



CAPACITAR

AÇÕES DE FORMAÇÃO
E BENCHMARKING

AICIB AGÊNCIA DE
INVESTIGAÇÃO
CLÍNICA
E INOVAÇÃO
BIOMÉDICA

Auditorias e Inspeções: Major findings

Nuno Pires/Auditor

Agenda

- 1 – Auditorias vs Inspeções**
- 2 – Enquadramento Regulamentar**
- 3 – Major Findings**

1 – Auditorias vs Inspeções

Auditoria (ICH E6 – 1.6)

Um exame sistemático e independente das atividades e documentos de um ensaio para determinar se as foram realizadas, e os dados foram registados, analisados e rigorosamente notificados de acordo com o protocolo, com os procedimentos (SOPs) do promotor, com as Boas Práticas Clínicas (BPC) e com os requisitos regulamentares.

Auditoria a ensaio clínico - (alínea d) do artigo 2.º da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril)

- Auditores

Inspeção (ICH E6 - 1.29)

O ato de uma autoridade reguladora conduzir uma revisão oficial dos documentos, instalações, registos, e qualquer outro recurso que seja considerado como estando relacionado com o ensaio e que pode estar localizado no centro de ensaio, nas instalações do promotor e/ou da CRO, ou noutros estabelecimentos considerados apropriados pela(s) autoridade(s) regulatória(s).

«**Inspeção**» - (alínea x) do artigo 2.º da Lei n.º 21/2014 , de 16 de abril)

- Inspetores
- Findings - implicações

2 – Enquadramento Regulamentar

ICH E6 – Good Clinical Practices

FDA



21 CFR (Code of Federal Regulation)

PMDA



Ministerial Ordinance on Good Clinical Practice for Drugs

LATAM

Documento de las Américas (OPAN/OMS)

EMA



ICH E6

2 – Enquadramento Regulamentar

ICH E6 – Good Clinical Practices

FDA

21 CFR

(Code of Federal Regulation)

Verificação de dados

Condução do Ensaio nos CE

Responsabilidade: IP

EMA / Autoridades Nacionais

ICH E6

Regulamento EU + Leis Nacionais

Verificação de dados

Condução do Ensaio nos CE

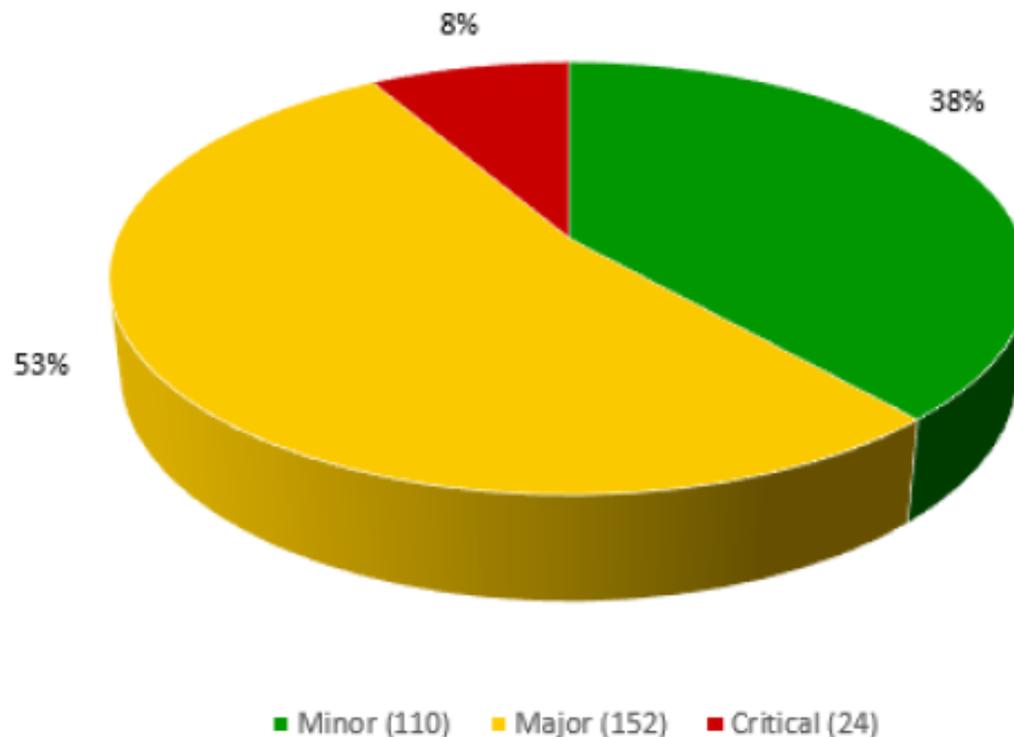
Sistemas e processos em BPC

Responsabilidade: IP, Promotor

3 – Major Findings EU

Annual Report of the Good Clinical Practice (GCP) Inspectors Working Group (IWG) 2021

Distribuição de findings segundo a sua classificação (Crítica, Maior, menor)

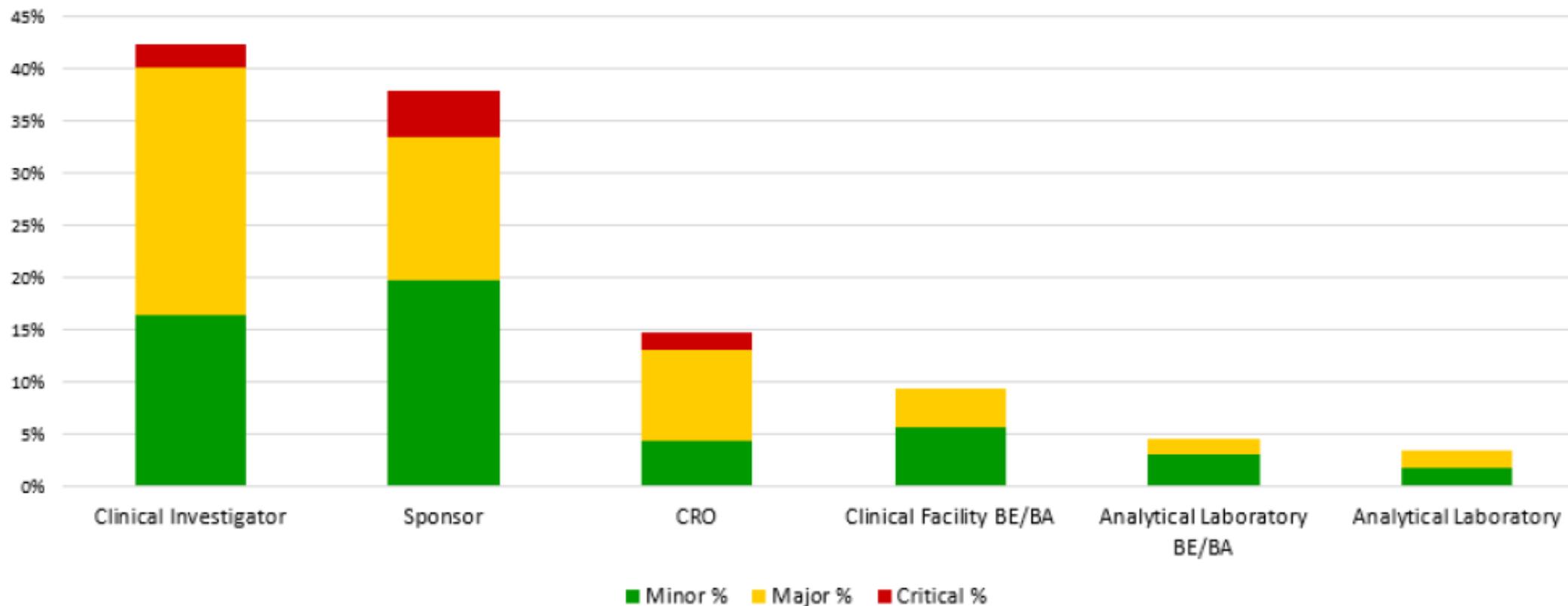


Fonte: figure 3 - https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-report-good-clinical-practice-inspectors-working-group-2021_en.pdf

3 – Major Findings EU

Annual Report of the Good Clinical Practice (GCP) Inspectors Working Group (IWG) 2021

Findings por tipologia de inspeção

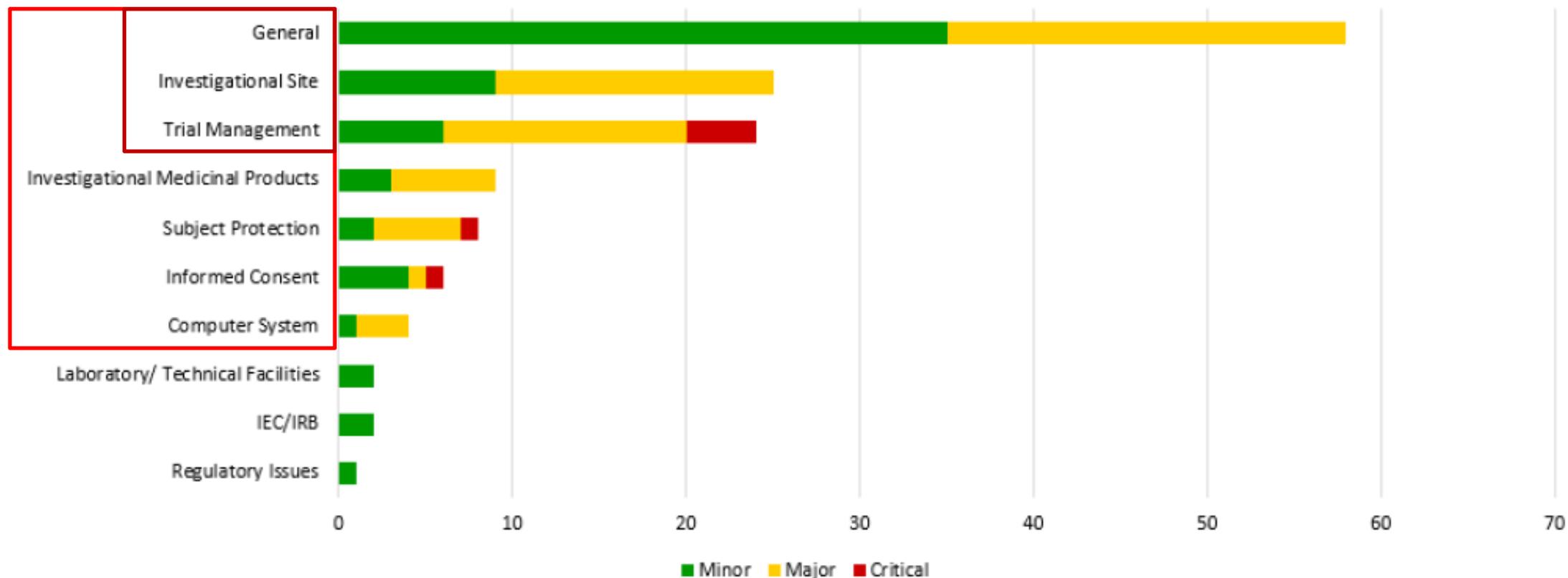


Fonte: figure 5 - https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-report-good-clinical-practice-inspectors-working-group-2021_en.pdf

3 – Major Findings EU

Annual Report of the Good Clinical Practice (GCP) Inspectors Working Group (IWG) 2021

Categorias de Major findings nos centros de ensaio



Fonte: figure 6 - https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-report-good-clinical-practice-inspectors-working-group-2021_en.pdf

3 – Major Findings EU

Categorias de Major findings nos centros de ensaio

- Gerais:

- Documentos essenciais
- Documentos Fonte
- Organização e pessoal
- Qualificações e treino
- Instalações e equipamentos
- Contratos/acordos

- Investigational site

- Cumprimento do protocolo (segurança)
- Reporte da informação no CRF/diário
- Cumprimento do protocolo (Crit Seleção)

- Trial Management

- Gestão de Dados
- Monitorização
- Protocol/CRF/diary/Questionnaires design
- Clinical study Report (CSR)

3 – Major Findings EU

Categorias de Major findings nos centros de ensaio

- Gerais:

Documentos Essenciais

- ISF não está pronto para a inspeção;
- Documentos essenciais em falta no ISF, ou mal arquivados, ou localizados fora do ISF;
- Índice ISF não suficientemente detalhado para permitir saber quais os documentos localizados em cada seção.
- Eliminação de documentos e não rastreável;
- Fornecimento tardio de Folhetos do Investigador (IBs) atualizados para os centros de ensaio;
- Falta de uma cópia contemporânea independente do CRF arquivado no local

Documentos Essenciais:

- Descritos no capítulo 8 da ICH E6 (antes, durante e após o ensaio)
- O investigador/instituição deve adotar medidas para prevenir a destruição acidental ou prematura de tais documentos. (4.9.4, 4.9.5)

EMA Guideline on the content, management and archiving of the clinical trial master file (paper and/or electronic)

(https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-content-management-archiving-clinical-trial-master-file-paper/electronic_en.pdf)

3 – Major Findings EU

Categorias de findings nos centros de ensaio

- Gerais:

Documentos Fonte

- Falta de documento que identifique claramente qual é e onde se localiza o documento-fonte;
 - Discrepâncias entre os dados fonte e os dados comunicados no CRF/ CSR;
 - Documentos fonte em falta;
 - Um dado com registos diferentes em diferentes locais/documentos.
-
- Uso de worksheets sem todos os campos necessários para recolha de informação;
 - Documentação de dados não rastreáveis quanto ao seu autor;
 - Falta de evidência de informação recolhida registada no CRF;
-
- Processo clínico com informação incompleta;
 - Adendas aos registos com meses de diferença (não contemporâneas);
 - Desconhecimento sobre aspetos técnicos dos sistemas utilizados (rastreadibilidade)
 - Sistemas informáticos não validados (possibilidade de edição sem rastreio das alterações)

3 – Major Findings EU

Categorias de findings nos centros de ensaio

- Gerais:

Documentos Fonte

- Correções dos dados sem cumprir boas praticas de documentação;
- Gestão de acessos a registos eletrónicos pouco claros;

- Principios ALCOA ++

Dado fonte  Registo no CRF

- Formato do dado fonte (papel/eletrónico)
- Se diferentes fontes do mesmo dado qual se considera como fonte (ex: informação segurança: NCS/CS)

Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials (9 March 2023)

(https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-computerised-systems-electronic-data-clinical-trials_en.pdf)

3 – Major Findings EU

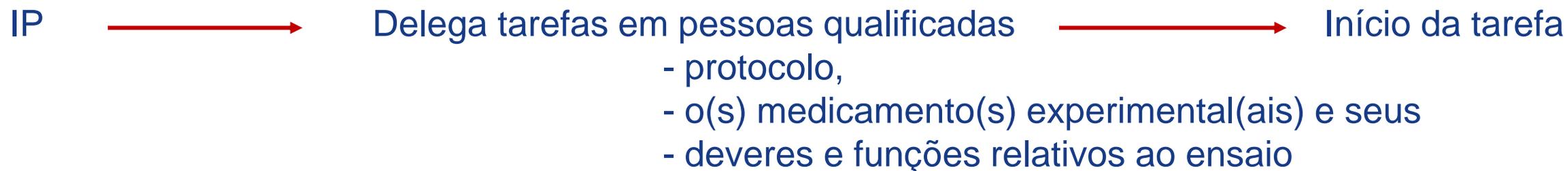
Categorias de findings nos centros de ensaio

- Gerais:

Organização e pessoal

- Delegação de tarefas a membros inadequados da equipa;
- Tarefas executadas por pessoal não autorizado a fazê-lo.

- Atraso no início de uma mudança no IP, impactando assim a supervisão do IP
- Processo de transição entre diferente pessoal delegado;
- Falta de clareza e inconsistências nos acordos organizacionais e contratuais para o ensaio.



3 – Major Findings EU

Categorias de findings nos centros de ensaio

- Gerais:

Qualificações e treino

- Conclusão tardia do treino GCP (ICH E6), incompeteta ou desatualizada;
- Documentação de formação incompleta;
- Falta de formação do pessoal do estudo sobre procedimentos do ensaio;
- Treino tardio relativamente a alterações ao protocolo, novas versões da BI, Manuais,...;
- Treino específico de avaliadores não documentado (ex: raters)

Qualificação em **GCP (ICH E6)**

≠

Guidelines de prática médica, enquanto clínicos

Treino específico do **protocolo**
CRF

≠

Treino enquanto especialista

Plataformas (IRT, laboratorial, imagiologia, ePRO,....)

3 – Major Findings EU

Categorias de findings nos centros de ensaio

- Gerais:

Instalações e equipamentos

- Deficiências na qualificação de equipamentos;
- Deficiências na manutenção/calibração dos equipamentos;
- Avaliação insuficiente dos desvios de temperatura do equipamento (ex: congelador, frigorífico) e respetivas medidas tomadas;
- Ausência de lista de identificação de equipamentos do centro e/ou recebidos pelo Promotor

Articulação com a gestão de topo da unidade de saúde

Identificação dos riscos e negociação com o promotor

3 – Major Findings EU

Categorias de findings nos centros de ensaio

- Gerais:

Contratos/acordos

- Contratos incompletos em vigor;
- Responsabilidades não definidas;
- Falta de uniformidade entre o contrato e o protocolo;
- Falta de cláusula de auditoria e tempo de retenção dos dados do ensaio clínico entre o promotor, centro de ensaio e o IP;
- Realização de atividades subcontratadas antes da assinatura de um contrato;
- Assinatura do Form FDA 1572 por IP na UE

Documento essencial (antes de iniciar o ensaio)

3 – Major Findings EU

Categorias de findings nos centros de ensaio

- Gerais:

Consentimento Informado

- Deficiências na descrição do procedimento de consentimento informado no processo médico;
- Deficiências no preenchimento do CI (assinatura e data, campos opcionais);
- Assinatura de versões incorretas;
- Arquivo da cópia em vez do original;
- Implementação tardia de novas versões do CI (reconsentimento);
- Uso incorreto de testemunha imparcial e representante legal.

Processo de Consentimento informado implica:

- Assinatura do formulário
- Descrição do processo

(o que foi explicado, quando, quanto tempo teve para rever a informação, quando assinou e o que foi dado ao utente).

3 – Major Findings EU

Categorias de findings nos centros de ensaio

- Gerais:

Medicamento experimental

- ME não foi dispensado/administrado segundo o protocolo (sobre ou sub-dosagem);
- Erros de dispensa na quantidade ou timing e gestão ad hoc não documentada;
- Discrepâncias nos formulários de contabilidade da ME entre a medicação dispensada e devolvida;
- Atraso na devolução de medicação por parte do doente;
- Não realização da compliance da toma da medicação ou efectuada tardiamente e sem registo;
- Desconhecimento de deficiências na gestão do ME por parte do IP (ex: desvios temperatura, prazo de validade,...)

Supervisão do IP no processo de gestão do ME.

3 – Major Findings EU

Categorias de findings nos centros de ensaio

- Investigational site:

Informação de segurança

- Discrepâncias entre os requisitos para documentar a informação de segurança e a prática diária;
- Nem todos os eventos adversos são notificados ao promotor, conforme exigido pelo protocolo;
- Instruções para reporte de acompanhamento dos SAE não seguidas;
- Documentação e relato de SAE inadequados;
- Acuso de leitura dos relatórios de segurança;
- Deficiente envolvimento da equipa na gestão e reporte de informação de segurança.

Conceitos de reporte da prática clinica diária (relação causal, criticidade, obrigatoriedade de reporte)

3 – Major Findings EU

Categorias de findings nos centros de ensaio

- Trial Management:

Monitorização

- Dificuldade no seguimento de monitorização por dificuldade de agendamento de visitas;
- Pouca disponibilidade do IP nas visitas e no follow-up dos problemas;
- Dificuldade no acesso a dados fonte para SDV;
- Atrasos nas correções dos desvios identificados;
- Desvios ao protocolo sistemáticos apesar de medidas implementadas (ex: treino)
- Ineficiência no processo de escalada de deficiências → Serious Breach

Monitor – feedback contínuo dos problemas ao longo do ensaio.

Deficiente interação com o monitor → Deficiente oversight do EC

Perceber o problema e o caminho para a sua resolução (causa raiz, CAPA).

Dúvidas



https://www.google.com/search?q=d%C3%BAvidas&rlz=1C1GCEU_pt-PTPT917PT917&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjJpd3XpLbwAhWrA2MBHWbUBycQ_AUoAXoECAEQAw&biw=1024&bih=417#imgrc=nllGrQCRZ9y8aM