

Auditorias - Descumprimentos

Ensaio Clínicos no Desenvolvimento de Novos Fármacos

WALDIR CARLOS DOS SANTOS

Nº USP: 6828286

5.20 Descumprimento

5.20.1 O descumprimento do protocolo, dos POPs, das BPC e/ou da(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis) por um investigador/instituição ou por um membro da equipe do patrocinador, e que deve gerar uma ação imediata do patrocinador para garantir seu cumprimento.

ADENDO Se um descumprimento que afetar significativamente ou tiver o potencial de afetar significativamente a proteção dos participantes ou a confiabilidade dos resultados do ensaio for descoberto, o patrocinador deve desempenhar uma análise de causas-raízes e implementar as devidas ações corretivas e preventivas.

5.20.2 Se a monitoria e/ou auditoria identificar um descumprimento grave e/ou persistente por parte de um investigador/instituição, o patrocinador deve encerrar a participação do investigador/da instituição no ensaio. Quando a participação de um investigador/instituição for encerrada devido a um descumprimento, o patrocinador deve notificar prontamente a(s) autoridade(s) regulatória(s).

Descumprimento/Não Conformidade

Descumprimentos encontrados nas inspeções dos Centros de Pesquisas Clínicas – Belo Horizonte

- falha em seguir o protocolo;
- falha em manter registros precisos e adequados;
- problemas com o Termo Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- falha em relatar eventos adversos conforme exigido pela legislação, regulamentos, ou pelo patrocinador;
- falha na contabilização ou na prestação de contas pelos medicamentos em estudo.[8]

Medidas contra os descumprimentos

- Deve-se avaliar cada descumprimento de forma isolada;
- Tomar ações apropriadas para prevenir sua ocorrência, para assegurar que os participantes da pesquisa estejam protegidos.
- Relatar às Autoridades Reguladoras, principalmente se o descumprimento for contínuo ou sério.

Melhorias para Pesquisa clínica – Brasil

ANVISA

INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 4 (IN4), DE 11 DE MAIO DE 2009:

Adequação da condução de estudos clínicos ao grande desenvolvimento do mercado atual, para tentar garantir a qualidade dos estudos desenvolvidos, assim como seus resultados, preservando-se também a segurança dos sujeitos de pesquisa.[8]

(revogada pela Instrução Normativa Nº 20)

INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 20 (IN20), DE 2 DE OUTUBRO DE 2017:

Art. 11 Em casos de não conformidade com as BPC, a Anvisa poderá determinar:

- I - a interrupção temporária do ensaio clínico;
- II - o cancelamento definitivo do ensaio clínico, no centro em questão;
- III - o cancelamento definitivo do ensaio clínico em todos os centros no Brasil; ou
- IV - a invalidação dos dados provenientes dos centros e ensaios clínicos que não estão em conformidade com as BPC. [9]

Melhorias para Pesquisa clínica – US e EU

EUA e Europa seguem o procedimento padrão de documentar o desvio e tomar as ações corretivas e preventivas apropriadas.

Nos EUA, não existe uma regulamentação específica que discuta violações graves, no entanto, todas as regulamentações apontam para o requisito essencial de **proteção do sujeito humano e tratamento do descumprimento/não conformidade**. [6]

Na Europa, os regulamentos são mais específicos.

Regulamento n.º 536/2014 declara: “O **patrocinador deve notificar os Estados-Membros** a respeito de uma violação grave ou da versão do protocolo aplicável no momento da violação através do portal da UE sem demora injustificada, não mais do que 7 dias após a sua entrada em vigor, quando ciente dessa violação.”.[6]

Em outros casos, são aplicados o **Adendo ICH E6**:

“5.20.1 Se for detectado descumprimento que afeta significativamente ou tem o potencial de afetar significativamente a proteção do indivíduo humano ou a confiabilidade dos resultados dos estudos, o patrocinador deve realizar uma análise da causa raiz e implementar ações corretivas e preventivas apropriadas”.

Hospital - Descumprimentos

Auditoria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), em Hospital italiano, focada na avaliação da conformidade do CEP com Procedimentos Operacionais Padrão (POP), requisitos em cobertura de seguro, TCLE, proteção da privacidade e confidencialidade, riscos / danos previsíveis, seleção de assuntos, critérios de abstinência e outros problemas, como detalhes do anúncio e justificativa do placebo.[10]

Durante um período de dois anos (março de 2009 a fevereiro de 2011), o Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital Italiano, Gemelli, coletou 639 opiniões.

Foi realizada auditoria interna em 316 das 639 opiniões. A Tabela 1 mostra os itens da lista de verificação das perguntas usadas para a auditoria do CEP dividida nos itens revisados.

A Tabela 2 apresenta os atos de descumprimentos do Auditor / CEP de acordo com o trimestre e o item da lista de verificação da Tabela 1.

Tabela 1.

(A) Adequacy of insurance coverage (only for interventional studies)
1. Are the data about insurance policies and trial protocols (number of centers and number of enrolled subjects) reported?
2. Does the insurance certificate exhaustively list all insured subjects?
3. Does the insurance certificate designate adequate post-trial coverage (not less than 24 months for the symptoms of a disease; not less than 36 months for a compensation request; not less than 10 years if the subject is a minor or for certain therapies and drug studies)?
4. Does the insurance coverage set an appropriate limit (for subject and protocol) for the insurance excess coverage and compatible exclusion conditions?
5. Is the insurance coverage also extended to civil liability of the researchers without exclusion for damages due to malpractice?
6. In investigator-led studies has the coverage insurance been properly prepared?
7. In the insurance certificate, are there any statements that could alter the value of the evidence of this document?
8. Is insurance coverage designated for a suitable length of time after the end of the study?
(B) Information and consent
1. Is the information that must be communicated to patients and/or their parents or guardians exhaustive and appropriate?
2. Does the procedure guarantee the valid informed consent of any subject participating in the research?
3. Has the subject's personal physician been provided with an informative letter about the trial?
4. Is the definition of adverse events understandable?
5. Is the information that must be communicated to patients and/or their parents or guardians understandable?
6. If there is any need for clarification, is the name and the telephone number of the researcher to be contacted by the enrolled subject indicated?
7. Is the information about the research goals, its benefits and risks, its rationale and the possibility of alternative treatments presented in the protocol?
8. Is information about follow-up included?
9. Is the duration of study participation specified?
10. Are details about compensation for damages related to the study clear?
11. Is the subject alerted that s/he will be informed of any relevant information that was gathered during the study?
12. Are the reasons for involving disabled subjects ethically justified? If these subjects are involved, is it certain that the study cannot be equally performed with people able to consent?
13. In the case of guardianship, is the enrolled subject guaranteed to receive proper information?
14. Is it clear that the enrolled subject may ask for any clarification or register complaints during the study?
15. Is it clear that patient's personal physician will be contacted if necessary?
(C) Privacy policy
1. Is personal data collection limited to only that which is necessary for the aim of the study (e.g., health status, national origin, lifestyle, sexual habits)?
2. Is the possibility of the transmission of personal data to companies that do not guarantee a sufficient level of protection well specified to the subjects?
3. Is it expected that an identification code will replace the identity of the subject in the document submitted to the pharmaceutical company?
4. Are subjects alerted that they may update or correct their personal information?
5. In case of interruption of the trial, are subjects alerted that collected biological samples will be destroyed?
(D) Benefits and risks ratio
1. Is the relationship between the trial risks and the expected benefits justified?
2. Have any adverse effects and/or reactions attributable to the drug under investigation been exhaustively considered?
3. Is it possible to achieve significant results with the least number of subjects involved?
4. Have the enrolled subjects been properly informed about the research goal, its benefits, the potential inconveniences and the right to withdraw from the trial at any time?
(E) The lawfulness of the trial
1. Is it certain that the recruitment of vulnerable subjects (e.g., minors, persons unable to consent) is essential for the aim of the study?
2. In the case of trials conducted on children, have similar studies previously been carried out on adults?
3. Is it expected that procedures will be used to minimize pain, discomfort, fear and other predictable risks?
4. In the case of employing a placebo, is it certain that no other useful drug is available?
5. Are there fees and allowances for the healthy volunteers?

Hospital – Descumprimentos

(A)-“Adequação da cobertura do seguro”: item A.4 (este caso referiu-se à ausência de cobertura adequada de seguro do paciente devido a um critério de exclusão).

(B)-Informações e Consentimento: o item B.3 (o médico pessoal do sujeito recebeu uma folha de informações sobre o estudo?) Obteve o maior número de discrepâncias com a auditoria / CEP durante o período avaliado (28 de 63); o item B.6 (se houver necessidade de esclarecimentos, são indicados o nome e o número de telefone do pesquisador a ser contatado pelo sujeito inscrito?) Apresentou 6 de 63 discrepâncias com a auditoria / CEP; item B.10 (Os detalhes sobre a compensação por danos relacionados ao estudo são claros?). Esses resultados foram concentrados no terceiro (março a maio de 2010) e no quarto trimestre (dezembro de 2010 a fevereiro de 2011).

(C)-Política de Privacidade (C): o item C.5 (em caso de interrupção do estudo, o sujeito é alertado de que as amostras biológicas serão destruídas?) Gerou inúmeros casos de descumprimentos em cada um dos quatro trimestres (15 de 24).

(D)-Benefícios e Riscos: houve falta de informações sobre os riscos em quatro casos.

(E)-Legalidade dos ensaios: foi encontrada conformidade total com a auditoria / CEP para os itens E.1 – E.5.[10]

Tabela 2.

Requirements	Auditor/REC non-compliance				
	I Quarter	II Quarter	III Quarter	IV Quarter	Total
(A) Adequacy of insurance coverage					
A.1–A.3/A.5–A.8	0	0	0	0	0
A.4	0	1	0	0	1
Total	0	1	0	0	1
(B) Information and consent					
B.1	1	0	1	0	2
B.2	4	0	1	0	5
B.3	9	11	7	1	28
B.4	2	1	1	0	4
B.5	0	0	1	0	1
B.6	1	1	4	0	6
B.7	2	0	1	1	4
B.8	0	0	1	0	1
B.9	0	0	1	0	1
B.10	0	0	6	1	7
B.11	0	0	1	0	1
B.12	0	0	1	0	1
B.13	0	0	1	0	1
B.14	0	0	0	0	0
B.15	0	0	1	0	1
Total	19	13	28	3	63
(C) Privacy policy					
C.1	0	2	1	0	3
C.2	0	1	1	0	2
C.3	0	1	1	0	2
C.4	0	1	1	0	2
C.5	1	10	3	1	15
Total	1	15	7	1	24
(D) Benefits and risks ratio					
D.1–D.3	0	0	0	0	0
D.4	2	0	1	1	4
Total	2	0	1	1	4
(E) Lawfulness of the trials					
E.1–E.5	0	0	0	0	0
Total	0	0	0	0	0
Total	22	28	36	5	91

Patrocinador – Descumprimentos

Prazo - Reportar Descumprimentos às Autoridades de Saúde

No prazo de sete dias corridos após o patrocinador ou qualquer pessoa que tenha acordos contratuais com o patrocinador (por exemplo, vendedores, fornecedores, CROs, etc.) tomar conhecimento da violação.

Casos de investigação significativa e demorada da violação

É importante relatar primeiro e depois continuar a investigar os detalhes, que podem ser fornecidos posteriormente às Autoridades de Saúde.

Ao relatar, o Patrocinador deverá verificar quem mais precisa ser notificado externamente. Por exemplo, Conselho de Revisão da Investigação (Comitê de Ética).

Sistema de Gestão de Qualidade (SGQ)

A própria avaliação de violação grave deve seguir o seu SGQ: a investigação deve ser rápida e o patrocinador deve executar uma análise da causa raiz e avaliar o impacto no valor científico dos dados, bem como o impacto na segurança do paciente.

“ADENDO. Se um descumprimento que afetar significativamente ou tiver o potencial de afetar significativamente a proteção dos participantes ou a confiabilidade dos resultados do ensaio for descoberto, o patrocinador deve desempenhar uma análise de causas-raízes e implementar as devidas ações corretivas e preventivas.”

Patrocinador - Descumprimentos

Reconhecimento de padrões de descumprimento crescente

Uma investigação de violação grave deve ser documentada e mantida para inspeção: documentação deve ser mantida por 25 anos no arquivo mestre de avaliação de ensaios clínicos, mas também pode ser mantido um registro separado de incidências, pronto para inspeção.

Obs.: as violações graves também aparecem no arquivo mestre do sistema de farmacovigilância.

Importante: a informação de violação grave deve chegar aos indivíduos internos relevantes, para que ela possa ser incluída no Relatório ou nas Publicações do Estudo Clínico. O patrocinador também deve alimentar o SGQ com a informação de violação para que a mesma possa ser capturada nas análises relevantes da gerência a fim de garantir que tal violação não ocorra novamente.[6]

Referências

1. Portal ANVISA. Guia de Boas Práticas Clínicas – ICH E6. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2492465/Guia+de+Boas+Pr%C3%A1ticas+Cl%C3%ADnicas+ICH+E6%28R2%29+-+Traduzido+para+portugu%C3%AAs%2C+vers%C3%A3o+Anvisa+de+Novembro-2019/93e4d18c-7e86-4e71-9283-7740e42d7ff6>
2. Portal ANVISA. Guia de Boas Práticas Clínicas – ICH E6. Disponível em: portal.anvisa.gov.br/anvisa-esclarece?p_p_id=baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_assuntold=13&baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_conteudold=2581&baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_view=detalhamentos
3. European Medicines Agency (EMA). Guideline for Good Clinical Practice – ICH E6 (R1). Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice_en.pdf
4. European Commission. Clinical trials – Regulation EU Nº 536/2014. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/regulation_en
5. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas Práticas Clínicas – Documento das Américas. Disponível em: hrac.usp.br/wp-content/uploads/2016/04/documento_americas_organizacao_panam.pdf
6. Thought Leadership. Good Clinical Practice - Serious Breach Process. Disponível em: <https://thoughtleadership.yourencore.com/your-encore-blog/good-clinical-practice-serious-breach-process>
7. Revisão de Estudos Clínicos. Um Guia para o Comitê de Ética. Disponível em: https://www.pfizer.com/sites/default/files/research/research_clinical_trials/ethics_committee_guide_portuguese.pdf
8. Lima, K.S., Vidal, B.B., Lage, A.P.D., Wainstein, A.J.A. et al. Análise Crítica da Qualidade dos Centros de Pesquisa Clínica de Belo Horizonte – Câncer Artigos. Disponível em: <http://cienciaecultura.bvs.br/pdf/cic/v66n1/a14v66n1.pdf>
9. Diário Oficial de União. INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 20, DE 2 DE OUTUBRO DE 2017. Edição: 190 | Seção: 1 | Página: 46. Disponível em: www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19332004
10. Marchetti, D., Spagnolo, A., Cicerone, M. et al. Research Ethics Committee Auditing: The Experience of a University Hospital. HEC Forum 25, 257–268 (2013). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10730-013-9210-8>