



Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA
Secretaria de Defesa Agropecuária - SDA
Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários – DFIP

Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários – CPV
Divisão de Fiscalização de Produtos Farmacêuticos

GUIA I:
BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS (BPC)

O envio de comentários, sugestões e dúvidas sobre o conteúdo deste guia podem ser realizados pelo endereço eletrônico produtosveterinarios@agricultura.gov.br ou pelo correio para: Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários – CPV/DFIP/SDA, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Esplanada dos Ministérios, Bloco D. Anexo, Ala “A”, sala 448. CEP: 70043-900. Brasília/DF.

2009

SUMÁRIO

1 GLOSSÁRIO.....	4
2 INTRODUÇÃO.....	10
3. PRINCÍPIOS DA BPC.....	11
4. ÉTICA E BEM-ESTAR ANIMAL.....	13
5. CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (CLE).....	15
6. PESQUISADOR.....	14
6.1. Qualificações e responsabilidades gerais.....	18
6.2. Recursos.....	19
6.3. Assistência médica veterinária aos animais do estudo.....	19
6.4. Comunicação com as autoridades regulatórias.....	20
6.5. Aderência ao protocolo (conformidade).....	20
6.6. Produto de uso veterinário sob pesquisa.....	21
6.7. Processo de randomização e quebra do mascaramento (<i>blinding</i>).....	22
6.8. Registros e relatórios.....	23

6.9. Relatórios de evolução.....	24
6.10. Relatórios de segurança.....	24
6.11. Suspensão ou encerramento prematuro do estudo.....	24
6.12. Aspectos financeiros.....	25
7. PATROCINADOR.....	26
7.1. Sistema da qualidade, acordos e responsabilidades.....	26
7.2. Suporte médico veterinário.....	27
7.3. Qualificação dos profissionais.....	27
7.4. Protocolo do estudo clínico veterinário.....	27
7.5. Dados e registros.....	27
7.6. Acesso aos registros.....	29
7.7. Seleção do pesquisador/instituição e acordos com o(s) mesmo(s).....	29
7.8. Comunicação com as autoridades regulatórias.....	30
7.9. Produto de uso veterinário sob pesquisa e produto controle.....	30
7.10. Informações e notificações de segurança.....	31
7. 11. Monitoria dos estudos clínicos veterinários.....	32
7.12. Auditoria.....	32
7.13. Não-aderência.....	32
7.14. Suspensão ou encerramento prematuro do estudo.....	33
7.15. Relatório final do estudo.....	33
7.16. Estudos clínicos multicêntricos.....	33
8. MONITOR.....	34
8.1. Designação e qualificações.....	34
8.2. Objetivos da monitoria.....	34
8.3. Responsabilidades do monitor.....	34
8.4. Procedimentos para monitoria.....	37
8.5. Relatório de monitoria.....	37
9. BROCHURA DO PESQUISADOR.....	38
8.1 Objetivos e critérios para a sua elaboração.....	38
8.2. Conteúdo da brochura do pesquisador.....	39
10. PROTOCOLO DO ESTUDO CLÍNICO.....	41
10.1. Considerações gerais.....	41
10.2. Conteúdo.....	41
11. RELATÓRIO FINAL DO ESTUDO (RFE).....	47
11.1. Considerações gerais.....	47
11.2. Elaboração do RFE.....	47

11.3. Conteúdo do RFE.....	47
11.4. Emendas ao RFE.....	49
12. DOCUMENTAÇÃO DO ESTUDO.....	50
12.1. Considerações gerais.....	50
12.2. Composição da documentação do estudo.....	50
12.3. Arquivamento da documentação do estudo.....	52
13. REFERÊNCIAS.....	53

1. GLOSSÁRIO

Animal-alvo: o animal, de acordo com a espécie ou raça, para o qual um produto de uso veterinário é indicado.

Animal do estudo: é o animal que participa de um estudo clínico para a avaliação dos efeitos de um produto de uso veterinário, seja ele do grupo experimental ou do grupo controle.

Aprovação: a confirmação de que o estudo clínico teve suas condições aprovadas por uma Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), segundo legislação vigente (Lei n.º11.794/08 e Decreto n° 6.899/09).

Auditoria: um exame sistemático e independente das atividades e das documentações relacionadas ao estudo, para determinar se o mesmo foi conduzido de forma apropriada e se os dados foram registrados, analisados e relatados de acordo com o seu protocolo, com os Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) do patrocinador e do centro de estudo, com as Boas Práticas Clínicas (BPCs) e com as exigências regulatórias nacionais aplicáveis.

Autoridades regulatórias: órgãos públicos dotados de poderes de regulamentação, incluindo as autoridades que analisam os dados clínicos submetidos, que concedem anuência prévia à condução de um estudo clínico; e que conduzem inspeções ou auditorias relacionadas a produtos de uso veterinário.

Bem-estar animal: corresponde à manutenção da integridade física e mental dos animais participantes de estudos clínicos, a qual deve ser garantida pela responsabilidade ética de todos os profissionais envolvidos nos estudos.

Centros de estudo: local onde são conduzidas as atividades relacionadas ao estudo clínico/pesquisa clínica.

Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA): órgão colegiado de natureza técnica científica, constituído por médicos veterinários, biólogos, docentes, pesquisadores e representante de sociedade protetora de animais legalmente estabelecida no país. É de sua responsabilidade assegurar o bem-estar, a proteção e a segurança dos animais utilizados em ensino e pesquisa, conforme legislação vigente (Lei n.º11.794/2008 e Decreto n° 6.899/2009).

Confidencialidade: é a garantia do resguardo das informações de propriedade do patrocinador e a proteção contra a sua revelação a indivíduos que não sejam autorizados.

Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA): é o órgão nacional responsável pelo monitoramento, estabelecimento e revisão de normas para uso e cuidados com animais para ensino e pesquisa. Também é responsável pelo credenciamento de instituições para criação ou utilização de animais, através de aprovação e do fornecimento das diretrizes para o estabelecimento de CEUAs nas

respectivas instituições, segundo legislação vigente (Lei n.º11.794/08 e Decreto n.º 6.899/09).

Contrato: acordo escrito, datado e assinado entre duas ou mais partes envolvidas, que estabelece as disposições sobre a delegação e a distribuição de tarefas e obrigações e, se for o caso, sobre assuntos financeiros. O protocolo experimental pode ser parte integrante de um contrato.

Controle de qualidade: conjunto de medidas adotadas dentro do Sistema de Garantia de Qualidade destinadas a verificar e assegurar a qualquer momento que as exigências preestabelecidas para a qualidade das atividades relacionadas ao estudo foram atendidas.

Crítérios de inclusão: conjunto de requisitos previamente estabelecidos, que determinam a inclusão de animais no estudo, como, por exemplo, características físicas, questões éticas, parâmetros clínicos e laboratoriais.

Crítérios de exclusão: conjunto de requisitos previamente estabelecidos e obtidos durante a condução do estudo, que determinam a exclusão de animais no estudo, como, por exemplo, características físicas, questões éticas, parâmetros clínicos e laboratoriais.

Cópia fiel: uma cópia que é um reflexo completo de um documento original, que contém uma declaração assinada e datada pelos indivíduos que a fizeram, certificando que esta é completa, verdadeira e precisa.

Dados primários (de origem): todas as informações contidas em registros originais e em cópias fiéis das fichas clínicas, laudos analíticos e laboratoriais, observações ou outras documentações ou atividades ocorridas durante um estudo clínico necessárias para sua reconstrução e avaliação. Os dados primários podem incluir, entre outros, materiais fotográficos, mídia magnética, eletrônica ou óptica, informações de instrumentos automatizados e registros manuais de dados. Transmissões via fax e dados transcritos não são considerados dados primários. Os dados primários estão contidos nos documentos fonte.

Destino dos animais do estudo: consiste na destinação final dos animais envolvidos num estudo clínico ou de seus produtos comestíveis, durante ou após a conclusão do estudo. Esses animais podem ser abatidos, submetidos à eutanásia, devolvidos ao seu rebanho, vendidos ou devolvidos aos seus donos, respeitando as normatizações estabelecidas pelos órgãos regulatórios nacionais.

Destino dos produtos de uso veterinário sob pesquisa: consiste na destinação final dos produtos de uso veterinário sob pesquisa e produtos controle (ativo ou placebo), durante ou após a conclusão do estudo clínico. Esses produtos podem ser retornados ao patrocinador, incinerados ou descartados por outros métodos aprovados.

Desvio do protocolo: um afastamento dos procedimentos declarados no protocolo. Os desvios do protocolo devem ser registrados, acompanhados de uma justificativa técnica, assinados e datados pelo pesquisador, descrevendo o desvio, a razão para esta ocorrência (se identificável) e os procedimentos a serem adotados em virtude do desvio.

Documentos fonte: documentos, dados e registros originais, por exemplo: registros hospitalares, prontuários clínicos e de consultório, registros laboratoriais, ofícios, prescrições e registros de dispensação do produto de uso veterinário sob pesquisa, dados registrados por instrumentos automatizados, negativos fotográficos, microfímes ou registros magnéticos, raios X, entre outros.

Emenda ao protocolo: descrição por escrito de qualquer alteração ao protocolo, que deve ser aprovada pelo pesquisador e pelo patrocinador, antes da sua implementação. As emendas que comprometem significativamente a segurança dos

animais-alvo, o âmbito da pesquisa ou a qualidade científica do estudo necessitam de aprovação adicional pela CEUA da instituição, antes de sua implementação. Essas exigências para aprovação não devem impedir a ação imediata por parte do pesquisador ou do patrocinador no interesse de preservar a segurança de todos os animais admitidos no estudo.

Ensaio clínico veterinário: estudo clínico experimental, sistemático e controlado, realizado nos animais-alvo, com o objetivo de avaliar a eficácia e/ou segurança de intervenções clínicas, cirúrgicas, terapêuticas, preventivas ou diagnósticas veterinárias, a partir de uma hipótese e/ou questão de pesquisa.

Estudo clínico veterinário ou pesquisa clínica veterinária: é um estudo científico, experimental ou observacional, que utiliza animais-alvo para a investigação de hipóteses e/ou questões de pesquisa, com a finalidade de promover ou atualizar o conhecimento científico e com aplicabilidade direta de seus resultados no diagnóstico, tratamento, prevenção e prognóstico de doenças veterinárias.

Estudo multicêntrico: um estudo clínico realizado simultaneamente em mais de um centro de estudo, conduzido por diferentes pesquisadores, utilizando idêntico protocolo e vínculo ao mesmo centro coordenador.

Estudos pré-clínicos/não clínicos veterinários: consistem em testes *in vitro* e *in vivo* realizados anterior ou concomitantemente aos estudos clínicos veterinários, com a finalidade de reunir dados importantes sobre a toxicologia e farmacologia da substância sob pesquisa. Estes estudos devem seguir as Boas Práticas de Laboratório (BPL), as BPCs e guias estabelecidos ou aceitos pelas autoridades regulatórias.

Evento adverso (EA): qualquer ocorrência clínica ou laboratorial desfavorável que ocorra nos animais do estudo, durante ou após o uso de um produto de uso veterinário sob pesquisa, mas que não possui, necessariamente, uma relação causal com o produto. As ocorrências médicas desfavoráveis que ocorram em seres humanos relacionadas ao manuseio do produto de uso veterinário durante a pesquisa, também devem ser consideradas como EAs.

Evento adverso grave (EAG): qualquer EA que resulte em óbito, represente risco de vida, requeira internação ou prolongamento de uma internação preexistente, resulte em enfermidade ou dano incapacitante significativo ou persistente, promova anomalia congênita e/ou requeira intervenção para prevenir incapacidade ou dano permanente.

Exigências regulatórias: são as exigências técnicas, legais e éticas relacionadas aos produtos de uso veterinário e à utilização de animais em pesquisa, contidas em legislações vigentes.

Ficha clínica: documento impresso, óptico, eletrônico ou magnético especificamente desenvolvido para o registro de todas as informações requeridas pelo protocolo de pesquisa, sobre cada animal participante do mesmo.

Garantia de qualidade: um processo planejado e sistemático de controle, estabelecido para garantir que um estudo clínico seja realizado de forma adequada e que os dados sejam coletados, documentados (registrados) e relatados em conformidade com as BPCs e com as exigências regulatórias aplicáveis.

Inspeção em pesquisa clínica veterinária: revisão oficial, conduzida por uma autoridade regulatória, de documentos, instalações, equipamentos, registros, rotulagem e quaisquer outros estabelecimentos ou recursos que as autoridades julguem relacionados ao estudo clínico.

Pesquisador-patrocinador: pessoa física responsável pela condução e coordenação de pesquisas clínicas, isoladamente ou em um grupo, realizadas mediante a sua direção imediata de forma independente, sem patrocínio ou patrocinado por

entidades nacionais ou internacionais de fomento à pesquisa, e outras entidades sem fins lucrativos. As obrigações de um pesquisador-patrocinador incluem tanto aquelas de um patrocinador como as de um pesquisador.

Mascaramento (*blinding*): procedimento para a redução das tendências potenciais de um estudo (vieses ou *bias*), no qual uma ou mais partes envolvidas na condução do estudo clínico não possui informações sobre as designações dos tratamentos, conferindo-lhe o chamado “carácter cego”.

Monitoria: supervisão do andamento de um estudo clínico, garantindo que este seja conduzido, registrado e relatado de acordo com o protocolo do estudo, com os POPs, com as BPCs e com as exigências regulatórias aplicáveis.

Parecer (em relação ao CEUA): julgamento e/ou orientações fornecidas pela CEUA sobre um projeto ou protocolo de pesquisa a ser realizado com animais.

Procedimentos operacionais padrão (POPs): Instruções detalhadas, por escrito, para facilitar a consistência na realização de uma função específica com uniformidade de desempenho, possibilitando repetibilidade, reprodutibilidade e rastreabilidade de cada atividade ou processo.

Produto controle: qualquer produto farmacologicamente ativo ou placebo utilizado em um estudo clínico para comparação com o produto de uso veterinário sob pesquisa.

Produto de uso veterinário: toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada destinada a prevenir, diagnosticar, curar ou tratar doenças dos animais, independentemente da forma de administração, incluindo os anti-sépticos, os desinfetantes de uso ambiental, em equipamentos e em instalações de animais, os pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu habitat, protejam, higienizem, embelezem, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas.

Randomização: processo de alocação dos animais do estudo (ou grupos de animais do estudo) ao grupo tratado ou ao grupo controle, utilizando elementos aleatórios (de sorte), a fim de reduzir a possibilidade de parcialidades ou tendências (vieses ou *bias*).

Reação adversa: qualquer resposta nociva ou indesejável que ocorra nos animais do estudo, durante ou após o uso de um produto de uso veterinário sob pesquisa, em que uma relação causal com o produto possa ser estabelecida.

Rotulagem: representa a bula, o rótulo-bula, o cartucho-bula, o rótulo e o cartucho, ou o invólucro do produto de uso veterinário.

2. INTRODUÇÃO

A Boa Prática Clínica (BPC) é um padrão de qualidade ética e científica para a elaboração, condução, monitoria, auditoria, análise, emissão de relatórios e notificações dos estudos clínicos veterinários, envolvendo a participação de animais. A aderência a esse padrão assegura a garantia da integridade dos dados, bem como o cumprimento dos requisitos de bem-estar e proteção dos animais, da equipe envolvida na condução dos estudos, do meio-ambiente e das cadeias alimentares humanas e animais, em conformidade com as legislações vigentes estabelecidas pelas autoridades regulatórias nacionais.

O objetivo deste guia é apresentar orientações gerais sobre as BPCs necessárias ao delineamento e à condução dos estudos clínicos realizados com produtos de uso veterinário de natureza farmacêutica relacionados ao registro, alterações de registro e investigação de EAs submetidos para a análise do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). As orientações contidas no presente documento podem ser

utilizadas como diretrizes por todos profissionais envolvidos nas etapas de desenvolvimento de um estudo clínico veterinário.

Este guia foi preparado pelo MAPA em parceria com a Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisa Clínica (SBPPC), utilizando como base documentação nacional e internacional reconhecida e aceita pelo MAPA.

3. PRINCÍPIOS DA BPC

3.1. Os estudos clínicos veterinários devem ser conduzidos de acordo com os princípios e exigências éticas e legais estabelecidas pelas autoridades regulatórias nacionais e devem cumprir com as orientações de BPC.

3.2. Antes de iniciar um estudo, os riscos previstos aos animais, ao meio ambiente, à equipe envolvida na condução do estudo e às cadeias alimentares humanas e animal, devem ser avaliados em relação aos benefícios propostos. Dessa forma, um estudo deve ser iniciado somente se os benefícios esperados justificarem os riscos envolvidos.

3.3. Devem ser disponibilizadas informações clínicas e não-clínicas adequadas sobre o produto de uso veterinário sob pesquisa que suportem o estudo clínico veterinário proposto.

3.4. Os estudos clínicos veterinários devem estar fundamentados em bases científicas sólidas e devem ser descritos em protocolos claros e detalhados.

3.5. Os estudos clínicos veterinários devem ser conduzidos em consonância com o protocolo que recebeu anteriormente aprovação ou parecer favorável da CEUA.

3.6. Os cuidados médicos veterinários dispensados aos animais do estudo e as decisões médicas veterinárias adotadas em seu interesse devem estar sempre sob responsabilidade de um médico veterinário qualificado.

3.7. Os profissionais envolvidos na realização de um estudo clínico veterinário devem ser academicamente qualificados, treinados e experientes para executar suas tarefas com perícia. Esses profissionais devem demonstrar o maior grau possível de profissionalismo na coleta, registro e relato das observações e documentações do estudo.

3.8. Um consentimento livre e esclarecido (CLE) deve ser obtido voluntariamente de cada proprietário antes da inclusão de seu(s) animal(is) em um estudo clínico veterinário, quando aplicável.

3.9. Todas as informações sobre um estudo clínico veterinário devem ser registradas e arquivadas de modo a permitir emissão de relatórios, rastreabilidade dos dados, interpretações e verificações precisas.

3.10. Os dados de um estudo clínico veterinário devem estar protegidos contra a divulgação das informações de propriedade do patrocinador a indivíduos que não sejam autorizados. No entanto, os resultados não devem ser omitidos às autoridades regulatórias após a conclusão ou encerramento do estudo clínico, independentemente de ter sido concluído conforme o planejado ou não.

3.11. Os produtos de uso veterinário sob pesquisa devem ser produzidos, manuseados e armazenados de acordo com as normas de BPF e utilizados de acordo com o preconizado pelo protocolo aprovado.

3.12. Procedimentos sistemáticos pré-estabelecidos por escrito devem ser implementados para assegurar a qualidade de todos os processos envolvidos na condução de um estudo clínico veterinário e, dessa forma, gerar dados confiáveis e precisos.

3.14. As autoridades regulatórias nacionais devem fornecer normas e orientações que garantam a proteção aos animais do estudo e às cadeias alimentares humanas e animais.

4. ÉTICA E BEM-ESTAR ANIMAL

4.1. O bem-estar animal refere-se à manutenção da integridade física e mental dos animais participantes de estudos clínicos veterinários, estejam eles alojados ou não em um centro de pesquisa, a qual deve ser garantida pela responsabilidade ética de todos os profissionais envolvidos nos estudos.

4.2. Todos os cuidados médicos veterinários com os animais participantes de um estudo clínico, bem como as decisões clínicas relacionadas aos mesmos, devem ser garantidos por um médico veterinário devidamente qualificado.

4.3. Deve-se garantir a todos os animais alojados em um centro de pesquisa (para fins experimentais ou outros fins científicos), habitação, liberdade de movimentos, alimentação, água e cuidados que sejam adequados para garantir a saúde do animal e o seu bem-estar. Os locais para o alojamento devem ser apropriados de forma que cada um dos animais possa satisfazer suas necessidades fisiológicas e etológicas, assim como as condições ambientais devem ser verificadas diariamente. O estado de saúde desses animais deve ser controlado por médico veterinário qualificado, a fim de evitar dor, aflição ou dano duradouro, garantindo que qualquer deficiência ou sofrimento seja eliminado o mais rapidamente possível.

4.4. Antes de iniciar um estudo clínico veterinário, os riscos previstos aos animais, ao meio ambiente, à equipe envolvida na condução do estudo e às cadeias alimentares humanas e animal, devem ser avaliados em relação aos benefícios propostos. Dessa forma, um estudo deve ser iniciado somente se os benefícios esperados justificarem os riscos envolvidos.

4.5. Cabe ao Ministério da Ciência e Tecnologia licenciar as atividades destinadas à criação e a utilização de animais em atividades de ensino e pesquisa científica, de acordo com a Lei n.º 11.794/08 e Decreto n.º 6.899/09, cabendo à secretaria executiva do CONCEA assumir as atribuições de licenciar as atividades supracitadas, bem como administrar o Cadastro das Instituições de Usos Científico de Animais (CIUCA).

4.6. Todo protocolo de um estudo clínico veterinário deve ser revisado, bem como aprovado por uma CEUA. Sendo assim, os estudos clínicos veterinários somente devem ser iniciados após a aprovação por uma CEUA.

4.7. O respeito aos animais do estudo deve ser prioridade, bem como de seus proprietários; neste sentido, um CLE deve ser obtido voluntariamente de cada proprietário antes da inclusão de seu(s) animal(is) em um estudo clínico veterinário.

4.8. A confidencialidade dos dados dos animais do estudo e de seus proprietários deve ser respeitada.

5. CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (CLE)

5.1. O CLE é um documento (escrito, datado e assinado) pelo qual o proprietário ou seu representante legal permite voluntariamente que seu(s) animal(is) participe(m) de um estudo clínico, após ter sido informado sobre todos os aspectos relevantes do estudo para a sua tomada de decisão.

5.2. O pesquisador deve obter o CLE de cada proprietário antes da inclusão de seu(s) animal(is) em um estudo clínico veterinário.

5.3. A elaboração do CLE deve cumprir com as exigências regulatórias aplicáveis e com as normas de BPC.

5.4. Recomenda-se que as informações contidas no CLE sejam revisadas e aprovadas pela autoridade regulatória pertinente.

5.5. Nem o pesquisador, nem a equipe do estudo clínico veterinário devem obrigar, coagir ou influenciar indevidamente um proprietário ou seu representante legal a incluir ou manter seu(s) animal(is) no estudo.

5.6. O proprietário ou seu representante legal deve ser informado a tempo se novas informações forem disponibilizadas e que possam ser relevantes para a sua decisão em manter ou não seu(s) animal(is) participando do estudo. A comunicação dessas informações deve ser documentada.

5.7. A linguagem utilizada no processo de obtenção do CLE deve ser prática, não técnica e de fácil entendimento para o proprietário ou seu representante legal.

5.8. As informações orais e escritas relacionadas ao CLE não devem conter uma linguagem que induza o proprietário ou seu representante legal a desistir de quaisquer dos seus direitos ou que dispense o pesquisador ou o patrocinador da responsabilidade por atitudes negligentes.

5.9. Antes da obtenção do CLE, o pesquisador (ou uma pessoa por ele designada) deve oferecer ao proprietário ou ao seu representante legal, tempo e oportunidade suficiente para questionar sobre o estudo e decidir quanto a participação de seu(s) animal(is) no mesmo.

5.10. Todas as questões sobre o estudo devem ser respondidas até que todas as dúvidas do proprietário ou do seu representante legal sejam esclarecidas.

5.11. O ressarcimento ao proprietário dos animais por custos relacionados ao estudo e/ou da indenização por danos causados ao(s) seu(s) animal(is) deve ser pré-fixado entre as partes envolvidas, bem como declarado no CLE, sem que haja coerção ou influências impróprias sobre a decisão desses proprietários.

Itens a serem abordados na elaboração do CLE:

- a)** Uma declaração que o estudo clínico envolve uma pesquisa;
- b)** O objetivo do estudo clínico veterinário;
- c)** Os tratamentos envolvidos no estudo, como são administrados e a probabilidade do animal de receber cada tratamento;
- d)** Os procedimentos a serem adotados no estudo, incluindo todos os procedimentos invasivos;
- e)** As responsabilidades do proprietário ou de seu representante legal, do patrocinador e do pesquisador;
- f)** Os aspectos experimentais do estudo;
- g)** Os possíveis riscos ou desconfortos para os animais do estudo e, quando aplicável, para o embrião, feto ou lactante;
- h)** Os benefícios esperados. Quando em um estudo não houver a pretensão de um benefício clínico aos animais, o proprietário deverá estar ciente disso;
- i)** Os procedimentos ou tratamentos alternativos disponíveis aos animais e seus importantes benefícios e riscos potenciais;
- j)** A indenização e/ou o tratamento disponível aos animais no caso de um dano relacionado ao estudo;
- k)** O ressarcimento ao proprietário por custos relacionados ao estudo, como transporte, alimentação, entre outros;
- l)** A permissão voluntária do proprietário quanto à participação de seu(s) animal(is) no estudo. O proprietário pode se recusar em permitir a participação de seu(s) animal(is) ou pode retirá-lo(s) do estudo a qualquer momento, sem penalidade ou perda dos benefícios, caso permanecesse no estudo;

m) A permissão ao patrocinador e às autoridades regulatórias para o acesso aos registros clínicos originais dos animais, de forma a verificar os procedimentos e/ou dados do estudo clínico veterinário. Ao assinar o formulário de CLE, o proprietário ou seu representante legal autoriza esse acesso;

n) A comunicação oportuna com o proprietário ou com seu representante legal de quaisquer novas informações que possam ser relevantes para a sua decisão em manter seu(s) animal(is) no estudo;

o) As pessoas com quem o proprietário ou seu representante legal possa entrar em contato para mais informações sobre o estudo e sobre quaisquer intercorrências, bem como no caso de dano relativo ao estudo;

p) As circunstâncias e/ou razões previsíveis pelas quais a participação de um animal no estudo pode ser encerrada;

q) Duração prevista para a participação dos animais no estudo;

r) As condições de manejo, alojamento, acompanhamento e cuidados com os animais e número aproximado de animais participantes do estudo.

6. PESQUISADOR

O pesquisador é a pessoa responsável por todos os aspectos relacionados à condução de um estudo clínico e pelos cuidados médicos veterinários com os animais participantes do mesmo. Se um estudo é conduzido por um grupo de indivíduos, o líder do grupo poderá ser denominado pesquisador principal.

6.1. Qualificações e responsabilidades gerais

6.1.1. O pesquisador deve possuir qualificação acadêmica, treinamento, conhecimento científico e experiência suficiente para assumir a responsabilidade pela condução dos estudos clínicos veterinários.

6.1.2. O pesquisador deve disponibilizar ao patrocinador e às autoridades regulatórias (quando solicitado), provas documentadas de suas qualificações por meio de *curriculum vitae* atualizado e/ou outros documentos apropriados.

6.1.3. O pesquisador deve estar amplamente familiarizado com as orientações quanto ao uso adequado dos produtos veterinários sob pesquisa, descritas no protocolo, na brochura do pesquisador, na rotulagem do produto (quando aplicável) ou em outras fontes de informações adequadas.

6.1.4. O pesquisador deve conhecer e cumprir as normas de BPC e as exigências regulatórias nacionais aplicáveis.

6.1.5. O pesquisador/instituição deve permitir monitorias e auditorias por parte do patrocinador e inspeções por parte das autoridades regulatórias competentes.

6.1.6. O pesquisador é o responsável pela condução do estudo, incluindo a dispensação e administração do produto de uso veterinário sob pesquisa, a implementação do protocolo do estudo, a coleta e relato dos dados, a proteção da saúde e do bem-estar dos animais e da equipe do estudo.

6.1.7. O pesquisador deve manter uma lista de pessoas adequadamente qualificadas para as quais ele tenha delegado tarefas relacionadas ao estudo. As informações detalhadas sobre os nomes das pessoas, funções e tarefas específicas que foram delegadas devem ser documentadas antes do início do estudo e mantidas atualizadas durante o período de sua condução. O pesquisador pode delegar tarefas, mas deve sempre responsabilizar-se por elas.

6.1.8. Quando o pesquisador conduzir um estudo clínico veterinário sem um patrocínio, deverá assumir também as responsabilidades de um patrocinador.

6.2. Recursos

6.2.1. O pesquisador deve possuir disponibilidade de tempo suficiente para que o estudo clínico seja conduzido de forma adequada e concluído no prazo acordado.

6.2.2. O pesquisador deve ser capaz de planejar e desenvolver ferramentas que o auxiliem na seleção do número de animais necessários para o estudo, de acordo com o período de tempo estabelecido pelo protocolo.

6.2.3. O pesquisador deve possuir um número adequado de funcionários qualificados e instalações apropriadas para que os estudos clínicos veterinários sejam conduzidos de forma adequada e com segurança.

6.2.4. O pesquisador deve garantir que toda a equipe envolvida na condução dos estudos clínicos esteja adequadamente informada sobre o protocolo, sobre os produtos de uso veterinário sob pesquisa e sobre seus deveres e funções. Deve fornecer treinamentos a essa equipe para garantir a conformidade com o protocolo e com as exigências regulatórias aplicáveis. Deve haver um cronograma de treinamentos e todos os treinamentos realizados devem ser documentados (incluindo os nomes das pessoas treinadas, do professor, os procedimentos e as datas).

6.2.5. O pesquisador/instituição deve possuir POPs para garantir a consistência, a padronização e a repetibilidade na realização das funções específicas de cada estudo clínico.

6.3 Assistência médica veterinária aos animais do estudo

6.3.1. Um médico veterinário qualificado deve ser o responsável por todas as decisões médicas veterinárias relacionadas ao estudo, seja ele ou não o pesquisador de um estudo clínico veterinário.

6.3.2. Durante e após a participação de um animal em um estudo clínico, o pesquisador deve assegurar que lhe seja dada assistência médica veterinária adequada quanto à ocorrência de quaisquer EAs relacionados ao estudo. Quando aplicável, o pesquisador deve informar ao proprietário do(s) animal(is) do estudo sobre a necessidade de assistência médica veterinária para doenças intercorrentes identificadas nos mesmos.

6.3.3. É responsabilidade do pesquisador supervisionar as instalações, a alimentação e os cuidados de todos os animais do estudo alojados no centro de pesquisa e informar aos proprietários dos animais alojados fora do centro sobre suas obrigações, conforme declarado no protocolo do estudo.

6.3.4. Recomenda-se que o pesquisador informe o médico veterinário particular do animal (se houver) sobre sua participação no estudo, desde que o proprietário do(s) animal(is) concorde que esta informação seja fornecida.

6.3.5. Embora o proprietário do(s) animal(is) não seja obrigado a explicar as razões da retirada prematura de seu(s) animal(is) do estudo, o pesquisador deve esforçar-se para conhecê-las, respeitando os direitos do proprietário.

6.3.6. O pesquisador, por meio de acordos anteriores com o patrocinador, deve realizar a continuidade do tratamento para os animais do estudo, uma vez que o envolvimento dos mesmos no estudo tenha terminado e a interrupção do tratamento prejudique sua segurança.

6.4. Comunicação com as autoridades regulatórias

6.4.1. Antes de iniciar um estudo clínico veterinário, o pesquisador/instituição deve obter uma aprovação da CEUA, ou seja, um parecer favorável por escrito e datado autorizando a condução do estudo.

6.4.2. Durante o estudo, o pesquisador/instituição deve fornecer às autoridades regulatórias todos os documentos sujeitos a sua revisão ou que sejam solicitados por elas.

6.5. Aderência ao protocolo (conformidade)

6.5.1 A aderência ao protocolo significa a compreensão e o seguimento das exigências referentes ao protocolo do estudo, aos requerimentos dos POPs, das BPCs e das autoridades regulatórias nacionais pertinentes.

6.5.2. O pesquisador/instituição deve conduzir o estudo em conformidade com o protocolo do estudo, com os POPs do patrocinador, com as BPCs e com as exigências regulatórias aplicáveis. O pesquisador/instituição e o patrocinador devem assinar o protocolo, ou um contrato alternativo, para confirmar o acordo.

6.5.3. O pesquisador não deve implementar nenhuma alteração ao protocolo do estudo sem o consentimento e acordo prévio com o patrocinador, exceto quando estas forem necessárias para eliminar riscos imediatos aos animais e à equipe do estudo ou quando envolverem apenas aspectos logísticos e/ou administrativos. Todas as alterações devem ser criteriosamente documentadas e justificadas.

6.5.4. Se as alterações envolverem aspectos que comprometam a segurança e o bem-estar dos animais e/ou das pessoas envolvidas na condução de um estudo clínico, bem como a integridade dos dados, em termos de acurácia e confiabilidade, as autoridades regulatórias devem aprovar previamente tais alterações. Quando não envolverem os riscos mencionados, as autoridades regulatórias pertinentes devem apenas ser notificadas sobre os mesmos.

6.5.5. O pesquisador deve documentar qualquer desvio ao protocolo aprovado do estudo, contemplando a razão para esta ocorrência.

6.5.6. O pesquisador é o responsável pela destinação adequada dos animais do estudo e dos produtos alimentares deles derivados, conforme estabelecido pelo protocolo e pelas autoridades regulatórias.

6.6. Produto de uso veterinário sob pesquisa

6.6.1. O pesquisador é o responsável pelo recebimento, pela contabilidade, pelo armazenamento, pela administração, pela dispensação e pela preparação (se necessário) do(s) produto(s) de uso veterinário sob pesquisa e do(s) produto(s) controle.

6.6.2. Quando necessário, o pesquisador pode atribuir alguns de seus deveres relacionados aos produtos de uso veterinário sob pesquisa e produto controle a outro profissional qualificado sob a sua supervisão, desde que estes deveres sejam previamente determinados e façam parte das atribuições e competências profissionais de cada um.

6.6.3. O pesquisador deve garantir que os produtos de uso veterinário sob pesquisa e produtos controle sejam armazenados e preparados conforme especificado no protocolo do estudo e na rotulagem do produto (quando aplicável). Deve fornecer armazenagem segura a esses produtos, estabelecendo controle de acesso ao local de armazenamento.

6.6.4. O pesquisador é o responsável por assegurar que os produtos de uso veterinário sob pesquisa e produtos controle sejam dispensados e administrados aos animais do estudo de acordo com o protocolo. Este deve orientar aos proprietários e ao responsável designado pelos cuidados dos animais alojados no centro quanto ao uso correto dos produtos de uso veterinário sob pesquisa e controle, e deve conferir periodicamente se estes estão seguindo as instruções corretamente.

6.6.5. O pesquisador deve manter registros de recebimento dos produtos, de controle do estoque, da utilização por cada animal, da devolução dos produtos ao patrocinador ou da destinação alternativa dos produtos não utilizados. Esses registros devem incluir datas, quantidades, número de partida, datas de fabricação e validade, além dos códigos exclusivos designados aos produtos e aos animais do estudo. Ao final do estudo, a contabilidade dos produtos e quaisquer discrepâncias devem ser documentadas.

6.6.6. Quando o estudo for concluído ou encerrado prematuramente, o pesquisador é o responsável pelo descarte final e seguro do(s) produto(s) de uso veterinário sob pesquisa e controle, incluindo alimentos ou água de bebida que os contenham. Isso pode ser realizado através do retorno ou devolução ao patrocinador ou por outros meios apropriados de descarte, conforme acordado com o patrocinador. Estas informações devem ser todas documentadas.

6.6.7. O pesquisador não deve redistribuir o(s) produto(s) de uso veterinário sob pesquisa e controle a qualquer indivíduo não autorizado a recebê-lo(s).

6.7. Processo de randomização e quebra do mascaramento (*blinding*)

6.7.1. O pesquisador deve seguir os procedimentos de randomização (se houver) e garantir que o mascaramento do estudo seja “quebrado” (aberto) apenas de acordo com o protocolo e com o consentimento do patrocinador. Se houver alguma ocorrência de quebra prematura do mascaramento, o pesquisador deve informar imediatamente ao patrocinador e deve documentar a ocorrência, justificando a razão para tal ação.

6.8. Registros e relatórios

6.8.1. O pesquisador deve garantir que os dados relatados nas fichas clínicas e nos relatórios emitidos ao patrocinador sejam precisos, completos, legíveis e atualizados.

6.8.2. Os dados obtidos nos documentos fonte e relatados nas fichas clínicas devem ser coerentes com a sua origem; caso contrário, as divergências devem ser justificadas.

6.8.3. Qualquer alteração ou correção em uma ficha clínica deve ser datada, rubricada e justificada, e não deve mascarar os dados originais (isso se aplica tanto às alterações ou correções escritas, como para as eletrônicas).

6.8.4. O patrocinador deve orientar o pesquisador quanto ao preenchimento da ficha clínica e correções e/ou alterações a serem efetuadas na mesma, sendo responsabilidade do pesquisador documentar, validar e manter um registro das alterações e/ou correções efetuadas.

6.8.5. O pesquisador/instituição deve arquivar de forma adequada os documentos do estudo e de acordo com as exigências das autoridades regulatórias. O pesquisador/instituição deve adotar medidas de prevenção para impedir a destruição acidental ou prematura desses documentos.

6.8.6. A documentação do estudo deve ser arquivada pelo pesquisador/instituição durante o período de tempo estabelecido pelo patrocinador em contrato e conforme exigências das autoridades regulatórias, presentes em legislações específicas.

6.8.7. É de responsabilidade do patrocinador informar ao pesquisador quando estes documentos não precisarem mais ser arquivados. Em caso de qualquer dúvida, o pesquisador deve verificar com o patrocinador por qual prazo a documentação deve ser mantida.

6.8.8. Quando solicitado pelo patrocinador e/ou pelas autoridades regulatórias, o pesquisador/instituição deve disponibilizar o acesso direto a todos os registros relacionados ao estudo.

6.8.9. No encerramento do estudo, o pesquisador deve fornecer ao patrocinador um relatório final do estudo, bem como um resumo dos resultados do mesmo para as autoridades regulatórias (quando aplicável), além de quaisquer outros relatórios exigidos pelas mesmas.

6.9. Relatórios de evolução

6.9.1. O pesquisador/instituição deve apresentar relatórios que descrevam as condições do(s) estudo(s) sob sua responsabilidade sempre que solicitado e determinado pelas autoridades regulatórias.

6.9.2. O pesquisador deve fornecer ao patrocinador e às autoridades regulatórias os relatórios sobre quaisquer alterações que afetem a condução do estudo e/ou aumentem o risco para os animais ou para a equipe do estudo.

6.10. Relatórios de segurança

6.10.1. Todos os EAs devem ser notificadas imediatamente ao patrocinador por meio de relatórios detalhados. O pesquisador também deve cumprir com as exigências das autoridades regulatórias nacionais relacionadas ao relato de EAs e EAGs.

6.10.2. Os EAs identificados no protocolo como críticos às avaliações de segurança devem ser relatados ao patrocinador de acordo com as exigências de relato especificadas no protocolo do estudo.

6.11. Suspensão ou encerramento prematuro do estudo

6.11.1. Se o estudo clínico for suspenso ou encerrado prematuramente por qualquer motivo, o pesquisador/instituição deve informar prontamente aos proprietários dos animais do estudo. Deve também assegurar uma terapia apropriada e acompanhamento aos animais do estudo, bem como informar às autoridades regulatórias (quando aplicável).

6.11.2. Se o pesquisador suspender ou encerrar um estudo clínico sem a concordância prévia do patrocinador, deve informar prontamente e fornecer uma justificativa detalhada ao patrocinador e às autoridades regulatórias (quando aplicável).

6.11.3. Se o patrocinador suspender ou encerrar um estudo, deve informar prontamente ao pesquisador/instituição e às autoridades regulatórias (quando aplicável), fornecendo uma justificativa escrita e detalhada sobre o ocorrido.

6.11.4. Se as autoridades regulatórias suspenderem sua aprovação/parecer favorável para um estudo, o pesquisador deve informar e fornecer ao patrocinador uma justificativa escrita e detalhada sobre o ocorrido.

6.12. Aspectos financeiros

6.12.1. O pesquisador/instituição deve possuir uma documentação que comprove os aspectos financeiros envolvidos no estudo, através de um acordo com o patrocinador.

6.12.2. Este acordo deve incluir a evidência da aceitação/envolvimento da instituição de pesquisa, quanto à oferta de instalações e serviços, bem como ao pagamento proposto pelo patrocinador.

7. PATROCINADOR

O Patrocinador é um indivíduo, empresa, instituição ou organização responsável pela implementação, gerenciamento e financiamento de um estudo clínico.

7.1. Sistema da qualidade, acordos e responsabilidades

7.1.1. O patrocinador é responsável pela implementação e manutenção do sistema da qualidade para as suas pesquisas clínicas veterinárias, através dos POPs escritos e de outras ferramentas necessárias, a fim de assegurar que os estudos sejam conduzidos em cumprimento com o protocolo, com as BPCs e com as exigências regulatórias aplicáveis. O sistema da qualidade deve ser aplicado em cada estágio de manuseio dos dados, visando garantir que esses sejam confiáveis e processados de maneira correta.

7.1.2. O patrocinador deve desenvolver POPs para garantir consistência na realização das funções específicas de cada estudo clínico veterinário.

7.1.3. O patrocinador deve possuir acordos por escrito com todas as partes envolvidas nos estudos, contemplando o seu acesso ao centro de estudo, aos dados de

origem, aos documentos fonte e ao que mais for necessário para fins de monitoria e auditoria, bem como o acesso direto das autoridades regulatórias nacionais e internacionais para inspeções (se aplicável).

7.1.4. Os acordos realizados pelo patrocinador com o pesquisador/instituição e/ou quaisquer partes envolvidas no estudo clínico devem ser documentados como parte do protocolo ou como um contrato separado.

7.1.5. O patrocinador deve cumprir com as BPC e com as exigências regulatórias nacionais.

7.1.6. Um patrocinador pode terceirizar as atividades relacionadas a um estudo clínico. Entretanto, a responsabilidade final pela qualidade e integridade dos dados do estudo será sempre do patrocinador.

7.1.7. Quaisquer atividades e funções relacionadas ao estudo que tenham sido terceirizadas devem ser especificadas em um contrato.

7.1.8. Na medida em que um estabelecimento terceirizador tenha assumido as atividades e funções de um patrocinador, a ele também se aplicam os requerimentos relacionados às BPCs e demais normas técnicas e legais aplicáveis.

7.2. Suporte médico veterinário

7.2.1. O patrocinador deve designar um ou um grupo de médicos veterinários qualificados que esteja(m) disponível(is) para assessorá-lo em questões ou em problemas médicos veterinários referentes ao estudo clínico.

7.3. Qualificação dos profissionais

7.3.1. O patrocinador deve possuir profissionais qualificados durante todas as etapas dos processos envolvidos para o desenvolvimento, condução e gerenciamento do estudo clínico.

7.4. Protocolo do estudo clínico veterinário

7.4.1. O patrocinador deve preparar um protocolo fundamentado em bases científicas sólidas, nos princípios das BPCs e nos princípios éticos e legais estabelecidos pelas autoridades regulatórias nacionais.

7.4.2. Ao planejar um estudo, o patrocinador deve certificar-se da existência de dados confiáveis e disponíveis sobre a segurança e a eficácia do produto de uso veterinário sob pesquisa, provenientes de estudos clínicos e/ou não clínicos, que sustentem a utilização dos animais-alvo no estudo.

7.4.3. Para obter orientações adicionais sobre o protocolo do estudo, consulte a seção 10.

7.5. Dados e registros

7.5.1. O patrocinador deve manter um registro de todos os dados que forem modificados ao longo do estudo, de modo que seja possível comparar os dados e observações originais com os dados modificados.

7.5.2. O patrocinador deve usar códigos para a identificação dos animais do estudo que permitam sua perfeita rastreabilidade, de forma que possibilite a identificação dos dados relatados de cada animal.

7.5.3. O patrocinador deve arquivar de forma adequada os documentos do estudo e de acordo com as exigências das autoridades regulatórias. O patrocinador deve adotar medidas de prevenção para impedir a destruição acidental ou prematura desses documentos.

7.5.4. A documentação do estudo deve ser arquivada pelo patrocinador, conforme o período estabelecido pelas autoridades regulatórias em legislações vigentes específicas. No entanto, a documentação pode ser arquivada por um período maior, caso seja solicitado pelas autoridades regulatórias ou pelo patrocinador.

7.5.5. Previamente ao início do estudo, o patrocinador deve informar por escrito ao pesquisador/instituição sobre a necessidade de manutenção dos documentos do estudo e quando estes não precisarem mais ser arquivados, sempre considerando o que estiver estabelecido por legislações vigentes.

7.5.6. Se o patrocinador suspender ou encerrar prematuramente um estudo clínico, deve manter todos os documentos do estudo por um período mínimo de 2 anos após o encerramento formal ou de acordo com as exigências regulatórias.

7.5.7. Quando o patrocinador utilizar sistema de processamento de dados eletrônicos, esse deve:

a) Garantir e documentar que o sistema utilizado esteja em conformidade com os requisitos de integridade, precisão, confiabilidade e desempenho, inicialmente pretendidos (validação);

b) Manter POPs para utilização e atualização de tais sistemas;

c) Garantir que o sistema seja elaborado para permitir a alteração de dados, de tal forma que as mesmas sejam documentadas e rastreadas (data, hora, marcação da alteração e identificação de quem a efetuou) sem a eliminação de dados anteriormente registrados, permitindo a rastreabilidade dos mesmos;

d) Manter um sistema de segurança que evite o acesso não autorizado aos dados;

e) Manter uma lista de pessoas autorizadas a alterar os dados;

f) Manter um *back-up* adequado;

g) Proteger o mascaramento (se houver), durante a entrada e o processamento dos dados.

7.6. Acesso aos registros

7.6.1. O patrocinador deve especificar no protocolo ou em outro contrato escrito, que o pesquisador/instituição deve permitir acesso direto aos dados/documentos originais referentes ao estudo, para fins de monitoria, auditoria, revisão e/ou inspeção regulatória.

7.6.2. O patrocinador deve certificar-se de que cada proprietário ou seu representante legal tenha consentido, por escrito, o acesso direto aos registros médicos veterinários originais de seu(s) animal(is) para fins de monitoria, auditoria, revisão e/ou inspeção regulatória.

7.7. Seleção do pesquisador/instituição e acordos com o(s) mesmo(s)

7.7.1. O patrocinador é responsável por selecionar o pesquisador/instituição e deve certificar-se das qualificações do pesquisador, bem como se o mesmo possui recursos adequados.

7.7.2. É responsabilidade do patrocinador verificar a adequação do pesquisador, da equipe e do centro antes, no início e durante o período de condução do estudo. Toda a equipe envolvida na condução do estudo deve estar presente nas atividades de informação/treinamento e na(s) reunião(ões) promovidas pelo patrocinador.

7.7.3. Antes de entrar em acordo com o pesquisador/instituição para conduzir um estudo clínico, o patrocinador deve fornecer o protocolo do estudo e a brochura do pesquisador ao pesquisador, permitindo tempo hábil para que o mesmo possa analisar as informações recebidas.

7.7.4. O patrocinador deve estabelecer um acordo com o pesquisador/instituição, para que o pesquisador:

a) Conduza o estudo clínico em cumprimento com as BPCs, com as exigências regulatórias aplicáveis e com o protocolo aprovado do estudo;

b) Cumpra com os procedimentos para registro e notificação dos dados;

c) Permita a monitoria, auditoria e inspeção;

d) Retenha adequadamente a documentação do estudo.

7.7.5 O patrocinador e o pesquisador devem assinar o protocolo, ou um documento alternativo, para confirmar esses acordos.

7.7.6. Os aspectos financeiros do estudo devem ser documentados através de um contrato entre o patrocinador e o pesquisador/instituição.

7.8. Comunicação com as autoridades regulatórias

7.8.1. Antes de iniciar um estudo clínico veterinário, o patrocinador deve obter uma aprovação, ou seja, um parecer favorável por escrito e datado pelas autoridades regulatórias autorizando a condução do estudo.

7.8.2. Durante o estudo, o patrocinador deve fornecer às autoridades regulatórias todos os documentos sujeitos a sua revisão ou que sejam solicitados por elas, bem como efetuar qualquer alteração solicitada.

7.9. Produto de uso veterinário sob pesquisa e produto controle

7.9.1. O patrocinador deve garantir que o produto de uso veterinário sob pesquisa e o produto controle tenham sido preparados de acordo com as BPF e cumpram com todas as demais exigências regulatórias aplicáveis. E, quando necessário, verificar se os produtos foram codificados e rotulados de modo a proteger o mascaramento do estudo.

7.9.2. O patrocinador deve especificar as condições adequadas de armazenamento, de preparo e de utilização dos produtos sob pesquisa e controle, incluindo a forma correta para sua administração aos animais. O patrocinador deve informar a todos os envolvidos sobre tais especificações.

7.9.3. Em estudos com mascaramento, o sistema de codificação do produto veterinário sob pesquisa e controle deve possuir um mecanismo que permita, em caso de emergência, a rápida identificação do produto.

7.9.4. O patrocinador é o responsável pelo fornecimento do(s) produto(s) veterinário(s) sob pesquisa e de controle ao pesquisador/instituição durante o estudo clínico, bem como fornecer os demais produtos de uso veterinário necessários aos cuidados médico veterinários, de acordo com a estrutura regulatória nacional.

7.9.5. A administração do produto(s) veterinário(s) sob pesquisa ou controle só pode ser iniciada após a aprovação do estudo clínico pelas autoridades regulatórias aplicáveis.

7.9.6. O patrocinador deve especificar, em procedimentos escritos, as instruções a serem seguidas pelo pesquisador quanto ao recebimento seguro e adequado dos produtos utilizados no estudo, seu manuseio, armazenamento, prescrição e a devolução ou destinação alternativa dos produtos não utilizados.

7.9.7. O patrocinador deve preparar e manter registros que documentem o envio, o recebimento, a disposição, a utilização, a devolução e a destruição do(s) produto(s) de uso veterinário sob pesquisa e controle.

7.9.8. Quando o estudo for concluído ou encerrado prematuramente, o patrocinador deve garantir o descarte adequado e final de todo o estoque do(s) produto(s) de uso veterinário sob pesquisa e controle, bem como de qualquer alimento ou água que os contenham.

7.9.9. Caso sejam feitas alterações significativas na formulação do produto sob pesquisa ou do produto controle durante o desenvolvimento do estudo clínico, os resultados de quaisquer estudos adicionais do(s) produto(s) formulado(s) devem estar disponíveis antes do uso da nova formulação em estudos clínicos.

7.9.10. É responsabilidade do patrocinador a garantia da estabilidade e da identidade dos produtos veterinário(s) sob pesquisa através da manutenção de registros de análises, dos protocolos de produção e das características de qualidade das partidas

utilizadas nos estudos. As garantia da qualidade dos produtos controle também são de responsabilidade do patrocinador.

7.10. Informações e notificações de segurança

7.10.1. O patrocinador deve cumprir com as exigências das autoridades regulatórias relacionadas ao relato de todos os EAs.

7.10.2. O patrocinador deve notificar prontamente o pesquisador/instituição e as autoridades regulatórias sobre ocorrências que possam afetar a segurança dos animais do estudo, da equipe envolvida, que causem impacto sobre o meio ambiente, à condução da pesquisa ou, ainda, que possam alterar a aprovação do estudo pelas autoridades regulatórias.

7.10.3. O patrocinador deve submeter às autoridades regulatórias todas as atualizações de segurança e relatórios periódicos, conforme disposto na legislação vigente.

7.11. Monitoria dos estudos clínicos veterinários

7.11.1. O patrocinador deve garantir que os estudos sejam monitorados adequadamente, sendo de sua responsabilidade selecionar e designar monitores para realizarem esta atividade.

7.11.2. O patrocinador deve garantir a monitoria adequada dos estudos, considerando o objetivo, a finalidade, o desenho, a complexidade, o mascaramento (*blinding*), o tamanho e dos demais parâmetros do estudo.

7.12. Auditoria

7.12.1. Finalidade

a) O objetivo da auditoria de um patrocinador é avaliar a condução do estudo e do cumprimento do protocolo, dos POPs, das BPCs e das exigências regulatórias aplicáveis, sendo uma atividade independente e separada da monitoria de rotina ou das funções de controle de qualidade.

7.12.2. Seleção e qualificação de auditores

a) Para conduzir as auditorias, o patrocinador deve designar indivíduos independentes do estudo clínico e dos sistemas de coleta de dados;

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

7.13. Não-aderência

7.13.1. A não-aderência ao protocolo, aos POPs, às BPCs e às exigências regulatórias, por parte do pesquisador/instituição ou de um membro(s) da equipe do patrocinador, deve resultar em uma ação imediata por parte do patrocinador para assegurar a obediência a essas exigências.

7.13.2. Se a monitoria e/ou a auditoria identificar uma não-aderência grave e/ou persistente por parte de um pesquisador/instituição, o patrocinador deve interromper a participação do mesmo no estudo e deve notificar imediatamente as autoridades regulatórias sobre o ocorrido.

7.14. Suspensão ou encerramento prematuro do estudo

7.14.1. Se um estudo clínico for encerrado prematuramente ou suspenso, o patrocinador deve notificar imediatamente o pesquisador/instituição e as autoridades regulatórias (quando aplicável), bem como os motivos que o determinaram.

7.15. Relatório final do estudo (RFE)

7.15.1. O patrocinador deve fornecer o relatório final do estudo às autoridades regulatórias, de acordo com as exigências das mesmas, após o estudo ter sido concluído ou encerrado prematuramente.

7.15.2. Para obter orientações adicionais sobre o RFE, consulte a seção 11.

7.16. Estudos clínicos multicêntricos

7.16.1. Para os estudos multicêntricos, o patrocinador deve garantir que as fichas clínicas foram delineadas para recolher os dados necessários em todos os centros envolvidos, que todos os pesquisadores receberam as instruções necessárias e de maneira uniforme e que foram estabelecidos meios para que a comunicação entre os pesquisadores envolvidos seja efetuada de forma adequada.

8. MONITOR

O Monitor é o representante do patrocinador, sendo responsável por supervisionar um estudo clínico e assegurar que este seja conduzido, registrado e relatado de acordo com o protocolo do estudo, com os POPs, com as BPCs e com as exigências regulatórias aplicáveis.

8.1. Designação e qualificações

8.1.1. O monitor deve ser designado pelo patrocinador.

8.1.2. O monitor deve ser treinado apropriadamente e deve possuir conhecimentos técnicos e científicos necessários para monitorar o estudo adequadamente. As qualificações do monitor devem ser documentadas.

8.1.3. O monitor deve estar familiarizado com o(s) produto(s) de uso veterinário(s) sob pesquisa e com o produto controle, com o protocolo, com o CLE e com quaisquer outras informações referentes ao estudo clínico.

8.1.4. O monitor deve conhecer e cumprir os POPs do patrocinador, as BPCs e as exigências regulatórias aplicáveis.

8.2. Objetivos da monitoria

8.2.1 O Monitor deve garantir que:

- a) Os direitos, a saúde e o bem-estar dos animais do estudo estão protegidos;
- b) Os dados gerados do estudo são precisos, completos e verificáveis a partir dos documentos fonte;
- c) A condução do estudo está em conformidade com o protocolo/emendas atualmente aprovados, com as BPCs e com as exigências regulatórias aplicáveis.

8.3. Responsabilidades do monitor

8.3.1. Gerais:

- a) Atuar como principal meio de comunicação entre o patrocinador e o pesquisador/instituição;
- b) Realizar suas atividades de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo patrocinador;
- c) Realizar as visitas ao centro antes, durante e após o encerramento do estudo, com a frequência necessária para garantir o controle à aderência ao protocolo, às BPCs e às exigências regulatórias aplicáveis;
- d) Garantir que o CLE seja obtido do(s) proprietário(s) ou de seu representante legal antes que seu(s) animal(is) participe(m) do estudo, quando aplicável;
- e) Garantir que todos os dados sejam corretamente e integralmente registrados.

8.3.2. Relacionadas ao(s) produto(s) de uso veterinário(s) sob pesquisa e ao produto controle:

8.3.2.1 O Monitor deve verificar e garantir que:

- a) As condições de armazenamento e validade dos produtos são aceitáveis antes do envio dos mesmos ao centro, bem como se essas especificações estão sendo respeitadas no centro de estudo;
- b) O fornecimento dos produtos ao centro seja suficiente durante o decorrer do estudo;

c) Os produtos sejam fornecidos apenas aos animais selecionados a recebê-los e na posologia especificada no protocolo;

d) Os proprietários e o(s) responsável(is) pelos animais alojados no centro recebam as instruções necessárias sobre o uso, manuseio, armazenagem e devolução apropriados dos produtos;

e) O recebimento, o uso, a devolução e/ou o descarte dos produtos no centro sejam controlados e documentados adequadamente;

f) A disposição dos produtos não utilizados no centro cumpra com as exigências regulatórias locais e estejam em conformidade com os procedimentos autorizados pelo patrocinador.

8.3.3. Relacionadas ao pesquisador e ao centro de estudo:

8.3.3.1. O monitor deve verificar e garantir que:

a) O pesquisador e a sua equipe possuam tempo disponível suficiente para se dedicarem ao estudo e que suas qualificações sejam adequadas;

b) O centro de estudo possui instalações adequadas e equipamentos qualificados e calibrados para a condução segura e apropriada do estudo, e que assim permanecem durante todo o período do estudo;

c) O número de animais disponíveis/alojados no centro durante o estudo seja adequado, bem como as ferramentas para recrutamento dos mesmos (quando aplicável);

d) O pesquisador concordou em assumir as responsabilidades envolvidas na condução do estudo e que as compreendeu;

e) Sejam cumpridas as exigências regulatórias relacionadas ao uso dos alimentos derivados dos animais tratados com o(s) produto(s) de uso veterinário(s) sob pesquisa ou controle e à destinação final dos animais do estudo;

f) O pesquisador esteja cumprindo com o protocolo/emendas aprovados;

g) O pesquisador recebeu a brochura do pesquisador atualizada e todos os documentos necessários para a condução apropriada do estudo e para o cumprimento das exigências regulatórias aplicáveis;

h) O pesquisador e sua equipe estejam adequadamente informados sobre todos os aspectos relacionados ao estudo;

i) O pesquisador e sua equipe estejam desempenhando as suas funções e tarefas previamente estabelecidas por escrito e acordadas com o patrocinador e que não as delegaram a pessoas não autorizadas a realizá-las;

j) O pesquisador está incluindo apenas os animais selecionados;

k) O pesquisador forneça todos os relatórios solicitados, as notificações, solicitações e submissões exigidas, na forma de documentos que sejam precisos, completos, legíveis, datados, que identifiquem o estudo clínico e que sejam entregues no tempo determinado;

l) O pesquisador esteja mantendo os documentos do estudo adequadamente.

8.3.3.2. O Monitor deve checar a precisão e o preenchimento dos dados coletados nos documentos fonte, nos dados de origem, nas fichas clínicas e em outros registros relacionados ao estudo, verificando e garantindo que:

a) Os dados requeridos pelo protocolo são relatados com precisão nas fichas clínicas e correspondem aos documentos fonte/dados de origem.

b) As correções, os acréscimos ou as eliminações que são realizadas nas fichas clínicas são datadas, justificadas e rubricadas pelo pesquisador ou por um membro da equipe autorizado pelo pesquisador (essa autorização deve ser documentada);

c) Todos os EAs são relatados apropriadamente no período de tempo exigido pelas BPCs, pelo protocolo, pelo patrocinador e pelas autoridades regulatórias;

d) Os dados do documento fonte, da ficha clínica ou de outros registros do estudo são precisos, completos, atualizados e arquivados corretamente;

e) Quaisquer alterações nas doses ou terapias são adequadamente documentadas para cada um dos animais do estudo, após prévia aprovação;

h) As medicações concomitantes e as doenças intercorrentes estão sendo relatadas nas fichas clínicas em conformidade com o protocolo;

i) Os retornos clínicos nos quais os proprietários não compareceram com seus animais, as análises não conduzidas, bem como os exames não realizados estão sendo relatados claramente nas fichas clínicas;

j) As não-aderências e as desistências por parte dos proprietários são relatadas e justificadas nas fichas clínicas.

8.3.3.3. O monitor deve comunicar ao pesquisador sobre:

a) Os desvios encontrados durante a sua monitoria em relação ao protocolo, aos POPs, às BPCs e às exigências regulatórias aplicáveis, bem como sobre as ações que devem ser tomadas para evitar a recorrência dos desvios detectados, além de verificar o cumprimento das mesmas;

b) A ocorrência de erros, omissões ou ilegibilidade nas fichas clínicas.

8.4. Procedimentos para monitoria

8.4.1. O monitor deve seguir os POPs estabelecidos pelo patrocinador, bem como as instruções específicas para monitorar um estudo clínico em particular.

8.5. Relatório de monitoria

8.5.1. É um relatório escrito elaborado pelo monitor ao patrocinador, após a realização de cada visita ao centro e/ou contendo outras informações relacionadas ao estudo, de acordo com os POPs do patrocinador.

8.5.2. Os relatórios devem incluir data, local, nome do monitor e do pesquisador ou de outras pessoas contatadas, bem como um resumo do que o monitor revisou e suas declarações referentes aos achados/fatos, desvios e deficiências significativos, conclusões, ações tomadas ou a serem tomadas, ações recomendadas para assegurar a aderência ao protocolo do estudo, às BPCs e às exigências regulatórias aplicáveis.

8.5.3. A revisão e o acompanhamento do relatório de monitoria devem ser realizados pelo patrocinador ou por quem ele designar formalmente.

9. BROCHURA DO PESQUISADOR

A brochura do pesquisador é um documento que representa a compilação de todos dados dos estudos clínicos e não-clínicos referentes ao produto de uso veterinário sob pesquisa e/ou sobre sua(s) substância(s) ativa(s) e que é fornecido ao pesquisador antes do início do estudo clínico veterinário.

9.1 Objetivos e critérios para a sua elaboração

9.1.1. A brochura do pesquisador possui o objetivo de facilitar o entendimento do pesquisador e de outros profissionais envolvidos na condução do estudo no que se refere à sua justificativa e à necessidade de adesão às especificações do protocolo, tais como: a dose utilizada, o intervalo de doses, a administração do produto, os procedimentos necessários para garantir a segurança das pessoas envolvidas e dos animais do estudo, entre outros. A brochura do pesquisador também esclarece e sustenta o gerenciamento clínico dos animais no decorrer do estudo.

9.1.2. A brochura do pesquisador também fornece ao pesquisador um entendimento claro dos possíveis riscos, EAs e reações adversas relacionados ao produto, bem como das observações e precauções que possam ser relevantes para conduzir o estudo com segurança.

9.1.3. As informações contidas na brochura do pesquisador devem ser apresentadas de forma clara, objetiva, simples e não promocional, de maneira que possibilite a compreensão do pesquisador e que não seja tendenciosa ao apresentar a relação risco/benefício.

9.1.4. Quando aplicável, deve ser fornecida na brochura do pesquisador uma orientação ao pesquisador sobre o reconhecimento e o tratamento de possíveis superdosagens do produto, baseada em experiências anteriores e na farmacologia e toxicologia do mesmo.

9.1.5. No caso de inclusão de espécie na indicação de um produto de uso veterinário já comercializado, deve ser elaborada uma brochura do pesquisador detalhada, adicionando as informações do produto já disponíveis na rotulagem para as demais espécies, bem como dados adicionais sobre a farmacologia e toxicologia do(s) ativo(s) na nova espécie.

9.1.6. O patrocinador é o responsável por garantir que o pesquisador receba a brochura do pesquisador atualizada, bem como pelo seu fornecimento às autoridades regulatórias, quando solicitado.

9.1.7. É necessária a participação de um médico veterinário para auxiliar o patrocinador na elaboração da brochura do pesquisador, assim como de outros profissionais qualificados.

9.1.8. A frequência para revisão e atualização da brochura do pesquisador deve ser determinada de acordo com a necessidade decorrente do estágio de desenvolvimento do produto e das informações relevantes geradas. As novas informações geradas devem ser comunicadas ao pesquisador pelo patrocinador.

9.1.9. No caso de estudos do pesquisador-patrocinador, o pesquisador deve verificar quanto à possibilidade de obter a brochura do pesquisador com o detentor do registro do produto ou então, caso não praticável, o mesmo deve responsabilizar-se pela preparação da brochura do pesquisador - que deve conter as informações mínimas recomendadas pelas BPCs, e por informar e orientar a equipe envolvida no estudo.

9.2. Conteúdo da brochura do pesquisador

Esta seção do guia apresenta o conteúdo mínimo a ser incluído em uma brochura do pesquisador, bem como as propostas para a sua estruturação. Porém, o conteúdo e a extensão das informações podem variar de acordo com o tipo de produto sob pesquisa e seu estágio de desenvolvimento, bem como com os objetivos propostos do estudo.

9.2.1. Informações gerais:

a) Nome do patrocinador ou pesquisador-patrocinador, identificação do produto de uso veterinário sob pesquisa e produto controle, data da emissão, data da edição e, caso seja aplicável, uma referência ao número e data da edição substituída;

b) Declaração de confidencialidade, instruindo o pesquisador e os demais profissionais com acesso à brochura do pesquisador sobre a necessidade de sigilo das informações contidas, visto que a brochura deve ser tratada como um documento estritamente confidencial e propriedade do patrocinador.

9.2.2. Informações específicas:

a) Nome do produto de uso veterinário sob pesquisa e produto controle; para produtos farmacêuticos, especificar: o nome químico e/ou comercial, a formulação - contendo todos os princípios ativos e excipientes/veículos, as propriedades físico-químicas, a classificação farmacológica e a concentração;

b) Justificativa para o estudo e apresentação das indicações previstas do produto sob pesquisa;

c) Instruções quanto ao armazenamento e manuseio do produto sob pesquisa e produto controle;

d) Dados dos estudos não-clínicos: os resultados de todos os estudos pré-clínicos (*in vitro* e *in vivo*) realizados com o produto sob pesquisa devem ser fornecidos resumidamente. Esse resumo deve conter a metodologia utilizada (número de animais, espécies testadas, vias de administração, etc), os resultados obtidos e uma discussão dos achados que justifique a proposta de utilização do produto sob pesquisa, bem como a descrição dos possíveis efeitos indesejáveis esperados nos animais-alvo. Quando aplicável, contemplar todas as informações relevantes sobre a farmacologia (incluindo farmacocinética, farmacodinâmica e terapêutica) e toxicologia do produto;

e) Dados dos estudos clínicos em animais-alvo: se disponível, deve-se apresentar uma discussão abrangente sobre os efeitos conhecidos do produto sob pesquisa em animais-alvo, contendo um resumo de cada estudo clínico concluído;

f) Dados provenientes de experiências e descrições obtidas durante a comercialização do produto sob pesquisa (se aplicável): deve ser informado em quais países o produto encontra-se aprovado (comercializado), onde o produto não recebeu essa aprovação e as razões que o retiraram do mercado (quando aplicável);

g) Resumo dos dados apresentados contendo orientações e interpretações importantes para auxiliar o pesquisador a prever eventos e reações adversas ou outras intercorrências relacionadas ao produto, para que esse realize a conduta terapêutica adequada.

10. PROTOCOLO DO ESTUDO CLÍNICO

9.1. Considerações gerais

10.1.1. O protocolo do estudo é um documento assinado e datado pelo pesquisador e pelo patrocinador que descreva todos os aspectos relacionados ao estudo (objetivo(s), delineamento, materiais, metodologia, considerações estatísticas e organização de um estudo), devendo ser abrangente, detalhado e definir as condições sob as quais o estudo deve ser realizado e gerenciado.

10.1.2. O protocolo do estudo deve ser assinado e datado pelos responsáveis antes de seu início, bem como revisado e aprovado pelas autoridades regulatórias nacionais (se aplicável).

10.2. Conteúdo

As informações a seguir possuem o objetivo de fornecer orientações quanto aos elementos necessários para elaborar um protocolo adequado; porém, outras informações que sejam necessárias devem ser incluídas.

10.2.1. Informações gerais:

a) Título do estudo, número do protocolo e data da versão;

b) Contatos: incluir nome e endereço do patrocinador e de seus representantes autorizados a assinar o protocolo; nome, endereço, cargo e título(s) do(s) pesquisador(es) participante(s), bem como o endereço e telefone do(s) centro(s) de pesquisa participante(s). Inserir contatos de outros profissionais responsáveis por aspectos importantes envolvidos com os estudos clínicos;

c) Resumo do protocolo;

d) A citação dos autores deve ser realizada ao longo do texto, na medida em que forem sendo utilizados, na forma de: (AUTORES, ANO). Todos os autores citados no texto devem estar incluídos nas referências bibliográficas.

10.2.2. Fundamentos e justificativa

a) Nome e descrição do produto de uso veterinário sob pesquisa;

b) Descrição dos dados obtidos pelos estudos clínicos e não-clínicos publicados ou outras fontes de dados que forem relevantes à compreensão do objetivo do estudo e que justifiquem a condução do mesmo;

c) Descrição dos benefícios e dos riscos potenciais conhecidos do produto veterinário sob pesquisa;

d) Descrição e justificativa para a aplicação do produto;

e) Para produtos farmacêuticos, descrever: a via de administração, posologia (dose, frequência de administração e duração do tratamento), via e forma de administração, entre outros;

f) Declaração de que o estudo clínico será realizado em conformidade com o protocolo, com as BPCs e com as exigências regulatórias aplicáveis;

g) Descrição da população animal a ser estudada.

10.2.3. Objetivos do estudo

a) Fornecer os objetivos gerais e específicos do estudo.

10.2.4. Delineamento do estudo

Descrever:

a) As especificações sobre o tipo de estudo a ser conduzido (ex. estudo controlado com placebo, randomizado, com mascaramento, comparativo, entre outros);

b) Os tratamentos e/ou procedimentos a serem realizados no(s) grupo(s) de animal(is) determinado(s) para o estudo;

c) O método de randomização adotado para alocar os animais ao(s) grupo(s) determinado(s);

d) Os procedimentos para manutenção dos códigos de randomização e para a “quebra” dos mesmos;

e) O cronograma para realização das atividades e dos procedimentos durante a condução do estudo;

f) A duração esperada da participação dos animais no estudo;

g) A seqüência e duração de todos os períodos do estudo, especificando as datas de realização e incluindo o acompanhamento dos animais, se houver;

h) A(s) unidade(s) experimental(is) necessária(s) para a condução do estudo (p.ex. centro de pesquisa, fazendas experimentais, biotérios, hospitais e clínicas veterinárias, domicílios ou fazendas de proprietários etc); justificar a(s) seleção(ões) da(s) mesma(s);

i) Os métodos de mascaramento e outras técnicas de redução de tendências (vieses) a serem utilizadas no estudo;

j) Os critérios para finalizar prematuramente um estudo e para retirada de um animal do mesmo.

10.2.5. Seleção dos animais do estudo

a) Descrever os critérios de inclusão e exclusão, especificando a origem, espécie, idade, sexo, categoria, raça, peso, estado fisiológico e demais fatores ou características a serem selecionados para o estudo.

10.2.6. Alojamento e manejo dos animais do estudo

a) O local e a forma de alojamento dos animais (individual ou coletiva), tipo de alojamento (por exemplo, em cercas, piquetes, pastagem, gaiolas, domicílio, entre outros), tempo de aclimatação;

b) As condições de acomodação dos animais, descrevendo as condições de termorregulação (aquecimento/ resfriamento), ventilação, espaço etc;

c) Os cuidados veterinários e as terapias concomitantes permitidas e não permitidas;

d) Descrever a forma de armazenagem, a disponibilidade, o tipo, a origem e a qualidade dos alimentos (incluindo gerenciamento de pasto e a preparação e armazenagem de rações) e da água fornecidos aos animais durante o estudo.

10.2.7. Alimentação dos animais do estudo

a) A alimentação dos animais durante o estudo deve ser estabelecida de maneira que não comprometa os objetivos do estudo e os princípios de ética e bem-estar animal;

b) Nos estudos em que o estado nutricional do animal for crítico para avaliar os resultados, devem ser descritos no protocolo os dados que necessitam ser coletados sobre a alimentação dos animais, bem como a forma de coletar e registrar os mesmos;

c) Quando aplicável, descrever:

- As necessidades nutricionais dos animais do estudo e o manejo alimentar necessário para atendê-las;

- O nome/origem e a composição quali-quantitativa da ração utilizada no estudo;

- Os critérios para determinar se o manejo alimentar utilizado no estudo, com base nas análises laboratoriais de nutrientes ou nos dados de rotulagem do produto, atende às exigências necessárias;

- Um cronograma para alimentação dos animais durante o estudo;

- Forma de controle, coleta e registro das informações sobre o consumo alimentar e hídrico dos animais.

10.2.8. Produto de uso veterinário sob pesquisa e produto controle

a) Identificar, de forma clara e precisa, o produto veterinário sob pesquisa e controle, descrevendo o nome dos produtos, sua aplicação, número da partida e data de validade dos mesmos;

b) Para produtos farmacêuticos, especificar: o nome químico e/ou comercial, a formulação - contendo todos os princípios ativos e excipientes/veículos, as propriedades físico-químicas, a classificação farmacológica e a concentração.

c) Devem ser informadas as instruções de preparo dos produtos (quando aplicável), a forma de acondicionamento e armazenagem dos mesmos, seguindo as orientações da rotulagem, quando disponível.

d) Descrever e justificar a forma de administração do produto de uso veterinário sob pesquisa e controle, especificando a posologia (dose, frequência de administração e duração do tratamento) e a via e forma de administração;

e) Se o produto for administrado em alimento ou água, descrever os procedimentos que garantem que a sua administração está de acordo com o determinado no protocolo, para cada um dos animais.

f) Especificar os critérios para o tratamento veterinário concomitante, bem como o uso de produtos farmacêuticos permitidos e não permitidos, antes e durante o estudo;

g) Descrever os métodos e precauções a serem adotados para garantir a segurança da equipe envolvida no estudo, durante o manuseio e a aplicação dos produtos;

h) Descrever as medidas para garantir que a aplicação desses produtos esteja em conformidade com o protocolo e com as instruções da rotulagem (quando aplicável);

i) Se o produto veterinário sob pesquisa for administrado em alimento ou água, descrever os procedimentos para garantir a administração da dose correta a cada um dos animais do estudo.

10.2.9 Destino dos animais do estudo, de seus derivados e dos produtos veterinários sob pesquisa e controle

a) Descrever os cuidados que devem ser fornecidos aos animais após a sua participação no estudo, bem como a destinação final dos alimentos de origem animal oriundos dos animais tratados, considerando os princípios éticos, de bem estar animal e demais exigências regulatórias aplicáveis;

b) Descrever o destino final/descarte dos produtos utilizados no estudo, de acordo com a legislação vigente.

10.2.10. Avaliação da eficácia

a) Descrever os parâmetros definidos para avaliação da eficácia do produto de uso veterinário sob pesquisa e justificar a sua escolha;

b) Especificar os procedimentos, o tempo e a frequência para avaliar, coletar e analisar os parâmetros de eficácia definidos e justificar a sua escolha.

10.2.11. Avaliação da segurança

a) Descrever os parâmetros definidos para avaliação da segurança do produto de uso veterinário sob pesquisa e justificar a sua escolha;

b) Especificar os procedimentos, o tempo e a frequência para avaliar, coletar e analisar os parâmetros de segurança e justificar a sua escolha;

c) Descrever os procedimentos para registrar e comunicar a ocorrência de EAs e doenças concomitantes;

d) Especificar os procedimentos e ações adotadas no caso de ocorrência de EAs. As ações apropriadas devem envolver procedimentos que garantam que o tratamento médico veterinário adequado possa ser realizado, como, por exemplo, localização e quebra de códigos de mascaramento;

e) Indicar a frequência de observação dos animais do estudo de forma a detectar a ocorrência de EAs e justificar a sua escolha.

10.2.12. Estatística

a) Descrever as metodologias estatísticas empregadas para avaliar a eficácia do produto de uso veterinário sob pesquisa, incluindo as hipóteses a serem testadas, testes empregados, os parâmetros estimados, o nível de significância estabelecido, entre outros;

b) Descrever o número de animais a serem incluídos no estudo e justificar o tamanho planejado da amostra, considerando a população alvo a ser estudada, o poder do estudo e as justificativas clínicas;

c) Estabelecer os critérios para o encerramento do estudo e os procedimentos para controle dos dados e notificação de desvios do plano estatístico original – todo e qualquer desvio do plano estatístico original deve ser descrito e justificado no protocolo.

10.2.13. Dados e registros

a) Especificar os procedimentos para o registro, processamento, manuseio e retenção de dados primários e outras documentações do estudo, de acordo com as exigências das autoridades regulatórias nacionais;

b) O patrocinador deve certificar-se da especificação, no protocolo ou outro acordo por escrito, de que o pesquisador/instituição permitirá monitorias, auditorias e inspeções, através do acesso direto aos dados de origem do estudo.

10.2.14. Ética e bem-estar animal

a) Descrever as considerações éticas e de bem estar animal relacionadas ao estudo e justificar a sua escolha.

10.2.15. Anexos

a) Anexar uma cópia de todos os documentos a serem utilizados durante o estudo, como, por exemplo, o documento para a obtenção do CLE, formulários para registro de EAs e fichas clínicas.

b) Incluir quaisquer outros documentos relevantes, como, por exemplo, informações que serão fornecidas aos proprietários dos animais e instruções à equipe envolvida no estudo.

10.2.16. Alterações ao protocolo

a) Devem ser fornecidas instruções padronizadas por escrito para a preparação de relatórios de desvios, alterações e/ou violações ao protocolo do estudo.

10.2.17. Referências

a) Fornecer as referências completas de todas as citações e demais bibliografias utilizadas no protocolo do estudo.

11. RELATÓRIO FINAL DO ESTUDO (RFE)

11.1. Considerações gerais

11.1.1. O RFE é uma descrição completa e abrangente do estudo clínico veterinário após a finalização de suas atividades. Este relatório inclui uma descrição dos materiais e métodos, uma apresentação e uma avaliação crítica, científica, estatística e clínica dos resultados, entre outros. O RFE deve seguir preferencialmente o formato do protocolo do estudo.

11.1.2. O patrocinador deve elaborar um RFE para qualquer estudo no qual um animal tenha sido tratado com um produto de uso veterinário sob pesquisa, independente se o estudo tenha sido ou não concluído conforme o planejado.

11.2. Elaboração do RFE

11.2.1. A elaboração do RFE pode ser realizada pelo patrocinador, pelo pesquisador ou ainda pelo patrocinador juntamente com o pesquisador.

11.2.2. Para a preparação do RFE, o pesquisador deve fornecer ao patrocinador toda a documentação necessária e específica do estudo que ele conduziu, bem como um documento assinado e datado que ateste a precisão e a integridade dessa documentação.

11.2.3. Os autores do RFE devem assinar e datar o relatório, conscientizando-se de que as autoridades regulatórias vêem essas assinaturas como uma afirmação de que todos os dados foram coletados em conformidade com o protocolo do estudo, POPs, BPCs e exigências regulatórias aplicáveis, e que todas as declarações são precisas e representam de forma verídica e completa o(s) resultado(s) do estudo.

11.3. Conteúdo do RFE

11.3.1. Os registros essenciais para compor o RFE devem incluir, em geral, as informações presentes nos tópicos a seguir. Outros documentos e informações que sejam necessários devem ser incluídos e as exigências das autoridades regulatórias devem ser consideradas.

- a) Título do estudo e número do protocolo;
- b) Títulos, nomes, qualificações e atribuições de todos os envolvidos na condução do estudo;
- c) Identificação do(s) centro(s) onde o estudo foi conduzido;
- d) Datas de início e término do estudo;
- e) Introdução;
- f) Objetivos do estudo;
- g) Materiais e métodos utilizados, incluindo:
 - O delineamento do estudo (indicar a(s) referência(s) utilizadas como base);
 - A seleção dos animais do estudo: descrição dos animais participantes do estudo (espécie, peso, raça, sexo, idade, entre outros), critérios de inclusão e exclusão aplicados e informação sobre qualquer animal removido do estudo;
 - O manejo e o alojamento dos animais durante o estudo: detalhes do local, forma de alojamento dos grupos, da alimentação fornecida, do período de aclimatação, dos cuidados veterinários realizados, entre outros;
 - A amostragem e justificativa para a sua escolha;

- O produto de uso veterinário sob pesquisa e produto controle utilizados no estudo: origem, nome, formulação, preparo, armazenamento, número de partida, validade, entre outros;
- A posologia e aplicação do produto de uso veterinário sob pesquisa e produto controle, o tratamento concomitante dos animais durante o estudo (se aplicável), os métodos de ensaio utilizados para o diagnóstico e demais metodologias analíticas pertinentes;
- A destinação final dos animais do estudo, de seus derivados e dos produtos sob pesquisa e de controle;
 - Os parâmetros selecionados e utilizados para avaliar a eficácia e segurança do produto sob pesquisa e justificativa para sua escolha;
 - Os métodos estatísticos empregados e justificativa para sua escolha;
 - Os procedimentos utilizados para o registro, processamento, manuseio e retenção dos dados primários e outras documentações do estudo.
- h)** Os desvios e/ ou violações ao protocolo, justificativa para sua ocorrência e uma avaliação de seus impactos nos resultados do estudo;
- i)** Quaisquer EAs que ocorreram durante o estudo e as medidas adotadas para resolução dos mesmos. Para todos os estudos em que não tenham sido observados ou registrados EAs, deve ser incluída uma declaração a este respeito no RFE;
- j)** Resultados: apresentação dos resultados do estudo (favoráveis ou não), incluindo a análise estatística;
- k)** Discussão: avaliação clínica, científica e crítica dos resultados do estudo;
- l)** Conclusões baseadas nos resultados apresentados;
- m)** A localização de toda a documentação do estudo;
- n)** Referências (incluir as referentes aos autores citados ao longo do RFE);
- n)** Informações adicionais podem ser incluídas no corpo do relatório ou como um anexo, tais como:
 - Protocolo do estudo;
 - Datas e relatórios das visitas de monitoria;
 - Certificados, laudos ou boletins de análise, certificados de auditoria;
 - Relatórios suplementares, por exemplo, dados brutos, certificados analíticos, cromatogramas, análises estatísticas, etc;
 - Cópias da documentação do estudo apoiando as conclusões do mesmo.

11.4. Emendas ao RFE

11.4.1. Qualquer aditamento, anulação ou correção ao RFE deve estar na forma de um documento escrito (emenda).

11.4.2. A emenda deve identificar claramente a parte do RFE que está sendo aditada, anulada ou corrigida e as justificativas para essa(s) alteração(ões). Deve ser assinada e datada pelos autores. Erros menores, como, por exemplo, erros tipográficos, observados após a finalização do relatório, podem ser indicados diretamente no RFE, quando acompanhado pela assinatura ou rubrica dos autores, a data da alteração e a razão para a alteração.

12. DOCUMENTAÇÃO DO ESTUDO

12.1. Considerações gerais

12.1.1 A documentação do estudo inclui todos os registros, sob qualquer forma (incluindo, sem se limitar, registros escritos, eletrônicos, magnéticos, imagens e

resultados laboratoriais), que descrevam ou registrem os materiais, os métodos, as etapas de condução e/ou resultados de um estudo clínico, bem como os fatores que o afetam e as medidas adotadas, ou seja, registros que, individualmente e coletivamente, permitem uma avaliação de como o estudo foi conduzido, bem como da qualidade dos dados gerados pelo mesmo.

12.1.2. Gerar e arquivar a documentação do estudo antes, durante e após a condução do estudo no centro do pesquisador e nas instalações do patrocinador, é importante para que o gerenciamento do estudo seja bem sucedido e adequado.

12.1.3. Qualquer documentação do estudo pode ser solicitada e deve estar disponível tanto para uma auditoria e/ou monitoria do patrocinador, como para uma inspeção pelas autoridades regulatórias.

12.1.4. As exigências para a submissão da documentação do estudo devem ser regulamentadas pelas autoridades regulatórias.

12.2. Composição da documentação do estudo

12.2.1. Os registros essenciais para compor a documentação do estudo devem incluir, em geral, as informações presentes nos tópicos a seguir. Outros documentos que sejam necessários devem ser incluídos e as exigências das autoridades regulatórias devem ser consideradas.

a) Brochura do pesquisador e suas atualizações à medida que forem disponibilizadas;

b) Protocolo do estudo, incluindo todos os registros das emendas, desvios e/ou violações do mesmo, além do modelo de ficha clínica e suas emendas (se aplicável);

c) Registro das informações comunicadas e entregues aos proprietários dos animais, tais como CLE (as revisões do CLE também devem ser arquivadas), informações técnicas e material de publicidade, utilizado, por exemplo, para o recrutamento dos animais (se aplicável);

d) Aspectos financeiros do estudo, quando não estiver contemplado no protocolo do estudo;

e) Declaração de informações sobre o ressarcimento dos proprietários dos custos relacionados ao estudo e/ou da sua indenização por danos causados ao(s) seu(s) animal(is);

f) Todos os contratos assinados entre as partes envolvidas na condução do estudo: patrocinador, pesquisador, estabelecimentos terceirizados, serviços de suporte, entre outros;

g) Aprovação para condução do estudo pela CEUA e, quando aplicável, o parecer de todas as emendas, revisões, desvios e violações ao protocolo, bem como do CLE e de outros documentos relevantes do estudo;

h) Documentos que comprovem a qualificação do pesquisador e da equipe envolvida na condução do estudo;

i) Todos os documentos fonte e fichas clínicas devidamente preenchidas, assinadas e datadas, bem como as correções e inserções realizadas nas mesmas;

k) Registros de todos os dados relacionados aos animais do estudo, tais como: registros de compra, inclusão, exclusão e/ou retirada do animal do estudo, o CLE assinado pelo proprietário, observações da saúde do animal, ensaios e testes analíticos realizados, destinação final, entre outros;

l) Registros relacionados ao produto de uso veterinário sob pesquisa e de controle, tais como: registro de pedido, recebimento e contabilidade; certificados de análise das partidas, uso ou administração (documentando a dosagem e via de administração), devolução e/ ou descarte dos produtos.

m) Registro do envio de amostras biológicas, de produtos de uso veterinário sob pesquisa e de quaisquer outros materiais relacionados ao estudo para os laboratórios de análises clínicas, patrocinador e demais envolvidos;

n) Registros dos contatos relevantes realizados durante a condução do estudo, tais como: visitas, arquivos eletrônicos, entre outros;

o) Documentos de controle da qualidade, credenciamentos e certificados dos laboratórios, procedimentos e/ou exames incluídos no protocolo, além de outras validações que sejam necessárias;

p) Registro dos procedimentos para decodificação do mascaramento, bem como a justificativa para o caso de sua quebra;

q) Documento que descreva o método utilizado para randomização;

r) Documento que contenha as assinaturas e rubricas dos profissionais responsáveis pelo preenchimento das fichas clínicas e demais atribuições relevantes à condução do estudo;

s) Registros das amostras biológicas retidas e enviadas durante o estudo, de forma a rastreá-las nos casos de necessidade de repetição dos testes;

t) Registros relacionados aos equipamentos, tais como: certificados de calibração, registros de uso, manutenções realizadas, falhas e reparos;

u) Registro dos laboratórios e seus valores normais de referência utilizados para as análises laboratoriais (quando aplicável);

v) Relatório dos EAs, das reações adversas ao produto de uso veterinário e outras informações de segurança que foram notificadas ao/e pelo patrocinador e que foram notificados às autoridades regulatórias aplicáveis; relatórios de monitorias, de auditorias, relatórios de andamento do estudo (se aplicável), o RFE, relatórios estatísticos, analíticos, laboratoriais, entre outros;

x) Cópias dos POPs e materiais bibliográficos de referência utilizados na condução do estudo.

12.3. Arquivamento da documentação do estudo

a) Toda a documentação do estudo deve ser arquivada de forma que esteja protegida da deterioração, destruição, falsificação ou vandalismo;

b) O local de arquivamento deve ser ordenado e de fácil acesso;

c) A localização da documentação do estudo deve ser especificada no RFE;

d) Os prazos para a manutenção e arquivamento dos dados do estudo devem obedecer à legislação vigente específica. No entanto, estes documentos devem ser retidos por um período maior, caso seja solicitado pelas autoridades regulatórias ou por contrato com o patrocinador.

13 REFERÊNCIAS

➤ BRASIL. **Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009**. Disponível em: <<http://www.planalto.gov.br>>. Acesso em: 25 set. 2009.

➤ BRASIL. **Lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008**. Disponível em: <<http://www.planalto.gov.br>>. Acesso em: 25 set. 2009.

➤ HOLMES M.; COCKCROFT P. **Handbook of Veterinary Clinical Research**. Oxford: Blackwell, 2008. 220 p.

➤ INTERNATIONAL COOPERATION ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS OF REGISTRATION OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS (VICH). VICH GL 9 (GCP) **Good Clinical Practice**. Disponível em: <<http://www.vichsec.org>>. Acesso em: 25 set. 2009.

➤ INTERNATIONAL COOPERATION ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS OF REGISTRATION OF VETERINARY

MEDICINAL PRODUCTS (VICH). VICH GL 24 **Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products: Management of Adverse Event Reports (AERs)**. Disponível em: <<http://www.vichsec.org>>. Acesso em: 25 set. 2009.

➤ OLIVEIRA, G. G. **Ensaio clínico: Princípios e prática**. Brasília: Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006. 328 p.

➤ ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação**. Brasília: OPAS/OMS, 2004. 18 p.

➤ ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Boas Práticas Clínicas: Documentos das Américas. IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica. República Dominicana, 2005**. Disponível em: <<http://www.opas.org.br/opas.cfm>>. Acesso em: 25 set. 2009.