**

Um documento que descreve o(s) objetivo(s), desenho, metodologia, considerações estatísticas e organização de um estudo. Geralmente o protocolo também proporciona os antecedentes e fundamentos para o estudo, mas estes poderiam ser fornecidos por

outros documentos referenciados no protocolo. Nos alinhamentos da BPC o termo protocolo se refere ao protocolo e às emendas ao protocolo.

■ **Reação Adversa Medicamentosa (RAM)**

Na experiência clínica, antes da aprovação de um produto medicinal novo ou de suas novas indicações, particularmente quando a(s) dose(s) terapêuticas não possa(m) ser estabelecida(s): deverão considerar as reações adversas medicamentosas, todas as respostas a um produto medicinal nocivas e não intencionais relacionadas com qualquer dose. A frase 'respostas a um produto medicinal' significa que uma relação causal entre um produto medicinal e um evento adverso é, ao menos, uma possibilidade razoável, isto é, que a relação não pode ser descartada. Com respeito aos produtos medicinais no mercado: uma resposta a um medicamento que seja nocivo e não intencional em que ocorra a dose normalmente utilizada no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de enfermidades ou para modificação da função fisiológica (ver a Guia da Conferência Internacional de Harmonização para o Manuseio de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões de um Relatório Imediato).

■ **Reação Adversa Medicamentosa Inesperada**

Uma reação adversa cuja natureza ou severidade não é consistente com a informação aplicável do produto (ex: a Brochura do Investigador para um produto em pesquisa não aprovado, ou inserido de embalagem/resumo das características de um produto aprovado) - ver a Guia da Conferência Internacional de Harmonização para o Manuseio de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões de um Relatório Imediato.

■ **Registro Médico Original**

Ver documentos fonte.

■ **Relatório de Auditoria**

Uma avaliação escrita por parte do auditor do patrocinador sobre os resultados da auditoria.

■ **Relatório de Controle**

Relatório escrito pelo monitor ao patrocinador, de acordo com os POPs do patrocinador, depois de cada visita ao centro de pesquisa e/ou qualquer outra comunicação relacionada com o estudo.

■ **Relatório de Estudo Clínico**

Descrição escrita de um estudo de qualquer agente terapêutico, profilático ou de diagnóstico realizado em seres humanos, em que a descrição clínica e estatística, apresentações e análises estão totalmente integradas em um único relatório (ver a Guia da Conferência Internacional de Harmonização para a Estrutura e Conteúdo dos Relatórios de Estudo Clínico).

■ **Relatório Intermediário do Estudo Clínico (“Interim Analysis”)**

Relatório de resultados intermediários e de sua avaliação baseado em análises realizadas durante o curso de um estudo.

■ **Representante Legalmente Aceito**

Indivíduo, representante legal ou outro organismo autorizado sob as leis aplicáveis para aceitar, em representação de um provável candidato, a participação deste no estudo clínico.

■ **Requerimento(s) Regulatório(s) Aplicável (eis)**

Qual(is)quer lei(s) e regularização(ões) que regem a condução de estudos clínicos de produtos de pesquisa.

■ **Sub-investigador**

Qualquer membro individual do grupo do estudo clínico designado e supervisionado pelo investigador em um centro de pesquisa onde se conduz o estudo para realizar procedimentos clínicos relacionados com o estudo e/ou tomar decisões referentes ao mesmo (ex: associados, residentes, bolsista de pesquisa).

■ **Sujeito do Estudo³**

Indivíduo que participa de um estudo clínico, seja como receptor do(s) produto(s) em pesquisa ou como um controle.

■ **Sujeitos Vulneráveis**

Indivíduos cujo desejo de participar de um estudo clínico pode ser mal influenciado pela expectativa, justificada ou não, pelos benefícios associados com sua participação, ou de uma vingança por parte dos membros superiores de uma hierarquia no caso de se recusar a participar. Por exemplo, os membros de um grupo com uma estrutura hierárquica, tal como estudantes de medicina, odontologia, químico-fármaco-biológica e de enfermagem, pessoal subordinado de hospital e laboratório, empregados da

indústria farmacêutica, membros das forças armadas e pessoas que estão detidas/reclusas. Outros sujeitos vulneráveis incluem pacientes com enfermidades incuráveis, pessoas em asilos, sem emprego ou indigentes, pacientes em situações de emergência, grupos étnicos de minoria, pessoas sem lar, nômades, refugiados, menores e aqueles que não podem dar seu consentimento.

■ **Testemunha Imparcial**

Uma pessoa independente do estudo, que não pode ser influenciada pelo pessoal vinculado ao estudo, que está presente no processo de obtenção do Termo Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), se o sujeito ou o representante do sujeito legalmente aceito não souber ler. Neste caso, a testemunha imparcial é a pessoa que lê o TCLE e qualquer outra informação escrita proporcionada ao sujeito.

■ **Vigilância do Cumprimento das BPCs**

A inspeção periódica a qualquer uma das partes envolvidas na condução de um estudo clínico (ex: ao CEP dos investigadores e patrocinadores) com o propósito de verificar o cumprimento das BPCs e das regulamentações correspondentes.

³

Neste documento, Sujeito, Indivíduo, Pessoa usa-se com o mesmo significado

**ANEXO 1 - GUIAS OPERACIONAIS PARA COMITÊ DE ÉTICA QUE AVALIAM
PESQUISAS BIOMÉDICAS⁴**

1) PUB: TDR/PRD/ETHICS/2000.1

<http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/ethicssp.pdf>

2) PUB: TDR/PRD/ETHICS/2002.1

Surveying and Evaluating Ethical Review Practices: a complementary guideline to the Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research

<http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/ethics2.pdf>

(A data Dic 2004 somente está disponível em inglês)

⁴ Documentos da Organização Mundial da Saúde (OMS).

ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO DE AUTO-AVALIAÇÃO DO CEI (CHECK LIST)

Este questionário é útil para revisar/reconsiderar os procedimentos e operações de um CEP/CEI/CRI. A maior parte dos itens é aplicada também a comitês não filiados a uma instituição. Os regulamentos internos podem ser auditados para verificar seu cumprimento.

Foram estabelecidas 3 categorias de resposta para cada item em relação aos regulamentos internos: **SIM, NÃO ou NA (não aplicável)** de acordo com o apropriado.

TEM O CEP/CEI/CRI PROCEDIMENTOS OU REGIMENTOS INTERNOS QUE DESCREVAM OS SEGUINTE ÍTEMS?

1) Tem autorização da instituição para o estabelecimento do CEP/CEI/CRI?

Sim Não NA

2) Tem definido o/os objetivo/s do CEP/CEI/CRI (ex: proteger aos pacientes que participam em investigações clínicas)?

Sim Não NA

3) Tem princípios que vigoram no CEP/CEI/CRI para a proteção dos direitos e do bem-estar dos pacientes em pesquisa?

Sim Não NA

4) Alcances da autoridade do comitê de ética:

a) Tem definido o tipo de ensaios clínicos que avalia?

Sim Não NA

b) Tem autoridade para aprovar, desaprovar ou modificar um estudo clínico baseado na proteção dos sujeitos de pesquisa?

Sim Não NA

c) Autoridade para solicitar relatórios escritos de progresso/andamento do estudo pelos pesquisadores e para supervisionar a condução do estudo?

Sim Não NA

d) Autoridade para suspender ou dar por terminada uma autorização previamente outorgada?

Sim **Não** **NA**

e) Autoridade para estabelecer restrições num estudo?

Sim **Não** **NA**

5) O CEP/CEI/CRI tem definida as relações com:

a) administração da instituição

Sim **Não** **NA**

b) outros comitês ou chefias de departamentos

Sim **Não** **NA**

c) os investigadores clínicos

Sim **Não** **NA**

d) as autoridades regulatórias

Sim **Não** **NA**

6) Tem definidos os requisitos dos membros?

a) número de membros,

Sim **Não** **NA**

b) qualificação dos membros,

Sim **Não** **NA**

c) diversidade de membros

c.1) ao menos um membro de uma área de interesse não-científica,

Sim **Não** **NA**

c.2) homens e mulheres,

Sim **Não** **NA**

c.3) ao menos um membro independente da instituição onde será desenvolvido o estudo

Sim **Não** **NA**

d) membros alternativos/ suplentes

Sim **Não** **NA**

7) Administração do comitê de ética:

a) Presidente do comitê de ética

a.1) processo de seleção e designação

Sim **Não** **NA**

a.2) período de serviço

Sim **Não** **NA**

a.3) obrigações/ responsabilidades

Sim **Não** **NA**

a.4) processo de remoção

Sim **Não** **NA**

b) os membros do comitê de ética

b.1) processo de seleção e designação

Sim **Não** **NA**

b.2) período de serviço

Sim **Não** **NA**

b.3) obrigações/ responsabilidades

Sim **Não** **NA**

b.4) requerimentos de assistência/ presença

Sim **Não** **NA**

b.5) processo de remoção

Sim **Não** **NA**

c) Tem definido treinamento do Presidente e dos membros do comitê?

c.1) orientação ou indicações iniciais

Sim **Não** **NA**

c.2) educação contínua

Sim **Não** **NA**

c.3) materiais de consulta/referência (biblioteca)

Sim **Não** **NA**

d) Compensação dos membros do comitê

Sim **Não** **NA**

e) cobertura de responsabilidade dos membros do comitê de ética

Sim **Não** **NA**

f) uso de assessores/ consultores externos

Sim **Não** **NA**

g) obrigações do pessoal administrativo/secretaria

Sim **Não** **NA**

h) Tem definido com que recursos precisam contar? (lugar físico de reunião, telefone, arquivos, equipamentos, computadores, etc.)

Sim **Não** **NA**

i) Tem definida uma política de conflito de interesses?

i.1) Não seleção de membros do CEI pelo(s) investigadores

Sim **Não** **NA**

i.2) Tem definido a proibição da participação nas deliberações e votações dos investigadores?

Sim **Não** **NA**

8) Funções do comitê de ética:

a) Tem definida a avaliação inicial e continuada dos estudos?

Sim **Não** **NA**

b) Tem definida a forma de relatório dos achados e ações dirigidas ao investigador e à instituição?

Sim **Não** **NA**

c) Tem definidos os estudos que requerem uma verificação mais freqüente do que a revisão anual?

Sim **Não** **NA**

d) Tem identificados os estudos que requerem uma verificação de outras fontes, diferente do investigador, para a revisão das mudanças que possam ter acontecido desde a avaliação prévia do comitê de ética?

Sim **Não** **NA**

e) Tem estabelecido que as mudanças no estudo aprovado não sejam implementadas sem a revisão e aprovação do CEI, exceto quando é necessário eliminar um dano imediato?

Sim **Não** **NA**

f) Tem definido o relato imediato ao CEI e agências regulatórias de:

f.1) problemas não identificados previamente que colocam em risco os pacientes do estudo

Sim **Não** **NA**

f.2) grave falta do cumprimento das regulamentações vigentes ou os requerimentos do CEI

Sim **Não** **NA**

f.3) suspensão ou cancelamento da aprovação dada pelo CEI.

Sim **Não** **NA**

f.4) identificação de estudos com dispositivos que acarretam riscos significativos

Sim **Não** **NA**

9) Funcionamento operacional do comitê de ética:

a) programação das reuniões

Sim **Não** **NA**

b) Distribuição aos membros de informação sobre: por exemplo: local e data da reunião, agenda, materiais do estudo a revisar

Sim **Não** **NA**

c) Tem processo de revisão/ avaliação que assegure

c.1) Que todos os membros recebam a documentação do estudo a ser avaliado ou somente uma parte que será discutida com o Comitê

Sim **Não** **NA**

Ou que:

c.2) Um ou mais avaliadores (principais/secundários) recebam a documentação completa para revisar, reportar ao Comitê e liderar as discussões. No caso de outros membros revisarem o resumo, esses membros devem ter acesso à documentação completa

Sim **Não** **NA**

c.3) relação de qualquer subcomitê do CEI

Sim **Não** **NA**

c.4) notificações de emergência e processos de relatório,

Sim **Não** **NA**

c.5) procedimentos de avaliação expeditiva para aprovação de estudos ou mudanças (estudos já aprovados) que envolvam riscos mínimos,

Sim **Não** **NA**

d) critérios de aprovação pelo comitê de ética que contém todos os requerimentos

Sim **Não** **NA**

e) requerimentos de votações:

e.1) quórum requerido

Sim **Não** **NA**

e.2) requerimentos de diversidade de quórum (por exemplo, o requerimento de que pelo menos um dos membros votantes seja médico para revisão de estudos com produtos em desenvolvimento)

Sim **Não** **NA**

e.3) porcentagem necessária para aprovar ou recusar um estudo

Sim **Não** **NA**

e.4) direito de voto dos membros avaliadores

Sim **Não** **NA**

e.5) não aceitação de votos escritos ou telefônicos

Sim **Não** **NA**

e.6) proibição de voto no caso de conflito de interesses

Sim **Não** **NA**

f) aprovações ou revisões anteriores por outras partes dentro da instituição

Sim **Não** **NA**

g) comunicações do CEI

g.1) ao pesquisador informando a decisão do CEI

Sim **Não** **NA**

g.2) à administração do hospital informando a decisão do CEI

Sim **Não** **NA**

g.3) ao patrocinador da pesquisa informando a decisão do CEI

Sim **Não** **NA**

h) apelação das decisões do CEI

h.1) critérios de apelação

Sim **Não** **NA**

h.2) a quem se dirige a apelação

Sim **Não** **NA**

h.3) como se resolve a apelação (é proibido recusar uma desaprovação)

Sim **Não** **NA**

10) Requerimentos de documentação/registros do CEI:

a) relação de membros descrevendo suas qualificações

Sim **Não** **NA**

b) procedimentos escritos e normas

Sim **Não** **NA**

c) relatório das reuniões

Sim **Não** **NA**

c.1) membros presentes (consultores/ assessores e visitas registradas em documento separado)

Sim **Não** **NA**

c.2) resumo das discussões sobre os temas debatidos (registro das decisões tomadas pelo CEI)

Sim **Não** **NA**

c.3) registro das votações (votos a favor, contra e abstenções)

Sim **Não** **NA**

d) retenção/ arquivo dos protocolos avaliados e documentos de consentimento aprovados,

Sim **Não** **NA**

e) comunicação para e desde o CEI

Sim **Não** **NA**

f) relato de reações adversas e documentação da revisão de tais relatos ao CEI

Sim **Não** **NA**

g) registros das avaliações contínuas do CEI

Sim **Não** **NA**

h) tempo requerido de arquivo dos registros

Sim **Não** **NA**

i) registro dos orçamentos e contabilidade

Sim **Não** **NA**

j) relatórios para uso em caso de emergências

Sim **Não** **NA**

k) declarações de novos achados significativos comunicados aos pacientes/ sujeitos

Sim **Não** **NA**

11) Informação apresentada ao CEI pelo pesquisador:

a) antecedentes/qualificações que o avalizam para realizar pesquisa clínica (incluindo uma descrição dos serviços e equipamento necessários para a pesquisa)

Sim **Não** **NA**

b) protocolo do estudo clínico que inclui

b.1) título do estudo

Sim **Não** **NA**

b.2) objetivo do estudo (incluindo os benefícios que se esperam obter a partir do estudo uma vez realizado)

Sim **Não** **NA**

b.3) patrocinador do estudo

Sim **Não** **NA**

b.4) resultados de investigação prévias relacionadas

Sim **Não** **NA**

b.5) critérios de inclusão e exclusão

Sim **Não** **NA**

b.6) justificativa do uso de qualquer população de pacientes/ sujeitos especiais ou vulneráveis (por exemplo, pessoas que não possam tomar uma decisão ou crianças)

Sim **Não** **NA**

b.7) desenho do estudo (incluindo se necessário uma discussão da aceitabilidade dos métodos utilizados na pesquisa)

Sim **Não** **NA**

b.8) descrição dos procedimentos do estudo

Sim **Não** **NA**

b.9) tomada de ações na ocorrência de eventos adversos

Sim **Não** **NA**

b.10) procedimentos relacionados com o consentimento que incluam o lugar, autonomia do sujeito, dificuldades da linguagem, populações vulneráveis

Sim **Não** **NA**

b.11) procedimentos para a documentação do consentimento informado que incluam qualquer procedimento para a obtenção do mesmo por parte de menores, uso de testemunhas, tradutores e como se conservam estes documentos

Sim **Não** **NA**

b.12) compensação dos pacientes por sua participação

Sim **Não** **NA**

b.13) compensação em caso de pacientes que sofreram danos no estudo

Sim **Não** **NA**

b.14) proteção da privacidade do paciente/ sujeito

Sim **Não** **NA**

b.15) custos extras para os pacientes/ sujeitos derivados de sua participação.

Sim **Não** **NA**

c) monografia do Pesquisador (se tiver)

Sim **Não** **NA**

d) registro de informações e dados do caso, CRF (se tiver)

Sim **Não** **NA**

e) documento de consentimento informado proposto

e.1) todos os requerimentos estão cumpridos

Sim **Não** **NA**

e.2) traduções dos documentos de consentimento, considerando populações de pacientes que as necessitem

Sim **Não** **NA**

f) solicitação de emendas do estudo no início do seu desenvolvimento

Sim **Não** **NA**

g) relato de eventos adversos inesperados

Sim **Não** **NA**

h) relatório de avanço/progresso

Sim **Não** **NA**

i) relatório final

Sim **Não** **NA**

j) relatórios/boletins institucionais

Sim **Não** **NA**

12) Ausência de consentimento informado em situações de emergência:

a) garantia do cumprimento da não aprovação deste tipo de estudos na instituição

Sim **Não** **NA**

b) o comitê de ética deverá informar imediatamente por escrito se decide não aprovar um estudo, incluindo as razões desta decisão

Sim **Não** **NA**

c) para aprovar a ausência de consentimento o comitê deverá ter e documentar o seguinte

c.1) que os sujeitos estão numa condição que ameaça sua vida, que não existem tratamentos disponíveis ou satisfatórios para essa condição e que a necessidade de obter/arrecadar evidência científica é necessária

Sim **Não** **NA**

c.2) que não é possível obter o consentimento porque

c.2.1) a condição médica impede o consentimento

Sim **Não** **NA**

c.2.2) não tem tempo suficiente de obter o consentimento do representante legal autorizado

Sim **Não** **NA**

c.2.3) identificar o representante legal é pouco razoável

Sim **Não** **NA**

c.3) que há benefícios esperados para os sujeitos porque

c.3.1) a situação que ameaça a vida necessita ser tratada

Sim **Não** **NA**

c.3.2) os dados prévios demonstram o benefício para os pacientes

Sim **Não** **NA**

c.3.3) o risco/ benefício do tratamento padrão e o proposto é razoável

Sim **Não** **NA**

c.4) uma situação de exceção é necessária para finalizar o estudo

Sim **Não** **NA**

c.5) se define uma janela terapêutica na qual o pesquisador fará todos os esforços necessários para obter o consentimento, em lugar de começar sem o

consentimento. Um resumo de todos os esforços realizados será documentado e entregue ao comitê de ética durante a revisão contínua do estudo (pelo CEI)

Sim **Não** **NA**

c.6) o CEI avalia e aprova o processo de consentimento e sua documentação. O CEI avalia e aprova os procedimentos no caso de objeção pela família

Sim **Não** **NA**

c.7) condutas de proteção adicionais, incluindo ao menos

c.7.1) consulta com representantes da comunidade

Sim **Não** **NA**

c.7.2) colocar à disposição do público os planos, benefícios e riscos

Sim **Não** **NA**

c.7.3) colocar à disposição do público os resultados do estudo

Sim **Não** **NA**

c.7.4) garantir que se tenha estabelecido um Comitê de Monitoramento de Dados Independente

Sim **Não** **NA**

c.7.5) resumo da objeção do familiar para sua revisão continuada

Sim **Não** **NA**

c.8) garantir a implementação de procedimentos para informar o mais rapidamente possível a inclusão do paciente no estudo (a participação pode nestes casos ser descontinuada). Procedimentos para informar à família a respeito da participação do paciente no estudo, caso o mesmo venha a falecer.

Sim **Não** **NA**

c.9) a desaprovação do CEI deve ser documentada e enviada ao pesquisador e ao patrocinador do estudo. O patrocinador deverá informar isto a sua autoridade regulatória, a outros pesquisadores e a outros CEI envolvidos.

Sim **Não** **NA**

Finalidade da Guia

Servir como exemplo para a preparação do Modelo de Consentimento Informado (MCI) (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE), composto pela Folha de Informação para o Sujeito, pelo Modelo de Consentimento para a Assinatura e por um guia para a obtenção deste consentimento pelo Investigador Clínico responsável e pela equipe de investigação.

Preparação da Folha de Informação para o Sujeito e do Modelo de Consentimento para a Assinatura

Linguagem, redação e apresentação do Modelo de Consentimento Informado (MCI)

A linguagem utilizada deve ser prática, simples, direta e compreensível para pessoas de qualquer nível de escolaridade, para os representantes legais, quando aplicável, e para as testemunhas. Não deve ser utilizada terminologia médica técnica, a menos que seja imprescindível, sendo que neste caso, o investigador deverá explicar o seu significado para a pessoa. Devem ser evitados os termos científicos, termos legais e linguagem que possa levar o sujeito a um estado de ânimo otimista ou pessimista com relação à pesquisa. O sentido da redação do MCI não deve causar a impressão de que o sujeito ou seus representantes legais estejam renunciando aos seus direitos legais, ou de que o investigador, a instituição ou o patrocinador estejam sendo liberados de suas obrigações. A impressão do MCI deve ocorrer em papel que possua identificação com o nome da Instituição e do Hospital onde o estudo é conduzido.

Conteúdo do MCI

Deve ser composto por duas partes que formem um documento único: Folha de Informação para o Sujeito e Modelo de Consentimento para a Assinatura.

Folha de Informação para o Sujeito

1. Título do estudo

Deve ser suficientemente explícito para as pessoas às quais será destinado. Se o título não preencher este requisito, o mesmo deverá ser simplificado.

2. Convite para participar do estudo

Deve ser explicado que o sujeito está sendo convidado a participar de uma investigação clínica e que antes de aceitar, ele tem que entender do que se trata a mesma. Deve ser sugerido que o sujeito pense antes de tomar a decisão de participar da pesquisa e que consulte, se desejar, sua família, amigos e médico generalista ou de família.

3. Descrição clara e concisa dos objetivos do estudo

Devem ser fornecidas informações que deixem claro o caráter investigacional do estudo e informações sobre os objetivos decorrentes da investigação.

4. Seleção dos pacientes

Deve ser explicado ao sujeito de pesquisa como os participantes serão selecionados e o número total de sujeitos que participarão do estudo.

5. Declaração da voluntariedade de participar do estudo e de se retirar do mesmo quando desejar

Deve ser especificado o direito do sujeito de participar voluntariamente no estudo, bem como de se retirar do mesmo no momento em que desejar, sem a necessidade de explicações quanto ao motivo e sem afetar posteriores cuidados médicos adequados.

6. Descrição das características e da metodologia do estudo

Deve ser informado ao sujeito, o período de duração do estudo e o tempo estimado para a duração da sua participação no mesmo. Também devem ser informadas as condições do tratamento (hospitalização, tratamento ambulatorial, etc.), o número, a frequência e o tipo dos exames (invasivos e não invasivos) aos quais ele será submetido. No caso de exames invasivos, deve ser explicado o procedimento para a realização dos mesmos. Deve ser explicado o número de visitas ou consultas das quais o sujeito deverá participar e que possivelmente, essas serão mais frequentes do que na prática médica habitual. As características do estudo e sua metodologia devem ser informadas em linguagem não técnica, assim como a necessidade de comparação para se chegar à conclusão da superioridade de um método terapêutico ou diagnóstico. Também deve ser informado que serão constituídos grupos de estudo e grupos controle, que o sujeito poderá ser designado a um ou a outro destes grupos, e que esta decisão é aleatória e não dependerá da vontade do investigador, mas sim do procedimento que permita a obtenção de resultados com rigor e veracidade. Se o

estudo for cego e fizer uso de placebo para o grupo controle, isso deverá ser informado em termos acessíveis ao sujeito ou aos seus representantes legais.

7. Restrições, limitações e tratamentos concomitantes

Devem ser detalhadas quaisquer restrições ou limitações que o sujeito terá durante o estudo, por exemplo: se tiver que mudar algum hábito ou estilo de vida, se tiver que deixar de consumir alguns alimentos e/ou medicamentos em conjunto com o tratamento em estudo, devido à influência que esses possam ter sobre os resultados do estudo.

No que diz respeito ao uso de tabaco, álcool ou de outros produtos, será explicado ao sujeito ou ao seu representante, qual a frequência permitida de consumo dos mesmos e a sobre a necessidade de eliminação de qualquer hábito que possa interferir no estudo.

8. Procedimentos ou medicamentos que serão avaliados

Devem ser apresentados de forma breve, o procedimento, as características do medicamento que será avaliado, e a etapa de desenvolvimento na qual o mesmo se encontra.

9. Alternativas terapêuticas

Devem ser apresentadas as alternativas terapêuticas para o tratamento a ser estudado.

10. Descrição dos benefícios

Devem ser informados ao sujeito ou aos seus representantes legais, quais os potenciais benefícios individuais e sociais esperados com o uso do produto investigacional. Deve ser fornecida uma expectativa justa e real do que se deseja obter com o produto. No caso da utilização de placebo, deve ser fornecida uma explicação sobre o uso do mesmo e sobre as probabilidades de que o sujeito possa recebê-lo.

11. Descrição dos eventos colaterais e/ou desconfortos e/ou riscos dos exames

Os sujeitos devem ser informados sobre os possíveis eventos adversos que podem ocorrer durante e após a pesquisa, com base nos resultados de estudos anteriores, tanto do produto investigacional, quanto do produto utilizado como controle, quando a utilização deste for solicitada pelo protocolo. Devem ser deixadas previamente

estabelecidas as medidas a serem tomadas a esse respeito, no caso de ocorrência destes eventos.

Devem ser mencionados os riscos e os desconfortos dos exames a serem realizados, caso sejam relevantes.

Devem ser relacionadas todas as pessoas que podem ser procuradas pelo sujeito ou por seu representante legal no caso da ocorrência de algum evento adverso e a maneira pela qual as mesmas poderão ser localizadas, de modo que se possa tomar uma medida com o sujeito no prazo de tempo mais breve o possível, bem como para o caso em que o sujeito tenha alguma dúvida ou queira obter alguma informação adicional às oferecidas no formulário de consentimento.

12. Surgimento de novas informações durante o estudo

Deve ser esclarecido ao sujeito que ele será informado durante todo o estudo sobre qualquer evento ou sobre qualquer nova informação relevante, que ocorram no decorrer do estudo e que possam afetar a sua decisão de continuar participando da pesquisa.

13. Prejuízos e danos ocorridos durante o estudo

Deve ser explicado que o investigador pode decidir por interromper a participação do sujeito na pesquisa, indicando as circunstâncias que o levaram a essa decisão e as providências que deverão ser tomadas com o paciente.

14. Precauções com mulheres em idade fértil

O documento deve fornecer instruções específicas para mulheres em idade fértil que estejam envolvidas no processo de consentimento. Deve explicar que o medicamento que será administrado a ela durante o ensaio clínico está sob estudo e que, portanto, os riscos de sua administração durante a gravidez ainda não são totalmente conhecidos.

15. Confidencialidade

Deve ser explicado ao sujeito que todos os dados obtidos na pesquisa com relação à sua pessoa serão mantidos, garantindo discricção e confidencialidade sobre sua identidade e que, para isto, na documentação gerada no ensaio clínico, somente serão registradas as iniciais de seus nomes e sobrenomes. Os monitores, os responsáveis pelo controle de qualidade, os auditores quando necessários, os membros do Comitê de Revisão e do Comitê de Ética e as Autoridades Sanitárias terão livre acesso à história clínica original do sujeito, para a verificação dos

procedimentos e/ou dados do ensaio clínico, sem violar a confidencialidade do mesmo até onde seja permitido pela legislação e regulamentos aplicáveis e que, ao assinar o formulário de consentimento livre e esclarecido, o sujeito ou seu representante legal está autorizando este acesso.

16. Organizações Patrocinadoras e Instituições envolvidas no estudo

Deve ser informado quem patrocina e quem financia o estudo. Também deve ser indicado se o investigador principal recebe remuneração para conduzir a pesquisa.

17. Aprovação do protocolo

Deve ser mantido um registro do protocolo aprovado para o ensaio clínico. Exemplo: Comitê de Ética, Autoridades Regulatórias, etc.

18. Contatos ou pessoas a quem procurar em caso de dúvidas ou insatisfação

O documento deve identificar claramente as pessoas a serem contatadas para a obtenção de mais informações relacionadas ao estudo, sobre os direitos dos sujeitos, ou na ocorrência de algum problema relacionado com a pesquisa.

Modelo da estrutura básica do documento de informação para o sujeito de pesquisa e do formulário de consentimento informado

I- Informações gerais

- 1- [Título do Estudo]
- 2- [Número do Protocolo]
- 3- [Patrocinador/Endereço]
- 4- [Investigador Principal]
- 5- [Telefone]
- 6- [Centros Participantes / Endereços]
- 7- [Introdução]

II- Informações específicas (do estudo)

- 8- [Finalidade do Estudo]
- 9- [Antecedentes]
- 10- [Duração do Estudo]

- 11- [Número Esperado de Sujeitos Participantes]
- 12- [Exclusões]
- 13- [Desenho do Estudo]
- 14- [Tratamento do Estudo]
- 15- [Procedimentos do Estudo]
- 16- [Estudos adicionais/opcionais (Sub-estudos)]
- 17- [Possíveis Riscos e Desconfortos]
- 18- [Precauções]
- 19- [Mulheres em Idade Fértil]
- 20- [Possíveis Benefícios]

III- Direitos do Sujeito

- 21- [Notificação de Novos Achados]
- 22- [Alternativas de Tratamento]
- 23- [Opções ao Concluir o Estudo]
- 24- [Confidencialidade]
- 25- [Pagamento pela Participação]
- 26- [Custos]
- 27- [Compensação por Danos ou Lesões Relacionadas ao Estudo]
- 28- [Participação Voluntária e possibilidade de sair do estudo]
- 29- [Dúvidas / Contatos]

IV- Consentimento para participar

- 30- [Informações Gerais]
- 31- [Declaração de Consentimento do Sujeito]
- 32- [Declarações adicionais]
- 33- [Assinaturas Requeridas]

Lista para a verificação dos requerimentos do documento de informação para o sujeito de pesquisa e do formulário de consentimento informado

Protocolo No: _____

É necessário:

- Declaração de que o estudo envolve uma pesquisa.
- Explicação da finalidade da pesquisa.
- Tratamento(s) do estudo e probabilidade de designação randômica para cada tratamento.
- Duração esperada da participação do sujeito.
- Descrição dos procedimentos a serem seguidos, incluindo todos os procedimentos invasivos.
- Responsabilidades do sujeito.
- Identificação de quaisquer procedimentos que sejam experimentais.
- Detalhes de qualquer aspecto do estudo que sejam experimentais.
- Descrição de quaisquer riscos ou desconfortos razoavelmente previsíveis para o sujeito e quando aplicável, para um embrião, feto ou criança lactente.
- Conscientização do sujeito quando não houver nenhum benefício clínico pretendido para o mesmo.
- Descrição de quaisquer benefícios razoavelmente esperados para o sujeito ou para outros.
- Divulgação de procedimentos específicos ou tratamentos alternativos apropriados para o sujeito, seus benefícios e riscos potencialmente importantes.
- Antecipação de quaisquer gastos para o sujeito, enquanto ele estiver participando do estudo.
- O pagamento antecipado proporcional, se houver, para que o sujeito participe do estudo.
- Explicar as condições nas quais o investigador pode excluir pessoas do estudo sem o seu consentimento.
- Informar ao sujeito quem terá acesso aos seus registros médicos (monitor, auditor, CEP, autoridades regulatórias), para verificar os procedimentos e os dados do estudo, e que será mantida a confidencialidade até o grau permitido pelas leis e pelos regulamentos aplicáveis. Se os resultados do estudo forem publicados, a identidade do sujeito permanecerá como informação confidencial.
- Que o sujeito forneça o acesso aos seus registros médicos ao assinar o Formulário de Consentimento Informado.
- Que os registros médicos do sujeito sejam mantidos sob estrita confidencialidade e protegidos pelas regulamentações locais e federais aplicáveis, sem se tornar de conhecimento público.
- Disponibilização de indenização e/ou tratamento(s) para o sujeito, no caso da ocorrência de lesões relacionadas ao estudo.

- Pessoas com as quais se comunicar:
 - para esclarecer dúvidas sobre o estudo.
 - para perguntas sobre os direitos do sujeito de pesquisa.
 - no caso de uma lesão relacionada a pesquisa.
- Declaração de que a participação é voluntária e de que o sujeito pode se retirar do estudo em qualquer momento, sem punições e sem perda dos benefícios aos quais tenha direito.

Declaração das circunstâncias previsíveis pelas quais o investigador pode suspender a participação do sujeito de pesquisa no estudo sem o consentimento do mesmo.
- Custos adicionais para o sujeito que possam surgir a partir da participação no estudo.
- O sujeito ou o seu representante será notificado de maneira oportuna, caso surjam novas informações significativas durante o curso da pesquisa, as quais possam afetar a disposição do sujeito para continuar participando do estudo.
- Número aproximado de sujeitos.
- Conseqüências da retirada do sujeito e dos procedimentos no momento da conclusão do estudo.
- Declaração de que o tratamento ou os procedimentos podem envolver riscos para o sujeito (ou para o embrião / o feto) que não são previstos na atualidade.

O presente documento apresenta um guia aos inspetores e às autoridades regulatórias para planejar, realizar e registrar as inspeções aos investigadores clínicos. Os objetivos destas inspeções são para garantir a qualidade e a integridade dos dados do ensaio clínico e, para que se protejam os direitos e o bem estar dos sujeitos de pesquisa.

Planejamento da Inspeção

1. Seleção dos estudos

As inspeções podem ser efetuadas antes do estudo, durante ou após a sua conclusão. Considerando que não é possível inspecionar todos os estudos que se realizam em um país, o primeiro passo do processo de inspeção é decidir que estudos serão inspecionados. Cada país deve estabelecer os critérios para selecionar os estudos a inspecionar.

Estes critérios podem incluir, por exemplo:

- a importância da prova para a tomada de decisões regulatórias;
- a natureza do estudo;
- a vulnerabilidade dos sujeitos de pesquisa;
- as irregularidades dos dados;
- as queixas.

2. Seleção dos inspetores

A autoridade regulatória irá selecionar um inspetor ou uma equipe de inspetores qualificados e irá se esforçar para fornecer todas as informações necessárias para a realização da inspeção do estudo selecionado. Esta informação pode incluir, por exemplo, o protocolo, as modificações, o formulário da autorização com conhecimento de causa, amostras dos cadernos de coleta de dados (CRF), os relatórios do estudo, etc.

3. Preparação para a inspeção

O inspetor irá examinar a fundo a informação fornecida para a designação de inspeções e elaboração de um plano para realizar as mesmas, o plano de inspeção será específico do centro e do estudo a inspecionar. Ao planejar a inspeção, o inspetor deve compreender os objetivos científicos do estudo e tem que ser capaz de identificar

os dados significativos dos objetivos do mesmo. Nestes dados o critério central é a revisão dos registros dos sujeitos de pesquisa (ver o item 2.b.3). Para elaborar um plano eficaz, o inspetor deve ler o protocolo e se familiarizar com os critérios de inclusão e exclusão, os medicamentos concomitantes permitidos e não permitidos, as visitas e os procedimentos analíticos exigidos, qualquer requisito especial para o manuseio, o armazenamento e demais informações sobre o medicamento do ensaio, como os possíveis eventos adversos.

O inspetor também deve ser consciente das irregularidades de dados ou assuntos especiais de interesse, que tenha observado a autoridade regulatória responsável pelo registro dos medicamentos durante o exame interno de solicitação para a comercialização (ou apresentação do protocolo) e se possível, o inspetor deverá ser capaz de compreender. Todos os dados devem ficar à disposição do inspetor.

O plano de inspeção pode ser formal ou informal, como desejar o inspetor, mas no mínimo deve especificar os referidos dados fontes e documentos fontes específicos que serão examinados e, se pertinente, quais os centros de pesquisa visitados.

4. Programação da inspeção

As inspeções sistemáticas devem ser anunciadas ao investigador clínico com antecedência para garantir que o mesmo esteja presente e que possa propiciar o acesso aos registros do estudo no momento da inspeção. Quando anunciar uma inspeção, o inspetor deve informar ao investigador clínico os documentos que deve ter à mão para a inspeção e também as instalações que visitará, se for pertinente. As inspeções não anunciadas talvez sejam necessárias em certas circunstâncias, por exemplo, quando existe suspeita de más práticas em um ensaio.

Realização da inspeção

1. Início da entrevista

O inspetor se deve reunir com o investigador principal ao início da inspeção e apresentar sua identificação oficial e qualquer aviso oficial que possa ser solicitado. O inspetor explicará a natureza e o alcance da inspeção e resumirá brevemente os métodos e procedimentos que serão utilizados para realizá-la.

No início da entrevista, é fundamental determinar quem faz o que, quando, onde e como, no que se refere a:

- Seleção e triagem dos pacientes a serem estudados;
- Obtenção do consentimento informado;
- Coleta e a análises dos dados do estudo;

- Registro, transcrição e a notificação de dados ao patrocinador;
- Recepção, devolução e administração do fármaco no ensaio.

Há possibilidade de realizar outras entrevistas, com a pessoa chave do estudo e, se for pertinente, com os sujeitos de pesquisa, durante a inspeção e à medida que apareçam questionamentos.

2. Revisão dos registros do estudo

Esta parte da inspeção inclui a revisão dos documentos essenciais. A finalidade da revisão é determinar se as atividades do ensaio se realizaram de acordo com o protocolo, aos requisitos regulamentares aplicáveis e às BPCs, e comprovar se os dados foram registrados e notificados com exatidão. A revisão dos registros implica em auditoria dos dados do estudo, que inclui uma comparação dos dados fontes com a informação fornecida ao patrocinador ou à autoridade regulatória. Esta auditoria permite obter informação adicional não fornecida no relatório, e determinar se durante a coleta dos dados foram utilizadas práticas que possam alterar sua validade.

2.1. Inventário e formato dos registros

Devido à complexidade e ao volume dos registros que se encontra em um centro de pesquisa, assim como o pouco tempo disponível para a inspeção, pode não ser possível e fácil examinar minuciosamente todos os registros do estudo durante a auditoria. No entanto, ainda que não se possam examinar detalhadamente todos eles, o inspetor deve identificar rapidamente e dar conta de revisar todos os registros do estudo mediante um inventário dos mesmos. Isso será feito antes de iniciar a revisão dos registros de sujeitos específicos. Essa tarefa pode ser facilitada se o inspetor contar com o auxílio de alguém que esteja familiarizado com os documentos do estudo e que explique sua organização e localização. O inspetor primeiramente deve verificar se existe, no mínimo, um expediente para cada sujeito de pesquisa registrado no centro. Também serão considerados outros documentos essenciais (ver anexo 5 deste documento), por exemplo, as aprovações do comitê de ética, os registros de recepção dos medicamentos do ensaio, etc. Deve haver justificativa para todo registro não disponível e se será realizada verificação mediante exame direto antes de concluir a auditoria.

2.2.. Protocolo

O inspetor deve comparar uma cópia do protocolo enviado às autoridades regulatórias e o protocolo do arquivo do investigador clínico para determinar se existem diferenças no que se refere a:

- Seleção de sujeitos de pesquisa (critérios de inclusão e exclusão);
- Número de sujeitos de pesquisa;
- Frequência e a natureza das visitas dos sujeitos de pesquisa;
- Dosagem;
- Via de administração;
- Frequência de administração;
- Procedimentos de mascaramento.

Se existirem divergências, determinar se as mesmas foram documentadas por meio de emendas ao protocolo e, se foram aprovadas em conformidade com os requisitos regulatórios aplicáveis.

2.3. Registros dos sujeitos de pesquisa

O inspetor deve comparar os dados fonte originais dos arquivos dos sujeitos de pesquisa com os cadernos de coleta de dados ou o relatório final para o patrocinador, objetivando verificar se os dados fontes foram notificados de forma completa e exata. Se o tempo permitir, audite a totalidade dos registros dos sujeitos de pesquisa; se não, selecione uma amostra representativa dos sujeitos recrutados no início, meio e final do estudo. No entanto, se observar um problema significativo em uma área específica (por exemplo, não administrar o medicamento do ensaio da forma exigida), audite este aspecto particular do estudo em todos os sujeitos. É praticamente impossível revisar exatamente todos os dados em cada sujeito de pesquisa. Consequentemente é importante ter um plano de auditoria, como discutido na seção 1.c, e focar nos dados significativos identificados no plano, devem existir dados fontes que assegurem os seguintes pontos fundamentais:

- Houve o comparecimento dos sujeitos de pesquisa às visitas como se notificou?
- Os sujeitos de pesquisa incluídos no estudo cumpriram os critérios de inclusão e exclusão do protocolo?
- No que se refere à dose e à frequência de administração, os sujeitos de pesquisa receberam a medicação conforme protocolo do ensaio clínico?
- Foram obtidos e relatados dados corretos e completos de pontos significativos do protocolo?
- Notificaram os eventos adversos ao patrocinador e à autoridade regulatória?

2.4. Documentação para a proteção dos sujeitos de pesquisa

A revisão dos registros do estudo deve incluir a comprovação de que se aplicaram e seguiram as medidas e regras de proteção aos sujeitos de pesquisa. Examinar a seguinte documentação:

- Material apresentado ao CEP/CEI ou CRI para a aprovação antes do início do estudo;
- Documentação de aprovação do CEP/CEI ou CRI;
- Formulários de autorização com conhecimento de causa datados e assinados por cada sujeito do estudo;
- Relatórios e correspondência entre o investigador e o CEI ou CRI segundo o requerido pela lei nacional.

2.5. Responsabilidade sobre o medicamento

O inspetor deve revisar os registros do estudo de cada sujeito de pesquisa para comprovar a correta administração da dose no que se refere à quantidade, a frequência, a duração e a via de administração. Além do mais, deve examinar os registros de envio e distribuição do fármaco para reconstruir a via da distribuição do medicamento do ensaio e comprovar as datas de recepção, a quantidade e a identidade do medicamento, e para comparar o uso do fármaco do ensaio com as quantidades enviadas e devolvidas ao patrocinador no final do estudo. Se os produtos sem utilização não forem devolvidos ao patrocinador, o inspetor deve verificar a devida documentação, e avaliar também o armazenamento e as condições de conservação do medicamento.

2.6 Outros registros e instalações do centro de pesquisa

Além dos registros de sujeitos já mencionados, o inspetor deve examinar os registros gerais do estudo no arquivo do centro de pesquisa, se necessário para comprovar os detalhes da realização do estudo. Tais registros podem incluir a correspondência com o patrocinador, a brochura do investigador, a documentação para a autorização de registro, os relatórios de controle, etc.

O inspetor pode também examinar as instalações do centro de pesquisa, se estão apropriadas para satisfazer os requisitos do protocolo (quer dizer, presença da equipe especializada, como eletroencefalografista, eletrocardiografista, fitas sem fim, etc).

3. Conclusão da inspeção

O inspetor conclui a inspeção informando seus comentários finais ao investigador clínico, em que explica, comenta os resultados da inspeção e os descreve no que diz

respeito a sua natureza e alcance (quer dizer, quantos registros se revisaram e em qual medida). Os resultados devem ser estritamente objetivos, baseados nos registros e informações disponíveis durante a inspeção. Em função dos requisitos do programa de inspeção nacional, o inspetor pode publicar uma lista das observações de inspeção ao concluir a mesma.

Documentação e notificação da inspeção

A inspeção deve ser documentada durante e após a sua conclusão, pois, os únicos resultados palpáveis de uma inspeção são o relatório escrito e as anotações do inspetor. O relatório pode ser usado para apoiar as decisões científicas e regulatórias, por exemplo, a autoridade de registro farmacêutico pode se basear em relatórios de inspeção para tomar decisões que autorizam a comercialização de novos produtos. Além disso, quando se observam irregularidades graves, as sanções legais ou administrativas contra o investigador clínico irão se basear nos relatórios da inspeção.

1. Documentação durante a inspeção

O inspetor deve manter as anotações enquanto estiver inspecionando, estas anotações irão assegurar a exatidão do relatório uma vez que a inspeção tenha sido concluída. Tais anotações devem incluir informação fornecida verbalmente e obtida mediante o exame dos registros do estudo, o inspetor deve registrar o nome ou nomes e o cargo do indivíduo ou dos indivíduos que fornecerem os registros do estudo e detalhes chave sobre a realização do mesmo. As anotações devem documentar quais expedientes dos sujeitos de pesquisa e registros do estudo se examinaram durante a auditoria. O início e a conclusão das entrevistas devem ser documentados detalhadamente nas notas do inspetor, assim como a comparação e documentação dos resultados adversos obtidos durante a inspeção. Os resultados serão documentados por meio de cópias dos registros do estudo, se necessário. No mais, o inspetor deve evitar obter expedientes médicos sumamente delicados, com informação que revele a identidade dos pacientes, a menos que seja totalmente necessário, e deve respeitar as leis nacionais aplicáveis no que se refere à manutenção da confidencialidade dos registros.

2. Notificação depois da inspeção

Uma vez concluída a inspeção, o inspetor deve preparar, o quanto antes, um relatório narrativo no qual se detalhem os resultados da mesma. O relatório deve descrever por completo a natureza e o alcance da inspeção explicando, por exemplo, se foi sistemática ou se, foi realizada com uma finalidade especial. Também deve descrever

o alcance da inspeção, por exemplo, se limitou a uma revisão sucinta dos registros para tratar uma questão específica ou se foi uma inspeção completa da realização do estudo. Ao descrever o alcance da inspeção, o relatório deve indicar quais registros foram considerados e o número de documentos ou histórias clínicas que contemplaram em relação ao número de sujeitos do estudo. O relatório também deve incluir o nome do fármaco do ensaio, o patrocinador do estudo, o título e número do protocolo, as datas do estudo e o número de sujeitos de pesquisa, além de mencionar os nomes dos indivíduos que desempenharam funções importantes no estudo, assim como os que forneceram informações durante a inspeção.

A parte mais importante do relatório é a descrição dos resultados da inspeção, o inspetor deve descrever detalhadamente cada um dos resultados significativos, esta descrição será específica e quantificará o que se observou em função do número total dos registros examinados. As observações serão objetivas e o relatório irá numerar as provas e as cópias dos registros obtidos, todas as provas devem ter todas as páginas numeradas contidas no relatório.

O relatório deve conter observações da entrevista final com o investigador clínico, com comentários dos resultados da inspeção e, registrar a resposta do mesmo às observações.

Introdução

Documentos essenciais são aqueles que, individual ou coletivamente, permitem avaliar a condução de um estudo e a garantia da qualidade dos dados produzidos. Estes documentos servem para demonstrar a aderência do pesquisador, do patrocinador e do monitor aos padrões de BPC e a todos os requerimentos regulatórios pertinentes.

Os documentos essenciais também são utilizados para atender a outras finalidades importantes. O preenchimento em tempo oportuno dos documentos essenciais no centro de estudo do pesquisador / instituição pode auxiliar muito o sucesso do gerenciamento do estudo por parte do investigador, do patrocinador e do monitor. Estes documentos geralmente são auditados por um auditor independente contratado pelo patrocinador, e inspecionados pela(s) autoridade(s) regulatória(s) como parte do processo para confirmar a validade da condução do estudo e a integridade dos dados coletados.

A seguir se apresenta a lista mínima de documentos essenciais. Os diferentes documentos estão agrupados em três seções, de acordo com o estágio do estudo durante os quais esses documentos normalmente são gerados (1) antes do início da fase clínica do estudo, (2) durante a condução do estudo, e (3) após a conclusão e encerramento do estudo. Esta lista proporciona uma descrição sobre a finalidade de cada documento e se estes devem ser guardados nos arquivos da instituição do pesquisador ou nos arquivos do patrocinador, ou em ambos os lugares. Alguns documentos podem ser combinados, desde que os elementos individuais possam ser prontamente identificados. É necessário estabelecer arquivos mestres no início do estudo, tanto no centro de estudo do investigador / instituição quanto nas instalações do patrocinador. A conclusão final do estudo só pode ser estabelecida após o monitor ter realizado a revisão dos arquivos do patrocinador e do investigador / instituição, confirmando que todos os documentos necessários estão nos arquivos apropriados. Alguns ou todos os documentos descritos neste guia podem ser solicitados e devem estar disponíveis tanto para uma auditoria contratada pelo patrocinador como para uma inspeção da(s) autoridade(s) regulatórias.

1- Antes de iniciar a Fase Clínica do Estudo

Durante esta fase de planejamento deverão ser gerados os seguintes documentos, os quais deverão estar no arquivo antes que se inicie formalmente o estudo.

Nome do Documento	Propósito	Localizado no Arquivo do Investigador / Instituição	Localizado no Arquivo do Patrocinador
Brochura do Investigador	Documentar que tenham sido fornecidas ao investigador informações científicas relevantes e atuais sobre o Produto Investigacional	X	X
Protocolo assinado e emendas, se houver, e amostras do Formulário de Relatos de Casos (FRC).	Documentar entre o investigador e o patrocinador o protocolo/emenda(s) e FRC.	X	X
Informações proporcionadas aos sujeitos de pesquisa:	- Documentar o Consentimento Informado.	X	X
- Formulário de Consentimento Informado (Incluindo todas as traduções aplicáveis) Qualquer outra informação escrita	- Documentar que as pessoas receberam informação apropriada por escrito (forma e conteúdo), para apoiar sua capacidade, para dar seu consentimento informado.	X	X
- Anúncios para recrutamento de pessoas (se utilizado)	- Documentar que as medidas para o recrutamento são apropriadas e não são coativas.	X	X
Aspectos financeiros do estudo	Documentar o acordo financeiro para o estudo entre o investigador / instituição e o patrocinador.	X	X
Seguro (quando necessário)	Documentar que haverá uma compensação para os sujeitos em caso de dano relacionado ao estudo	X	X
Acordo assinado entre as partes envolvidas:	Documentar acordos	X	X
- Investigador / instituição e patrocinador		X	X
- Investigador / instituição e Organização de Investigação por Contrato (OIC)		X	X (quando necessário)
- Patrocinador e Organização de Investigação por Contrato (OIC) se necessário		X	X
- Investigador / instituição e autoridades (se necessário)			X

Nome do Documento	Propósito	Localizado no Arquivo do Investigador / Instituição	Localizado no Arquivo do Patrocinador
<p>Aprovação/Opinião favorável documentada e datada dos seguintes documentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Protocolo e qualquer emenda - CRF (se for o caso) - Formulário de Consentimento Informado (se for o caso) - Qualquer outra informação escrita a ser prestada à(s) pessoa(s) Anúncios para o recrutamento de pessoas (se for o caso) Compensação à(s) pessoa(s) - Qualquer outro documento que tenha sido aprovado ou recebido opinião favorável 	<p>Documentar que o estudo foi submetido à revisão do CEP/CEI/CRI e que foi aprovado/recebeu opinião favorável</p> <p>Identificar o número da versão e a data dos documentos</p>	X	X
Composição do Comitê de Ética em Investigação / Comitê de Revisão Institucional	Documentar que o CEI/CRI está constituído de acordo com as BPC	X	X (quando necessário)
Autorização/Aprovação/Notificação do protocolo às Autoridades Regulatórias (quando necessário)	Documentar que se tenha obtido a autorização/aprovação/notificação apropriada por parte da(s) autoridade(s) regulatória(s) antes de iniciar o estudo, cumprindo com o(s) requisito(s) regulatório(s) aplicável(eis)	X	X (quando necessário)
<i>Curriculum vitae</i> e outros documentos relevantes que evidenciam as atitudes do(s) investigador(es) e sub-investigador(es)	Documentar as qualificações e elegibilidade para conduzir um estudo e/ou supervisionar o atendimento às pessoas	X	X
Valores normais/faixas para procedimentos médicos/ de laboratório/ técnicos e/ou de provas inclusas no protocolo	Documentar valores e/ou faixas normais das provas	X	X
<ul style="list-style-type: none"> - Procedimentos médicos - Procedimentos de Laboratório - Procedimentos técnicos - Certificação ou - Acreditação ou - Controle de qualidade estabelecido e/ou avaliação de qualidade externa ou - Outra validação (se necessário) 	Documentar a adequação das instalações para realizar a(s) prova(s) necessária(s) e sustentar a confiabilidade dos resultados	X (quando necessário)	X

Nome do Documento	Propósito	Localizado no Arquivo do Investigador / Instituição	Localizado no Arquivo do Patrocinador
Mostra da(s) etiqueta(s) fixada(s) na(s) embalagem(ns) do produto investigacional	Documentar o cumprimento com os regulamentos aplicáveis para rotulagem e que as instruções proporcionadas às pessoas são apropriadas		X
Instruções para o manejo do(s) produtos investigacionais e dos materiais relacionados com o estudo (se não estiverem incluídas no protocolo e na brochura do investigador)	Documentar as instruções necessárias para garantir um armazenamento, embalagem, entrega e disposição adequados dos produtos investigacionais e dos materiais relacionados com o estudo.	X	X
Registros do envio do(s) produto(s) em investigação e materiais relacionados com o estudo	Documentar as datas de envio, número de lote e método de embalar do produto investigacional e dos materiais relacionados com o estudo. Permite o seguimento do lote do produto, revisão das condições de embalagem e contagem.	X	X
Certificado(s) de análises do(s) produto(s) em investigação	Documentar a identidade, pureza e potência do(s) produto(s) em investigação que será(o) usado(s) no estudo		X
Procedimentos de decodificação para os estudos cegos	Documentar como, em caso de uma emergência, poderá ser revelada a identidade de um produto investigacional cego sem romper o estudo cego do tratamento das pessoas que continuam no estudo	X	X (terá se necessário)
Lista principal de aleatorização	Documentar o método de aleatorização da população de um estudo		X (terá se necessário)
Informe de Monitoria Pré-Estudo	Documentar que o lugar é adequado para o estudo		X
Informe de Monitoria de Início de Estudo	Documentar que os procedimentos do estudo tenham sido revisados com o investigador e com a equipe de investigação	X	X

2 – Durante a Condução Clínica do Estudo

Os seguintes documentos deverão também ser agregados aos expedientes durante o estudo como evidência de que toda a informação nova relevante se documenta conforme se vem obtendo.

Nome do Documento	Propósito	Localizado no Arquivo do Investigador / Instituição	Localizado no Arquivo do Patrocinador
Atualização da Brochura do Investigador	Documentar que o investigador é notificado de maneira oportuna sobre informações relevantes, assim que esta estiver disponível.	X	X
Qualquer revisão a: - protocolo /emendas e FRC -Formulário de Consentimento Informado Escrito - Qualquer outra informação escrita proporcionada aos sujeitos - Anúncio para o recrutamento de pessoas (se utilizado)	Documentar as revisões com estes documentos relacionados com o estudo, que se realizam durante o desenvolvimento do mesmo.	X	X
Aprovação / Opinião Favorável do Comitê de Ética em Pesquisa das: - Emendas ao protocolo - Revisão de Formulário de Consentimento Informado Escrito - Qualquer outra informação prestada às pessoas - Avisos de recrutamento de pessoas (se utilizável) - Qualquer outro documento que tenha sido aprovado / recebido opinião favorável - Revisão contínua do estudo (quando necessário)	Documentar que a(s) emenda(s) e/ou revisões tenham sido revisadas por um Comitê de Ética em Investigação / Comitê de Revisão Institucional dando sua aprovação/ opinião favorável. Identificar o número da versão e a data do(s) documento(s)	X	X
Autorização / aprovação / notificação quando necessário de: -Emenda(s) ao protocolo e outros documentos	Documentar o cumprimento com os requisitos regulatórios aplicáveis	X (quando necessário)	X
Curriculum vitae do novo(s) investigador(es) e/ou sub-investigador(es)		X	X
Atualização dos valores/faixas normais para procedimentos técnicos / provas médicas / de laboratório, inclusas no protocolo.	Documentar valores normais e/ou faixas que tenham sido revisadas durante o estudo.	X	X

Nome do Documento	Propósito	Localizado no Arquivo do Investigador /	Localizado no Arquivo do Patrocinador
-------------------	-----------	---	---------------------------------------

		Instituição	
Atualização dos procedimentos técnicos/ provas médicas/ de laboratório - Certificação ou - Acreditação ou - Controle de qualidade estabelecido e/ou avaliação de qualidade externa ou - Outra validação (se necessário)	Documentar que as provas continuam sendo adequadas durante o período do estudo	X (quando necessário)	X
Documentação de envio do(s) produto(s) em investigação e dos materiais relacionados com o estudo		X	X
Certificado(s) de análises de novos lotes de produtos investigacionais			X
Informe de visitas de Monitoria	Documentar as visitas ao lugar de estudo e os relatórios por parte do monitor		X
Comunicados relevantes que não sejam das visitas ao lugar do estudo - Cartas - Notas fiscais - Notas de chamadas telefônicas	Documentar qualquer acordo ou discussão significativa relacionada com a administração do estudo, violações ao protocolo, condução do estudo, relato de eventos adversos.	X	X
Formulário de Consentimento Informado assinado	Documentar que o consentimento se obtenha de acordo com as Boas Práticas Clínicas e o protocolo e que tenha sido datado antes da participação de cada pessoa no estudo. Documentar também a permissão de acesso direto.	X	
Documentos Fontes	Documentar a existência do sujeito e comprovar a integridade dos dados coletados no estudo. Incluir os documentos originais relacionados com o estudo, com o tratamento médico e com os antecedentes do sujeito.	X	
Fichas clínicas (FRC) assinadas, datadas e preenchidas	Documentar que o investigador ou membro autorizado do grupo de investigação confirma as observações registradas	X (cópia)	X (original)
Documentação das correções do FRC	Documentar as mudanças ou aditamentos ou correções feitas ao FRC depois de haver registrado os dados iniciais	X (cópia)	X (original)
Notificação do investigador ao patrocinador sobre os eventos adversos graves e informações relacionadas	Notificação do investigador ao patrocinador sobre eventos adversos graves e informações relacionadas	X	X

Nome do Documento	Propósito	Localizado no Arquivo do Investigador / Instituição	Localizado no Arquivo do Patrocinador
Notificação do patrocinador e/ou investigador, quando for o caso, a(s) autoridade(s) regulatória(s) e o Comitê de Ética em Pesquisa sobre reações adversas medicamentosas graves inesperadas e sobre outra informação de segurança.	Notificação do patrocinador e/ou investigador, quando for o caso, a(s) autoridade(s) regulatória(s) e ao Comitê de Ética em Pesquisa sobre reações adversas medicamentosas graves inesperadas e sobre outra informação de segurança.	X (quando necessário)	X
Notificação do patrocinador aos investigadores sobre informação de segurança	Notificação do patrocinador aos investigadores sobre informação de segurança	X	X
Relatórios parciais ou anuais ao CEI/CRI e à(s) autoridade(s)	Informações parciais ou anuais proporcionados ao CEI/CRI e à(s) autoridade(s)	X	X (quando necessário)
Lista de seleção de pessoas	Documentar a identificação das pessoas que foram incluídas na triagem	X	X (quando necessário)
Lista de códigos de identificação de pessoas	Documentar que o investigador / instituição mantém uma lista confidencial de nomes de todas as pessoas atribuídas aos números do estudo ao ser incluídas ao mesmo. Permite ao investigador / instituição revelar a identidade de uma pessoa.	X	
Lista de inclusão de pessoas	Documentar a inclusão cronológica das pessoas por número.	X	
Contagem dos(s) Produtos(s) de investigação no lugar onde se realiza o estudo.	Documentar que o(s) produto(s) em investigação seja(m) utilizado(s) de acordo com o protocolo	X	X
Folha de Assinaturas	Documentar assinaturas e iniciais de todas as pessoas autorizadas para registrar dados e/ou correções nos CRFs	X	X
Registro de Líquidos corporais / amostras de tecido (se houver) retido	Documentar a localização e identificação das amostras retidas caso necessário repetir as provas	X	X

3-Depois de completar ou terminar o estudo

Depois de completar ou terminar o estudo, todos os documentos identificados nas sessões anteriores deverão estar no expediente junto com os seguintes.

Nome do Documento	Propósito	Localizado no Arquivo do Investigador / Instituição	Localizado no Arquivo do Patrocinador
Contagem do(s) Produto(s) em investigação no lugar onde se realiza o estudo	Documentar que o(s) produto(s) em investigação seja(m) utilizado(s) de acordo com o protocolo Documentar a contagem final do(s) produto(s) em investigação recebido(s) no centro de pesquisa entregue(s) para as pessoas, devolvido(s) pelas pessoas e devolvido(s) ao patrocinador.	X	X
Documentação de destruição de produto investigacional	Documentar a destruição dos produtos investigacionais não utilizados pelo patrocinador no centro de pesquisa.	X (só se forem destruídos no Centro de Pesquisa)	X
Lista completa de códigos de identificação de pessoas	Permitir a identificação das pessoas incluídas no estudo caso se necessite dar seguimento. A lista deverá conservar de maneira confidencial e durante o tempo acordado.	X	
Certificado de Auditoria (só se necessário)	Documentar que se conduziu uma auditoria (só se necessário)		X
Informe Final de Monitoria de encerramento de estudo	Documentar que todas as atividades necessárias para o encerramento do estudo sejam completadas e que as cópias dos documentos essenciais se encontram nos arquivos apropriados		X
Atribuição de tratamento e documentação de decodificação	Relatar ao patrocinador para documentar qualquer decodificação que pode ter ocorrido.		X
Informe final de um investigador ao CEI/CRI quando necessário e quando aplicável à(s) Autoridade(s) Regulatória(s)	Documentar o término do estudo	X	
Relatório de Pesquisa Clínica	Documentar os resultados e interpretações do estudo	X (se aplicável)	X