

O CONTROLO DE QUALIDADE NA REALIZAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS

GRUPO DE TRABALHO - VI EAMI
BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E FARMACOVIGILÂNCIA

Catarina Martins, INFARMED
16 de Outubro de 2006

Parecer

Comissão
de Ética

Departamento
de Ensaios Clínicos

Avaliação

Autorização

EudraCT

Qualidade

Eficácia

Ensaio
Clínico

EudraVigilance
CT Module

Medicamento
Experimental

Medidas Urgentes
de Segurança

Autorização de fabrico

Benefício-Risco

Segurança

Notificação Expedida
de Segurança
- SUSAR -

BPF

Departamento
de Farmacovigilância

Departamento
de Inspeção

BPL

BPC

FVG

Notificação Periódica
de Segurança
- RAM Graves -

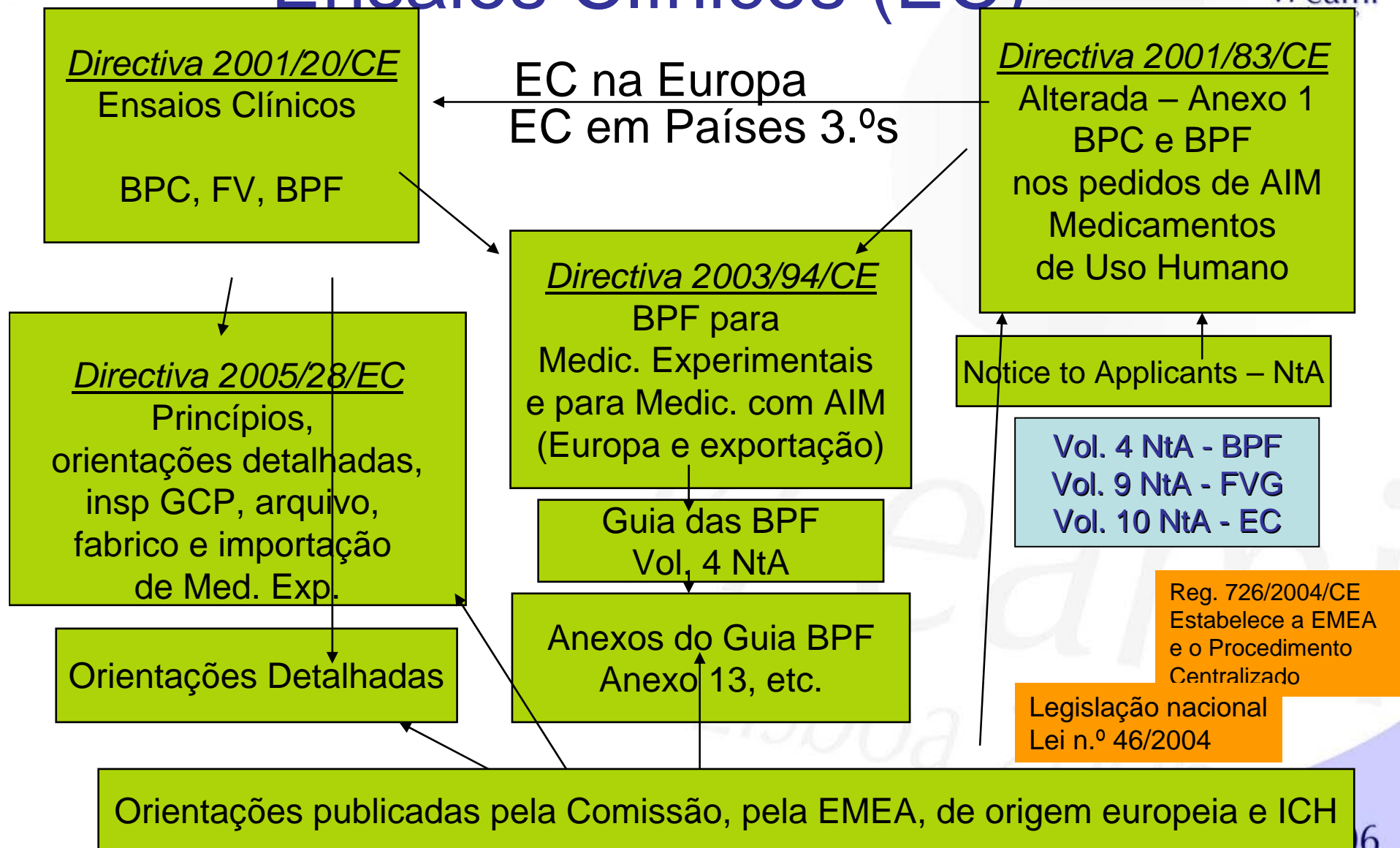
Relatórios

O CONTROLO DE QUALIDADE NA REALIZAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS

- Directiva 2001/20/CE
- Normas orientadoras detalhadas
- Bases de Dados EudraCT e EudraVigilance CT Module
- Directiva 2005/28/CE
- Directiva 2001/83/CE
- Regulamento 726/2004/EC - EMEA
- Grupo de Inspectores Europeus (BPC)
- Inspeções BPF (Medicamento Experimental)
- Autorização de fabrico de medicamentos experimentais
- Inspeções de BPC

Regulamentação na Europa

Ensaio Clínicos (EC)



● CONTROLO DE QUALIDADE NA REALIZAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS

Protecção dos Sujeitos

- Que irão participar em ensaios clínicos
- Que participam em ensaios clínicos
- Que irão ser tratados com medicamentos comercializados, com AIM

- **UE e EEE = 28 Estados-Membros**
 - **Países candidatos – Roménia e Bulgária**
 - **Observador – Suíça**
- mais de 500 milhões de cidadãos

Directiva 2001/20/EC

“Directiva dos Ensaios Clínicos”



- Protecção da saúde pública e direitos e integridade dos participantes
- Facilitação da investigação através da harmonização de requisitos
- Base legal comum para as BPC e para as BPF aplicáveis aos Medicamentos Experimentais e para as Inspecções destas normas
- Inclui requisitos de Farmacovigilância
- Prevê registo em bases de dados
 - EudraCT e EudraVigilance CT Module
- Aplica-se a todas as fases de desenvolvimento dos medicamentos, incluindo os estudos de BD/BE
- Aplica-se aos ensaios promovidos pela indústria e à investigação académica
- Aplica-se a todos os tipos de medicamentos

Orientações Detalhadas Exigidas Pela Directiva 2001/20/CE

Art.	Assunto	Documento
1.3	Princípios de BPC e orientações detalhadas	Directiva 2005/28/CE “das Boas Práticas Clínicas” – 8 de Abril de 2005 →ICH E6 – Good Clinical Practices
8	Pedido de parecer à Comissão de Ética	Normas detalhadas
9.8	Pedido de autorização à Autoridade Competente	Normas detalhadas
11.3	Base de dados europeia de ensaios clínicos - EudraCT	Normas Detalhadas

Orientações Detalhadas Exigidas Pela Directiva 2001/20/CE

Art.	Assunto	Documento
13.1	Requisitos para os requerentes e detentores da autorização de fabrico ou importação de med. experimentais	Directiva 2005/28/CE “das Boas Práticas Clínicas” – publicada em 8 de Abril de 2005
13.3	Libertação de lotes de medicamentos experimentais – elementos a considerar	Guia das BPF - Anexo 13 revisto – Julho de 2003
14	Rotulagem na língua oficial do país	Guia das BPF - Anexo 13 revisto – Julho de 2003 Directiva 2003/94/EC das Boas Práticas de fabrico – 7 de Outubro de 2003

Orientações Detalhadas Exigidas Pela Directiva 2001/20/CE

Art.	Assunto	Documento
15.5	Documentação de um ensaio clínico <i>Trial Master File</i>	Directiva 2005/28/CE “das Boas Práticas Clínicas” – publicada em 8 de Abril de 2005
15.5	Arquivo	Directiva 2005/28/CE “das Boas Práticas Clínicas” – publicada em 8 de Abril de 2005
15.5	Qualificação dos Inspectores	Directiva 2005/28/CE “das Boas Práticas Clínicas” – publicada em 8 de Abril de 2005
15.5	Procedimentos de inspecção	Directiva 2005/28/CE “das Boas Práticas Clínicas” – publicada em 8 de Abril de 2005

Orientações Detalhadas Exigidas Pela Directiva 2001/20/CE

Art.	Assunto	Documento
18	Recolha, verificação e apresentação de reacções adversas em ensaios clínicos	Normas detalhadas Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use
18	Base de dados de SUSAR EudraVigilance – CT Module	Normas detalhadas Detailed guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions

Inspeções

- **Definição**
- «Inspeção» a actividade que consiste no controlo oficial dos documentos, instalações, registos, sistemas de garantia de qualidade e quaisquer outros elementos que sejam pela autoridade competente considerados relacionados com o ensaio clínico, independentemente de se encontrarem no centro de ensaio, nas instalações do promotor ou do organismo de investigação contratado, ou em qualquer outro estabelecimento cuja inspeção seja considerada necessária

Inspeções

- **Verificação do cumprimento das Boas Práticas Clínicas e Boas Práticas de Fabrico**
 - Inspeções em nome da União Europeia (por iniciativa do Estado Membro ou a pedido da Comissão Europeia)
 - Os resultados das inspeções são reconhecidos pelos Estados-Membros
 - Inspeções coordenadas pela EMEA no âmbito do Procedimento Centralizado

EudraCT



- Base de dados dos Ensaios Clínicos
- EudraCT
 - Secção para inspecções de BPC
 - Inspecções BPF para Med. Exp.(EudraGMP)
 - Autoridade Competente
 - Local inspeccionado – nome e morada, tipo de local, actividades inspeccionadas
 - Estado da Inspeção (planeada, realizada, cancelada, datas)
 - Resultados – não conformidades críticas, major, minor
 - Número EudraCT do ensaio clínico
- Informações detalhadas solicitadas à autoridade competente responsável pela inspeção

EudraVigilance – CT Module



- Base de dados de SUSAR – Reacções Adversas Graves e Inesperadas ocorridas em ensaios clínicos
- EudraVigilance CT Module
 - Número EudraCT do ensaio clínico
 - RAM grave e inesperada
 - Medicamento Suspeito
 - ICH E2BM
 - Transmissão electrónica
 - Inclui reacções ocorridas em países terceiro
 - Geração de sinais

Suspensão do Ensaio e Outras Sanções



O INFARMED pode suspender ou revogar a autorização concedida se tiver razões objectivas para considerar que deixaram de estar preenchidas as condições em que se fundamentou a autorização ou se dispuser de informação que suscite dúvidas quanto à segurança ou ao fundamento científico do ensaio clínico.

Existindo motivos objectivos para considerar que qualquer interveniente no ensaio e, em particular, o promotor ou o investigador, não cumpra as suas obrigações, o INFARMED comunica ao faltoso as medidas que este deve adoptar para corrigir a referida situação.

O INFARMED comunica às seguintes entidades:

Outros EM envolvidos, Comissão Europeia, EMEA, CE competente, CEIC

Directiva 2005/28/CE

“Directiva das BPC”



- Publicada em 8 de Abril de 2005
- Cobre os requisitos referidos na “Directiva dos Ensaaios Clínicos” que têm de ser adoptados por procedimento de comitologia
- Já em vigor
- A ser transposta até 29 de Janeiro de 2006

Directiva 2005/28/CE

“Directiva das BPC”



- **Recital 8**

O Guia das Boas Práticas Clínicas (ICH-E6 ou CPMP/ICH/135/95), acordado no âmbito da ICH e publicado pela EMEA, deve ser tido em consideração, tal como acordado pelo CHMP, como abordagem harmonizada às Boas Práticas Clínicas.

Directiva 2005/28/CE

“Directiva das BPC”



- **Cap. 1 Matéria da Directiva**
- **Cap. 2 Boas Práticas Clínicas no desenho, condução, registo e relato de Ensaios Clínicos**
 - **BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS**
 - Princípios das BPC; respeito pela Declaração de Helsínquia
 - **COMISSÕES DE ÉTICA**
 - Adoptam procedimentos para cumprir os requisitos da directiva, nomeadamente artigos 6.º e 7.º (Parecer e Parecer único)
 - Retenção de documentos por 3 anos pelo menos
 - Formas de comunicação com a autoridade competente
 - **PROMOTORES (podem delegar, mas são responsáveis últimos)**
 - **BROCHURA DO INVESTIGADOR (sempre actualizada; RCM se tiver AIM)**

Directiva 2005/28/CE

“Directiva das BPC”



- Cap. 3
 - Requisitos para a Autorização de Fabrico ou Importação
- Cap. 4
 - Documentação- Trial Mater File e Arquivo (5 anos de retenção pelo menos; arquivo dos documentos essenciais de forma a estarem prontamente disponíveis; fichas clínicas de acordo com a legislação nacional)
- Cap. 5
 - Qualificação dos inspectores
 - Confidencialidade, Qualificações, formação e treino, Meios de identificação, equipas de inspecção e “experts”

Directiva 2005/28/CE

“Directiva das BPC”



• Cap. 6 – Procedimentos de Inspeções

- As inspeções podem ser realizadas antes, durante ou após a condução de um ensaio clínico e/ou como parte da verificação dos pedidos de AIM ou como “follow-up” dos pedidos de AIM
- As inspeções serão conduzidas de acordo com os documentos orientadores desenvolvidos no sentido do reconhecimento mútuo das inspeções dentro da Comunidade.
- As melhorias e harmonização aos guias de inspeção devem ser implementadas pelos estados-membros, em colaboração com a Comissão e a EMEA, através de inspeções conjuntas, processos e procedimentos acordados e troca de experiência e treino/formação.

(Portugal – Inspeções conjuntas formação com Irlanda (2003), França (2004), Dinamarca/Suécia (2005); organização em 2004 do 3.º Curso de Formação de Inspectores BPC com a EMEA)

Directiva 2005/28/CE

“Directiva das BPC”



- **Cap. 6 – Procedimentos de Inspeções – cont.**
 - Deve ser estabelecida a rede legal e administrativa dentro da qual o inspectorado BPC opera, com definição de poderes para entrar nos locais relacionados com os ensaios e para aceder aos dados (já previsto na Lei n.º 46/2004)
 - Os documentos relativos a normas de inspeção comuns irá ser publicado pela Comissão.

Alguns requisitos relacionados com as Boas Práticas Clínicas

- CPMP/ICH/135/95 Step 5 Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP adopted July 96)
- CPMP/ICH/377/95 Note for Guidance on Good Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP adopted November 94)
- CPMP/ICH/137/95 Note for Guidance on Structure and Content of Clinical Study Reports (CPMP adopted Dec. 95)
- CPMP/ICH/2711/99 (Topic E11) Note for Guidance on Clinical Investigation of medicinal Products in the Paediatric Population.
- Annex 13 to GMP guideline - Manufacture of Investigational medicinal Products
- Requisitos Pós-comercialização – Farmacovigilância - Vol. 9 NtA
- Obrigações específicas e medidas de seguimento adoptadas relativas a determinados produtos

Directiva 2001/83/CE “Código dos Medicamentos”



Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do
Conselho de 6 de Novembro de 2001

Código Comunitário dos produtos medicinais de uso humano

Alterada pela Directiva 2003/27/CE

Anexo 1 alterado pela Directiva 2003/63/CE

Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto

Anexo 1

Introdução e princípios gerais

- Na preparação do dossier para pedido de AIM, os requerentes tomarão em conta as normas científicas relacionadas com a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos adoptadas pelo CHMP e publicadas pela EMEA e as outras normas orientadoras farmacêuticas comunitárias, publicadas pela Comissão

Anexo 1



Introdução e princípios gerais

- Todos os ensaios clínicos conduzidos na Comunidade Europeia têm de cumprir os requisitos da Directiva 2001/20/CE
- Todos os ensaios clínicos, conduzidos fora da Comunidade Europeia, que se relacionem com medicamentos que se pretendam comercializar na Comunidade Europeia deverão ser desenhados, implementados e relatados de acordo com as Boas Práticas Clínicas e os princípios éticos que sejam equivalentes aos princípios da Directiva 2001/20/CE.
- Têm de ser conduzidos de acordo com princípios éticos que estejam reflectidos na Declaração de Helsínquia.

Anexo 1



- ARQUIVO – Titular de AIM, promotor, investigador
- APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS
 - Protocolo
 - Lista de InvestigadoresCentros de Ensaio
 - Auditorias - Certificados
 - Relatórios do Estudo Clínico
Investigador/Investigador Coordenador
- **Todos os dados e documentos devem ser disponibilizados às autoridades**



Regulamento (EC) No 726/2004

“Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency”

Regulamento (EC) No 726/2004



- Recital 16 – Verificação de que os princípios da directiva 2001/20/CE se aplicam aos medicamentos autorizados na Comunidade, e particularmente quando os ensaios se tenham realizado em países terceiros há a responsabilidade de verificar que estes se realizaram de acordo com os princípios de BPC e princípios éticos equivalentes aos enunciados na Directiva

Regulamento (EC) No 726/2004



Art 57.º A EMEA terá de fazer cumprir o seguinte, através dos seus Comités:

i) Coordenar a verificação do cumprimento dos princípios de

BPL, BPF, BPC e

Obrigações de Farmacovigilância

Grupo de Inspectores de Boas Práticas Clínicas

EMEA

GCP Inspection Services
Group



Grupo de Inspectores de BPC

- Desenvolvimento de procedimentos para o procedimento centralizado
 - Coordenação de inspecções BPC
 - Preparação de inspecção BPC
 - Relatórios das inspecções/classificação das não conformidades
 - Registos de inspecção
 - Procedimentos p/ Promotor/CRO, Investigador, Laboratórios, Segurança/Farmacovigilância, Sist. Computorizados, Fase I
 - Coordenação de Inspecções de Farmacovigilância

INSPECÇÕES BPC

Registos na EudraCT

2004 – 112 inspecções (PT-6)

2005 – 160 inspecções (PT-7)

2006* – 135 inspecções (PT-31) *-até Set/06

A aumentar o número de inspecções

A aumentar o número de inspectores
nos estados-membros

ENSAIOS CLÍNICOS INSPECÇÕES

BASE LEGAL

Directiva 2001/20/EC - Artigo 15.º

Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto – Artigo 33.º

-São asseguradas pelas Autoridades Competentes de cada Estado Membro

-Verificação da conformidade com as boas práticas clínicas e de fabrico dos medicamentos experimentais

INSPECÇÕES

Directiva 2001/20/CE



Boas Práticas Clínicas

Directiva 2005/28/CE

“Note for Guidance on Good Clinical Practice” (CPMP/ICH/135/95)

Boas Práticas de Fabrico

Directiva 2003/94/CE

Guia de Boas Práticas de Fabrico (Vol. 4 NtoA)

BOAS PRÁTICAS DE FABRICO INSPECÇÕES - BPF

- Confirmar se os medicamentos experimentais foram fabricados de acordo com as informações disponibilizadas pelo promotor no pedido de autorização de realização de ensaio clínico
- Confirmar que existe um sistema de garantia de qualidade farmacêutica- **QUALIDADE DOS MEDICAMENTOS**
- Garantir a rastreabilidade dos medicamentos experimentais rotulados para um ensaio – **PROTECÇÃO DOS PARTICIPANTES**

AUTORIZAÇÃO



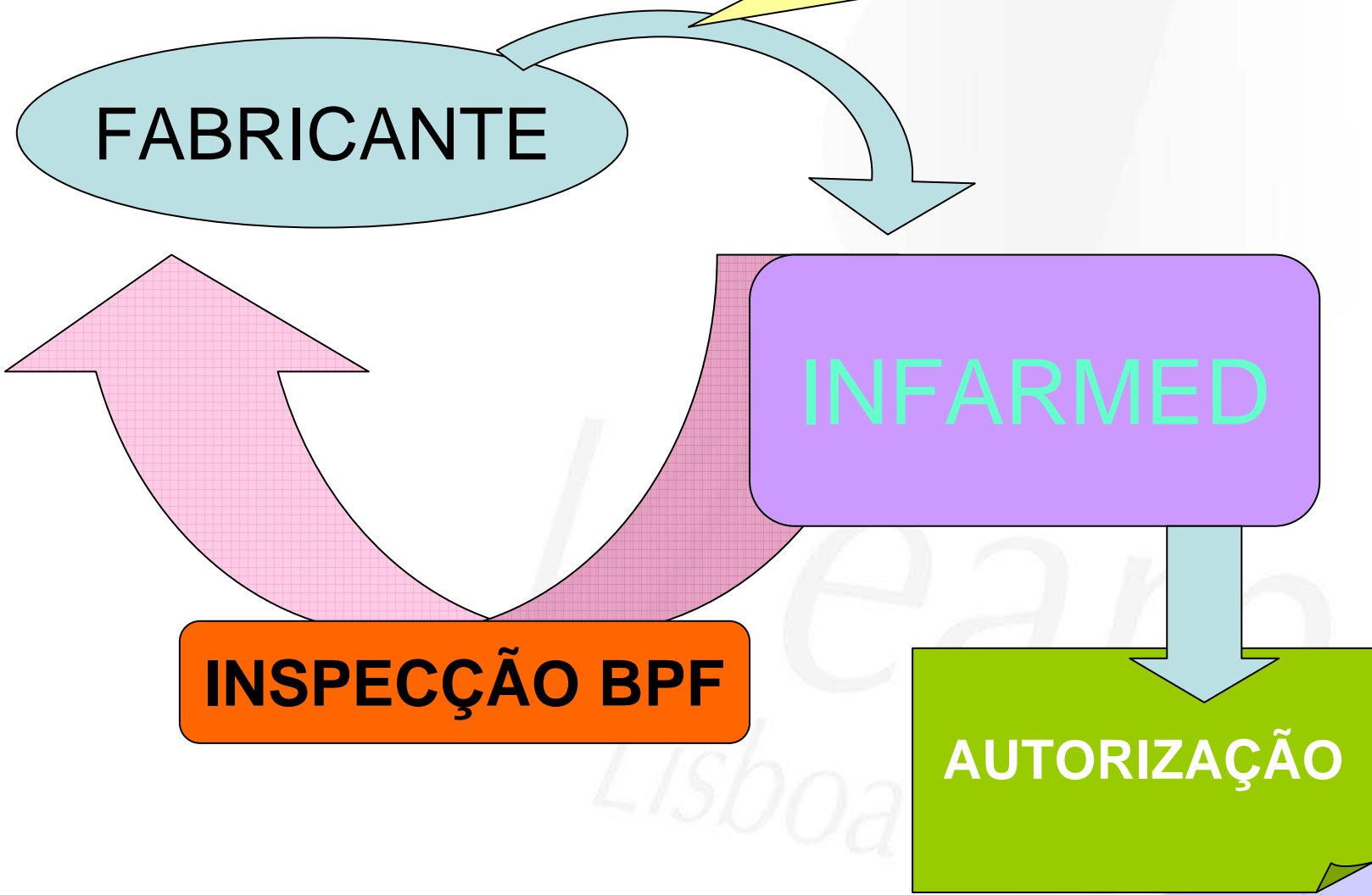
Directiva 2001/20/EC - Artigo 13.º

Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto – Artigo 29.º

“O fabrico ou importação de medicamentos experimentais estão sujeitos a autorização do conselho de administração do INFARMED (...)”

O fabrico e a importação observam o disposto nas normas sobre **boas práticas de fabrico** dos medicamentos de uso humano. (Directiva 2003/94/CE)

**PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO DE
FABRICO OU IMPORTAÇÃO DE
MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS**



Autorização de fabrico

- Concedida de acordo com os requisitos da Directiva 2005/28/CE – Capítulo 3
- A autoridade competente apenas emite a autorização após verificar os elementos constantes do pedido (Inspeção BPF)
- A autorização apenas é mantida se o titular cumprir as normas de BPF (inspeções de rotina de BPF)

Promotor

Inclui na documentação de Pedido de Autorização de Realização de Ensaio ao INFARMED

Cópia da autorização de fabrico emitida pelo Estado Membro competente

Fabricante em Território Nacional – INFARMED

Fabricante dentro da EU – Autoridade Competente respectiva

Fabricante fora da EU

O Importador europeu tem de ser detentor de uma autorização de fabrico ou importação, emitida pela Autoridade competente respectiva

INFARMED

Autorização de fabrico

Verifica se o âmbito da autorização apresentada permite que aquele fabricante ou importador o seja para o medicamento em investigação no ensaio a realizar

Formas farmacêuticas

Tipos de Produtos

Actividades autorizadas

BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS INSPECÇÕES

- Controlo dos dados, informações e documentos
- Confirmar se os dados foram correctamente produzidos, registados e comunicados - QUALIDADE DOS DADOS
- Justificar a participação de seres humanos nos ensaios clínicos - SEGURANÇA DOS PARTICIPANTES

INSPECÇÕES BPC



ONDE

- Promotor/CRO
- Laboratórios
- Centros de Ensaio

VI eami
Lisboa 2006

INSPECÇÕES BPC PROMOTOR



- Informações Administrativas
- Histórico e Actividades
- Organização e Pessoal
- Sistema de Gestão da Qualidade
- Delegação de funções
- Implementação e Conclusão de ensaio

INSPECÇÕES BPC PROMOTOR



- Monitorização do Ensaio
- Medicamento Experimental
- Acontecimentos Adversos -Farmacovigilância
- Gestão dos dados
- Arquivo da documentação
- Auditorias (Processos e Contratados)

INSPECÇÕES BPC

CENTRO DE ENSAIO



Aspectos Legais e Administrativos

- Comunicação com a Comissão de Ética
- Comunicação com a Autoridade Competente
- Outras Comunicações

INSPECÇÕES BPC

CENTRO DE ENSAIO



Aspectos Organizacionais

- Implementação do ensaio no local
- Instalações e Equipamentos
- Gestão de Amostras Biológicas
- Organização de Documentos
- Monitorização e Auditorias
- Utilização de Sistemas Computorizados

INSPECÇÕES BPC

CENTRO DE ENSAIO



Consentimento Informado dos Sujeitos em Ensaio

- Assinatura do sujeito e datado pelo próprio
- Folha de Informação de acordo com o aprovado pela Comissão de Ética e de acordo com os requisitos das BPC
- Política do centro de disponibilizar cópia ao sujeito

INSPECÇÕES BPC

CENTRO DE ENSAIO



Verificação dos Dados

- Critérios de Inclusão
- Calendário de Visitas
- Avaliação dos dados de Eficácia e Segurança
- Ocorrência de RAM e SUSAR - Notificações
- Terapia Concomitante e Outras Patologias

INSPECÇÕES BPC

CENTRO DE ENSAIO



Gestão dos Medicamentos em Investigação

-Verificar cumprimento do protocolo e instruções de manuseamento

-Registo de transporte, datas de recepção e quantidades, n.ºs de lote, prazos de validade, códigos de produto e de sujeito, dispensa e devolução, destruição, condições de armazenamento e responsabilidades (Investigador/Serviços Farmacêuticos), controlo do acesso

Inspeção BPC e BPF

Relatórios

- Relatórios disponibilizados à entidade inspeccionada
- Bases de dados Europeias
- A pedido fundamentado, relatório disponível
 - aos outros Estados-Membros;
 - à EMEA;
 - à Comissão de Ética competente.

Parecer

Comissão de Ética

Departamento de Ensaios Clínicos

Avaliação

Autorização

EudraCT

Qualidade

Eficácia

Ensaio Clínicos

EudraVigilance CT Module

Medicamento Experimental

Medidas Urgentes de Segurança

Autorização de fabrico

Benefício-Risco

Segurança

Notificação Expedida de Segurança - SUSAR -

BPF

Departamento de Farmacovigilância

Departamento de Inspeção

BPL

BPC

FVG

Notificação Periódica de Segurança - RAM Graves -

Relatórios

Departamento
de Ensaio Clínicos

Ensaio
Clínico

Departamento
de Inspeção

Departamento
de Medicamentos

Medicamentos
-AIM-

Departamento
de Farmacovigilância

Eficácia

Qualidade

Segurança

**O CONTROLO DE QUALIDADE NA REALIZAÇÃO
DE ENSAIOS CLÍNICOS NO INFARMED**

OBRIGADA