

GUIA DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS

Padrões Internacionais para Aceitação de Dados de Ensaio Clínicos

Organização Pan-Americana de Saúde

**IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da
Regulamentação Farmacêutica - 2005**

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

Membros*

Argentina

Patricia Saidon, ANMAT, Argentina. Coordenadora

Brasil:

Granville Garcia de Oliveira, Brasil. **Sérgio de Andrade Nishioka**. Gerente, Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisas e Ensaio Clínicos, ANVISA

Chile

Beatriz Marincovich, Instituto de Salud publica de Chile. **Eduardo Johnson**. Chile

Costa Rica

Guillermo Rodríguez. Graciela Salazar. Hernán Collado, Jorge López, NEEMAN/ICIC. **Gilda Granados Gavelman**. Asesora Estratégica y Secretaria Técnica del Consejo Nacional de Investigación Ministerio de Salud. Costa Rica

CARICOM

Henri Fraser Prof University of West Indies

Cuba

María Amparo Pascual. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

Mexico

Alberto Frati. Juan Jesús Sánchez, México

USA

David Lepay. **Stan Woollen**. Associate Director for Bioresearch Monitoring Good Clinical Practice Program

Venezuela

Maria Aguilar. Depto de Farmacologia. Centro nac. De Farmacologia. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Venezuela

ALIFAR

José Cortez, Brasil. Luis Yushimito, (sustituto). **Manuel Ruiz Caballero**. Director Médico. Kendrick Laboratorios S.A.

FIFARMA

León Arango, FIFARMA, Guatemala. Silvia Zieher. Noemí Rosa. Director Quality Operations Japan/Asia/afme/LA. **Celso Arabetti**. Schering Plough research Institute;

Secretariado

Rosario D'Alessio, PAHO

Alejandro Midzuaray, OPS/OMS, Perú

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

* Atuais membros em negrito

ACRÔNIMOS

RAM: Reações Adversas a Medicamentos

EA: Evento Adverso

ANMAT: Administración Nacional Argentina de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (Autoridade sanitária da Argentina para regulação de Medicamentos, Alimentos e Tecnologias Médicas)

CRF: Formulário de relato de caso

ORPC: Organização Representativa de Pesquisa Clínica

BPC: Boa Prática Clínica

ICDRA: Conferência das Autoridades Regulatórias de Medicamentos

ICH: Conferência Internacional em Harmonização

CEI: Comitê Independente de ética

CIMD: Comitê independente de monitoramento de dados

CIR: Comissão Institucional de Revisão

EAG: Evento Adverso Grave

RAM grave: Reação Adversa Grave

POPs: Procedimentos operacionais padrão

PAHO: Organização Pan-Americana da Saúde

PANDRH: Rede Pan-Americana para Harmonização da Regulação de Medicamentos

GQ: Garantia da qualidade

CQ: Controle de qualidade

GT/BPC: Grupo de trabalho em Boas Práticas Clínicas

OMS: Organização Mundial da Saúde

Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas

Conteúdo

CAPÍTULO 1	
Introdução	4
CAPÍTULO 2	
Princípios das Boas Práticas Clínicas	6
CAPÍTULO 3	
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA /COMISSÃO INSTITUCIONAL DE REVISÃO (CEI/CIR)	8
CAPÍTULO 4	
Consentimento Informado	13
CAPÍTULO 5	
Responsabilidades do Investigador	18
CAPÍTULO 6	
Responsabilidades do Patrocinador	25
CAPÍTULO 7	
PROGRAMAS DE MONITORAMENTO DE CUMPRIMENTO DAS BPC POR AUTORIDADES REGULATÓRIAS	38
CAPÍTULO 8	
Protocolo Clínico	42
CAPÍTULO 9	
Glossário de Termos	47
ANEXO 1	
Guias Operacionais Para Os Comitês De Ética Que Revisam A Pesquisa Biomédica	58
ANEXO 2	
Um Questionário de Auto-Avaliação para CEIs (Check List)	59
ANEXO 3	
Diretrizes Operacionais para o Consentimento Informado	66
ANEXO 4	
Guia para Inspeções de Investigador Clínico	73
Título do Documento	80
ANEXO 5	79
Documentos Essenciais	80
Antes do Ensaio clínico	80
Durante do Ensaio clínico	83
Depois do Ensaio clínico	87

Capítulo 1

Introdução

Um ensaio clínico é um estudo sistemático de medicamentos e/ou especialidades medicinais em voluntários humanos que seguem estritamente as diretrizes do método científico. Seu objetivo é descobrir ou confirmar os efeitos e/ou identificar as reações adversas ao produto investigado e/ou estudar a farmacocinética dos ingredientes ativos, de forma a determinar sua eficácia e segurança.

Os ensaios clínicos são necessários para descobrir novas respostas terapêuticas às doenças. Nas últimas décadas ocorreu um grande progresso na farmacologia, possibilitado por meio da pesquisa científica, que, por sua vez, é baseada parcialmente em estudos conduzidos em sujeitos humanos.

Atualmente, exige-se uma demonstração anterior da eficácia e da segurança de um medicamento (para aprovar tanto sua comercialização ou uma nova indicação) nas diferentes normas regulatórias nacionais, bem como na área internacional. No entanto, só se podem demonstrar eficácia e segurança por meio de ensaios clínicos controlados. Os resultados obtidos nesses estudos determinam a autorização e subsequente comercialização do medicamento.

Esses fatos ilustram a necessidade de padrões nacionais e internacionais para pesquisa clínica farmacológica. Tais padrões devem garantir a solidez científica do estudo por um lado e sua solidez ética por outro. Além disso, devem ser estabelecidas diretrizes para garantir que os dados obtidos com a pesquisa sejam armazenados de forma adequada e que possam ser confirmados, independentemente de onde o estudo for conduzido.

Na década passada, em um esforço para evitar duplicação de trabalho, surgiu a necessidade de facilitar a aceitação de dados de ensaios clínicos, mesmo embora estes tenham sido conduzidos em países diferentes. Isso fez com que diferentes regiões harmonizassem padrões para as boas práticas na pesquisa clínica. Recentemente, por meio da Conferência Internacional de Harmonização (ICH), a Comunidade Européia, os Estados Unidos e o Japão (bem como o Canadá e a Organização Mundial da Saúde, entre outros, como observadores) elaboraram diretrizes padronizando critérios em diferentes áreas relativas a medicamentos. Dentro da estrutura da Conferência Internacional de Harmonização, surgiram as Diretrizes para Boas Práticas Clínicas, que estabelecem uma série de critérios para planejamento, implementação, auditoria, conclusão, análise e relato de ensaios clínicos, de forma a assegurar sua confiabilidade.

O restante dos países não faz parte da Conferência Internacional de Harmonização. No entanto, os ensaios clínicos em todos os países aqui, bem como no restante do mundo, devem seguir estritamente princípios éticos e científicos. Tais princípios são universais, acima de quaisquer diferenças entre indivíduos, e seu objetivo é salvaguardar a integridade física e psíquica dos sujeitos envolvidos, conforme estabelecido na declaração dos direitos humanos de Helsinque. Durante a última década, o número de pacientes envolvidos nos ensaios clínicos aumentou na Região. Em 1993, 2,1% dos

ensaios clínicos ocorreram na América Latina, enquanto que em 1997 o número foi 5,1% e, em 2000, 7,5% (dados da IMS Health).

Na Região, também estão sendo conduzidos estudos de fases anteriores de desenvolvimento. Conseqüentemente, tem havido um aumento notável no número de pacientes envolvidos nos estudos, juntamente com investigadores, centros de pesquisa, comitês de ética em pesquisa, pessoal em empresas farmacêuticas dedicado a esse assunto em particular e estabelecimentos de monitoramento.

Dentro dessa estrutura, torna-se necessário estabelecer critérios harmonizados para as boas práticas clínicas em nosso hemisfério, nos quais diversos estágios de desenvolvimento são visíveis. O objetivo do Documento das Américas é propor diretrizes para as boas práticas clínicas que podem servir como fundamento para as agências regulatórias, assim como para investigadores, comitês de ética, universidades e empresas.

Capítulo 2

Princípios das Boas Práticas Clínicas

Os ensaios clínicos são conduzidos com o objetivo de obter evidências quanto à eficácia e à segurança de produtos que, além de evidências não-clínicas e dados sobre qualidade, devem apoiar seu registro por meio de uma autoridade regulatória. Os princípios éticos baseados primariamente na Declaração de Helsinki devem ser a base para a aprovação e condução dos ensaios clínicos. Três princípios éticos básicos de igual força moral, a saber, respeito pelas pessoas, beneficência e justiça, permeiam todos os princípios de BPC enumerados abaixo:

- 2.1 Os ensaios clínicos devem ser conduzidos apenas se os benefícios antecipados para o indivíduo sujeito da pesquisa e para a sociedade ultrapassarem claramente os riscos envolvidos;
- 2.2 Embora o benefício dos resultados do ensaio clínico para a ciência e a sociedade sejam importantes e devem ser considerados, as considerações mais importantes são as relativas aos direitos, segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa;
- 2.3 Um ensaio clínico deve ser conduzido em consonância com o protocolo que recebeu aprovação/opinião favorável anteriormente por parte da comissão de revisão institucional (CRI)/comitê independente de ética (CEI);
- 2.4 A aprovação de ensaios clínicos depende de informações não-clínicas adequadas e, quando aplicável, de informações clínicas dos produtos em investigação.
- 2.5 Os ensaios clínicos devem ser cientificamente sólidos e descritos protocolos claros e detalhados;
- 2.6 Deve-se obter o consentimento informado dado livremente por cada sujeito antes da participação nos ensaios clínicos;
- 2.7 Médicos qualificados (ou, se apropriado, dentistas qualificados) devem ser responsáveis pelo atendimento médico dos sujeitos da pesquisa, bem como para qualquer decisão médica tomada em seu nome;
- 2.8 Esses profissionais devem ser qualificados adequadamente por meio de educação, treinamento e experiência para desempenhar suas tarefas relativas ao ensaio clínico e aos sujeitos da pesquisa;
- 2.9 O registro, o manuseio e o armazenamento de todas as informações do ensaio clínico devem ser apropriados para permitir o relato, a interpretação e a verificação precisos do ensaio;
- 2.10 A privacidade dos registros que poderiam identificar os sujeitos deve ser protegida, respeitando a privacidade e as regras de privacidade, em consonância com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(is);

- 2.11 Os produtos em investigação devem ser manufaturados, manejados e armazenados de acordo com as boas práticas de fabricação (BPF) aplicáveis e devem ser usados em consonância com o protocolo aprovado;
- 2.12 Devem ser implementados sistemas com procedimentos que assegurem a qualidade de cada aspecto do ensaio clínico.

COMITÊ DE ÉTICA INDEPENDENTE/COMISSÃO INSTITUCIONAL DE REVISÃO (CEI/CIR)

3.1 Estrutura e Responsabilidades do Comitê de Ética

- 3.1.1 A responsabilidade de um Comitê de Ética (CEI/CIR) na avaliação da pesquisa biomédica é ajudar a salvaguardar a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os sujeitos de pesquisa atuais e em potencial; com atenção especial aos estudos que envolvem pessoas vulneráveis;
- 3.1.2 Um princípio primordial da pesquisa que envolve sujeitos humanos é respeitar a dignidade da pessoa. As metas da pesquisa, embora sejam importantes, nunca devem ser colocadas acima da saúde, do bem-estar e do cuidado dos sujeitos de pesquisa;
- 3.1.3 O CEI deve adotar o princípio da justiça. A justiça exige que os benefícios e os riscos da pesquisa sejam distribuídos de forma equitativa entre todos os grupos e classes sociais, considerando idade, sexo, situação econômica, cultura e etnia;
- 3.1.4 O CEI deve publicar uma avaliação independente, competente e oportuna da ética dos estudos propostos;
- 3.1.5 O CEI é responsável por agir totalmente dentro dos interesses dos sujeitos de pesquisa em potencial e comunidades envolvidas, considerando os interesses e as necessidades dos pesquisadores, bem como as exigências das agências regulatórias e leis aplicáveis;
- 3.1.6 O CEI é responsável por avaliar a pesquisa proposta antes que se inicie. Deve, ainda, verificar a avaliação periódica dos estudos aprovados já em andamento; essas avaliações devem ser conduzidas em intervalos apropriados, consistentes com o nível de risco dos sujeitos, mas ao menos uma vez por ano;
- 3.1.7 O CEI tem autoridade para aprovar, solicitar mudanças (antes da aprovação), negar permissão ou suspender um ensaio clínico;
- 3.1.8 De forma a exercer suas funções, o CEI deve receber e ter disponível toda a documentação relativa ao estudo: o protocolo, as emendas ao protocolo, os formulários de consentimento informado e suas atualizações, um *currículo* atualizado do pesquisador, procedimentos de recrutamento, informações ao paciente, a brochura do pesquisador/investigador, as informações disponíveis sobre segurança, informações sobre pagamento aos pacientes, informações sobre compensação aos pacientes e quaisquer outros documentos que o comitê possa precisar para cumprir suas responsabilidades;
- 3.1.9 O CEI deve determinar se o pesquisador é competente para conduzir o estudo proposto, com base em seu *currículo* e em qualquer outra documentação relevante que o comitê requeira;

- 3.1.10 O CEI/CIR deve rever tanto o valor como o método de pagamento aos indivíduos para se certificar de que não há problemas de coerção ou influência inapropriada sobre os sujeitos da pesquisa.
- 3.1.11 O CEI/CIR deve se certificar de que as informações acerca do pagamento dos sujeitos da pesquisa, incluindo os métodos, o valor e o cronograma, são indicadas por escrito no formulário de consentimento informado e em quaisquer outras informações por escrito fornecidas aos sujeitos. Deve-se indicar o método para determinar o pagamento.

3.2 Composição do (CEI/CIR)

- 3.2.1 O (CEI/CIR) deve ser constituído de forma a assegurar uma avaliação e uma revisão competentes dos aspectos científicos, médicos e éticos do estudo e a garantir que pode cumprir suas metas livre de quaisquer tendências e influências que possam afetar sua independência;
- 3.2.2 O CEI deve ser multidisciplinar e multissetorial, bem como deve incluir especialistas científicos relevantes, com equilíbrio em termos de idade e sexo, assim como pessoas que representam interesses e preocupações da comunidade;
- 3.2.3 O CEI deve ter membros suficientes para garantir sua eficiência, mas não tantos de forma a dificultar sua administração. O número mínimo é cinco;
- 3.2.4 O CEI deve designar um presidente. O presidente do (CEI/CIR) deve ser alguém altamente respeitado dentro e fora da instituição, que possa fazer julgamentos justos e imparciais, que seja familiar com as diferentes áreas que o CEI avalia, e que tenha capacidade de atuar como administrador. Esse indivíduo deve ser independente o bastante para suportar pressões da instituição, dos pesquisadores, ou de outras pessoas ou partes interessadas;
- 3.2.5 Ao menos um membro do comitê não deve ser um cientista e, no caso de uma Comissão Institucional de Revisão, deve haver um membro de fora da instituição (sem relação sanguínea ou matrimonial com qualquer membro da equipe ou do pessoal da instituição). Também se recomenda que um dos membros tenha conhecimento de bioestatística e/ou metodologia de pesquisa;
- 3.2.6 Acerca de indivíduos de fora da instituição, recomenda-se que as pessoas da comunidade sejam incluídas no comitê, por exemplo, advogados, clero, educadores e donas de casa. Tais membros devem ter um conhecimento profundo da comunidade local e estar dispostos a oferecer suas opiniões daquela perspectiva;
- 3.2.7 O CEI/CIR pode ter membros alternados. A indicação e as funções desses indivíduos devem ser estabelecidas nas normas (Procedimentos do CEI/CIR). Deve ser mantida uma lista atualizada dos membros do CEI/CIR e suas qualificações. Essa lista deve identificar os membros regulares e seus substitutos (ou suplentes). Para assegurar um quórum adequado, os suplentes devem ter qualificações comparáveis às dos membros regulares. Quando os suplentes

votam em uma reunião, deve ser documentado na ata. O suplente deve receber toda a documentação necessária para rever o ensaio, exatamente como se fosse o responsável;

- 3.2.8 Caso a comunidade em que o estudo será conduzido tenha a predominância de uma população minoritária (por exemplo, população indígena), o CEI/CIR deve incluir um membro ou consultor desse grupo minoritário;
- 3.2.9 A constituição de um CEI/CIR deve proibir qualquer forma de discriminação com base no sexo de seus membros (por exemplo, que seja composto apenas por homens ou apenas por mulheres);
O CEI/CIR pode convidar especialistas de campos específicos que não sejam membros para atuar como consultores. Esses indivíduos não podem votar em suas deliberações;
- 3.2.10 Se o CEI/CIR avaliar regularmente os estudos envolvendo populações vulneráveis (por exemplo, pessoas com deficiências físicas ou mentais, crianças, gestantes, prisioneiros, etc.), deve considerar a inclusão de membros ou consultores que saibam trabalhar ou que tenham experiência de trabalho com o grupo em questão;
- 3.2.11 Um pesquisador pode ser membro de um CEI/CIR, mas não é permitido que participe da avaliação inicial e subsequente revisão de um estudo em que tenha conflito de interesses (por exemplo, se ele estiver envolvido no estudo de alguma forma). Ao selecionar os membros do CEI/CIR, devem-se considerar os conflitos de interesse em potencial. Os membros do comitê devem se abster de participar das deliberações do CEI e de votar nos estudos nos quais apresentem um conflito de interesses.

3.3 Funções e Operações do CEI/CIR

- 3.3.1 O CEI/CIR tem autoridade para:
 - Aprovar
 - Negar permissão para
 - Solicitar mudanças em, ou
 - Suspender um ensaio clínico
- 3.3.2 O CEI/CIR deve informar ao pesquisador e a instituição por escrito sobre a decisão de aprovar, negar permissão a um ensaio clínico, solicitar mudanças no ensaio ou suspendê-lo;
- 3.3.3 O CEI/CIR deve declarar o motivo de suas decisões por escrito. Quando decidir negar permissão a um ensaio clínico, deve detalhar por escrito os motivos de sua decisão e dar ao pesquisador a oportunidade de responder pessoalmente ou por escrito;
- 3.3.4 O CEI/CIR deve fornecer procedimentos por escrito para apresentar recurso;

- 3.3.5 O processo de revisão exige que o CEI/CIR receba todas as informações necessárias para suas atividades. Recomenda-se que todo membro do CEI receba uma cópia de todos os materiais. Se um avaliador principal (este pode ser um ou mais indivíduos) for indicado para rever todos os materiais e apresentar o estudo ao restante do CEI/CIR, cada membro deve receber uma cópia do material;
- 3.3.6 Deve ser permitido tempo suficiente para uma revisão adequada;
- 3.3.7 A maioria dos membros do comitê deve estar envolvida na revisão e processo de aprovação, e deve haver ao menos um cuja área de interesse não seja científica e ao menos um de fora do centro de pesquisa. O quórum necessário deve ser obtido para a aprovação ou recusa de permissão para um estudo (conforme estipulado nos Procedimentos do CEI/CIR);
- 3.3.8 Apenas os membros que conduzem a revisão devem participar da decisão;
- 3.3.9 No caso de pequenas mudanças em um protocolo que já tenha sido aprovado, o CEI/CIR pode expedir a aprovação. O presidente ou membros encarregados da avaliação devem informar os outros membros do CEI e documentá-la na ata da reunião;
- 3.3.10 O CEI/CIR tem a autoridade de observar (diretamente ou por meio de terceiros) o processo de consentimento e a condução do ensaio clínico.

3.4 Procedimentos

- 3.4.1 O CEI/CIR deve adotar padrões escritos no exercício de suas funções. O CEI/CIR deve estabelecer procedimentos por escrito, os quais devem abranger:
 - 3.4.1.1 Sua composição (nomes, treinamento e qualificações de seus membros);
 - 3.4.1.2 Programação, notificação aos seus membros e realização de reuniões;
 - 3.4.1.3 Avaliação inicial e contínua do estudo da pesquisa (isso inclui considerar se o pesquisador, sua equipe e as instalações são adequados para o ensaio clínico, bem como se a avaliação das solicitações se estende anteriormente a aprovações concedidas);
 - 3.4.1.4 Notificação ao pesquisador e instituição dos resultados da avaliação inicial e contínua do estudo. Uma decisão deve ser publicada por escrito e a composição dos membros do CEI/CIR deve ser detalhada (nomes, qualificações e funções; quem participou da decisão, regulamentos finais, etc.);
 - 3.4.1.5 A frequência da revisão contínua. Determinação de que estudos exigem avaliação com mais frequência do que uma vez ao ano e quais as fontes necessárias de informações além das do pesquisador;

- 3.4.1.6 Uma cláusula de que nenhum sujeito deve ser admitido em um estudo antes que o CEI/CIR publique uma decisão favorável por escrito;
 - 3.4.1.7 Garantia de que as mudanças (emendas) ao protocolo (ou qualquer outra alteração relativa ao estudo) serão avaliadas e aprovadas antes da implementação, exceto quando necessário eliminar perigos imediatos aos sujeitos ou quando as alterações simplesmente envolvem aspectos logísticos ou administrativos do estudo.
- 3.4.2 O pesquisador deve informar o CEI/CIR sobre qualquer problema que envolve risco aos sujeitos da pesquisa, tais como:
- 3.4.2.1 Reações adversas graves não esperadas a medicamentos
 - 3.4.2.2 Desvios ou alterações ao protocolo para eliminar perigos imediatos aos sujeitos da pesquisa
 - 3.4.2.3 Alterações que aumentem o risco aos sujeitos e/ou afetem significativamente a forma como o estudo é conduzido
 - 3.4.2.4 Quaisquer novas informações que possam prejudicar a segurança dos sujeitos ou a execução do estudo
 - 3.4.2.5 Garantir que as partes relevantes sejam informadas do cancelamento de uma aprovação concedida pelo CEI
 - 3.4.2.6 Garantir que, quando um estudo for suspenso prematuramente, a parte solicitante indique ao CEI/CIR os motivos da suspensão e forneça um resumo dos resultados obtidos até aquele ponto

3.5 Registros

- 3.5.1 O CEI/CIR deve manter todos os registros relevantes (por exemplo, procedimentos escritos, listas de seus membros, listas das afiliações ou ocupações dos membros, documentos apresentados, atas das reuniões e correspondência) durante três anos após a conclusão do estudo e disponibilizá-los às autoridades regulatórias mediante solicitação.

Capítulo 4

CONSENTIMENTO INFORMADO

4.1 Definição

Consentimento Informado é um processo por meio do qual um sujeito confirma voluntariamente seu desejo de participar de um estudo, particularmente após ter sido informado sobre todos os aspectos relevantes à sua decisão de participar. O consentimento informado é documentado em um formulário de consentimento escrito, assinado e datado.

Assim, consentimento informado deve ser entendido essencialmente como um processo e, por convenção, um documento, com dois propósitos essenciais:

- Assegurar que o sujeito controla a decisão de participar ou não da pesquisa clínica
- Assegurar que o sujeito participa apenas quando a pesquisa é consistente com os seus interesses, valores e preferências

De forma a fornecer um consentimento realmente informado, ou seja, de forma a assegurar que um indivíduo toma uma decisão livre e racional sobre se a pesquisa clínica é consistente com seus interesses, deve-se enfatizar a garantia de que as informações são verdadeiras, claras, precisas e comunicadas de modo que possam ser compreendidas pelo sujeito. Dessa forma, ele pode avaliar as implicações para sua própria situação clínica, pesar todas as opções, fazer perguntas e, então, tomar uma decisão livre e voluntária.

4.2 Partes do Consentimento Informado

O Consentimento Informado consiste em duas partes:

- *Informações para o sujeito da pesquisa*

O documento de consentimento informado é um resumo escrito das informações básicas que devem ser comunicadas ao sujeito para cumprir o princípio ético substancial do consentimento informado. Esse documento serve como base ou orientação para a explicação oral e discussão do estudo com o sujeito ou seu representante legal. Entende-se que esse documento não será a única fonte de informação que o sujeito receberá durante o processo de consentimento informado.

- *Formulário de consentimento informado para assinatura*

O formulário de consentimento informado é o documento que o sujeito ou seu representante legal e a testemunha (se aplicável) assinarão e datarão, de forma a deixar prova documental de que o sujeito recebeu informações suficientes sobre o ensaio clínico, o produto testado, seus

direitos como sujeito de pesquisa e que ele deseja livre e voluntariamente participar do estudo. É importante destacar que alguns dos conteúdos desse documento já podem ser obrigatórios nas normas do país.

4.3 Diretrizes para Obter o Consentimento Informado

- 4.3.1 O consentimento informado voluntário deve ser obtido de cada sujeito antes de sua participação no ensaio clínico;
- 4.3.2 O consentimento informado é um processo por meio do qual um sujeito confirma voluntariamente seu desejo de participar em um estudo em particular após ter sido informado sobre todos os aspectos do estudo relevantes a sua decisão;
- 4.3.3 O consentimento informado é documentado por meio de um formulário de consentimento informado escrito, assinado e datado;
- 4.3.4 O consentimento informado deve cumprir as exigências regulatórias aplicáveis e adotar as BPC e os princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki;
- 4.3.5 Qualquer informação escrita ou documento utilizado para o processo do consentimento deve ter sido primeiramente aprovado pelo comitê independente de ética;
- 4.3.6 Todas as informações escritas ou documentos devem ser revistos quando novas informações surgem, as quais possam ser relevantes ao consentimento do sujeito. Essas informações devem ser aprovadas pelo comitê independente de ética, exceto quando for necessário eliminar perigos imediatos aos sujeitos ou quando as alterações envolverem apenas aspectos logísticos ou administrativos do estudo. As novas informações devem ser comunicadas ao sujeito ou seu representante legal autorizado de forma oportuna. A comunicação dessas informações deve ser documentada;
- 4.3.7 Nem o pesquisador, nem a equipe de pesquisa devem obrigar, coagir ou influenciar de forma inapropriada um sujeito a participar ou continuar sua participação em um estudo;
- 4.3.8 As informações orais e escritas sobre o estudo não devem incluir linguagem que cause o sujeito ou seu representante legal autorizado a renunciar, ou parecer renunciar, qualquer direito legal, ou liberar, ou parecer liberar, o pesquisador, a instituição, o patrocinador ou seus representantes de qualquer responsabilidade por negligência;
- 4.3.9 O pesquisador ou seu representante designado deve informar plenamente ao sujeito ou seu representante legal autorizado sobre todos os aspectos pertinentes do estudo;
- 4.3.10 A linguagem utilizada nas informações orais e escrita sobre o estudo devem ser práticas, não técnicas e o sujeito, seu representante legal autorizado e a

testemunha imparcial, quando aplicável, devem compreendê-la. Quando a linguagem do pesquisador não for o idioma atualmente falado no país ou na comunidade, as informações fornecidas e o formulário de consentimento devem estar no idioma do sujeito;

- 4.3.11 Antes de obter o consentimento informado, o pesquisador ou seu representante designado deve conceder ao sujeito, ou ao seu representante legal autorizado, tempo suficiente e oportunidade de perguntar sobre os detalhes do estudo, de forma que possa decidir se participará ou não;
- 4.3.12 Todas as perguntas sobre o estudo feitas pelo sujeito ou por seu representante legal autorizado devem ser respondidas ao seu contento;
- 4.3.13 Antes de um sujeito participar de um estudo, o formulário de consentimento deve ser assinado e datado em pessoa pelo sujeito ou por seu representante legal autorizado, bem como pela pessoa que discutiu o consentimento informado com ele;
- 4.3.14 Caso o sujeito ou seu representante legal autorizado não consiga ler, uma testemunha imparcial deve estar presente durante todo o processo de consentimento informado. Depois que as informações escritas forem lidas e explicadas e o sujeito ou seu representante legal autorizado tenha dado seu consentimento oral e, se possível, assinado e datado o formulário de consentimento informado, a testemunha deve assinar e datar o formulário em pessoa, certificando-se de que as informações escritas foram explicadas com precisão e foram aparentemente compreendidas pelo sujeito ou seu representante legal autorizado, e que o sujeito ou seu representante legal autorizado deu seu consentimento informado de forma voluntária;
- 4.3.15 Todas as informações orais e escritas fornecidas ao sujeito ou ao seu representante legal autorizado durante o processo de consentimento informado devem ter elementos básicos do conteúdo;
- 4.3.16 Antes de participar do estudo, o sujeito ou seu representante legal autorizado deve receber uma cópia do formulário de consentimento informado assinado e datado, bem como qualquer outra informação escrita fornecida durante o processo. Durante a participação de um sujeito no estudo, ele ou seu representante legal autorizado deve receber uma cópia de quaisquer atualizações ao formulário assinado e datado, assim como das informações escritas atualizadas fornecidas;
- 4.3.17 No caso de ensaios clínicos (terapêuticos e não-terapêuticos) com sujeitos que podem ser incluídos no estudo apenas com o consentimento de seu representante legal autorizado (por exemplo, crianças ou pacientes com demência grave), o sujeito deve ser informado sobre o estudo, à medida que for capaz de compreendê-lo e, se capaz, deve assinar e datar o consentimento informado escrito em pessoa;
- 4.3.18 Estudos não-terapêuticos – isto é, estudos que não têm pretensão de causar benefício ao sujeito – devem ser conduzidos em sujeitos que dão seu

consentimento pessoalmente e assinam e datam o formulário de consentimento informado;

4.3.19 Em emergências, se o consentimento informado do sujeito não puder ser obtido, o consentimento de seu representante legal autorizado, se houver um, deve ser solicitado. Se o consentimento prévio do sujeito ou de seu representante não puder ser obtido, o sujeito será incluído com a aprovação documentada do comitê de ética, de forma a proteger seus direitos, sua segurança e seu bem-estar, conforme as normas aplicáveis. O sujeito ou seu representante legal autorizado deve ser informado sobre o estudo o mais breve possível e será solicitado seu consentimento sobre continuar, ou outro tipo de consentimento será obtido, conforme o caso.

4.4 Elementos do Consentimento Informado

- a) Uma declaração sobre o estudo envolvido na pesquisa;
- b) O objetivo ou propósito do estudo;
- c) Os tratamentos envolvidos no estudo, como são administrados e a probabilidade de receber cada tratamento;
- d) Os procedimentos a serem adotados no estudo, incluindo todos os procedimentos invasivos;
- e) As responsabilidades do sujeito;
- f) Os aspectos experimentais do estudo;
- g) Os riscos ou desconfortos razoavelmente previsíveis que o sujeito (ou embrião, feto ou bebê, quando aplicável) pode ter;
- h) Benefícios razoavelmente esperados. Quando não se pretender um benefício clínico ao sujeito, ele terá de estar ciente disso;
- i) Os procedimentos ou cursos de tratamento alternativos disponíveis ao sujeito e seus importantes benefícios em potencial;
- j) A compensação e/ou o tratamento disponível ao sujeito no caso de um dano relacionado à pesquisa;
- k) Pagamento rateado adiantado, se aplicável, ao sujeito para participar do estudo; à medida que as leis aplicáveis e os regulamentos permitirem.
- l) Pagamento dos gastos ou custos esperados, se houver, ao sujeito para participar do estudo;
- m) A participação do sujeito é voluntária; o sujeito pode se recusar a participar ou pode se retirar do estudo a qualquer momento sem

penalidade ou perda dos benefícios aos quais tem direito se permanecer no estudo;

- n) Permissão para dar aos auditores monitores, o Comitê de Ética e as autoridades regulatórias o acesso direto aos registros médicos originais do sujeito, de forma a verificar os procedimentos e/ou dados do ensaio clínico, sem violar a privacidade do sujeito, à medida que as leis aplicáveis e os regulamentos permitirem. Ao assinar o formulário de consentimento informado, o sujeito ou seu representante autoriza esse acesso;
- o) A privacidade dos registros que identificam o sujeito permanecerá inviolada e, à medida que as leis aplicáveis e/ou os regulamentos permitirem, os registros não serão divulgados ao público. Se os resultados do estudo forem publicados, a identidade do sujeito permanecerá confidencial;
- p) A comunicação oportuna ao sujeito ou seu representante legal autorizado de quaisquer novas informações surgidas que possam ser relevantes ao desejo do sujeito de continuar a participar do estudo;
- q) As pessoas com quem entrar em contato para mais informações sobre o estudo e sobre os direitos dos sujeitos do estudo, bem como no caso de dano relativo à pesquisa;
- r) Circunstâncias antecipadas e/ou motivos por que a participação de um sujeito no estudo pode ser encerrada;
- s) Duração esperada da participação do sujeito no estudo; e
- t) Número aproximado de sujeitos esperados a participar do estudo.

Capítulo 5

RESPONSABILIDADES DO PESQUISADOR

5.1 Qualificações e Acordos do Pesquisador

- 5.1.1 O(s) pesquisador(es) deve(m) ser qualificado(s) por meio de educação, treinamento e experiência para assumir a responsabilidade pela condução apropriada do estudo, deve(m) ter todas as qualificações especificadas pelas exigências regulatórias aplicáveis e deve(m) fornecer provas de tais qualificações com um *curriculum vitae* atualizado e/ou outra documentação relevante solicitada pelo patrocinador, pela CEI/CIR e/ou pelas autoridades regulatórias.
- 5.1.2 O(s) pesquisador(es) deve(m) ter total familiaridade com o uso apropriado do(s) produto(s) da pesquisa, conforme descrito no protocolo, na Brochura do Pesquisador/Investigador atual, nas informações do produto e em outra fonte relevante de informação.
- 5.1.3 O pesquisador deve estar ciente das BPC e das exigências regulatórias aplicáveis, e deve cumpri-las.
- 5.1.4 O pesquisador/instituição deve permitir o monitoramento e a auditoria por parte do patrocinador, a inspeção por parte das autoridades regulatórias apropriadas e a auditoria por parte do CEI/CIR.
- 5.1.5 O pesquisador deve manter uma lista de pessoas adequadamente qualificadas para as quais o pesquisador tenha delegado tarefas significativas referentes ao ensaio. 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 estudo. O pesquisador pode apenas delegar tarefas/atividades, mas não responsabilidades; e, ocasionalmente, quando iniciar ou conduzir o estudo com nenhum outro patrocinador, o pesquisador também pode ser responsável como patrocinador.

5.2 Recursos Adequados

- 5.2.1 O pesquisador deve ter tempo bastante para conduzir apropriadamente e concluir o ensaio dentro do período acordado para ele.
- 5.2.2 O pesquisador deve ser capaz de demonstrar (por exemplo, com base em dados retrospectivos) um potencial de recrutamento do número exigido de sujeitos adequados dentro do período acordado para tal recrutamento.
- 5.2.3 O pesquisador deve ter disponível um número adequado de pessoal qualificado e instalações adequadas para a duração prevista do estudo para conduzi-lo de forma apropriada e segura. As informações detalhadas sobre os nomes das

pessoas, funções e qualificações, bem como informações sobre as instalações devem ser documentadas.

5.2.4 O pesquisador deve assegurar que todas as pessoas auxiliando no ensaio estejam adequadamente informadas sobre o protocolo, o(s) produto(s) da pesquisa e suas tarefas e funções relativas ao ensaio.

5.2.5 O treinamento dos participantes do estudo deve ser documentado, incluindo: os nomes das pessoas da equipe treinadas, os procedimentos e as datas.

5.3 Consentimento Informado

O pesquisador é responsável pela obtenção do consentimento informado (ver capítulo 4).

5.4 Atenção Médica dos Sujeitos da Pesquisa

5.4.1 Um médico (ou dentista, quando apropriado) qualificado, que seja um pesquisador ou subpesquisador do estudo, deve ser responsável por todas as decisões médicas (ou odontológicas) relativas ao ensaio.

5.4.2 Durante e após a participação de um sujeito em uma pesquisa, o pesquisador/instituição deve assegurar que lhe seja dada atenção médica adequada quanto a quaisquer eventos adversos, incluindo valores laboratoriais clinicamente significativos, relacionados ao estudo. Essa atenção não implicará em custos adicionais ao paciente. O pesquisador/instituição deve informar o sujeito quando for necessária atenção médica para doença(s) intercorrente(s), das quais o pesquisador ficar ciente.

5.4.3 Recomenda-se que o pesquisador informe o médico original do sujeito sobre a participação do sujeito na pesquisa, caso este tenha um médico original, e se o sujeito concordar que o médico original seja informado.

5.4.4 Embora um sujeito não seja obrigado a fornecer seu(s) motivo(s) para se retirar prematuramente de um ensaio, o pesquisador deve fazer um esforço razoável para averiguar o(s) motivo(s), enquanto respeita plenamente os direitos do sujeito.

5.4.5 O pesquisador, por meio de acordos anteriores com o patrocinador, deve assegurar a continuidade do tratamento para os sujeitos da pesquisa uma vez que seu envolvimento no estudo tenha terminado, caso sua interrupção prejudique sua segurança dentro das estruturas regulatórias aplicáveis. A autoridade regulatória nacional (ARN) deve considerar que, durante o curso desse tratamento, serão usados produtos que ainda não são oficialmente aprovados.

5.5 Comunicação com o CEI/CIR

- 5.5.1 Antes de iniciar um estudo, o pesquisador/instituição deve ter uma aprovação/opinião favorável escrita e datada por parte do CEI/CIR para o protocolo do estudo, o formulário de consentimento informado por escrito, atualizações do formulário de consentimento, procedimentos de recrutamento de sujeitos (por exemplo, anúncios), bem como qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos sujeitos.
- 5.5.2 O pesquisador também deve obter aprovação para o protocolo do estudo por parte da autoridade regulatória antes de iniciar o estudo, se for exigido pelos regulamentos locais.
- 5.5.3 Como parte da solicitação escrita do pesquisador/instituição ao CEI/CIR, o pesquisador/instituição deve fornecer ao CEI/CIR uma cópia atual da Brochura do Pesquisador/Investigador. Se a Brochura do Pesquisador/Investigador for atualizado durante a pesquisa, o pesquisador/instituição deve fornecer uma cópia atualizada da Brochura do Pesquisador/Investigador ao CEI/CIR. Durante a pesquisa, o pesquisador/instituição deve fornecer ao CEI/CIR todos os documentos sujeitos a essa revisão.

5.6 Cumprimento do Protocolo

- 5.6.1 O pesquisador/instituição deve conduzir o ensaio clínico em cumprimento ao protocolo acordado pelo patrocinador e, se necessário, pelas autoridades regulatórias, o qual teve aprovação/opinião favorável por parte do CEI/CIR.
- 5.6.2 O pesquisador/instituição e o patrocinador devem assinar o protocolo, ou um contrato alternativo, para confirmar seu acordo.
- 5.6.3 O pesquisador não deve implementar qualquer desvio do protocolo, ou alterações deste, sem o acordo do patrocinador, bem como revisão prévia e aprovação/opinião favorável documentada por parte do CEI/CIR de uma emenda, exceto quando necessário eliminar um perigo imediato aos sujeitos da pesquisa, ou quando a(s) alteração(ões) envolve(m) apenas aspectos logísticos ou administrativos do estudo (por exemplo, mudança de monitor(es), mudança de número(s) de telefone).
- 5.6.4 O pesquisador, ou pessoa designada pelo pesquisador, deve documentar e explicar qualquer desvio do protocolo aprovado.
- 5.6.5 O pesquisador pode implementar um desvio do protocolo, ou uma alteração deste, para eliminar um perigo imediato aos sujeitos da pesquisa sem aprovação/opinião favorável prévia do CEI/CIR. O mais breve possível, o desvio ou mudança implementada, os motivos deste e, se apropriado, a emenda proposta ao protocolo devem ser submetidos:
- (a) Ao CEI/CIR para revisão e aprovação/opinião favorável;
 - (b) Ao patrocinador para acordo e, se necessário;
 - (c) Às autoridades regulatórias.

5.7 Produto(s) da Pesquisa

- 5.7.1 A responsabilidade final pelo(s) produto(s) da pesquisa no(s) local(is) do ensaio clínico é do pesquisador/instituição.
- 5.7.2 Quando permitido/exigido, o pesquisador/instituição pode/deve designar alguns ou todos os deveres do pesquisador/instituição para a responsabilização pelo(s) produto(s) da pesquisa no(s) local(is) do ensaio clínico a um farmacêutico apropriado ou outro indivíduo adequado que esteja sob a supervisão do pesquisador/instituição.
- 5.7.3 O pesquisador/instituição e/ou um farmacêutico ou outro indivíduo apropriado, que seja designado pelo pesquisador/instituição, deve manter os registros da entrega do(s) produto(s) ao local do ensaio clínico, o inventário no local, o uso por cada sujeito e o retorno ao patrocinador ou disposição alternativa do(s) produto(s) não utilizado(s). Tais registros devem incluir datas, quantidades, lote/números de série, data de validade (se aplicável) e os números de código único designados ao(s) produto(s) e aos sujeitos da pesquisa. Os pesquisadores devem manter registros que documentem adequadamente que os sujeitos recebem as doses especificadas pelo protocolo e compatibilizam todos os produtos da pesquisa recebidos do patrocinador.
- 5.7.4 O(s) produto(s) da pesquisa deve ser armazenado conforme especificação do patrocinador e em consonância com as exigências regulatórias aplicáveis.
- 5.7.5 O pesquisador deve assegurar que o(s) produto(s) da pesquisa é (são) usado(s) de acordo com as exigências regulatórias aplicáveis.
- 5.7.6 O pesquisador, ou uma pessoa designada pelo pesquisador/instituição, deve explicar o uso correto do(s) produto(s) da pesquisa a cada sujeito e deve verificar, em intervalos apropriados para o ensaio clínico, que cada sujeito está seguindo as instruções apropriadamente.

5.8 Procedimentos de Randomização e Quebra do Cegamento

- 5.8.1 O pesquisador deve seguir os procedimentos de randomização do ensaio clínico, se houver, e deve assegurar que o código seja quebrado apenas em consonância com o protocolo. Se o estudo é cego, o pesquisador deve documentar prontamente e explicar ao patrocinador qualquer quebra prematura do cegamento (por exemplo, quebra acidental do cegamento, quebra do cegamento devido a evento adverso grave) do(s) produto(s) da pesquisa.

5.9 Registros e Relatórios

- 5.9.1 O pesquisador deve assegurar a precisão, a integralidade, a legibilidade e a oportunidade dos dados relatados ao patrocinador nos CRFs e em todos os relatórios exigidos.

- 5.9.2 Os dados relatados no CRF que derivam de documentos fonte devem ser consistentes com os documentos fonte ou as discrepâncias devem ser explicadas.
- 5.9.3 Qualquer mudança ou correção em um CRF deve ser datada, rubricada e explicada (se necessário) e não deve obscurecer a entrada original (isto é, deve ser mantida uma trilha de auditoria; isso se aplica tanto a mudanças e correções escritas como eletrônicas). Os patrocinadores devem fornecer orientação aos pesquisadores e/ou aos representantes designados dos pesquisadores sobre como fazer tais correções. Os patrocinadores devem ter procedimentos por escrito para assegurar que as mudanças ou correções nos CRFs feitas pelos representantes designados do patrocinador sejam documentadas, necessárias e endossadas pelo pesquisador. O pesquisador deve manter os registros das mudanças e das correções.
- 5.9.4 O pesquisador/instituição deve manter os documentos do estudo conforme especificado na publicação *Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial* [Documentos Essenciais para a Condução de um Ensaio Clínico] e conforme colocado nas exigências regulatórias aplicáveis. O pesquisador/instituição deve tomar medidas para evitar a destruição acidental ou prematura desses documentos.
- 5.9.5 Os documentos essenciais devem ser retidos até ao menos dois anos após a última aprovação de uma solicitação de comercialização, ou que ao menos dois anos tenham se passado desde a descontinuação formal do desenvolvimento clínico do produto da pesquisa. No entanto, devem ser retidos por mais tempo, conforme consta nas exigências regulatórias, ou em um acordo com o patrocinador. Em caso de qualquer dúvida, o pesquisador deve verificar com o patrocinador.
- 5.9.6 Mediante solicitação do monitor, auditor, CEI/CIR ou autoridade regulatória, o pesquisador/instituição deve disponibilizar para acesso direto todos os registros solicitados relativos ao ensaio clínico.

5.10 Relatórios de Progresso

- 5.10.1 O pesquisador/instituição deve submeter relatórios escritos da situação do ensaio clínico ao CEI/CIR anualmente, ou com mais frequência, caso solicitado pelo CEI/CIR.
- 5.10.2 Os relatórios escritos devem ser fornecidos à autoridade regulatória, caso exigido pelos regulamentos locais.
- 5.10.3 O pesquisador deve fornecer prontamente relatórios escritos ao patrocinador, ao CEI/CIR e, quando disposto nas exigências regulatórias aplicáveis, à instituição sobre quaisquer mudanças que afetem significativamente a condução do ensaio clínico, e/ou aumentem o risco aos sujeitos.

5.11 Relatório de Segurança

- 5.11.1 Todos os eventos adversos graves (EAGs) devem ser relatados imediatamente ao patrocinador, exceto os EAGs que o protocolo ou outro documento (por exemplo, a Brochura do Pesquisador/Investigador) identifica como não necessário relatar imediatamente. Os relatórios imediatos devem ser seguidos prontamente por relatórios detalhados por escrito. Os relatórios imediatos e os de acompanhamento devem identificar os sujeitos por números de códigos únicos designados aos sujeitos da pesquisa, em vez de pelos nomes dos sujeitos, números de identificação pessoal e/ou endereços. O pesquisador também deve cumprir as exigências regulatórias aplicáveis relativas ao relato de reações adversas graves não esperadas a medicamentos às autoridades regulatórias e ao CEI/CIR.
- 5.11.2 Os eventos adversos e/ou anormalidades laboratoriais identificadas no protocolo como críticos às avaliações de segurança devem ser relatados ao patrocinador, de acordo com as exigências de relato e dentro dos períodos de tempo especificados pelo patrocinador no protocolo.
- 5.11.3 Para mortes relatadas, o pesquisador deve fornecer ao patrocinador e ao CEI/CIR quaisquer informações adicionais solicitadas (por exemplo, relatórios de autópsia e relatórios médicos terminais).

5.12 Término Prematuro ou Suspensão de um Ensaio Clínico

- 5.12.1 Se o ensaio clínico for finalizado prematuramente ou suspenso por qualquer motivo, o pesquisador/instituição deve informar prontamente os sujeitos da pesquisa, deve assegurar uma terapia apropriada e acompanhamento aos sujeitos e, quando disposto nas exigências regulatórias aplicáveis, deve informar as autoridades regulatórias. Além disso:
- 5.12.2 Se o pesquisador finalizar ou suspender um ensaio clínico sem a concordância prévia do patrocinador, o pesquisador deve informar a instituição, quando disposto nas exigências regulatórias aplicáveis, e o pesquisador/instituição deve informar prontamente o patrocinador e o CEI/CIR, bem como deve fornecer ao patrocinador e ao CEI/CIR uma explicação detalhada por escrito sobre o término ou a suspensão.
- 5.12.3 Se o patrocinador finalizar ou suspender um ensaio clínico, o pesquisador deve informar prontamente a instituição, quando disposto nas exigências regulatórias aplicáveis, e o pesquisador/instituição deve informar prontamente o CEI/CIR e fornecer a este uma explicação detalhada por escrito sobre o término ou a suspensão.
- 5.12.4 Se o CEI/CIR finalizar ou suspender sua aprovação/opinião favorável sobre um ensaio clínico, o pesquisador deve informar a instituição, quando disposto nas exigências regulatórias aplicáveis, e o pesquisador/instituição deve notificar prontamente o patrocinador e fornecer a este uma explicação detalhada por escrito sobre o término ou a suspensão.

5.13 Relatório(s) Final(is) do Pesquisador/Instituição

5.13.1 Ao concluir o ensaio clínico, o pesquisador deve, quando disposto nas exigências regulatórias aplicáveis, informar a instituição, e o pesquisador/instituição deve fornecer ao patrocinador todos os relatórios solicitados, ao CEI/CIR um resumo do resultado da pesquisa, e às autoridades regulatórias quaisquer relatórios que solicitarem ao pesquisador/instituição.

5.14 Aspectos Financeiros

5.14.1 Os aspectos financeiros da pesquisa devem ser documentados em um acordo entre o patrocinador e o pesquisador/instituição. Esse documento é listado como documento essencial na seção correspondente.

5.14.2 O acordo deve incluir evidência da aceitação/envolvimento da instituição/administração do hospital quanto à oferta de instalações e serviços, bem como ao pagamento proposto do Patrocinador.

5.14.3 Os pesquisadores devem revelar interesses financeiros conforme solicitado pelo CEI/CIR, patrocinadores, autoridades governamentais e editores de periódicos. A revelação pode ser exigida antes e depois da pesquisa e envolve os cônjuges e os filhos dependentes dos pesquisadores.

Capítulo 6

RESPONSABILIDADES DOS PATROCINADORES

6.1 Garantia de Qualidade e Controle de Qualidade

- 6.1.1 O patrocinador é responsável por implementar e manter sistemas de garantia de qualidade e controle de qualidade com POPs por escrito para assegurar que os ensaios clínicos serão conduzidos e os dados serão gerados, documentados (registrados) e relatados em consonância com o protocolo, as BPC e as exigências regulatórias aplicáveis.
- 6.1.2 O patrocinador é responsável por assegurar o acordo com todas as partes envolvidas, para garantir o acesso direto a todos os locais relativos ao ensaio clínico, dados/documentos fonte e relatórios para fins de monitoria e auditoria por parte do patrocinador, bem como inspeção por parte de autoridades regulatórias nacionais e estrangeiras.
- 6.1.3 O controle de qualidade deve ser aplicado a cada estágio de manuseio de dados para assegurar que todos os dados sejam confiáveis e tenham sido processados de forma correta.

6.2 Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC)

- 6.2.1 Um patrocinador pode transferir qualquer ou todas as tarefas e funções do patrocinador relativas ao ensaio clínico à ORPC, mas a responsabilidade definitiva pela qualidade e integridade dos dados da pesquisa é do patrocinador. A ORPC deve implementar garantia de qualidade e controle de qualidade. Esses procedimentos devem ser documentados por escrito antes do início do estudo.
- 6.2.2 Quaisquer tarefa e função relativas ao ensaio clínico que sejam transferidas a uma ORPC e assumidas por ela devem ser especificadas por escrito.
- 6.2.3 Quaisquer tarefas e funções relativas ao ensaio clínico não transferidas especificamente à ORPC e não assumidas por ela são retidas pelo patrocinador.
- 6.2.4 Todas as referências a um patrocinador neste guia também se aplicam a uma ORPC, na medida em que uma ORPC tenha assumido as tarefas e funções de um patrocinador relativas ao ensaio clínico.

6.3 Conhecimento Médico

- 6.3.1 O patrocinador deve designar pessoal médico adequadamente qualificado que estará prontamente disponível para dar consultoria sobre questões ou problemas médicos relativos ao ensaio clínico. Se necessário, consultor(es) externo(s) pode(m) ser nomeado(s) para esse propósito.

6.4 Planejamento da Pesquisa Clínica

6.4.1 O patrocinador deve utilizar indivíduos qualificados (por exemplo, bioestatísticos, farmacologistas clínicos e médicos) conforme apropriado, durante todos os estágios do processo da pesquisa, desde a elaboração do protocolo e dos CRFs e o planejamento das análises, até a análise e o preparo dos relatórios clínicos parciais e finais da pesquisa/estudo.

6.5 Gerenciamento da Pesquisa Clínica, Manuseio de Dados, Manutenção de Registros e Comitê Independente de Monitoramento de Dados

6.5.1 O patrocinador deve utilizar indivíduos qualificados para supervisionar a condução geral da pesquisa, manejar os dados, verificar os dados, conduzir a análise estatística e preparar os relatórios.

6.5.2 O patrocinador pode considerar o estabelecimento de um comitê independente de monitoramento de dados (CIMD) para avaliar o progresso de uma pesquisa clínica, incluindo os dados de segurança e os pontos extremos críticos de eficácia nos intervalos, bem como recomendar ao patrocinador se continua, modifica ou interrompe um estudo. O CIMD deve ter procedimentos operacionais por escrito e manter registros escritos de todas as suas reuniões. Os pesquisadores clínicos não devem ser incluídos como membros do CIMD do protocolo do qual são parte como pesquisadores ou qualquer outro protocolo como mesmo produto. Os funcionários dos patrocinadores não podem atuar como membros; podem apenas auxiliar nas atividades do CIMD.

6.5.3 Quando utilizar manuseio de dados eletrônicos da pesquisa, e/ou sistemas remotos de dados eletrônicos, o patrocinador deve:

- a) Garantir e documentar que o(s) sistema(s) de processamento de dados eletrônicos está em conformidade com as exigências estabelecidas do patrocinador quanto à integridade, precisão, confiabilidade e desempenho consistente pretendido (por exemplo, validação).
- b) Manter POPs para usar esses sistemas.
- c) Garantir que os sistemas são planejados para permitir mudanças nos dados, de tal forma que tais mudanças nos dados sejam documentadas e que não haja eliminação de dados registrados (por exemplo, manter registros de auditoria, registros de dados, registros de edição).
- d) Manter um sistema de segurança que evite o acesso não autorizado aos dados.
- e) Manter uma lista de pessoas autorizadas a fazer alterações nos dados.

- f) Manter um registro adequado dos dados.
 - g) Salvar o cegamento, se houver (por exemplo, manter o cegamento durante a entrada e o processamento dos dados).
- 6.5.4 Se os dados forem modificados durante o processamento, deve ser sempre possível comparar os dados e observações originais com os dados processados.
- 6.5.5 O patrocinador deve usar um código de identificação não ambíguo do sujeito, que permita a identificação de todos os dados relatados para cada sujeito.
- 6.5.6 O patrocinador, ou outros proprietários dos dados, devem reter todos os documentos essenciais específicos do patrocinador pertinentes à pesquisa. (Ver seção “Documentos Essenciais para a Condução de um Ensaio Clínico”); em conformidade com as exigências regulatórias aplicáveis do país em que o produto é aprovado, e/ou onde o patrocinador pretende solicitar aprovação.
- 6.5.7 Se o patrocinador descontinuar o desenvolvimento clínico de um produto de pesquisa (isto é, para qualquer ou todas as indicações, vias de administração ou formas de dosagem), o patrocinador deve manter todos os documentos essenciais específicos do patrocinador por ao menos dois anos após a descontinuação formal ou em conformidade com as exigências regulatórias aplicáveis.
- 6.5.8 Se o patrocinador descontinuar o desenvolvimento clínico de um produto de pesquisa, o patrocinador deve notificar todos os pesquisadores/instituições e todas as autoridades regulatórias apropriadas.
- 6.5.9 Qualquer transferência de propriedade dos dados deve ser relatada às autoridades adequadas, conforme consta nas exigências regulatórias aplicáveis.
- 6.5.10 Os documentos essenciais específicos do patrocinador devem ser retidos até ao menos dois anos após a última aprovação de uma solicitação de comercialização em uma região do ICH, e até que não haja solicitações de comercialização pendentes ou contempladas em uma região do ICH, ou que ao menos dois anos tenham passado desde a descontinuação formal do desenvolvimento clínico do produto da pesquisa. Esses documentos devem ser retidos por um período maior, contudo, se disposto nas exigências regulatórias aplicáveis ou se necessário por parte do patrocinador.
- 6.5.11 O patrocinador deve informar o pesquisador/instituição por escrito sobre a necessidade de retenção de registros e deve notificar o pesquisador/instituição por escrito quando os registros relativos à pesquisa não forem mais necessários.

6.6 Seleção de Pesquisador

- 6.6.1 O patrocinador é responsável por selecionar o pesquisador/instituição. Cada pesquisador deve ser qualificado por meio de treinamento e experiência e deve ter recursos adequados para conduzir apropriadamente o ensaio clínico para o

qual o pesquisador for selecionado. Se um comitê de coordenação e/ou comitê de pesquisadores tiverem de ser utilizados em ensaios clínicos multicêntricos, sua organização e/ou seleção é responsabilidade do patrocinador.

- 6.6.2 É responsabilidade do patrocinador estabelecer a adequação do pesquisador, da equipe e do local antes, no início e durante a pesquisa. Todo o pessoal do local que estiver envolvido no ensaio clínico deve se envolver nas atividades de informação/treinamento e na reunião de início do estudo.
- 6.6.3 Antes de entrar em acordo com um pesquisador/instituição para conduzir um ensaio clínico, o patrocinador deve fornecer ao pesquisador/instituição o protocolo e a Brochura do Pesquisador/Investigador atualizada, bem como deve dar tempo suficiente para o pesquisador/instituição rever o protocolo e as informações fornecidas.
- 6.6.4 O patrocinador deve obter concordância por parte do pesquisador/instituição:
- a) Para conduzir o ensaio clínico em cumprimento das BPC, com as exigências regulatórias aplicáveis, e com o protocolo acordado pelo patrocinador e com aprovação/opinião favorável do CEI/CIR;
 - b) Para cumprir os procedimentos de registro/relato de dados;
 - c) Para permitir monitoramento, auditoria e inspeção; e
 - d) Para reter os documentos essenciais que devem estar nos arquivos do pesquisador/instituição até que o patrocinador informe o pesquisador/instituição que esses documentos não são mais necessários. O patrocinador e o pesquisador/instituição devem assinar o protocolo, ou um documento alternativo, para confirmar tal acordo.

6.7 Alocação de Deveres e Funções

- 6.7.1 Antes de iniciar uma pesquisa clínica o patrocinador deve definir, estabelecer e alocar todos os deveres e as funções relativas a esta pesquisa.

6.8 Compensação a Sujeitos e Pesquisadores

- 6.8.1 Se disposto nas exigências regulatórias aplicáveis, o patrocinador deve prover um seguro ou indenizar (cobertura legal e financeira) o pesquisador/instituição contra reivindicações que surgem em relação à pesquisa, exceto as reivindicações oriundas de más práticas e/ou negligência.
- 6.8.2 As políticas e os procedimentos do patrocinador devem abranger os custos do tratamento dos sujeitos da pesquisa no caso de danos relativos ao estudo, em consonância com as exigências regulatórias aplicáveis. Quando os sujeitos da pesquisa recebem compensação, o método e a forma de compensação devem cumprir as exigências regulatórias aplicáveis.

6.9 Financiamento

6.9.1 Os aspectos financeiros da pesquisa clínica devem ser documentados em um acordo entre o patrocinador e o pesquisador/instituição. Quaisquer acordos entre o patrocinador e o pesquisador ou com qualquer outra pessoa envolvida no ensaio clínico deve ser por escrito, como parte do protocolo ou por meio de um acordo separado.

6.10 Notificação/Submissão a Autoridades Regulatórias

6.10.1 Antes de iniciar o(s) ensaio(s) clínico(s), o patrocinador (ou o patrocinador e o pesquisador, se disposto nas exigências regulatórias aplicáveis) deve submeter qual(is)quer solicitação exigida à autoridade apropriada para revisão, aceitação e/ou permissão (conforme disposto nas exigências regulatórias aplicáveis) para iniciar a(s) pesquisa(s). Qualquer notificação/submissão deve ser datada e conter informações suficientes para identificar o protocolo.

6.11 Confirmação de Revisão por parte do CEI/CIR

6.11.1 O patrocinador deve obter com o pesquisador/instituição:

- (a) O nome e o endereço do CEI/CIR do pesquisador/instituição;
- (b) Uma declaração obtida com o CEI/CIR que a instituição é organizada e funciona em consonância com as BPC e as leis e regulamentos aplicáveis;
- (c) Aprovação/opinião favorável documentada do CEI/CIR, uma cópia atual do protocolo, formulário(s) de consentimento informado por escrito e quaisquer outras informações escritas a serem fornecidas aos sujeitos, procedimentos de recrutamento de sujeitos e documentos relativos a pagamentos e compensação disponíveis aos sujeitos, bem como quaisquer outros documentos que o CEI/CIR pode ter solicitado.

6.11.2 Se o CEI/CIR condicionar sua aprovação/opinião favorável sobre as mudanças em qualquer aspecto da pesquisa, tais como alterações ao protocolo, formulário de consentimento informado por escrito e quaisquer outras informações escritas a serem fornecidas aos sujeitos, e/ou outros procedimentos, o patrocinador deve obter com o pesquisador/instituição uma cópia das alterações feitas e a data em que foi dada a aprovação/opinião favorável do CEI/CIR. É necessário obter a opinião favorável da autoridade regulatória local, caso exigido pelos regulamentos locais.

6.11.3 O patrocinador deve obter com o pesquisador/instituição a documentação e as datas de quaisquer reavaliações do CEI/CIR com opinião favorável, bem como quaisquer retiradas ou suspensões de aprovação/opinião favorável.

6.12 Informações sobre Produto(s) da Pesquisa

6.12.1 Ao planejar os ensaios, o patrocinador deve assegurar que dados suficientes sobre segurança e eficácia de estudos não clínicos e/ou clínicos estejam disponíveis para apoiar a exposição humana pela via, nas dosagens, pela duração e na população a ser estudada.

6.12.2 O patrocinador deve atualizar a Brochura do Pesquisador/Investigador à medida que novas informações se tornarem disponíveis.

6.13 Fabricação, Embalagem, Rotulagem e Codificação de Produto(s) de Pesquisa

6.13.1 O patrocinador deve assegurar que o(s) produto(s) da pesquisa (incluindo comparador(es) ativo(s) e placebo, se aplicável) é caracterizado como apropriado ao estágio de desenvolvimento do(s) produto(s), é fabricado de acordo com qualquer BPF aplicáveis e é codificado e rotulado de forma que proteja o cegamento, se aplicável. Além disso, a rotulagem deve cumprir as exigências regulatórias aplicáveis.

6.13.2 O patrocinador deve determinar, para o(s) produto(s) da pesquisa, temperaturas aceitáveis de armazenamento, condições de armazenagem (por exemplo, proteção da luz), períodos de armazenagem, fluidos e procedimentos de reconstituição e aparelhos para infusão do produto, se houver. O patrocinador deve informar todas as partes envolvidas (por exemplo, monitores, pesquisadores, farmacêuticos, gerentes de armazenagem) sobre essas determinações.

6.13.3 O(s) produto(s) da pesquisa deve(m) ser embalados para evitar contaminação e deterioração inaceitável durante o transporte e a armazenagem.

6.13.4 Em estudos cegos, o sistema de codificação para o(s) produto(s) da pesquisa deve incluir um mecanismo que permita a rápida identificação do(s) produto(s) no caso de uma emergência médica, mas que não permita quebras indetectáveis do cegamento.

6.13.5 Caso sejam feitas alterações significativas na formulação do produto da pesquisa ou do comparador durante o desenvolvimento clínico, os resultados de quaisquer estudos adicionais do(s) produto(s) formulado(s) (por exemplo, estabilidade, taxa de dissolução, biodisponibilidade) necessários para avaliar se tais alterações alterariam significativamente o perfil farmacocinético do produto devem estar disponíveis antes do uso da nova formulação em ensaios clínicos.

6.14 Fornecimento e Manuseio de Produto(s) da Pesquisa

6.14.1 O patrocinador é responsável pelo fornecimento do(s) produto(s) da pesquisa ao pesquisador/instituição durante o ensaio clínico e deve, dentro da estrutura regulatória aplicável, fornecer os produtos da pesquisa aos sujeitos após a participação do sujeito no estudo, caso a interrupção possa causar danos à saúde do sujeito.

6.14.2 O patrocinador não deve fornecer o(s) produto(s) da pesquisa a um pesquisador/instituição até que o patrocinador obtenha toda a documentação exigida (por exemplo, aprovação/opinião favorável do CEI/CIR e autoridades regulatórias).

6.14.3 O patrocinador deve assegurar-se de que os procedimentos escritos incluem instruções que o pesquisador/instituição deve seguir para o manuseio e a armazenagem do(s) produto(s) da pesquisa para o estudo e sua documentação.

6.14.4 Os procedimentos devem abordar recebimento, manuseio, armazenagem, dispensação, recolhimento de produto não utilizado pelos sujeitos e devolução de produto(s) de pesquisa não utilizado ao patrocinador (ou disposição alternativa, caso autorizado pelo patrocinador e em conformidade com as exigências regulatórias aplicáveis), tudo de forma adequada e segura.

6.14.5 O patrocinador deve:

- (a) Garantir a entrega oportuna de produto(s) de pesquisa ao(s) pesquisador(es);
- (b) Manter registros que documentem o envio, recebimento, disposição, devolução e destruição do(s) produto(s) da pesquisa. (Ver Seção “Documentos Essencial para a Condução de um Ensaio Clínico”);
- (c) Manter um sistema para recolher produtos de pesquisa e documentar esse recolhimento (por exemplo, para recolhimento de produtos com defeito, nova reivindicação após a conclusão da pesquisa, reivindicação de produtos vencidos);
- (d) Manter um sistema para a disposição de produto(s) de pesquisa não utilizado e para a documentação de tal disposição.

6.14.6 O patrocinador deve:

- (a) Tomar medidas para assegurar que os produtos da pesquisa são estáveis durante o período de uso;
- (b) Manter quantidades suficientes do produto da pesquisa usado nos ensaios para confirmar as especificações, caso seja necessário, e manter registros de análises e características de amostras de lotes. À medida que a estabilidade permitir, as amostras devem ser retidas até a conclusão das análises dos dados do estudo ou conforme disposto nas exigências

regulatórias aplicáveis, o que representar o período de retenção mais longo.

6.15 Acesso aos Registros

6.15.1 O patrocinador deve assegurar-se de que está especificado no protocolo ou outro acordo por escrito que o pesquisador/instituição dá acesso direto aos dados/documentos fonte para o monitoramento, as auditorias, a revisão do CEI/CIR e a inspeção regulatória relativos à pesquisa.

6.15.2 O patrocinador deve verificar que cada sujeito consentiu, por escrito, o acesso direto a seu histórico médico original para monitoramento, auditoria, revisão do CEI/CIR e inspeção regulatória relativos à pesquisa.

6.16 Informações sobre Segurança

6.16.1 O patrocinador é responsável pela avaliação contínua da segurança do(s) produto(s) da pesquisa

6.16.2 O patrocinador deve notificar prontamente todos os pesquisadores/instituições envolvidos e as autoridades regulatórias sobre descobertas que podem afetar de forma negativa a segurança dos sujeitos, causem impacto à condução da pesquisa, ou alterem a aprovação/opinião favorável do CEI/CIR para continuar o estudo.

6.17 Relatos de Reações Adversas a Medicamentos (RAM)

6.17.1 O patrocinador deve expedir o relato a todos os pesquisadores/instituições envolvidos, ao CEI/CIR, quando exigido, bem como às autoridades regulatórias sobre todas as reações adversas a medicamentos, tanto graves quanto inesperadas.

6.17.2 Tais relatos expedidos devem cumprir as exigências regulatórias aplicáveis.

6.17.3 O patrocinador deve submeter às autoridades regulatórias todas as atualizações de segurança e relatórios periódicos, conforme disposto nas exigências regulatórias aplicáveis.

6.18 Monitoramento

6.18.1 Objetivo

Os objetivos do monitoramento do estudo é verificar que:

- (a) Os direitos e o bem-estar dos sujeitos da pesquisa são protegidos;

- (b) Os dados relatados da pesquisa 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 BPC e com as exigências regulatórias aplicáveis.

6.18.2 Seleção e Qualificações dos Monitores

- (a) Os monitores devem ser indicados pelo patrocinador.
- (b) Os monitores devem ser treinados apropriadamente, e devem ter o conhecimento científico e/ou clínico necessário para monitorar o estudo adequadamente. As qualificações de um monitor devem ser documentadas.
- (c) Os monitores devem se familiarizar com os produtos da pesquisa, o protocolo, o formulário de consentimento informado e com quaisquer outras informações fornecidas aos sujeitos; também com os POPs e as BPC do patrocinador, bem como as exigências regulatórias aplicáveis.

6.18.3 Alcance e Natureza do Monitoramento

- (a) O patrocinador deve garantir que os estudos são monitorados adequadamente;
- (b) O patrocinador deve determinar o alcance e a natureza apropriados do monitoramento. A determinação do alcance e da natureza do monitoramento deve ter base em considerações como: objetivo, propósito, planejamento, complexidade, cegamento, tamanho e desfechos do estudo.
- (c) Um plano escrito de monitoramento deve estar disponível.

6.18.4 Responsabilidades do Monitor

O(s) monitor(es), em consonância com as exigências do patrocinador, deve(m) garantir que a pesquisa é conduzida e documentada adequadamente por meio da realização das seguintes atividades, quando relevantes e necessárias ao estudo e ao seu local:

- (a) Atuação como principal linha de comunicação entre o patrocinador e o pesquisador;
- (b) Verificação que o pesquisador possui qualificações e recursos adequados e estes permanecem adequados durante todo o período do estudo, e que a equipe e as instalações, incluindo laboratórios e equipamentos, são adequados para a condução segura e apropriada do estudo e que permanecem adequadas durante todo o período do estudo;
- (c) Verificação, quanto ao(s) produto(s) de pesquisa:

- (i) Que os períodos e as condições de armazenagem são aceitáveis, e que os suprimentos são suficientes durante todo o estudo;
 - (ii) Que o(s) produto(s) da pesquisa seja(m) fornecido(s) apenas aos sujeitos elegíveis a recebê-lo(s) e na dose especificada pelo protocolo;
 - (iii) Que os sujeitos recebam as instruções necessárias sobre uso, manuseio, armazenagem e devolução apropriados do(s) produto(s) da pesquisa;
 - (iv) Que o recebimento, o uso e a devolução do(s) produto(s) da pesquisa nos locais do ensaio clínico sejam controlados e documentados adequadamente;
 - (v) Que a disposição de produto(s) não utilizado(s) da pesquisa nos locais do ensaio clínico cumpra as exigências regulatórias aplicáveis e está em conformidade com os procedimentos autorizados do patrocinador.
- (d) Verificação que o pesquisador segue o protocolo aprovado e todas as emendas aprovadas, se houver.
- (e) Verificação que o consentimento informado escrito foi obtido antes da participação de cada sujeito no ensaio clínico.
- (f) Garantia de que o pesquisador receba a Brochura do Pesquisador/Investigador atual, todos os documentos e todos os suprimentos do ensaio clínico, necessários para a condução apropriada e para o cumprimento das exigências regulatórias aplicáveis.
- (g) Garantia de que o pesquisador e sua equipe envolvida no ensaio clínico estão adequadamente informados sobre o estudo.
- (h) Verificação que o pesquisador e sua equipe envolvida no ensaio clínico estão desempenhando as funções específicas, em consonância com o protocolo e qualquer outro acordo escrito entre o patrocinador e o pesquisador/instituição, e não tenha delegado essas funções a pessoas não autorizadas.
- (i) Verificação que o pesquisador está incluindo apenas sujeitos elegíveis.
- (j) Relato da taxa de recrutamento de sujeitos.
- (k) Verificação que os dados/documentos fonte e outros registros do ensaio clínico são precisos, completos, atualizados e mantidos.
- (l) Verificação que o pesquisador fornece todos os relatos, notificações, solicitações e submissões exigidos, e que esses documentos são precisos, completos, oportunos, legíveis, datados e identificam o ensaio clínico.
- (m) Verificação da precisão e integridade das entradas do CRF, dados/documentos fonte e outros registros relativos ao estudo uns com os outros. O monitor deve verificar especificamente que:
- (i) Os dados exigidos pelo protocolo são relatados precisamente sobre os CRFs e são consistentes com os dados/documentos fonte.

- (ii) Quaisquer alterações de dosagem e/ou terapia são bem documentadas para cada um dos sujeitos da pesquisa.
 - (iii) Eventos adversos, medicações concomitantes e doenças intercorrentes são relatadas em conformidade com o protocolo nos CRFs.
 - (iv) Visitas que os sujeitos não fazem, testes que não são conduzidos e exames que não são realizados são relatados claramente nos CRFs.
 - (v) Todas as retiradas e as desistências dos sujeitos envolvidos na pesquisa são relatadas e explicadas nos CRFs.
-
- (n) Informação ao pesquisador sobre qualquer erro, omissão ou ilegibilidade de entrada no CRF. O monitor deve garantir que as correções, os acréscimos ou as eliminações são feitos, datados, explicados (se necessário) e rubricados pelo pesquisador ou por um membro da equipe do pesquisador envolvida no ensaio clínico, que seja autorizada a rubricar as alterações no CRF para o pesquisador. Essa autorização deve ser documentada.
 - (o) Determinação se todos os eventos adversos (EAs) são relatados apropriadamente dentro dos períodos de tempo exigidos pelas BPC, pelo protocolo, pelo CEI/CIR, pelo patrocinador e pelas exigências regulatórias aplicáveis.
 - (p) Determinação se o pesquisador está mantendo os documentos essenciais. (Ver seção “Documentos Essenciais para a Condução de um Ensaio Clínico”).
 - (q) Comunicação de desvios do protocolo, POPs, BPC e exigências regulatórias aplicáveis ao pesquisador e a tomada de ações adequadas para evitar a recorrência dos desvios detectados.

6.18.5 Procedimentos de Monitoramento

O(s) monitor(es) deve(m) seguir os POPs escritos estabelecidos pelo patrocinador, bem como os procedimentos especificados pelo patrocinador para monitorar um ensaio clínico em particular.

6.18.6 Relato de Monitoramento

- (a) O monitor deve submeter um relatório escrito ao patrocinador após cada visita ao local do ensaio clínico, ou após cada comunicado relativo à pesquisa.
- (b) Os relatórios devem incluir data, local, nome do monitor e nome do pesquisador ou outro indivíduo contatado.
- (c) Os relatórios devem incluir um resumo do que o monitor revisou e as declarações do monitor quanto às descobertas/fatos, desvios e deficiências significativos, conclusões, ações tomadas ou a serem tomadas, e/ou ações recomendadas para assegurar o cumprimento das normas.

- (d) A revisão e o acompanhamento do relatório de monitoramento por parte do patrocinador devem ser documentados pelo representante designado do patrocinador.

6.19 Auditoria

Se ou quando os patrocinadores realizarem auditorias, como parte da implementação de garantia de qualidade, deve ser considerado:

6.19.1 Objetivo

O objetivo da auditoria de um patrocinador, a qual é independente e separada do monitoramento de rotina ou das funções de controle de qualidade, devem ser avaliados a condução da pesquisa clínica e o cumprimento do protocolo, POPs, BPC e exigências regulatórias aplicáveis.

6.19.2 Seleção e Qualificação de Auditores

- (a) O patrocinador deve nomear indivíduos independentes do ensaio clínico/sistema(s) de coleta de dados para conduzir as auditorias.
- (b) O patrocinador deve garantir que os auditores são qualificados por meio de treinamento e experiência para conduzir as auditorias de forma apropriada. As qualificações do auditor devem ser documentadas.

6.19.3 Procedimentos de Auditoria

- (a) O patrocinador deve garantir que a auditoria de ensaios/sistemas clínicos é conduzida em conformidade com os procedimentos escritos do patrocinador sobre o objeto da auditoria, como será feita, sua frequência, e a forma e o conteúdo dos relatórios das auditorias
- (b) O plano e os procedimentos de auditoria de um patrocinador para a auditoria de uma pesquisa clínica devem ser orientados pela importância do estudo às submissões às autoridades regulatórias, o número de sujeitos, o tipo e a complexidade do estudo, o nível dos riscos que os sujeitos da pesquisa correm e quaisquer problemas identificados;
- (c) As observações e as descobertas do(s) auditor(es) devem ser documentadas;
- (d) Para preservar a independência e o valor da função de auditoria, as autoridades regulatórias não devem solicitar os relatórios de auditoria como rotina. As autoridades regulatórias podem buscar o acesso a um relatório de auditoria caso a caso, quando houver evidência de não cumprimento grave do BPC, ou durante processos jurídicos;
- (e) Quando exigidos pela legislação ou regulamentos aplicáveis, o patrocinador deve fornecer um certificado de auditoria.

6.20 Descumprimento

- 6.20.1 O descumprimento do protocolo, POPs, BPC e/ou exigências regulatórias aplicáveis por parte de um pesquisador/instituição, ou por membro(s) da equipe do patrocinador, deve levar a uma pronta ação por parte do patrocinador para garantir o cumprimento.
- 6.20.2 Se o monitoramento e/ou a auditoria identificar descumprimento grave e/ou persistente por parte de um pesquisador/instituição, o patrocinador deve encerrar a participação do pesquisador/instituição na pesquisa. O patrocinador deve notificar prontamente as autoridades regulatórias.

6.21 Término Prematuro ou Suspensão de um Ensaio Clínico

- 6.21.1 Se um ensaio clínico for encerrado prematuramente ou suspenso, o patrocinador deve informar prontamente o pesquisador/instituição e as autoridades regulatórias sobre o término ou suspensão, bem como os motivos para o término ou suspensão. O CEI/CIR também deve ser informado prontamente e receber os motivos para o término ou suspensão por parte do patrocinador ou do pesquisador/instituição, conforme especificado pelas exigências regulatórias aplicáveis.

6.22 Ensaio Clínico/Relatos do Estudo

- 6.22.1 Se o ensaio clínico for concluído ou encerrado prematuramente, o patrocinador deve garantir que os relatórios da pesquisa clínica são preparados e fornecidos à agência regulatória, conforme disposto nas exigências regulatórias aplicáveis. O patrocinador também deve garantir que os relatórios da pesquisa clínica nas solicitações de comercialização cumprem as exigências regulatórias aplicáveis.

6.23 Ensaios Clínicos Multicêntricos

- 6.23.1 Para ensaios clínicos multicêntricos, o patrocinador deve garantir que:
- (a) Todos os pesquisadores conduzem o estudo em estrito cumprimento do protocolo acordado pelo patrocinador e, se necessário, pelas autoridades regulatórias, bem como recebem aprovação/opinião favorável do CEI/CIR.
 - (b) Os CRFs são designados para capturar os dados exigidos em todos os locais de ensaios clínicos multicêntricos. Para os pesquisadores que estão coletando dados adicionais, os CRFs complementares também devem ser fornecidos.

- (c) As responsabilidades do pesquisador coordenador e dos outros pesquisadores participantes são documentadas antes do início do ensaio clínico.
- (d) Todos os pesquisadores recebem instruções sobre seguir o protocolo, sobre cumprir um conjunto uniforme de padrões para a avaliação das descobertas clínicas e laboratoriais e sobre concluir os CRFs.
- (e) A comunicação entre os pesquisadores é facilitada.

Capítulo 7

PROGRAMAS DE MONITORAMENTO DE CUMPRIMENTO DAS BPC POR AUTORIDADES REGULATÓRIAS (AR)

7.1 Objetivo do Programa:

A meta do programa é monitorar o cumprimento das BPC por meio de inspeções a todas as partes envolvidas no ensaio clínico.

7.2 Propósito do Programa Nacional de Cumprimento das BPC

O programa de Monitoramento do Cumprimento das BPC pretende verificar se os estudos clínicos têm sido conduzidos em consonância com os padrões aceitáveis de BPC, conforme necessário, para assegurar a qualidade e a integridade dos dados do estudo e a proteção dos direitos e bem-estar dos sujeitos de pesquisa. As autoridades regulatórias devem publicar os detalhes de seu Programa (Nacional) de Cumprimento das BPC. Tais informações devem:

(a) *definir o escopo e a extensão do Programa*

O Programa (Nacional) de Cumprimento das BPC pode cobrir apenas uma gama limitada de produtos, por exemplo, produtos farmacêuticos, biológicos etc., ou podem incluir todos os ensaios clínicos de equipamentos médicos, aditivos alimentares e produtos veterinários¹. O Escopo do monitoramento de cumprimento deve ser definido, tanto com respeito às categorias de produtos abrangidos quanto às partes sujeitas a inspeção, por exemplo, CIRs/CEIs, Patrocinadores, Organizações de Pesquisa Contratadas, pesquisadores clínicos.

(b) *definir a autoridade de Inspectores para entrar nos locais de ensaios clínicos e seu acesso direto a dados administrados pelos locais dos estudos*

Embora os Inspectores não normalmente queiram entrar nos locais dos ensaios clínicos contra a vontade da administração do local, podem surgir circunstâncias em que a entrada no local e o acesso aos dados são essenciais para proteger a saúde pública. Os poderes disponíveis à Autoridade (Nacional) de Monitoramento das BPC nesses casos devem ser definidos.

¹ Este documento refere-se a estudos de produtos farmacêuticos.

(c) *descrever os procedimentos de Inspeção para verificação do cumprimento das BPC*

(d) *descrever ações que possam ser tomadas como acompanhamento de Inspeções de BPC*

Quando uma Inspeção de BPC for concluída, o Inspetor deve preparar um relatório escrito sobre as descobertas. Os países membros devem tomar medidas em que se encontram desvios dos Princípios das BPC durante uma Inspeção de BPC. As medidas apropriadas devem ser descritas em documentos da Autoridade (Nacional) de Monitoramento das BPC. Quando são encontrados sérios desvios, a medida tomada pelas Autoridades (Nacionais) de Monitoramento das BPC dependerá das circunstâncias em particular de cada caso e das cláusulas legais ou administrativas sob as quais o Monitoramento do Cumprimento das BPC foi estabelecido em seus países. Exemplos de medidas que podem ser tomadas incluem os seguintes fatores, mas não são limitadas a eles:

- Publicação de uma declaração, dando detalhes das inadequações ou faltas encontradas, que podem afetar os direitos ou o bem-estar de sujeitos ou a validade de estudos conduzidos no local do ensaio clínico;
- Publicação de uma recomendação que um estudo seja rejeitado;
- Suspensão de um ensaio clínico;
- Restrição ou desqualificação de um pesquisador clínico, sanções contra um CEI/CIR e um patrocinador;
- Ação por meio de tribunais, quando garantida pelas circunstâncias e quando os procedimentos legais/administrativos permitirem;
- Problemas ou diferenças de opinião, entre Inspetores e partes inspecionadas, serão normalmente resolvidos durante uma Inspeção. No entanto, pode nem sempre ser possível se chegar a um acordo. Um procedimento deve existir por meio do qual uma parte inspecionada pode fazer representações relativas ao resultado de uma Inspeção para o Monitoramento de Cumprimento das BPC e/ou relativas à medida que a Autoridade de Monitoramento das BPC propõe tomar dali em diante;

(d) *Garantir a privacidade*

Tomar providências para a manutenção da privacidade, não apenas por parte dos Inspetores, mas também por qualquer outra pessoa que tenha acesso a informações confidenciais como resultado de atividades de Monitoramento do Cumprimento das BPC; garantir que, a menos que todas as informações confidenciais e comercialmente delicadas tenham sido cortadas, os relatórios de Inspeções de BPC e Auditorias de Estudos sejam disponibilizados apenas às Autoridades Regulatórias e, quando apropriado, aos locais dos ensaios clínicos inspecionados ou envolvidos com as Auditorias do Estudo e/ou aos patrocinadores do estudo.

7.3 Organização/Administração

7.3.1 Um Programa (Nacional) de Cumprimento das BPC deve ser responsabilidade de um órgão apropriadamente constituído, identificável legalmente, com uma equipe adequada e trabalhando dentro de uma estrutura administrativa definida. Recomenda-se que esse programa esteja sob a responsabilidade da Autoridade Regulatória de Medicamentos existente.

7.3.2 Os países devem:

- Garantir que a Autoridade (Nacional) de Monitoramento de BPC é diretamente responsável por um número adequado de inspetores, que possuem o conhecimento técnico/científico necessário;
- Publicar documentos relativos à adoção de Princípios de BPC em seus territórios;
- Publicar documentos que fornecem detalhe do Programa (Nacional) de Cumprimento das BPC, incluindo informações sobre a estrutura legal ou administrativa dentro da qual o programa funciona bem como referências a legislação, regulamentos, procedimentos, manuais de inspeção, notas de orientação etc. que tratam do assunto; e
- Manter registros de inspeções de BPC e de estudos auditados, tanto para inspeções nacionais como internacionais.

7.4 Pessoal e Treinamento

7.4.1 As Autoridades (Nacionais) de Monitoramento de BPC devem:

- Assegurar que esteja disponível um número adequado de Inspetores;
- Assegurar que os Inspetores sejam adequadamente qualificados e treinados.

7.4.2 Os Inspetores devem ter qualificações e experiência prática no campo das disciplinas científicas e regulatórias relevantes às Boas Práticas Clínicas. As Autoridades de Monitoramento das BPC devem:

- Assegurar que sejam tomadas providências para o treinamento apropriado dos Inspetores de BPC, considerando suas qualificações e experiências individuais;
- Assegurar que a equipe de inspeção, incluindo especialistas contratados, não tenha interesse financeiro ou de outra natureza nos locais da pesquisa clínica ou nos produtos e estudos inspecionados, ou nas empresas que patrocinam tais estudos;

- Fornecer um meio adequado de identificação aos Inspectores (por exemplo, um cartão de identidade).

7.4.3 Os inspectores podem estar:

- Na equipe permanente da Autoridade (Nacional) de Monitoramento das BPC;
- Na equipe permanente de um órgão separado da Autoridade (Nacional) de Monitoramento das BPC; ou
- Empregados sob contrato, ou de outra forma, pela Autoridade (Nacional) de Monitoramento das BPC para realizar Inspeções.

Nos dois últimos casos, a Autoridade (Nacional) de Monitoramento das BPC deve ter a responsabilidade definitiva pela determinação do *Status* de Cumprimento das BPC e pela qualidade/aceitabilidade de um estudo inspecionado, bem como por tomar qualquer medida, que possa ser necessária, com base nos resultados de inspeções.

Capítulo 8

PROTOCOLO CLÍNICO

O ensaio clínico seguirá um protocolo escrito e assinado pelo pesquisador e pelo patrocinador. Toda alteração que for exigida subsequentemente deve ser também acordada e assinada pelas partes e anexada ao protocolo como emenda.

Como regra geral, o protocolo de um ensaio clínico deve incluir os seguintes pontos:

8.1 Informações Gerais

- a) Título, número de identificação e data do protocolo; qualquer emenda também deve ter número e data;
- b) Fase da pesquisa;
- c) Nomes e endereços tanto do patrocinador como do monitor;
- d) Nome e título da pessoa autorizada pelo patrocinador a assinar o protocolo e as emendas;
- e) Nome, título, endereço e número de telefone dos especialistas médicos ou dentistas do patrocinador da pesquisa;
- f) Nome e *currículo* do pesquisador responsável pela condução do estudo, bem como endereço e número de telefone do local (centro) do ensaio clínico;
- g) Nome e *currículo*, endereço e número de telefone do médico ou dentista qualificado responsável pelas decisões médicas ou dentárias relativas ao centro de ensaio clínico (se não forem o próprio pesquisador);
- h) Nome e endereço do laboratório clínico e outros departamentos e/ou instituições médicos e/ou técnicos envolvidos no ensaio clínico;
- i) Resumo do protocolo.

8.2 Histórico

- a. Nome e descrição do produto da pesquisa;
- b. Linha de raciocínio do estudo (Racional do estudo);
- c. Resumos das descobertas de estudos não clínicos que têm significância clínica potencial, bem como dos estudos clínicos relevantes à pesquisa atual;
- d. Resumo dos riscos potenciais e benefícios conhecidos, se houver, para sujeitos da pesquisa;

- e. Descrição e justificativa da via de administração, dosagem e períodos de tratamento;
- f. Declaração de que o ensaio clínico será realizado em conformidade com o protocolo, com as boas práticas clínicas (BPC) e com as exigências regulatórias pertinentes;
- g. Descrição da população a ser estudada;
- h. Referências a literatura e dados relevantes ao estudo e que forneçam informações de base sobre o assunto.

8.3 Objetivos do Ensaio Clínico

Descrição detalhada dos objetivos e do propósito do ensaio clínico e das hipóteses, quando apropriado.

8.4 Planejamento do Ensaio Clínico

8.4.1 A integridade científica do ensaio clínico e a credibilidade dos dados obtidos nele dependem substancialmente do seu planejamento. A descrição do planejamento deve incluir:

- a) Uma descrição das variáveis primárias (e secundárias, se houver) que serão medidas durante o ensaio clínico;
- b) Uma descrição do tipo/planejamento do ensaio clínico a ser conduzido (por exemplo, duplo-cego, controlado por placebo, paralelo) e um panorama do planejamento, dos procedimentos e das fases do estudo às quais correspondem;
- c) Uma descrição das medidas tomadas para minimizar ou evitar tendências, incluindo:
 - Randomização
 - Cegamento
- d) Descrições do tratamento do ensaio clínico e da dosagem, forma farmacêutica, embalagem e rotulagem do produto da pesquisa;
- e) Descrições da seqüência e duração de todos os períodos do estudo, incluindo o acompanhamento, se houver;
- f) Uma descrição das regras ou critérios para finalizar uma parte ou todo o ensaio clínico, ou para a retirada de um sujeito do estudo;

- g) Procedimentos de inventário dos produtos da pesquisa, incluindo o placebo e o comparador, se houver;
- h) Procedimentos para manutenção dos códigos de randomização e para abri-los;
- i) Identificação de qualquer dado que possa estar nos registros de dados ou que possa ser considerado como dados originais (quando não houver registro escrito ou eletrônico anterior dos dados).

8.5 Seleção e Retirada de Sujeitos

8.5.1 Critérios de seleção

Critérios para a seleção dos sujeitos (que incluem definição de critérios de diagnóstico).

8.5.2 Critérios para a exclusão de sujeitos

Critérios/Procedimentos para a retirada de sujeitos (isto é, término do tratamento com um produto de pesquisa/tratamento), especificando:

- Quando e como retirar sujeitos da pesquisa/tratamento com o produto em investigação;
- O tipo de dados que serão coletados com esses sujeitos e o cronograma de coleta;
- Se e como os sujeitos são substituídos;
- O acompanhamento dos sujeitos que abandonam o estudo/tratamento com o produto em investigação.

8.6 Tratamento dos Sujeitos

8.6.1 O tratamento que será administrado, incluindo os nomes de todos os produtos, dosagens, método de administração e período de tratamento, juntamente com o período de acompanhamento, para os sujeitos em cada braço do ensaio clínico;

8.6.2 A medicação/tratamentos permitidos (incluindo a medicação de resgate) e não permitidos antes e/ou durante o ensaio clínico;

8.6.3 Procedimentos para o monitoramento do cumprimento/adesão por parte do sujeito.

8.7 Avaliação

Avaliação de eficácia:

- Especificação dos parâmetros de eficácia

- Métodos e cronograma para avaliar, coletar e analisar os parâmetros de eficácia

Avaliação da segurança

- Avaliação da segurança
- Especificação dos parâmetros de segurança
- Métodos e cronograma para avaliar, coletar e analisar os parâmetros de segurança
- Procedimentos para registrar e comunicar eventos adversos e doenças concomitantes, bem como para produzir relatórios sobre eles
- Tipo e duração do acompanhamento de sujeitos após eventos adversos

8.8 Estatística

8.8.1 Descrição dos métodos de estatística a serem usados, incluindo o cronograma de qualquer análise intermediária que tenha sido planejada.

8.8.2 Número esperado planejado de sujeitos.

Em estudos multicêntricos, o número esperado de sujeitos deve ser especificado para cada centro em que o ensaio clínico é conduzido. O motivo da escolha do tamanho da amostra, incluindo explicações (ou cálculos) do poder do estudo e a justificativa clínica.

8.8.3 Nível de significância que será usado.

8.8.4 Critérios para a conclusão do ensaio clínico.

8.8.5 Procedimentos para explicar dados faltando, não utilizados ou ilegítimos.

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

8.8.7 Seleção dos sujeitos que serão incluídos na análise (tais como todos os sujeitos randomizados, todos os sujeitos tratados, todos os sujeitos que cumprem os critérios de seleção, ou sujeitos que podem ser avaliados).

8.9 Acesso Direto aos Dados/Documentos Originais

8.9.1 O patrocinador deve especificar no protocolo ou em outro contrato escrito que a pesquisa/instituição permitirá monitoramento, auditoria, revisão pelo comitê de ética (CEI/CIR) e inspeções regulatórias relativas ao ensaio clínico, bem como dar acesso direto aos documentos/dados originais.

8.10 Controle de Qualidade e Garantia de Qualidade

Serão estabelecidas instruções e considerações práticas para o controle de qualidade.

8.10.1 Ética

- (a) Descrição das considerações éticas relativas ao ensaio clínico.
- (b) Considerações éticas gerais da pesquisa, pesando o equilíbrio entre os benefícios e os riscos aos quais cada sujeito é exposto e o impacto esperado sobre a sociedade como um todo (informações sobre a eficácia e a segurança do medicamento estudado). Os benefícios potenciais derivados do ensaio clínico às populações que sofrem da doença são relacionados à gravidade da patologia estudada ou à falta de soluções terapêuticas específicas.
- (c) Justificativa do planejamento do estudo em termos da necessidade de conduzir um experimento científica e metodologicamente rigoroso que justifique os riscos aos quais os sujeitos serão expostos.
- (d) Descrição das revisões e aprovações do protocolo do estudo por parte do CEI/CIR e, se aplicável, por parte da autoridade regulatória.
- (e) Descrição das informações dadas aos sujeitos sobre as características da pesquisa e dos procedimentos para solicitar e obter permissão dos sujeitos para o envolvimento (consentimento informado escrito).
- (f) Especificação sobre como a privacidade das informações obtidas e a identidade das fontes serão protegidas e quem terá acesso a esses dados.

8.10.2 Administração de dados e manutenção de registros

- (a) Os procedimentos para a entrada e administração de dados serão explicitamente indicados.
- (b) A forma dos registros da documentação, suas condições de armazenamento e o modo de acesso a eles serão explicitamente indicados.

8.10.3 Orçamento e seguro

O orçamento e o seguro, se não estiverem incluídos em um contrato separado.

8.10.4 Política de publicação

A política de publicação, se não estiver incluída em um contrato separado.

Capítulo 9

GLOSSÁRIO DE TERMOS²

Reação Adversa a Medicamento (RAM)

No ensaio clínico anterior à aprovação de um novo produto medicinal ou novos usos para um produto aprovado, particularmente quando a dose terapêutica não pode ser estabelecida, todas as respostas danosas não pretendidas a um produto medicinal relacionadas com qualquer dose devem ser consideradas reações adversas ao medicamento. A frase “respostas a um produto medicinal” implica que uma relação causal entre um produto medicinal e um evento adverso é ao menos uma possibilidade razoável – isto é, que a relação não pode ser descartada. Com respeito a produtos medicinais no mercado: uma resposta a medicamento danosa e não pretendida e que ocorra em doses normalmente usadas em humanos para profilaxia, diagnóstico, ou tratamento de doenças, ou para a modificação da função fisiológica (ver as Diretrizes da Conferência Internacional sobre Harmonização para Administração de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões de um Relatório Imediato).

Evento Adverso (EA)

Qualquer ocorrência médica adversa em um paciente ou sujeito de pesquisa clínica a quem um produto farmacêutico foi administrado e que não necessariamente tenha uma relação causal ao tratamento. Como resultado, um evento adverso (EA) pode ser qualquer sinal, sintoma, ou doença desfavorável e não intencional (incluindo uma descoberta anormal no laboratório), associada com o uso de um produto medicinal sob investigação, quer seja relacionada a ele ou não (ver as Diretrizes da Conferência Internacional sobre Harmonização para Administração de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para um Relatório Expedido).

Emenda ao Protocolo

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

Aprovação (com respeito ao CEI/CIR)

A decisão afirmativa do Comitê de Ética Independente/Comissão Institucional de Revisão (CEI/CIR) declarando que o ensaio clínico foi revisto e pode ser conduzido na instituição dentro das diretrizes estabelecidas pelo CEI/CIR, a instituição, as boas práticas clínicas (BPC) e as exigências regulatórias aplicáveis.

Exigência regulatória aplicável

² Os documentos que não foram preparados pelo grupo (Guias Operacionais para os Comitês de Ética e Estudando e Avaliando Práticas Éticas de Revisão (OMS)) foram incorporados com seus glossários originais.

Qualquer lei ou regulamento que defina a condução de estudos clínicos de produtos sob investigação.

Auditoria

Uma análise sistemática e independente das atividades e documentos relativos ao estudo para determinar se as atividades avaliadas foram desempenhadas e os dados registrados, analisados e relatados com precisão ao cumprir o protocolo, os procedimentos operacionais padrão do patrocinador, as boas práticas clínicas (BPC) e as exigências regulatórias aplicáveis.

Auditoria dos dados do estudo

Uma comparação dos dados fonte e registros associados com o relatório provisório ou final para determinar se os dados fonte foram relatados com precisão, para determinar se os ensaios clínicos foram realizados em consonância com o protocolo de estudo e as BPC aplicáveis, para obter mais informações não fornecidas no relatório, bem como para estabelecer se as práticas foram empregadas no desenvolvimento de dados que prejudicariam sua validade.

Documento de auditoria

Documentação que possibilita a reconstrução de eventos.

Relatório de auditoria

A avaliação escrita do auditor com os resultados da auditoria para o patrocinador.

Cegamento (Mascaramento)

Procedimento em que se evita que uma ou mais partes do estudo saiba da participação no tratamento. O cegamento simples geralmente é quando o(s) sujeito(s) não sabe(m) da participação e cegamento duplo é quando o(s) sujeito(s), o(s) pesquisador(es), o(s) monitor(es) e, em alguns casos, o analista, não sabe(m) da participação no tratamento.

Formulário de relato de caso (CRF)

Um documento impresso, ótico ou eletrônico destinado a registrar todas as informações sobre cada sujeito do estudo que, de acordo com o protocolo, devem ser relatadas ao patrocinador.

Auditoria certificada

Auditoria acompanhada por uma declaração do auditor confirmando que a auditoria foi conduzida.

Ensaio Clínico

Qualquer pesquisa conduzida em sujeitos humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do(s) produto(s) sob investigação e/ou identificar qualquer reação adversa ao(s) produto(s) sob investigação e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do(s) produto(s) sob investigação para verificar sua segurança e/ou eficácia.

Relatório de Estudo Clínico

Uma descrição escrita de um estudo de qualquer agente terapêutico, profilático ou de diagnóstico conduzido em sujeitos humanos, no qual a descrição, as apresentações e a análise clínicas e estatísticas são plenamente integradas em um único relatório (ver as Diretrizes da Conferência Internacional sobre Harmonização sobre a Estrutura e os Conteúdos dos Relatórios de Estudos Clínicos).

Comitê de Coordenação

Um comitê que o patrocinador pode organizar para coordenar a administração de um estudo multicêntrico.

Referência/Medicamento de Referência

Um produto comercial ou de pesquisa (por exemplo, controle de ativo) ou placebo usado como referência em um ensaio clínico.

Sigilo

Privacidade de informações ou dados, mantida evitando revelar a outras pessoas informações de propriedade do patrocinador ou a identidade de um sujeito, a menos que autorizado pessoalmente.

Cumprimento (com respeito aos estudos)

Cumprimento de todas as exigências relatadas ao estudo, das exigências de boas práticas clínicas (BPC) e das exigências regulatórias aplicáveis.

Contrato

Um acordo escrito, datado e assinado, entre duas ou mais partes que estabelece qualquer ajuste da delegação e distribuição de tarefas e obrigações, incluindo assuntos financeiros, se aplicável. O protocolo pode servir como base para um contrato.

Pesquisador Coordenador

Um pesquisador em um estudo multicêntrico a quem foi atribuída responsabilidade por coordenar os pesquisadores nos diferentes centros participantes.

Organização Representativa para Pesquisa Clínica (ORPC)

Uma pessoa ou organização (comercial, acadêmica ou outra) contratada pelo patrocinador para realizar uma ou mais das tarefas e funções do patrocinador relacionadas ao estudo.

Acesso Direto

Autorização para examinar, analisar, confirmar e reproduzir qualquer registro e relato significativo para a avaliação de um ensaio clínico. Qualquer das partes (por exemplo, autoridades e auditores do patrocinador) que tiver acesso direto deve tomar todas as precauções razoáveis dentro do que for estipulado nas exigências regulatórias aplicáveis, de forma a manter o sigilo da identidade dos sujeitos e das informações de propriedade do patrocinador.

Documentação

Todos os registros, em qualquer forma (incluindo, mas não limitado a formas escrita, eletrônica, magnética e registros e *scans* óticos, radiografias e eletrocardiogramas) que descrevam ou registrem os métodos, a conduta e/ou resultados de um estudo, os fatores que afetam um estudo e as ações tomadas.

Documentos Essenciais (Fonte)

Documentos que individual e coletivamente permitem a avaliação da condução de um estudo e da qualidade dos dados gerais (ver Seção 8: Documentos Essenciais para a Condução de um Estudo Clínico).

Boas Práticas Clínicas (BPC)

Um padrão para o planejamento, a condução, a realização, o monitoramento, a auditoria, o registro, a análise e o relato de ensaios clínicos que fornece a garantia de que os dados e os resultados relatados têm credibilidade e precisão, e que os direitos, a integridade e o sigilo dos sujeitos de pesquisa estão protegidos.

Situação de Cumprimento das BPC

O nível de cumprimento de uma pesquisa aos princípios de BPC, conforme avaliado pela autoridade nacional para o monitoramento de cumprimento das BPC.

Monitoramento de Cumprimento das BPC

A inspeção periódica de qualquer das partes envolvidas na condução de um ensaio clínico (como CIR/CEI, pesquisadores, patrocinadores) para o objetivo de confirmar o cumprimento das BPC e os regulamentos correspondentes.

Código de Identificação do Sujeito

Um identificador único que o pesquisador designa a cada sujeito do estudo de forma a proteger sua identidade, que é usado em vez do nome do sujeito quando o pesquisador relata eventos adversos e/ou algum outro dado relativo ao estudo.

Testemunha Imparcial

Um indivíduo independente do estudo que não pode ser influenciado pela má fé do pessoal envolvido no estudo, que está presente durante a obtenção do consentimento informado, caso o sujeito ou seu representante legalmente aceito não puder ler, e que lê o formulário de consentimento informado e quaisquer outras informações escritas fornecidas ao sujeito.

Comitê de Ética Independente (CEI)

Uma organização independente (uma junta de revisão ou um comitê institucional, regional, nacional ou internacional), formado por profissionais médicos/científicos e membros não científicos/não médicos, cuja responsabilidade é garantir a proteção dos direitos, a segurança e o bem estar dos seres humanos envolvidos em um estudo, bem como fornecer uma garantia pública daquela proteção, por meio de, entre outros meios, a revisão e aprovação/opinião favorável do protocolo do estudo, a capacidade do(s) pesquisador(es) e a adequação das instalações, dos métodos e dos materiais que serão usados com a obtenção e documentação do consentimento informado dos sujeitos do estudo. O estado legal, a composição, a função as exigências regulatórias e a operação dos comitês de ética independentes podem diferir entre os países, mas devem possibilitar que o comitê independente de ética aja em conformidade com as BPC, conforme descrito neste guia.

Comitê Independente de Monitoramento de Dados (CIMD) (comissão de monitoramento de dados e segurança, comitê de monitoramento, comitê de monitoramento de dados)

Um comitê independente para o monitoramento de dados que o patrocinador pode estabelecer para avaliar em intervalos regulares o progresso de um ensaio clínico, os dados de segurança e os pontos críticos para avaliar a eficácia e para recomendar a um patrocinador se um estudo deve ser continuado, modificado ou interrompido.

Comissão Institucional de Revisão (CIR)

Uma entidade independente formada por médicos, cientistas e membros não científicos, cuja responsabilidade é garantir a proteção dos direitos, a segurança e o bem estar dos seres humanos envolvidos em um estudo por meio de, entre outros, a revisão contínua e aprovação do protocolo do estudo e emendas, bem como a documentação do consentimento informado dos sujeitos do estudo.

Relatório Provisório de Estudo Clínico (“Análise Provisória”)

Um relatório sobre os resultados provisórios e sua avaliação com base em análises conduzidas durante o curso de um estudo.

Consentimento Informado

Um processo por meio do qual um sujeito confirma voluntariamente seu desejo de participar em um estudo em particular, tendo sido informado sobre todos os aspectos relativos a ele, que sejam relevantes para a tomada de decisão sobre a participação. O consentimento informado é documentado por meio de um formulário de consentimento escrito assinado e datado.

Brochura do Pesquisador/Investigador

Uma compilação dos dados clínicos e não clínicos do(s) produto(s) sob investigação, que são relevantes ao estudo desse(s) produto(s) em sujeitos humanos.

Produto sob Investigação

Uma forma de dosagem de um ingrediente ativo ou placebo sendo testado ou usado como referência em um ensaio clínico, incluindo um produto autorizado para venda quando for usado ou preparado (formulado ou embalado) de forma diferente do que a aprovada, ou quando for usado para obter mais informações sobre um uso anteriormente aprovado.

Inspeção

O ato por parte de uma autoridade regulatória de conduzir uma revisão oficial dos documentos, das instalações, dos registros e de quaisquer outros recursos considerados pela autoridade como relativos ao estudo clínico e que podem estar localizados no local

em que o estudo é conduzido, nas instalações do patrocinador e/ou da organização representativa de pesquisa clínica (ORPC), ou em outros locais que a autoridade regulatória considerar apropriados.

Instituição (médica)

Qualquer entidade, agência, ou instalação médica ou odontológica, pública ou privada, em que são conduzidos estudos clínicos.

Pesquisador

Uma pessoa responsável pela condução de um ensaio clínico no local em que o estudo é conduzido. Se um estudo for conduzido por um grupo de pessoas, o pesquisador é o líder do grupo e será chamado pesquisador principal.

Pesquisador/Instituição

Expressão que significa: “O pesquisador e/ou a instituição, quando as exigências regulatórias aplicáveis assim estipularem.”

Inspetor

Uma pessoa que conduz inspeções e estudo de auditoria em nome da autoridade nacional para o cumprimento do monitoramento das BPC.

Representante Legalmente Aceito

Um indivíduo, representante legal ou outra entidade autorizada, de acordo com a legislação aplicável, a aceitar em nome de um provável candidato, o envolvimento dessa pessoa em um ensaio clínico.

Monitoramento

O ato de rever continuamente o processo de um ensaio clínico e certificar-se de que é conduzido, registrado e relatado de acordo com o protocolo, os procedimentos operacionais padrão (POPs), as boas práticas clínicas (BPC) e as exigências regulatórias aplicáveis.

Relato de Monitoramento

Um relatório escrito submetido pelo monitor ao patrocinador após cada visita ao local do estudo e/ou qualquer outra comunicação relativa ao estudo, em consonância com os POPs do patrocinador.

Estudo Multicêntrico

Um ensaio clínico conduzido que siga um único protocolo, mas conduzido em mais de um lugar e, conseqüentemente, por mais de um pesquisador.

Ensaio Não Clínico

Estudos biomédicos que não envolvem sujeitos humanos.

Programa Nacional de Cumprimento de BPC

O programa em particular estabelecido por um país para monitorar o cumprimento das boas práticas clínicas dentro de seu território por meio de inspeções.

Autoridades Nacionais de Monitoramento de BPC

Um órgão estabelecido em um país, encarregado de monitorar o cumprimento de boas práticas clínicas dentro de seu território e de desempenhar outras funções relativas a boas práticas clínicas, conforme determinado em âmbito nacional.

Opinião (com respeito ao comitê de ética independente)

A determinação e/ou recomendação fornecida por um comitê de ética independente (CEI).

Registro médico original

Ver “Documento Fonte”.

Protocolo

Documento que descreve o(s) objeto(s), o planejamento, a metodologia, as considerações estatísticas e a organização de um estudo. O protocolo também geralmente fornece o histórico e os fundamentos para o estudo, mas esses devem ser fornecidos em outros documentos mencionados no protocolo. Nas diretrizes para as BPC, o termo “protocolo” refere-se ao protocolo original e às emendas ao protocolo.

Garantia da Qualidade (GQ)

Todas as ações sistemáticas planejadas estabelecidas para garantir que o estudo está sendo conduzido e que os dados são gerados, documentados (registrados) e relatados em consonância com as boas práticas clínicas (BPC) e as exigências regulatórias aplicáveis.

Controle de Qualidade (CQ)

As técnicas e atividades operacionais desempenhadas dentro do sistema de garantia de qualidade para confirmar que as exigências de qualidade das atividades relativas ao estudo foram cumpridas.

Autoridades Regulatórias

Autoridades responsáveis pela regulação de medicamentos. Podem ser agências com poder de regular. Nas diretrizes de boas práticas clínicas da Conferência Internacional sobre Harmonização, o termo “autoridade regulatória” é usado para designar as autoridades que revisam os dados clínicos submetidos e as que conduzem inspeções. Tais organizações são às vezes chamadas de autoridades responsáveis.

Randomização

O processo de organizar os sujeitos em um estudo em grupos de tratamento ou controle aleatoriamente para reduzir viés.

Dados fonte

Documentos, dados e registros originais (por exemplo, registros hospitalares, arquivos clínicos, notas de laboratório, memorandos, diários dos sujeitos ou *checklists* de avaliação, registros de entrega da farmácia, dados registrados de instrumentos automatizados, cópias ou transcrições certificadas após autenticação, microfichas, negativos fotográficos, meios magnéticos ou de microfilmes, radiografias, arquivos sobre os sujeitos e registros mantidos na farmácia, nos laboratórios e nos departamentos médicos técnicos envolvidos no estudo clínico).

Evento Adverso Grave (EAG) ou Reação Adversa Grave a Medicamento (RAM grave)

Qualquer ocorrência desfavorável que, a qualquer dosagem:

- a) resulte em morte,
- b) ameace a vida, exija ou estenda a hospitalização do paciente,
- c) envolva hospitalização que resulte em incapacidade persistente ou significativa, ou seja um defeito ou anomalia no nascimento.

Patrocinador

Uma pessoa, empresa, instituição ou organização responsável por iniciar, administrar/controlar e/ou financiar um estudo clínico.

Patrocinador/Pesquisador ou Investigador/Patrocinador

Uma pessoa que inicia e lidera sozinha ou em conjunto com outras, um estudo clínico e sob cuja direção imediata o produto sob investigação é administrado ao sujeito, entregue a ele ou utilizado por ele. O termo exclui qualquer entidade que não seja uma pessoa individual (isto é, não se incluem corporações ou agências). As obrigações de um patrocinador-pesquisador ou investigador/patrocinador incluem tanto as de patrocinador como de pesquisador.

Procedimentos Operacionais Padrão (POPs)

Instruções escritas detalhadas para alcançar a uniformidade na execução de uma função específica.

Local onde o estudo é conduzido

O(s) local(is) em que as atividades relativas ao estudo são realizadas.

Subpesquisador/Subinvestigador

Qualquer membro individual do grupo de ensaio clínico que é nomeado pelo pesquisador em um local de estudo para realizar procedimentos críticos relativos ao estudo e/ou tomem decisões importantes quanto a ele (por exemplo, sócios, residentes, colegas de pesquisa). O pesquisador também supervisiona tais ações.

Sujeito de Pesquisa³

Um indivíduo que participa de um ensaio clínico tanto como recipiente do(s) produto(s) sob investigação como controle.

Reação Adversa Não Esperada a Medicamento

Uma reação adversa cuja natureza ou gravidade não é consistente com as informações aplicáveis sobre o produto (por exemplo, brochura do pesquisador/investigador para um produto sob investigação não aprovado, ou bula/resumo das características de um

³ Neste documento, os termos Sujeito, Indivíduo ou Pessoa podem ser usados como o mesmo caso.

produto aprovado). Ver as Diretrizes da Conferência Internacional sobre Harmonização para a Administração dos Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões de um Relatório Imediato.

Local do Ensaio Clínico (Centro)

Local(is) em que as atividades relativas ao estudo são realmente conduzidas.

Sujeitos Vulneráveis

Indivíduos cujo desejo de participar em um ensaio clínico pode ser indevidamente influenciado pela expectativa, justificada ou não, dos benefícios associados ao seu envolvimento, ou de retribuição pelas pessoas em posições mais elevadas de autoridade, caso se recusem a participar. Alguns exemplos são membros de um grupo com estrutura hierárquica, tais como estudantes de medicina, odontologia, química, farmácia, biologia e enfermagem, pessoal subordinado em um hospital ou laboratório, funcionários da indústria farmacêutica, membros das forças armadas e pessoas presas ou encarceradas. Outros sujeitos vulneráveis incluem pacientes com doenças incuráveis, pessoas em asilos, desempregadas ou indigentes, pacientes em situações de emergência, minorias étnicas, desabrigados, trabalhadores sazonais, refugiados, menores de idade e pessoas que não conseguem dar seu consentimento.

Bem Estar (dos sujeitos do estudo)

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

ANEXO 1

DIRETRIZES OPERACIONAIS PARA OS COMITÊS DE ÉTICA QUE REVISAM A PESQUISA BIOMÉDICA⁴

1) PUB: TDR/PRD/ETHICS/2000.1

Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research

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

2) PUB: TDR/PRD/ETHICS/2002.1

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

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

⁴ Documentos da OMS

ANEXO 2

UM QUESTIONÁRIO DE AUTO-AVALIAÇÃO PARA CEIs (*CHECK LIST*)

Este questionário pode ser útil ao definir procedimentos de um CEI que está sendo estabelecido ou para um CEI que deseja rever/reconsiderar sua organização e operação. A maioria dos itens listados é aplicável também aos comitês de ética que não são afiliados a uma instituição em particular (independentes). Os procedimentos escritos podem ser auditados para verificar o cumprimento apropriado.

Há três opções possíveis para cada item, quanto à existência de procedimentos escritos: **SIM**, **NÃO** ou **não aplicável (NA)**, conforme apropriado.

O COMITÊ DE ÉTICA TEM POLÍTICAS OU PROCEDIMENTOS ESCRITOS QUE DESCREVEM OS SEGUINTE ITENS?

1) Autorização institucional para o estabelecimento do comitê de ética

Sim **Não** **NA**

2) A definição do(s) propósito(s) do comitê de ética (por exemplo, a proteção de pacientes participando na pesquisa clínica)

Sim **Não** **NA**

3) Os princípios que governam o comitê de ética asseguram que o direito e o bem-estar dos sujeitos de pesquisa são protegidos

Sim **Não** **NA**

4) A autoridade do comitê de ética:

a) o escopo da autoridade (por exemplo, que tipos de ensaios clínicos são revistos)

Sim **Não** **NA**

b) autoridade para desaprovar, modificar ou aprovar ensaios clínicos com base na proteção de sujeitos humanos

Sim **Não** **NA**

c) autoridade para solicitar relatórios de progresso dos pesquisadores e supervisionar a conduta do estudo

Sim **Não** **NA**

d) autoridade para suspender ou cancelar a aprovação de um estudo

Sim **Não** **NA**

e) autoridade para colocar restrições em um estudo

Sim **Não** **NA**

5) A relação do comitê de ética com:

a) a administração da instituição

Sim **Não** **NA**

- b) os outros comitês e presidentes de departamentos
Sim **Não** **NA**
- c) os pesquisadores
Sim **Não** **NA**
- d) agências regulatórias
Sim **Não** **NA**

6) Os membros do comitê de ética:

- a) número de membros
Sim **Não** **NA**
- b) qualificação dos membros
Sim **Não** **NA**
- c) diversidade dos membros
- c.1) ao menos um membro não científico
Sim **Não** **NA**
- c.2) homens e mulheres
Sim **Não** **NA**
- c.3) ao menos um membro independente da instituição em que o estudo será conduzido
Sim **Não** **NA**
- d) membros alternados
Sim **Não** **NA**

7) Administração do comitê de ética:

- a) O presidente do comitê de ética
- a.1) processo de seleção e nomeação
Sim **Não** **NA**
- a.2) duração do serviço
Sim **Não** **NA**
- a.3) deveres/responsabilidades
Sim **Não** **NA**
- a.4) processo de remoção
Sim **Não** **NA**
- b) os membros do comitê de ética
- b.1) processo de seleção e nomeação
Sim **Não** **NA**

b.2) duração do serviço

Sim **Não** **NA**

b.3) deveres/responsabilidades

Sim **Não** **NA**

b.4) exigências de comparecimento

Sim **Não** **NA**

b.5) processo de remoção

Sim **Não** **NA**

c) Treinamento do Presidente e dos membros do comitê

c.1) orientação ou indicações iniciais

Sim **Não** **NA**

c.2) educação contínua

Sim **Não** **NA**

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

Sim **Não** **NA**

d) compensação dos membros do comitê

Sim **Não** **NA**

e) cobertura de responsabilidade para membros do comitê

Sim **Não** **NA**

f) uso de consultores

Sim **Não** **NA**

g) deveres secretariais/administrativos da equipe

Sim **Não** **NA**

h) recursos disponíveis (por exemplo, área de reuniões, espaço para preenchimento, equipamentos, computadores etc.)

Sim **Não** **NA**

i) conflito de política de interesse:

i.1) nenhuma seleção de membros do comitê de ética pelos pesquisadores

Sim **Não** **NA**

i.2) proibição de participação em deliberações e votação pelos pesquisadores

Sim **Não** **NA**

8) Funções do comitê de ética:

- a) conduzir revisão inicial e contínua do estudo
Sim **Não** **NA**
- b) relatar, por escrito, descobertas e ações ao pesquisador e à instituição
Sim **Não** **NA**
- c) determinar quais estudos exige revisão com mais frequência do que anualmente
Sim **Não** **NA**
- d) determinar quais estudos necessita verificação de fontes diferentes dos pesquisadores para verificar alterações que ocorreram desde a revisão prévia pelo comitê de ética
Sim **Não** **NA**
- e) assegurar que as alterações na pesquisa aprovada não são iniciadas sem a revisão e a aprovação do CEI/CIR, exceto quando necessário para eliminar perigos imediatos aparentes
Sim **Não** **NA**
- f) pronto relatório ao CEI e agências reguladoras sobre:
- f.1) problemas imprevistos envolvendo riscos ao sujeitos de pesquisa
Sim **Não** **NA**
- f.2) não cumprimento grave de regulamentos aplicáveis ou das exigências do CEI
Sim **Não** **NA**
- f.3) suspensão ou finalização da aprovação do CEI
Sim **Não** **NA**
- f.4) determinação de quais estudos apresentam riscos significativos ou insignificantes
Sim **Não** **NA**

9) Operações do comitê de ética

- a) cronograma de reuniões
Sim **Não** **NA**
- b) distribuição aos membros de, por exemplo, local e hora da reunião, agenda e material de estudo a ser revisto
Sim **Não** **NA**
- c) o processo de revisão/avaliação. Descrição do processo assegurando que:
- c.1) todos os membros recebem a documentação do estudo para que o estudo seja revisto

Sim **Não** **NA**

Ou

c.2) um ou mais “revisores primários”/“revisores secundários” recebem a documentação completa para revisão, fazem relatórios ao comitê e lideram a discussão. Se outros membros revisarem as informações do resumo, esses membros devem ter acesso à documentação completa do estudo.

Sim **Não** **NA**

c.3) papel de quaisquer subcomitês do CEI

Sim **Não** **NA**

c.4) notificação de emergência e procedimentos de relato

Sim **Não** **NA**

c.5) procedimento de revisão expedito para a aprovação de estudos ou modificações (estudos já aprovados) envolvendo riscos mínimos

Sim **Não** **NA**

d) Critérios para aprovação do comitê de ética contendo todas as exigências

Sim **Não** **NA**

e) Exigências para votação

e.1) quórum exigido

Sim **Não** **NA**

e.2) exigências diversas de quórum (por exemplo, exigindo ao menos um membro médico ao rever estudos de artigos em progresso)

Sim **Não** **NA**

e.3) percentual necessário para aprovar ou desaprovar um estudo

Sim **Não** **NA**

e.4) plenos direitos de voto de todos os membros revisores

Sim **Não** **NA**

e.5) não há votos por escrito ou por telefone

Sim **Não** **NA**

e.6) proibição contra votação de conflitos de interesses

Sim **Não** **NA**

f) Revisão/Aprovação adicional por outros dentro da instituição

Sim **Não** **NA**

g) Comunicações do CEI ao pesquisador quanto a informações adicionais

Sim **Não** **NA**

g.1) ao pesquisador transmitindo decisão do CEI
Sim **Não** **NA**

g.2) à administração da instituição transmitindo decisão do CEI
Sim **Não** **NA**

g.3) ao patrocinador da pesquisa transmitindo decisão do CEI
Sim **Não** **NA**

h) Apelação das decisões do CEI

h.1) critérios para apelação
Sim **Não** **NA**

h.2) a quem a apelação é feita
Sim **Não** **NA**

h.3) como a apelação é resolvida (o cancelamento de desaprovações é proibido)
Sim **Não** **NA**

10) Documentação do CEI/exigências de registro

a) Lista de membros mostrando qualificações
Sim **Não** **NA**

b) Procedimentos e diretrizes escritos
Sim **Não** **NA**

c) Atas das reuniões
Sim **Não** **NA**

c.1) membros presentes (quaisquer consultores e convidados mostrados separadamente)
Sim **Não** **NA**

c.2) resumo da discussão sobre questões debatidas – registro das decisões do CEI
Sim **Não** **NA**

c.3) registro da votação (mostrando os votos a favor, contra e abstenções)
Sim **Não** **NA**

d) Retenção/arquivo de protocolos revistos e documentos de consentimento aprovados
Sim **Não** **NA**

e) Comunicações ao CEI e proveniente dele
Sim **Não** **NA**

f) Relatórios de reações adversas e documentação de que o CEI revisa tais relatórios

Sim

Não

NA

g) Registros da revisão contínua por parte do CEI

Sim

Não

NA

h) Exigências de retenção de registros

Sim

Não

NA

i) Registros de orçamento e contabilidade

Sim

Não

NA

ANEXO 3

DIRETRIZES OPERACIONAIS PARA O CONSENTIMENTO INFORMADO

Objetivo das Diretrizes

Estas Diretrizes servirão como modelo para a preparação do Modelo de Consentimento Informado (MCI), composto de um Documento de Consentimento Informado para o Sujeito, o Modelo de Consentimento para Assinatura e diretrizes para obter esse consentimento para o pesquisador clínico responsável e a equipe de pesquisa.

Preparação do Documento de Consentimento Informado para o Sujeito e do Modelo de Consentimento para Assinatura

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

A linguagem utilizada deve ser prática, simples, direta e compreensível aos sujeitos como qualquer nível de escolaridade, aos seus representantes legais, se aplicável, e às testemunhas. Não será usada terminologia médica técnica, a menos que seja indispensável. Nesse caso, o pesquisador deve explicar seu significado ao sujeito. Devem ser evitados termos científicos e jurídicos, bem como linguagem que torne o sujeito otimista ou pessimista acerca da pesquisa. Deve haver esforços no sentido de assegurar que o texto do MCI não leve o sujeito ou seus representantes legais a renunciar qualquer direito legal, ou liberar o pesquisador, a instituição, ou patrocinador de suas obrigações. O MCI deve ser impresso em papel timbrado, contendo o nome da instituição e do hospital onde o estudo está sendo conduzido.

Conteúdo do MCI:

O MCI deve consistir de duas partes que componham um único documento: o Modelo de Documento de Consentimento Informado para o sujeito e o Consentimento Informado para assinatura.

Informações ao sujeito

1. Título do estudo

O título deve ser explícito o bastante para as pessoas a quem é direcionado. Caso não cumpra tal exigência, deve ser simplificado.

2. Convite a participar do estudo

O documento deve explicar que o sujeito está convidado a participar em um estudo clínico e que, antes de concordar, deve compreender do que se trata. Deve sugerir que o sujeito tenha um tempo para pensar antes de concordar em participar e que, se assim desejar, discutir com sua família, amigos e com seu médico ou o médico da família.

3. Descrição clara e concisa dos objetivos do estudo

O documento deve fornecer informações sobre a natureza investigativa do estudo e os objetivos da pesquisa.

4. Seleção de pacientes

Deve explicar ao sujeito como os participantes do estudo são selecionados e indicar quantos sujeitos participarão.

5. Declaração de intenção de participar no estudo e de retirar-se dele se desejar

O documento fará a declaração sobre o direito do sujeito de participar voluntariamente do estudo e de retirar-se dele quando desejar, sem explicação e sem a perda dos cuidados médicos adequados subseqüentes.

6. Descrição das características e da metodologia do estudo

O documento indicará a duração do estudo e quanto tempo se espera que a participação do sujeito dure. Também deve descrever as circunstâncias do tratamento (paciente interno ou externo etc.) e o número, frequência e tipo de testes (invasivo e não invasivo) a que estará sujeito. No caso de testes invasivos, deve explicar os procedimentos envolvidos. O documento também deverá declarar o número de visitas ou consultas exigido e indicar que podem ser mais freqüentes do que na prática médica comum. Deve usar linguagem não técnica para explicar a metodologia do estudo e, se aplicável, a necessidade de comparações para se chegar a uma conclusão sobre que tratamento ou método diagnóstico é superior. Também deve explicar ao sujeito que serão formados grupos de estudo e grupos de controle, que ele pode ser designado a um ou outro, e que tal decisão é aleatória. Isso significa que a determinação de qual grupo a que será designado não dependerá do pesquisador, mas do processo, uma metodologia que possibilita obter resultados com rigor e precisão. Se a pesquisa envolver um estudo cego com o uso de placebo para o grupo de controle, o sujeito deve ser informado desse fato em termos que ele ou seu representante legal possa entender.

7. Restrições, limitações e tratamentos concomitantes

O documento deve detalhar quaisquer restrições ou limitações sobre o sujeito durante o estudo, por exemplo, se terá de alterar seu estilo de vida ou algum hábito, ou se certos medicamentos e/ou alimentos podem influenciar o resultado do estudo e, portanto, não podem ser consumidos com o tratamento em questão. Quanto a tabaco, álcool ou outras substâncias, o sujeito ou seu representante deve ser informado sobre a frequência que podem ser usados ou informados sobre a necessidade de abandonar qualquer hábito que interfira com o estudo.

8. Procedimentos ou medicamentos que serão avaliados

O documento deve fornecer uma breve descrição dos procedimentos ou das características do medicamento a ser avaliado, bem como seu atual estágio de desenvolvimento.

9. Alternativas terapêuticas

O documento deve descrever as alternativas terapêuticas ao tratamento em estudo.

10. Descrição dos benefícios

O documento deve informar os sujeitos ou seus representantes legais sobre os benefícios individuais e sociais em potencial que o pesquisador espera obter com o uso do produto sob investigação. Deve fazer uma avaliação real e justa do que se espera que o produto realize. Quando há uso de placebos, deve explicar seu uso e declarar as probabilidades de recebê-los.

11. Descrição dos efeitos colaterais e/ou desconfortos e/ou riscos dos estudos

O documento deve observar os eventos adversos em potencial que podem ocorrer durante e após a pesquisa, com base nos resultados de estudos anteriores, tanto do produto sendo testado como do produto usado como controle, caso o protocolo exija algum. Deve indicar os passos que serão tomados a esse respeito, se necessário. Deve indicar os riscos e as desvantagens dos estudos a serem realizados, se relevante. Quanto a eventos adversos, o documento deve fornecer uma lista de todas as pessoas a quem o sujeito ou seu representante pode recorrer e como localizá-las, de modo que se possam tomar medidas o mais rápido possível em favor do sujeito, caso ocorra um evento; ou, de modo que o sujeito possa fazer perguntas e obter informações além das fornecidas no formulário de consentimento.

12. Desenvolvimento de novas informações durante o estudo

Deve haver uma declaração de que o sujeito será informado durante todo o estudo sobre qualquer evento que ocorrer ou quaisquer novas informações relevantes surgidas durante a pesquisa, que possam afetar a decisão de continuar participando.

13. Retirada do estudo ou término da pesquisa

O documento deve declarar explicitamente que o pesquisador pode decidir encerrar a participação do sujeito ou o próprio estudo, indicando as circunstâncias que atestem esse término, bem como as providências a serem tomadas para o paciente.

14. Precauções com gestantes

O documento fornecerá instruções específicas para mulheres em idade reprodutiva envolvidas no processo de consentimento. Explicará que o medicamento a ser administrado durante a pesquisa está sob estudo e que, conseqüentemente, o risco e os resultados de sua administração durante a gravidez não são plenamente conhecidos.

15. Sigilo

O documento informará o sujeito que todos os dados pessoais obtidos durante a pesquisa serão manipulados adequadamente, garantindo a discricção e o sigilo com respeito a sua identidade e que, para assegurar esse intento, os documentos gerados no ensaio clínico apresentarão apenas suas iniciais. Os monitores, as pessoas encarregadas do controle de qualidade, os auditores, se aplicável, os membros da comissão de revisão

e do comitê de ética e as autoridades de saúde terão livre acesso ao histórico clínico original do sujeito para verificar os procedimentos e/ou dados do ensaio clínico sem violar o sigilo do sujeito, à medida que a legislação e as normas aplicáveis permitirem; e será declarado que, ao assinar um formulário de consentimento informado, o sujeito ou seu representante legal está autorizando tal acesso.

16. Patrocinador e Organizações e Instituições envolvidos no Estudo

O documento indicará quem patrocina o estudo e quem o financia. Também deve mencionar se o pesquisador clínico principal recebe remuneração pela condução do ensaio clínico.

17. Aprovação do protocolo

Será mantido um registro sobre quem aprovou o protocolo para o ensaio clínico: por exemplo, o comitê de ética, as autoridades regulatórias etc.

18. Contatos ou pessoas a quem recorrer no caso de perguntas ou insatisfação

O documento deve identificar claramente com quem entrar em contato para obter mais informações sobre o estudo e os direitos dos sujeitos de pesquisa, ou no caso de algum dano relacionado à pesquisa.

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

I. Informações gerais

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

II. Informações específicas (sobre o estudo)

- 8-[Objetivo do Estudo]
- 9-[Histórico]
- 10-[Duração do Estudo]
- 11-[Número Esperado de Sujeitos Participantes]
- 12-[Exclusões]
- 13-[Plano do Estudo]
- 14-[Tratamento Oferecido no Estudo]
- 15-[Procedimentos Feitos no Estudo]
- 16-[Estudos Adicionais/Opcionais (Subestudos)]
- 17-[Possíveis Riscos e Desconfortos]
- 18-[Precauções]
- 19-[Mulheres em Idade Reprodutiva]
- 20-[Benefícios em Potencial]

III. Direitos do sujeito

- 21-[Notificação de Novas Descobertas]
- 22-[Tratamentos Alternativos]
- 23-[Opções à Conclusão do Estudo]
- 24-[Sigilo]
- 25-[Pagamento pela Participação]
- 26-[Custos]
- 27-[Compensação por Danos ou Ferimentos Relativos ao Estudo]
- 28-[Participação e Retirada Voluntária]
- 29-[Perguntas/Contatos]

IV. Consentimento para participar

- 30-[Informações Gerais]
- 31-[Declaração de Consentimento do Sujeito]
- 32-[Declarações Adicionais]
- 33-[Exigências de Assinatura]

Proposta de *checklist* de exigências para o documento de consentimento informado para o sujeito de pesquisa e para o formulário de consentimento informado

Protocolo nº: _____

Exigências:

- Declaração de que o estudo envolve pesquisa.
- Explicação sobre os objetivos da pesquisa.
- Tratamentos oferecidos no estudo e probabilidade de designação aleatória para cada tratamento.
- Duração esperada da participação do sujeito.
- Descrição dos procedimentos a serem feitos, incluindo todos os procedimentos invasivos.
- Responsabilidades do sujeito.
- Identificação de quaisquer procedimentos experimentais.
- Detalhes de quaisquer aspectos experimentais do estudo.
- Descrição de quaisquer riscos ou desconfortos ao sujeito razoavelmente previstos e, quando aplicável, a um embrião, feto ou bebê.
- Quando não se pretende obter qualquer benefício clínico ao sujeito, este deve estar ciente disso.
- Descrição de quaisquer benefícios ao sujeito ou a outrem, razoavelmente previstos.
- Revelação de procedimentos ou tratamentos alternativos específicos apropriados para o sujeito e seus benefícios e riscos importantes em potencial.
- Quaisquer gastos antecipados para o sujeito enquanto participar do estudo.
- O pagamento esperado rateado proporcionalmente, se houver, pela participação do sujeito no estudo.
- Explicação das circunstâncias em que o pesquisador pode encerrar a participação do sujeito no estudo sem seu consentimento.
- Informar o sujeito sobre quem terá acesso a seus registros médicos (monitor, auditor e Comissão Institucional de Revisão, autoridades regulatórias) para confirmar os procedimentos e os dados do estudo, indicando que será mantido o sigilo tanto quanto a legislação e as normas aplicáveis permitam. Se os resultados do estudo forem publicados, a identidade do sujeito permanecerá confidencial.
- Ao assinar o formulário de consentimento informado, o sujeito autoriza o acesso a seus registros médicos.
- Os arquivos médicos do sujeito serão mantidos estritamente confidenciais, serão protegidos pelas normas locais e federais aplicáveis e não serão publicados.
- Compensação e/ou tratamento disponível ao sujeito no caso de dano relativo à pesquisa.
- Pessoas com quem entrar em contato:
 - Para questões sobre o estudo
 - Para questões sobre os direitos do sujeito de pesquisa
 - No caso de dano relativo à pesquisa

- Declaração de que a participação é voluntária e que o sujeito pode retirar-se do estudo em qualquer momento, sem pena de perda dos benefícios aos quais tem direito se continuar no estudo.
- Explicação das circunstâncias antecipadas em que o pesquisador pode suspender a participação do sujeito sem seu consentimento.
- Custos adicionais ao sujeito que possam surgir da participação no estudo.
- O sujeito ou seu representante serão notificados de forma oportuna caso novas descobertas significativas surjam durante a pesquisa, que possam afetar a vontade do sujeito de continuar participando.
- Número aproximado de sujeitos.
- Conseqüências da decisão do sujeito de retirar-se da pesquisa e procedimentos de encerramento.
- Declaração de que os tratamentos ou procedimentos em particular podem envolver riscos ao sujeito (ou ao embrião/feto), os quais são imprevisíveis no momento.

ANEXO 4

Guia para Inspeções de Pesquisador Clínico

Este documento fornece um guia para pesquisadores e autoridades regulatórias para planejar, conduzir e relatar inspeções de pesquisadores clínicos. Os objetivos dessas inspeções são assegurar a qualidade e a integridade dos dados de ensaios clínicos usados por autoridades regulatórias e assegurar que os direitos e o bem estar dos sujeitos de pesquisa sejam protegidos.

1. Planejamento da inspeção

1.1 Seleção dos estudos

As inspeções podem ser conduzidas antes, durante ou depois da conclusão de um estudo. Considerando que não é possível inspecionar todos os estudos sendo conduzidos em um dado país, o primeiro passo no processo de inspeção é decidir que estudos devem ser inspecionados. Cada país deve estabelecer critérios escritos para selecionar os estudos a serem inspecionados.

Tais critérios podem incluir, por exemplo:

- Importância do estudo para tomada de decisões regulatórias;
- Natureza do estudo;
- Vulnerabilidade dos sujeitos;
- Irregularidades nos dados;
- Reclamações.

1.2 Identificação dos inspetores

A autoridade regulatória deve identificar um inspetor ou uma equipe de inspetores qualificados e assegurar que tenham todas as informações necessárias para conduzir a inspeção do estudo selecionado. Essas informações podem incluir, por exemplo, protocolo, emendas, formulário de consentimento informado, amostras de formulários de relatos de caso (CRF), relatórios de estudo etc.

1.3 Preparação para inspeção

O(s) inspetor(es) deve(m) rever completamente as informações fornecidas para a indicação de inspeção e desenvolver um plano a ser usado para conduzir a inspeção. O plano de inspeção deve ser específico para o local e o estudo a ser inspecionado de acordo com o programa de monitoramento de cumprimento de BPC das autoridades regulatórias. Ao planejar a inspeção, o inspetor deve compreender os objetivos científicos exatos do estudo e ser apto a identificar dados finais significativos do estudo que apoiem os objetivos deste. Os dados finais serão o foco principal da revisão dos registros do sujeito (ver seção 2.b.3). Para desenvolver um plano eficaz, o inspetor deve ler e tornar-se familiar com o protocolo, o que deve incluir familiaridade com critérios de inclusão/exclusão,

medicações concomitantes permitidas e não permitidas, procedimentos exigidos de visita e estudo, quaisquer exigências especiais de manuseio ou armazenagem de artigos do estudo e informações conhecidas sobre o medicamento em investigação, como seu perfil de evento adverso.

O inspetor também deve estar ciente de quaisquer irregularidades de dados ou questões especiais que tenham sido observadas durante a revisão interna da aplicação de comercialização (ou submissão de protocolo) por parte da autoridade regulatória de medicamentos. Essas informações devem ser comunicadas ao inspetor e compreendidas por ele. Se possível, o inspetor deve ter acesso a listas de dados.

O plano de inspeção pode ser tão formal ou informal quanto o inspetor desejar, mas, no mínimo, deve identificar que dados e documentos fonte específicos precisarão ser examinados e, se aplicável, que instalações devem ser visitadas.

1.4 Marcando a inspeção

As inspeções de rotina devem ser comunicadas ao pesquisador clínico com antecedência para assegurar sua disponibilidade e a disponibilidade dos registros do estudo no momento da inspeção. Quando uma inspeção é comunicada, o inspetor deve informar o pesquisador clínico dos documentos que devem estar disponíveis para a inspeção e as instalações que devem ser visitadas, se aplicável. Em certas circunstâncias, inspeções não comunicadas podem ser necessárias, por exemplo, quando há suspeita de má conduta em um ensaio clínico.

2. Condução da inspeção

2.1 Entrevista de abertura

O inspetor deve se encontrar com o pesquisador principal no início da inspeção e apresentar-lhe identificação oficial, bem como qualquer outro aviso oficial que possa ser exigido. O inspetor deve explicar a natureza e o alcance da inspeção, bem como fornecer um breve resumo verbal dos métodos e procedimentos a serem usados para conduzir a inspeção.

Durante a entrevista de abertura, é imprescindível determinar as atribuições de cada pessoa envolvida no estudo, quando, onde e como, com respeito aos seguintes itens:

- Seleção e admissões de pacientes ao estudo
- Obtenção do consentimento informado
- Coleta e análise de dados do estudo
- Registro, transcrição e relato de dados ao patrocinador
- Recebimento, devolução e administração do medicamento do estudo

Outras entrevistas com o pessoal envolvido o estudo e, se aplicável, com sujeitos do estudo, podem ocorrer durante a inspeção e à medida que surgirem questionamentos.

2.2 Revisões dos Registros do Estudo

Essa parte da inspeção inclui uma análise de documentos essenciais. O objetivo da revisão é determinar se as atividades do ensaio clínico foram conduzidas de acordo com o protocolo, com as exigências regulatórias aplicáveis e as BPC, bem como assegurar que os dados foram registrados e relatados com precisão. A revisão dos registros do estudo inclui uma auditoria dos dados do estudo, que envolve uma comparação de dados fonte com as informações fornecidas ao patrocinador ou autoridade regulatória. A auditoria dos dados do estudo permite a obtenção de informações adicionais não fornecidas no relatório, assim como permite estabelecer se as práticas foram empregadas no desenvolvimento dos dados que prejudicariam sua validade.

2.2.1 Inventário e formato dos registros

Devido à complexidade e ao volume dos registros encontrados em um local clínico, bem como ao tempo limitado disponível para a inspeção no local, pode não ser possível examinar facilmente, em detalhes, todos os registros do estudo durante a auditoria. No entanto, mesmo se todos os registros não puderem ser examinados detalhadamente, o inspetor deve estar apto a identificar e contabilizar todos os registros do estudo rapidamente, fazendo um inventário dos registros. Isso deve ser feito antes de começar a revisão a fundo dos registros específicos dos sujeitos. A tarefa pode ser facilitada tendo primeiramente alguém familiar com os arquivos do estudo explicar sua organização e localização. O inspetor deve então verificar, no mínimo, que há um arquivo de caso para cada sujeito relatado no local. Outros documentos essenciais (ver capítulo 5 deste documento) também devem ser contabilizados (por exemplo, aprovações do comitê de ética, registros de recebimento de medicamentos de investigação etc.). Quaisquer registros que estejam faltando devem ser contabilizados e verificados por meio de um exame direto antes da conclusão da auditoria.

2.2.2 Protocolo

O inspetor deve comparar uma cópia do protocolo fornecido às autoridades regulatórias e o protocolo no arquivo do pesquisador clínico para determinar se há quaisquer diferenças com respeito aos seguintes itens:

- Seleção de sujeitos (critérios de inclusão/exclusão)
- Número de sujeitos
- Frequência e natureza das observações dos sujeitos
- Dosagem
- Via de administração
- Frequência da dosagem
- Procedimentos de cegamento

Se houver diferenças, deve-se determinar se essas foram documentadas por uma ou mais emendas ao protocolo e se foram aprovadas em consonância com as exigências regulatórias aplicáveis.

2.2.3 Registros dos sujeitos

Compare os dados fonte originais nos arquivos dos sujeitos com os CRFs e/ou relatório final ao patrocinador para verificar que os dados fonte são relatados precisa e completamente. Se o tempo permitir, faça uma auditoria em 100% dos registros dos sujeitos, ou selecione uma amostra representativa dos sujeitos envolvidos em intervalos durante o início, o meio e o final do estudo. No entanto, caso seja observado um problema significativo em uma área particular (por exemplo, falha em tomar o medicamento em investigação como exigido), faça uma auditoria nesse aspecto do estudo em particular com todos os sujeitos. É quase impossível fazer uma auditoria em 100% de todos os dados para cada sujeito. Portanto, é importante ter um plano de auditoria, conforme discutido na seção 1.c e focar os dados finais significativos identificados no plano. Deve haver dados fonte para dar suporte aos seguintes pontos críticos:

- Os sujeitos existiram e apareceram nas visitas como relatado?
- Os sujeitos admitidos no estudo e/ou concluindo-o atenderam os critérios de inclusão/exclusão do protocolo?
- Os sujeitos receberam a medicação de investigação de acordo com o protocolo com respeito a dose e frequência?
- Dados finais significativos foram coletados e relatados plena e corretamente em consonância com o protocolo?
- Eventos adversos foram relatados ao patrocinador e às autoridades regulatórias?

2.2.4 Documentação da proteção do sujeito humano

A revisão dos registros do estudo deve incluir a verificação que as medidas e regras de proteção do sujeito humano foram implementadas e seguidas. A seguinte documentação deve ser revista:

- Material submetido ao CEI/CIR para aprovação antes do início do estudo
- Documentação da aprovação do CEI/CIR
- Formulários de consentimento informado assinados e datados para cada sujeito do estudo
- Relatórios e correspondência entre o pesquisador e o CIR/CEI, conforme exigido pela legislação nacional

2.2.5 Responsabilização pelos medicamentos

O pesquisador deve rever os registros individuais dos sujeitos do estudo para verificar a correta administração das doses com respeito a quantidade, frequência, duração e via de administração. Além disso, o pesquisador deve avaliar o envio do medicamento e os registros de distribuição para reconstruir o caminho de distribuição dos medicamentos em investigação e verificar datas de recebimento, quantidade e identidade do medicamento em investigação e

comparar o uso do medicamento com quantias enviadas e devolvidas ao patrocinador ao final do estudo. Caso suprimentos não utilizados não sejam devolvidos ao patrocinador, o inspetor deve verificar se uma disposição alternativa foi manuseada e documentada apropriadamente. O inspetor deve verificar se o medicamento foi armazenado em condições adequadas.

2.2.6 Outros registros e instalações do local

Além dos registros dos sujeitos mencionados acima, o inspetor deve rever os registros gerais do ensaio clínico no arquivo do estudo, conforme necessário para verificar os detalhes da condução do estudo. Tais registros podem incluir correspondência com o patrocinador, caderno do pesquisador, documentação de autorização regulatória, relatórios de monitoramento etc.

O inspetor também pode inspecionar as instalações do local conforme apropriado, para determinar se são adequadas para cumprir as exigências do protocolo (isto é, presença de equipamento especializado, como EEG, EKG, esteiras etc.)

2.3 Conclusão da inspeção

O inspetor deve concluir a inspeção conduzindo uma discussão final com o pesquisador clínico. O inspetor deve explicar e discutir as descobertas da inspeção. As descobertas devem ser descritas em termos de sua natureza e alcance (isto é, quantos registros revistos e até que ponto). As descobertas devem ser estritamente objetivas com base nos registros e informações disponíveis durante a inspeção. Dependendo das exigências do programa nacional de inspeção, o inspetor pode emitir uma lista de observações da inspeção no momento de sua conclusão.

3. Documentação e relatório da inspeção

A inspeção deve ser documentada completamente por escrito, tanto durante como após a inspeção. O único resultado tangível de uma inspeção é o relatório escrito e as notas do inspetor. O relatório pode ser usado para dar suporte a decisões científicas e regulatórias. Por exemplo, a autoridade regulatória de medicamentos pode basear as decisões de aprovação de comercialização para novos produtos em relatórios de inspeção. Além disso, quando houver não cumprimento grave, as sanções legais ou administrativas contra o pesquisador clínico serão baseadas nos resultados documentados da inspeção.

3.1 Documentação durante a inspeção

O inspetor deve manter notas da inspeção enquanto está em andamento. Essas notas garantirão a precisão do relatório de inspeção após seu término. Tais notas devem incluir informações fornecidas verbalmente e por meio de exame de registros do estudo durante a inspeção. O inspetor deve registrar o(s) nome(s) e

cargo(s) do(s) indivíduo(s) que forneceu(ram) os registros do estudo e detalhes importantes da condução do estudo. As notas devem documentar quais arquivos de sujeitos e registros do estudo foram examinados durante a auditoria. As entrevistas de abertura e de encerramento devem ser documentadas por completo nas notas do inspetor. O inspetor deve verificar e documentar descobertas adversas durante a inspeção. As descobertas devem ser documentadas por meio da coleta de cópias de registros pertinentes do estudo, conforme necessário. O inspetor deve, no entanto, evitar a coleta de registros médicos altamente delicados com informações que identifiquem o paciente, a menos que seja absolutamente necessário. O inspetor deve respeitar a legislação nacional aplicável quanto a manter o sigilo dos registros.

3.2. Relatório após a inspeção

O inspetor deve preparar um relatório de inspeção narrativo, detalhando as descobertas da inspeção, o mais breve possível após a inspeção. O relatório de inspeção deve descrever completamente a natureza e o alcance da inspeção. O relatório deve explicar o motivo da inspeção, por exemplo, foi de rotina ou conduzido por um objetivo especial? Também deve descrever o alcance da inspeção, por exemplo, foi limitada a uma revisão estreita dos registros para lidar com uma questão específica, ou foi uma inspeção abrangente da condução do estudo? Ao descrever o alcance da inspeção, o relatório deve declarar quais registros foram cobertos e o número de arquivos ou histórias de casos cobertos, em relação ao número de sujeitos no estudo. O relatório também deve incluir o nome do medicamento em investigação, o patrocinador do estudo, o título e o número do protocolo, as datas do estudo e o número de sujeitos. Deve identificar indivíduos que desempenharam funções significativas no estudo, bem como os que forneceram informações durante a inspeção.

A parte mais importante do relatório é a descrição das descobertas da inspeção. O inspetor deve descrever cada uma das descobertas significativas detalhadamente. Tal descrição deve ser específica e quantificar o que foi observado em termos do número total de registros examinado. As observações da inspeção devem ser objetivas e o relatório deve incluir, como provas, cópias dos registros tiradas para documentar descobertas questionáveis. Todas as provas devem ter todas as páginas numeradas e devem ser mencionadas especificamente no relatório.

O relatório deve incluir uma discussão da entrevista de saída com o pesquisador clínico, na qual as descobertas da inspeção foram discutidas. A resposta do pesquisador clínico às observações deve ser relatada.

ANEXO 5

DOCUMENTOS ESSENCIAIS PARA ENSAIOS CLÍNICOS

Introdução

Documentos Essenciais são os documentos que individual e coletivamente permitem a avaliação da condução de um estudo e a qualidade dos dados produzidos. Esses documentos servem para demonstrar o cumprimento por parte do pesquisador, do patrocinador e do monitor dos padrões de BPC e de todas as exigências regulatórias aplicáveis.

Os Documentos Essenciais também servem para vários outros objetivos importantes. O arquivamento de documentos essenciais nos locais do pesquisador/instituição e do patrocinador de forma oportuna pode ser uma grande ajuda à administração bem sucedida de um estudo pelo pesquisador, pelo patrocinador e pelo monitor. Esses documentos também são os que normalmente sofrem auditorias pela função de auditoria independente do patrocinador e que são inspecionados pelas autoridades regulatórias como parte do processo para confirmar a validade da condução do estudo, bem como a integridade dos dados coletados.

Segue a lista mínima de documentos essenciais elaborada. Os vários documentos estão agrupados em três seções, de acordo com o estágio da pesquisa durante o qual normalmente serão gerados (1) antes do início da fase clínica da pesquisa, (2) durante a condução clínica da pesquisa e (3) após a conclusão ou término da pesquisa. É fornecida uma descrição do objetivo de cada documento e se deve ser arquivado nos arquivos do pesquisador/instituição ou do patrocinador, ou em ambos. Aceita-se a combinação de alguns documentos, desde que os elementos individuais sejam prontamente identificáveis. Os arquivos principais do estudo devem ser estabelecidos no seu início, tanto no local do pesquisador/instituição como no escritório do patrocinador. O fechamento final de um estudo somente pode ser feito quando o monitor tiver revisto os arquivos tanto do pesquisador/instituição como do patrocinador e confirmado que todos os documentos necessários estão nos arquivos adequados. Qualquer ou todos os documentos mencionados neste guia pode(m) estar sujeito a auditoria por parte do auditor do patrocinador e inspeção por parte da autoridade regulatória, bem como deve(m) estar disponível(is) para tais atividades.

1-Antes do Início da Fase Clínica da Pesquisa

Durante esse estágio de planejamento, os seguintes documentos devem ser gerados e devem estar em arquivo antes do início formal do ensaio clínico.

Título do Documento	Objetivo	Localizado no Arquivo do Pesquisador/ Instituição	Localizado no Arquivo do Patrocinador
Caderno do Pesquisador	Documentar que informações científicas relevantes e atuais sobre o produto investigado foram fornecidas ao pesquisador	X	X
Protocolo e emendas assinados, se houver, e amostra do formulário de relato de caso (CRF)	Documentar o acordo entre pesquisador e patrocinador com o protocolo/emenda(s) e o CRF	X	X
Informações dadas ao sujeito da pesquisa: - Formulário de consentimento informado (incluindo todas as traduções aplicáveis)	- Documentar o consentimento informado	X	X
- Quaisquer outras informações escritas	- Documentar que os sujeitos receberão informações adequadas (conteúdo e linguagem) para apoiar sua capacidade de dar o consentimento plenamente informado	X	X
- Anúncio de recrutamento de sujeitos (se usado)	- Documentar que as medidas de recrutamento são apropriadas e não coercitivas	X	X
Aspectos financeiros do estudo	Documentar o acordo financeiro entre o pesquisador/instituição e o patrocinador para o ensaio clínico	X	X
Declaração de seguro (quando exigida)	Documentar que haverá disponibilidade de compensação ao(s) sujeito(s) por dano relativo ao ensaio clínico	X	X
Acordo assinado entre as partes envolvidas, ex.: - Pesquisador/ Instituição e patrocinador	Documentar acordos	X	X
-Pesquisador/ Instituição e ORPC		X	X
- Patrocinador e ORPC exigido		X	X
- Pesquisador/ Instituição e autoridade(s) (quando exigido)		X	X
Opinião favorável datada e	Documentar que o ensaio clínico foi sujeito à revisão do CEI/CIR e recebeu aprovação/opinião favorável.	X	X

documentada do CEI/CIR dos seguintes itens: - Protocolo e quaisquer emendas - CRF (se aplicável) - Formulário(s) de consentimento informado - Quaisquer outras informações escritas a serem fornecidas ao(s) sujeito(s) - Anúncio para recrutamento de sujeitos (se usado) - Compensação ao sujeito (se houver) - Quaisquer outros documentos com aprovação/opinião favorável	Identificar o número da versão e a data do(s) documento(s)		
Composição da Comissão Institucional de Revisão/comitê independente de ética	Documentar que o CEI/CIR é constituído de acordo com as BPC	X	X (quando exigido)
Autorização/Aprovação/Notificação de Protocolo por parte das autoridades regulatórias (quando exigido)	Documentar que foi obtida a autorização/aprovação/notificação apropriada por parte das autoridades regulatórias antes do início do ensaio clínico, em cumprimento das exigências aplicáveis	X (quando exigido)	X (quando exigido)
<i>Curriculum vitae</i> e/ou outros documentos relevantes que evidenciem as qualificações do(s) pesquisador(es) e subpesquisadores	Documentar as qualificações e a elegibilidade para conduzir o ensaio clínico e/ou fazer a supervisão médica dos sujeitos	X	X
Valores normais/média(s) para procedimento(s) e/ou teste(s) médicos/laboratoriais/técnicos incluídos no protocolo	Documentar valores normais e/ou médias dos testes	X	X
Procedimentos/Testes médicos/laboratoriais/	Documentar a competência ou facilidade de desempenhar o(s) teste(s) exigido(s) e apoiar a confiabilidade dos resultados	X (quando exigido)	X

técnicos - Certificação ou - Registro ou - Avaliação do controle de qualidade estabelecido e/ ou qualidade externa - Outra validação (quando exigido)			
Amostra do(s) rótulo(s) no(s) contêiner(es) do produto sob investigação	Documentar o cumprimento das normas aplicáveis de rotulagem e adequação das instruções fornecidas aos sujeitos		X
Instruções para o manuseio do(s) produto(s) sob investigação e materiais relativos ao ensaio clínico (se não incluídos no protocolo ou no Caderno do Pesquisador)	Documentar as instruções necessárias para garantir o armazenamento, a embalagem, a dispensação e a disposição apropriados dos produtos sob investigação e dos materiais relativos ao ensaio clínico	X	X
Registros de envio de produto(s) sob investigação e materiais relativos ao ensaio clínico	Documentar datas de envio, números de lotes e método de envio de produto(s) sob investigação e materiais relativos ao ensaio clínico. Permite o acompanhamento do lote do produto, a revisão das condições de envio e a responsabilização	X	X
Certificado(s) de análise de produto(s) sob investigação enviado(s)	Documentar identidade, pureza e concentração dos produtos sob investigação a serem usados no ensaio clínico		X
Procedimentos de decodificação para ensaios clínicos cegos	Documentar como, no caso de emergência, a identidade de produto sob investigação cega pode ser revelada sem quebrar o cegamento para o tratamento dos demais sujeitos	X	X (terceiro, se aplicável)
Lista principal de randomização	Documentar o método de randomização da população do ensaio clínico		X (terceiro, se aplicável)
Relatório de monitoramento pré-estudo	Documentar que o local é adequado para o estudo		X
Relatório de monitoramento de início do ensaio clínico	Documentar que os procedimentos do ensaio clínico foram revistos com o pesquisador e com sua equipe de estudo	X	X

2-Durante a Condução Clínica da Pesquisa

Além de ter em arquivo os documentos acima mencionados, os seguintes devem ser acrescentados aos arquivos durante o ensaio clínico, como prova de que todas as novas informações relevantes são documentadas à medida que se tornam disponíveis.

Título do Documento	Objetivo	Localizado no Arquivo do Pesquisador/ Instituição	Localizado no Arquivo do Patrocinador
Atualizações ao Caderno do Pesquisador	Documentar que o pesquisador é comunicado de forma oportuna sobre informações relevantes à medida que se tornam disponíveis	X	X
Quaisquer revisões de: - Protocolo/ emenda(s) e CRF - Formulário de consentimento informado (incluindo todas as traduções aplicáveis) - Quaisquer outras informações escritas fornecidas aos sujeitos - Anúncio de recrutamento de sujeitos (se usado)	Documentar revisões desses documentos relativos ao ensaio clínico a entrarem em vigor durante sua condução	X	X
Opinião favorável datada e documentada do CEI/CIR dos seguintes itens: - Emenda(s) ao protocolo - Revisão(ões) do(s) Formulário(s) de consentimento informado - Quaisquer outras informações escritas a serem fornecidas ao(s) sujeito(s) - Anúncio para recrutamento de sujeitos (se usado) - Quaisquer outros	Documentar que as emendas e/ou revisão(ões) foram sujeitas à revisão do CEI/CIR e receberam aprovação/opinião favorável. Identificar o número da versão e a data do(s) documento(s)	X	X

documentos com aprovação/ opinião favorável -Revisão contínua do ensaio clínico (quando exigido)			
Autorização/ Aprovação/ Notificação por parte das autoridades regulatórias (quando exigido) de: - Emenda(s) ao protocolo e outros documentos	Documentar o cumprimento das exigências regulatórias aplicáveis	X (quando exigido)	X
<i>Curriculum vitae</i> de novo(s) pesquisador(es) e/ ou subpesquisador(es)		X	X
Atualizações de valores normais/ média(s) para procedimento(s) e/ ou teste(s) médicos/ laboratoriais/ técnicos incluídos no protocolo	Documentar valores normais e/ou médias revistos durante o ensaio clínico	X	X
Atualizações de valores normais para procedimentos/ testes médicos/ laboratoriais/ técnicos - Certificação ou - Registro ou - Avaliação do controle de qualidade estabelecido e/ ou qualidade externa - Outra validação (quando exigido)	Documentar que os testes permanecem adequados durante todo o período do ensaio clínico	X (quando exigido)	X
Documentação de envio de produto(s) sob investigação e materiais relativos ao ensaio clínico		X	X
Certificado(s) de análise para novos lotes de produto(s) sob investigação			X
Relatórios de visitas de monitoramento	Documentar as visitas no local onde o estudo é conduzido		X

Comunicações relevantes além das visitas ao local - cartas - notas de reuniões - notas de telefonemas	Documentar quaisquer acordos ou discussões significativas em relação à administração do ensaio clínico, violações ao protocolo, condução do estudo, relatos de eventos adversos (EA)	X	X
Formulários de consentimento informado assinados	Documentar que o consentimento é obtido em consonância com as BPC e o protocolo, e datado antes da participação de cada sujeito na pesquisa. Também para documentar a permissão ao acesso direto	X	
Documentos fonte	Documentar a existência do sujeito e substanciar a integridade dos dados do ensaio clínico coletados. Incluir documentos originais relativos ao estudo, ao tratamento médico e ao histórico do sujeito	X	
Formulários de relato de caso (CRFs) preenchidos, assinados e datados	Documentar que o pesquisador ou membro autorizado da equipe do pesquisador confirma as observações registradas	X (cópia)	X (original)
Documentação de correções nos CRFs	Documentar todas as alterações/adições ou correções feitas ao CRF após o registro dos dados iniciais	X (cópia)	X (original)
Notificação pelo pesquisador de origem ao patrocinador sobre eventos adversos graves e relatórios afins	Notificação por parte do pesquisador de origem ao patrocinador sobre eventos adversos graves e relatórios afins	X	X
Notificação por parte do patrocinador e/ou pesquisador, quando aplicável, às autoridades regulatórias e CEI/CIR sobre reações adversas inesperadas a medicamentos e outras informações sobre segurança	Notificação por parte do patrocinador e/ou pesquisador, quando aplicável, às autoridades regulatórias e CEI/CIR sobre reações adversas inesperadas a medicamentos e outras informações sobre segurança	X (quando exigido)	X
Notificação por parte do patrocinador aos pesquisadores de informações sobre segurança	Notificação por parte do patrocinador aos pesquisadores de informações sobre segurança	X	X
Relatórios provisórios ou anuais ao CEI/CIR e autoridades	Notificação por parte do patrocinador aos pesquisadores de informações sobre segurança	X	X (quando exigido)
Registro de seleção de sujeitos	Documentar a identificação de sujeitos que participaram da seleção pré-estudo	X	X (quando exigido)
Lista de códigos de identificação de sujeitos	Documentar que o pesquisador/instituição mantém uma lista confidencial de nomes de todos os sujeitos alocados a números de protocolos ao se inscrever no ensaio clínico. Permite ao pesquisador/instituição revelar a	X	

	identidade de qualquer sujeito		
Registro de matrícula do sujeito	Documentar a matrícula cronológica dos sujeitos por número de protocolo clínico	X	
Responsabilização pelo(s) produto(s) sob investigação no local	Documentar que o(s) produto(s) sob investigação foi (foram) usado(s) de acordo com o protocolo	X	X
Folha de assinaturas	Documentar as assinaturas e rubricas de todas as pessoas autorizadas a fazer entradas e/ou correções nos CRFs	X	X
Registro de fluidos corporais/amostras de tecido retidos (se houver)	Documentar a localização e a identificação de amostras retidas, caso os ensaios precisem ser repetidos	X	X

3- Após a conclusão ou término do ensaio clínico

Após a conclusão ou término do ensaio clínico, todos os documentos identificados nas seções 1 e 2 devem estar no arquivo juntamente com os seguintes itens:

Título do Documento	Objetivo	Localizado no Arquivo do Pesquisador/ Instituição	Localizado no Arquivo do Patrocinador
Responsabilização do(s) produto(s) sob investigação no local	Documentar que o(s) produto(s) sob investigação foi (foram) usado(s) de acordo com o protocolo. Documentar a contagem final do(s) produto(s) sob investigação recebido(s) no local, dispensado(s) aos sujeitos, devolvido(s) pelos sujeitos e devolvido(s) ao patrocinador	X	X
Documentação da destruição de produto(s) sob investigação	Documentar a destruição de produto(s) sob investigação não utilizado, por parte do patrocinador ou no local	X (se destruído no local)	X
Lista completa de códigos de identificação dos sujeitos	Permitir a identificação de todos os sujeitos envolvidos no ensaio clínico, caso seja necessário um acompanhamento. A lista deve ser mantida de forma confidencial e por tempo acordado	X	
Certificado de auditoria (se exigido)	Documentar que a auditoria foi realizada (se exigido)		X
Relatório final de fechamento do ensaio clínico	Documentar que todas as atividades exigidas para o fechamento do ensaio clínico foram concluídas e que as cópias dos documentos essenciais estão mantidas nos arquivos apropriados		X
Documentação de alocação de tratamento e decodificação	Devolvida ao patrocinador para documentar qualquer decodificação que possa ter ocorrido		X
Relatório final por parte do pesquisador/ instituição ao CEI/ CIR quando exigido, e quando aplicável, às autoridades regulatórias	Documentar a conclusão do ensaio clínico	X	
Relatório de Estudo Clínico	Documentar os resultados e a interpretação do ensaio clínico	X (se aplicável)	X