



**GUIA PARA A AUTORIDADE DE
MONITORAMENTO BPL: ORIENTAÇÕES PARA A
CONDUÇÃO DE INSPEÇÕES DE LABORATÓRIO E
AUDITORIAS DE ESTUDO**

**NORMA Nº
NIT-DICLA-044**

**REV. Nº
07**

**APROVADA EM
JUL/2022**

**PÁGINA
01/24**

SUMÁRIO

- 1 Objetivo
 - 2 Campo de Aplicação
 - 3 Responsabilidade
 - 4 Histórico das Revisões
 - 5 Documentos Complementares
 - 6 Documentos de Referência
 - 7 Siglas
 - 8 Considerações Gerais
 - 9 Atribuições do GA e da Equipe de Inspeção
 - 10 Formação da Equipe de Inspeção BPL
 - 11 Planejamento da Inspeção e Análise da Documentação
 - 12 Inspeção no Local
 - 13 Resolução de Não Conformidades (RRNC-BPL)
 - 14 Parecer do Inspetor Líder Sobre o Processo de Inspeção BPL
 - 15 Inspeção Extraordinária
- Anexo A - VERSÃO BRASILEIRA DA PUBLICAÇÃO DA OCDE “Number 3 - Guidance for GLP Monitoring Authorities – REVISED GUIDANCE FOR THE CONDUCT OF LABORATORY INSPECTIONS AND STUDY AUDITS, Paris 1995.”**

1 OBJETIVO

Esta norma estabelece procedimentos relacionados ao planejamento, realização da inspeção BPL e ações posteriores, a serem utilizados pelos inspetores BPL da Cgcre visando o reconhecimento da conformidade aos Princípios das Boas Práticas de Laboratório – BPL.

2 CAMPO DE APLICAÇÃO

Este documento aplica-se à Dicla e aos inspetores BPL da Cgcre.

3 RESPONSABILIDADE

A responsabilidade pela revisão desta Norma é da Dicla.

4 HISTÓRICO DAS REVISÕES

| Revisão | Data | Itens revisados |
|---------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 06 | Abr/2022 | ▪ Foram incluídas a sistemática do sistema Orquestra e orientação quanto à contestação por parte da IT, e menções à inspeção na modalidade remota. |
| 07 | Jul/2022 | ▪ Incluído no item 12.5.7, o prazo para apresentar contestação contra não conformidade. |



5 DOCUMENTOS COMPLEMENTARES

| | |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FOR-Cgcre-004 | Relação detalhada dos estudos BPL |
| FOR-Cgcre-028 | Plano de Inspeção BPL |
| FOR-Cgcre-030 | Relatório de análise da documentação BPL - RED BPL |
| FOR-Cgcre-033 | Relatório de Resolução de Não Conformidade – BPL - RRNC - BPL |
| FOR-Cgcre-038 | Relação de Documentos para Solicitação /Extensão /Manutenção de Reconhecimento da Conformidade aos princípios das boas práticas de laboratório – BPL |
| FOR-Cgcre-415 | Parecer do Inspetor Líder |
| MOD-Cgcre-019 | Relatório de Inspeção BPL – RIB |
| NIE-Cgcre-020 | Elaboração de Documentos do Sistema de Gestão da Cgcre |
| NIT-Dicla-035 | Princípios das Boas Práticas de Laboratório – BPL |
| NIT-Dicla-045 | Guia para autoridade de monitoramento em boas práticas de laboratório orientação para o preparo dos relatórios de inspeções BPL |
| NIT-Dicla-053 | Regulamento do reconhecimento da conformidade aos princípios das boas Práticas de Laboratório - BPL |
| NIT-Dicla-055 | Elaboração do Escopo BPL e da Relação Detalhada dos Estudos BPL |
| NIT-Dicla-078 | Política para a Implementação de Avaliações/Inspeções Remotas dos Organismos de Avaliação da Conformidade e de Instalações de Teste em Casos Específicos |

6 DOCUMENTOS DE REFERÊNCIA

| | |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DOQ-Cgcre-023 | Orientações para a atividade de reconhecimento da conformidade aos princípios das boas práticas de laboratório - BPL |
| MO-Dicla-001 | Manual Operacional Para o Reconhecimento da Conformidade aos Princípios das Boas Práticas de Laboratório - BPL |
| NIT-Dicla-034 | Aplicação dos Princípios de BPL aos Estudos de Campo |
| NIT-Dicla-036 | Papel e Responsabilidade do Diretor de Estudo em Estudos BPL |
| NIT-Dicla-037 | Aplicação dos Princípios de BPL a Estudos de Curta Duração |
| NIT-Dicla-038 | Aplicação dos Princípios BPL aos Sistemas Informatizados |
| NIT-Dicla-039 | O papel e responsabilidades do patrocinador na Aplicação dos Princípios BPL |
| NIT-Dicla-040 | Conformidade dos Fornecedores com os princípios das BPL |
| NIT-Dicla-041 | Garantia da Qualidade e BPL |
| NIT-Dicla-043 | Aplicação dos Princípios BPL à Organização e ao Gerenciamento de Estudos em Múltiplas Localidades (multi-site) |
| NIT-Dicla-071 | Princípios das BPL e Estudos in vitro |
| NIT-Dicla-072 | Estabelecimento e Controle de Arquivos que Operam em Conformidade com os Princípios das BPL |

7 SIGLAS

| | |
|-------|----------------------------------------|
| BPL | Boas Práticas de Laboratório |
| Cgcre | Coordenação Geral de Acreditação |
| CV | Curriculum Vitae |
| Dicap | Divisão de Capacitação em Acreditação |
| Dicla | Divisão de Acreditação de Laboratórios |
| GA | Gestor de Acreditação |

(continua)



| | |
|----------|-------------------------------------------------------------|
| GQ | Garantia da Qualidade |
| Inmetro | Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia |
| IT | Instalação de Teste |
| NC | Não conformidade |
| OCDE | Organização para a Cooperação e o Desenvolvimento Econômico |
| OECD | Organization for Economic Cooperation and Development |
| POP | Procedimento Operacional Padrão |
| RED-BPL | Relatório de Análise da Documentação-BPL |
| RIB | Relatório de Inspeção BPL |
| RRNC-BPL | Relatório de Resolução de Não Conformidades-BPL |
| Sesad | Seção de Suporte Administrativo de Acreditação |
| UGQ | Unidade da Garantia da Qualidade |

8 CONSIDERAÇÕES GERAIS

8.1 A Coordenação Geral de Acreditação (Cgcre) do Inmetro utilizou as versões de documentos publicados pela Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento (OCDE), em inglês *Organization for Economic Cooperation and Development (OECD)*, para estabelecer procedimentos e documentos normativos utilizados no reconhecimento da conformidade de uma instalação de teste (IT) aos Princípios das Boas Práticas de Laboratório (BPL).

8.2 O Anexo A deste documento é uma tradução do documento da OCDE “*Number 3 - Guidance for Monitoring Authorities – Revised Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audits*”, e estabelece orientações para a condução de inspeções de instalações de teste e auditorias de estudo BPL de forma que sejam mutuamente aceitáveis por países Membros da OCDE.

8.3 Como forma de complementar a tradução anexa a esta norma, a Cgcre considerou pertinente descrever, nos itens que antecedem a referida tradução, procedimentos quanto às atribuições do Gestor de Acreditação (GA) (também gestor de processo de reconhecimento BPL) e da equipe de inspeção BPL, ao planejamento da inspeção BPL, ao preenchimento de relatórios, visando auxiliar os inspetores na condução da inspeção BPL.

8.4 O processo de concessão do reconhecimento da conformidade aos princípios das BPL compreende: solicitação do reconhecimento inicial ou extensão do reconhecimento, análise crítica da solicitação e verificação da completeza da documentação, formação da equipe de inspeção, planejamento da inspeção, análise da documentação, inspeção inicial ou para extensão, decisão e formalização da decisão sobre o reconhecimento BPL inicial ou extensão.

8.5 A manutenção do reconhecimento BPL inclui o planejamento das inspeções periódicas, inspeção no local, decisão e formalização da decisão.

8.6 Todos os documentos e formulários necessários ao trabalho da equipe de inspetores BPL encontram-se disponíveis no site da Cgcre em: http://inmetro.gov.br/monitoramento_BPL/documentos_aplic.asp?tOrganismo=Inspetores-BPL.

8.7 Os documentos normativos (NIT-Dicla) constituem requisitos para o reconhecimento BPL, sendo o documento NIT-Dicla-035 - Princípios das BPL o principal a ser seguido pela equipe de inspetores antes, durante e após a inspeção BPL.

8.8 Os documentos orientativos têm a finalidade de fornecer informações, esclarecer dúvidas e auxiliar no entendimento dos requisitos relacionados à atividade de reconhecimento BPL às instalações de teste.



9 ATRIBUIÇÕES DO GA E DA EQUIPE DE INSPEÇÃO

9.1 O GA é responsável pelo gerenciamento do processo de reconhecimento BPL, exceto em assuntos relacionados às atividades financeiras e de seleção dos membros da equipe de inspeção, que são de responsabilidade da Sesad na Cgcre.

9.1.1 São atribuições dos gestores:

- a) aprovação do plano de inspeção;
- b) análise crítica do relatório de inspeção BPL;
- c) análise do parecer do inspetor líder;
- d) análise da consistência do processo de reconhecimento BPL, incluindo a consistência das correções e ações corretivas implementadas e o escopo proposto;
- e) monitoramento dos prazos da equipe de inspetores;
- f) acompanhamento das etapas do processo e suporte à equipe inspetora, quando necessário.

9.2 O inspetor ou inspetores BPL são indicados para comporem a equipe para inspecionar a IT e auditar os estudos BPL finalizados e em andamento.

9.2.1 Na equipe de inspetores, a designação de um inspetor líder visa ter um responsável pela adequada condução da inspeção.

9.3 São atribuições do inspetor BPL líder:

- a) conduzir inspeções nas instalações de teste e auditorias de estudo BPL;
- b) garantir que a documentação da IT seja disponibilizada para a equipe de inspeção;
- c) elaborar e encaminhar os relatórios de análise da documentação emitidos pelos inspetores à IT;
- d) preparar o plano de inspeção em conjunto com a equipe de inspetores, auxiliando na identificação da amostra representativa do escopo e os tipos de testes BPL a serem auditados, dos locais a serem inspecionados, bem como os documentos normativos da Cgcre aplicáveis;
- e) interagir com a IT para definição dos estudos a serem auditados e locais (no caso de multisite) a serem inspecionados;
- f) encaminhar o plano de inspeção ao GA;
- g) interagir com a IT para garantir a viabilização da logística para realização da inspeção;
- h) fazer cumprir o plano de inspeção definido;
- i) apresentar comportamento compatível com a atividade de inspeção da IT (pontualidade, educação, imparcialidade, trabalho em equipe, etc.);
- j) controlar o tempo de inspeção e solucionar eventuais conflitos;
- k) propor reunir com a equipe de inspetores antes e durante a inspeção;
- l) assegurar o correto preenchimento do relatório de inspeção BPL;
- m) preencher o relatório de inspeção BPL, analisar o relatório de resolução de não conformidades, definir o escopo e relação detalhada de estudos BPL final;
- n) entrar em contato com o GA para esclarecer dúvidas sobre a inspeção;
- o) emitir um parecer final sobre o processo de inspeção;
- p) monitorar o cumprimento dos prazos da equipe de inspeção e da IT;
- q) encaminhar o escopo final e a relação detalhada de estudos BPL ao GA;
- r) auxiliar o especialista BPL, quando houver, na elaboração dos relatórios de inspeção BPL.

9.4 São atribuições da equipe de inspetores BPL:

- a) conduzir inspeções na IT e auditorias de estudo BPL;
- b) elaborar e encaminhar ao inspetor líder os relatórios de análise da documentação;
- c) auxiliar o inspetor líder a elaborar o plano de inspeção BPL, definindo a amostra representativa do escopo e os tipos de testes BPL a serem auditados;



- d) interagir com a IT para viabilizar a logística para realização da inspeção;
- e) interagir com a IT para definição dos estudos a serem auditados e locais (no caso de multisite) a serem inspecionados;
- f) preencher o relatório de inspeção BPL, analisar o relatório de resolução de não conformidades, definir o escopo e relação detalhada de estudos BPL final;
- g) cumprir os prazos determinados para cada atividade;
- h) apresentar comportamento compatível com a atividade de inspeção da IT (pontualidade, educação, imparcialidade, trabalho em equipe etc.);

10 FORMAÇÃO DA EQUIPE DE INSPEÇÃO BPL

10.1 A equipe de inspetores BPL é selecionada pelos profissionais da área administrativa da unidade da Cgcre denominada Sesad, tendo como base a área de especialidade de estudos BPL, a disponibilidade e, quando possível, local de residência dos inspetores BPL qualificados e cadastrados na base de dados da Cgcre.

Nota - Em alguns casos, como inspeção extraordinária, a seleção de equipe pode ser realizada pelo GA.

10.2 Quando convidado a integrar a equipe, o inspetor deve confirmar e informar:

- a) a disponibilidade para a realização imediata da análise da documentação e para a inspeção no local no período proposto pela Cgcre;
- b) a forma como irá receber os valores financeiros relacionados às atividades exercidas;
- c) se já desenvolveu outro tipo de atividade junto à instalação de teste que irá atuar como inspetor, alguma relação de concorrência ou conflito de interesse que possa colocar em dúvida a sua imparcialidade durante a inspeção.

10.3 Os nomes dos membros da equipe de inspeção BPL e a semana da inspeção são submetidos à aprovação da IT que, se discordar de alguma indicação, poderá contestá-la, mediante justificativa formal. Caso a IT não se manifeste em até 05 (cinco) dias corridos após o recebimento da indicação, a equipe indicada é considerada aprovada. Os membros da equipe de inspeção somente terão acesso aos documentos do processo de reconhecimento BPL, quando seus nomes tiverem sido aprovados pela IT.

11 PLANEJAMENTO DA INSPEÇÃO E ANÁLISE DA DOCUMENTAÇÃO

11.1 Planejamento da inspeção

11.1.1 A equipe de inspetores deve auxiliar o inspetor líder a preencher o plano de inspeção através do FOR-Cgcre-028, com a área de especialidade BPL e a categoria de itens de teste que irá inspecionar e auditar, as datas exatas que irá atuar, a unidade de teste, se houver, que irá inspecionar e as atividades diárias.

11.1.2 O plano de inspeção BPL é preenchido com base no escopo do reconhecimento BPL, na relação detalhada de estudos BPL e com os documentos solicitados à IT logo após a indicação da equipe e o aceite da IT para esta equipe. Os documentos a serem encaminhados para a equipe de inspetores pela IT são aqueles descritos no FOR-Cgcre-038.

11.1.3 A inspeção pode ser conduzida na modalidade presencial ou remota, de acordo com os requisitos da NIT-Dicla-078.



11.1.4 Os seguintes aspectos devem ser considerados na elaboração do plano de inspeção e auditorias de estudos:

- a)** estudos BPL concluídos e em andamento, selecionados com base na agenda-mestra enviada pela IT. A seleção dos estudos deve levar em conta a complexidade e a frequência dos estudos, os diretores de estudos envolvidos e suas cargas de trabalho, bem como aqueles estudos que foram auditados na inspeção anterior a fim de analisar novos estudos BPL;
- b)** o número de áreas de especialidades dos estudos BPL incluídas na proposta de escopo ou no escopo já reconhecido em BPL;
- c)** a localização geográfica da IT e a necessidade de inspeção de mais de duas unidades de teste, no caso de estudos multisite/estudo de campo;
- d)** necessidade de realizar a inspeção e auditorias de estudos em semanas separadas, a fim de incluir uma amostra representativa de estudos multisite;
- e)** a necessidade de auditar estudos de campo de uma IT em localidades que não foram inspecionadas durante os últimos dois anos;
- f)** análise de relatórios anteriores;
- g)** o número de pessoas que serão avaliadas;
- h)** reclamações sobre a IT ou sobre algum estudo BPL específico, principalmente aqueles provenientes dos órgãos regulamentadores;
- i)** mudanças organizacionais, incluindo pessoal e instalações;
- j)** inclusão de inspeção para extensão ou de atualização de escopo;
- k)** a inclusão de treinamento de inspetores programados pela Dicap, quando for o caso;
- l)** a participação de especialistas BPL na equipe e a necessidade de apoio e supervisão a estes;
- m)** se a inspeção se dará na modalidade presencial ou remota.

11.1.5 Para identificar a amostra representativa do escopo, o inspetor deve considerar a similaridade e a complexidade dos testes BPL, os testes já acompanhados nas inspeções anteriores, entre outros.

11.1.5.1 O inspetor líder deve verificar se a equipe estabeleceu a amostra representativa do escopo, dos testes e das categorias de itens de teste.

11.1.6 Outros pontos relevantes no planejamento relacionados à logística:

- a)** número de dias de inspeção sugerido pelos membros da equipe de inspetores;
- b)** o horário no qual a equipe de inspeção chegará e partirá da IT;
- c)** o horário de funcionamento da IT;
- d)** a necessidade de reuniões com a equipe de inspetores e a com a IT;
- e)** o tempo para a preparação do relatório de inspeção BPL;
- f)** a necessidade de fazer atividades de integração ou de segurança determinadas pela IT antes de entrar nas instalações.

11.1.7 O inspetor líder deve encaminhar o plano de inspeção BPL ao GA para aprovação, em Word, via sistema Orquestra. O envio do plano de inspeção BPL à IT é de responsabilidade do GA.

11.1.8 Ao planejar a inspeção BPL com base na agenda-mestra, a equipe de inspetores BPL não deve considerar, para fins de auditoria de estudos, estudos não-BPL.

11.1.9 Ao verificarem a agenda-mestra e constatarem a não realização de novos estudos BPL no período entre as duas últimas inspeções BPL (aproximadamente quatro anos), recomenda-se que a equipe solicite a execução de um estudo BPL cujo patrocinador seja a própria instalação de teste.



11.1.9.1 Para estudos BPL que envolvam o uso de animais, não deve ser utilizado o disposto no item 11.1.8

11.1.10 Para estudos BPL *multisite*, como, por exemplo, estudos de resíduos que contenham a fase analítica e a fase de campo, recomenda-se que a equipe de inspetores leve em consideração, para o planejamento da inspeção, o período de safra agrícola, a fim de acompanhar um estudo BPL real.

11.1.10.1 A equipe inspetora pode sugerir ao GA a divisão da inspeção em períodos diferentes, para que pelo menos um inspetor BPL possa acompanhar um estudo de campo real. A equipe inspetora também pode sugerir ao GA que a inspeção seja adiada ou adiantada a fim de realizar a inspeção em um período em que haja estudo de campo para acompanhamento.

11.1.10.2 Na dificuldade ou impossibilidade de divisão, adiamento ou adiantamento da inspeção BPL em um estudo *multisite*, a equipe inspetora deve inspecionar a unidade de teste conforme previsto no plano, podendo solicitar uma simulação da fase crítica de uma fase de um estudo de campo.

11.2 Análise da Documentação e Elaboração do Relatório de Análise Documental

Antes de realizar a inspeção no local, a IT disponibiliza uma lista de documentos descrita no formulário FOR-Cgcre-038 para que a equipe realize sua análise. No caso de inspeção para concessão do reconhecimento BPL inicial e no caso de inspeção para extensão do escopo, a equipe deve elaborar o Relatório de Análise Documental – RED-BPL (formulário FOR-Cgcre-030). Quando tratar-se de inspeção periódica, a equipe deve somente realizar a análise documental para se preparar para a inspeção, não devendo elaborar o Relatório de Análise Documental – RED-BPL.

Em termos de documentação, todos os membros da equipe devem receber toda a documentação encaminhada pela IT.

Os documentos a serem encaminhados pela IT são diferentes no caso de reconhecimento BPL inicial, extensão do escopo e de inspeção periódica.

11.2.1 No caso de inspeção BPL para fins de concessão do reconhecimento BPL inicial, o Relatório de Análise Documental BPL (RED-BPL) deve ser elaborado por cada membro da equipe de inspetores. As não conformidades identificadas nesta etapa, se houver, não impedem a realização da inspeção no local.

11.2.1.1 A equipe deve definir quais diferentes documentos os inspetores irão analisar e citar no RED-BPL. A diferenciação pode se dar pela análise dos diferentes guias de testes ou procedimentos dos testes que cada inspetor irá posteriormente inspecionar no local ou ainda por diferentes requisitos BPL.

11.2.2 Ao preencher o RED-BPL, o inspetor deve utilizar os termos dos requisitos do reconhecimento BPL, não deve emitir qualquer tipo de opinião, julgamento e deve ser conciso.

11.2.3 O inspetor deve encaminhar o seu respectivo RED-BPL ao inspetor líder via sistema Orquestra. O inspetor líder deve analisar o RED-BPL, solicitar as correções que sejam necessárias, aprová-lo e, em seguida, encaminhá-lo à IT também via sistema.

11.2.4 O inspetor líder deve monitorar os membros da equipe de inspeção no cumprimento do prazo de 30 dias para concluir a análise da documentação.



11.2.5 O inspetor líder, na análise do RED-BPL, deve verificar se:

- a) foram analisados todos os documentos pertinentes;
- b) as informações estão coerentes e consistentes;
- c) a redação está clara, correta e em conformidade aos princípios das BPL;
- d) o conteúdo das informações complementares não contém não conformidades;

12 INSPEÇÃO NO LOCAL

Os membros da equipe de inspeção devem consultar o site do Inmetro http://inmetro.gov.br/monitoramento_BPL/documentos_aplic.asp?tOrganismo=Inspetores-BPL para assegurar que dispõem da revisão atualizada dos documentos BPL estabelecidos pela Cgcre.

12.1 Reunião inicial

12.1.1 A primeira atividade da equipe de inspeção na IT é realizar uma reunião com a participação dos principais representantes da IT. Para realização da reunião inicial, os itens descritos no Anexo A desta norma devem ser seguidos.

12.1.2. Além do que está estabelecido no item “Reunião inicial” no texto no Anexo A desta norma, o inspetor líder deve também:

- a) enfatizar que todas as informações obtidas pela equipe de inspeção são tratadas confidencialmente;
- b) dar oportunidade para que os representantes da IT façam perguntas à equipe de inspeção;

Nota - Sempre que algum inspetor se juntar à equipe após o trabalho já ter sido iniciado, o inspetor líder deve realizar uma reunião de apresentação transmitindo informações e definindo o representante da IT que o acompanhará.

12.2 Inspeção da instalação de teste

12.2.1 Terminada a reunião inicial, cada membro da equipe de inspeção, acompanhado do respectivo representante da IT, deve iniciar a inspeção no local de forma a verificar a implementação dos princípios das BPL.

12.2.2 A confirmação da aderência da IT aos princípios das BPL pode ser verificada por meio de:

- a) entrevista das pessoas da IT envolvidas nos estudos BPL;
- b) acompanhamento de estudos BPL que fazem parte do escopo do reconhecimento BPL;
- c) auditorias de estudos BPL;
- d) verificação de procedimentos, informação documentada, processos e de registros;
- e) verificação de instalações e equipamentos;
- f) deslocamentos e acompanhamento de fase de estudos BPL nas unidades de testes.

12.2.3 Inspeção dos requisitos BPL

12.2.3.1 Cada inspetor BPL deve verificar todos os requisitos relacionados aos princípios das BPL, observando o que foi descrito no plano de inspeção BPL no que se refere à área de especialidade BPL que cada inspetor vai inspecionar e auditar.



Nota - Para condução da inspeção BPL, os inspetores devem seguir o descrito no Anexo A desta norma quanto aos itens: Organização e Pessoal, Programa da Garantia da Qualidade, Instalações, Cuidados, Acomodação e Confinamento de Sistemas-teste Biológicos, Equipamentos, Materiais, Reagentes e Espécimes, Sistemas-teste, Itens de teste e itens de referência, Procedimentos Operacionais Padrão, Execução do Estudo, Relatório dos Resultados do Estudo, Armazenamento e Retenção de Registros, Auditorias de Estudo.

12.2.3.2 Ao final de cada dia de inspeção, o inspetor líder deve realizar uma reunião com a equipe de inspeção visando:

- a) avaliar o cumprimento do plano de inspeção;
- b) avaliar o tempo e, se necessário, promover alterações na programação;
- c) sanar eventuais dúvidas levantadas por algum inspetor e, se necessário, consultar a Dicla;
- d) uniformizar a visão da equipe sobre a IT, discutir e consensar as não conformidades encontradas.

12.2.3.3 Ao final da inspeção, a equipe de inspetores deve dispor de dados suficientes para confirmar o grau de aderência da IT aos princípios das BPL, com foco no escopo do reconhecimento BPL.

12.3 Relato da Inspeção BPL

O documento “NIT-Dicla-045 - Guia para Autoridade de Monitoramento em Boas Práticas de Laboratório - Orientação para o Preparo dos Relatórios de Inspeções BPL” estabelece o procedimento a ser utilizado pelos inspetores BPL para elaboração de relatório de inspeção e auditoria de estudo na IT, visando o reconhecimento da conformidade destas instalações aos Princípios das BPL. Os inspetores devem seguir o descrito nesta norma para registrar e elaborar o relatório de inspeção BPL.

12.3.1 Os inspetores BPL devem preencher o modelo MOD-Cgcre-019, que compreende o Relatório de Inspeção BPL (RIB), para registrar dados relacionados ao acompanhamento da inspeção nas instalações, dos testes BPL acompanhados, dos testes BPL auditados, considerando a amostra representativa do escopo reconhecido em BPL. Lembrando que a inspeção e auditorias de estudos BPL devem seguir os itens dispostos no Anexo A desta norma.

12.3.2 A equipe de inspetores BPL deve preencher todos os itens BPL descritos no modelo MOD-Cgcre-019, considerando dados e informações referentes às áreas de especialidade e categorias de itens de teste reconhecidas que cada inspetor está inspecionando.

12.3.2.1 Quando o inspetor BPL realizar inspeção e auditorias de estudos BPL em um teste que envolve mais de uma categoria de item de teste, o mesmo deve incluir no RIB informações relacionadas às várias categorias de itens de testes que foram analisadas, de forma a assegurar que todas estas categorias tenham sido consideradas.

12.3.3 Caso o inspetor líder encontre algum problema no RIB após a inspeção, é necessário comunicar ao GA para que o RIB seja corrigido e reenviado à IT para substituir o anterior.

12.3.4 O RIB original completo deve ser encaminhado para o GA em até 5 dias, em meio eletrônico em formato não editável.



12.4 Adequação do Escopo do Reconhecimento BPL e da Relação Detalhada de Estudos BPL

O documento "NIT-Dicla-055 - Elaboração do Escopo BPL e da Relação Detalhada dos Estudos BPL" estabelece o procedimento para elaborar o escopo de instalações de testes em conformidade aos princípios das BPL, bem como para preencher o formulário FOR-Cgcre-004. Recomenda-se que os inspetores sigam o descrito nessa norma para elaborar escopo e relação detalhada ao final da inspeção BPL, em conjunto com a IT.

12.4.1 O escopo final, que constitui o Anexo A do RIB, deve ser confirmado pela equipe de inspetores junto à IT antes da reunião final.

12.4.2 Além do escopo BPL, a Cgcre mantém uma Relação Detalhada de Estudos BPL para consulta pelos órgãos regulamentadores, que define os testes relacionados com as áreas de especialidades de estudos BPL citadas no escopo BPL, bem com as categorias de itens de testes. Assim, o formulário FOR-Cgcre-004 também deve ser confirmado/alterado/revisado pela equipe de inspetores junto à IT antes da reunião final.

12.4.3 No caso de inspeção para reconhecimento inicial ou em casos em que haja alteração do FOR-Cgcre-004, o mesmo deve ser disponibilizado pela IT à equipe de inspetores, em formato digital editável, de acordo com a NIT-Dicla-055. Posteriormente, o inspetor líder deve inserir no sistema Orquestra este formulário juntamente com o RIB.

12.5 Etapa Final da Inspeção

12.5.1 Antes da reunião final e logo após os inspetores terem concluído a inspeção BPL no local, o inspetor líder deve realizar reunião com a equipe de inspeção com o objetivo de discutir os resultados e preparar o relatório para a reunião final com a IT. A equipe deve discutir também as correções e ações corretivas que a equipe espera que a IT apresente para as não conformidades relatadas.

12.5.2 O inspetor líder, juntamente com os demais membros da equipe, deve verificar no RIB sequencialmente todos os registros relacionados a todos os requisitos das BPL, bem como as evidências identificadas de não conformidades encontradas. Caso haja necessidade, poderão ser incluídas novas informações durante a reunião final.

12.5.3 Além dos itens anteriores, a equipe de inspeção deve discutir e consensar a recomendação sobre o reconhecimento BPL, que pode ser uma ou mais das descritas abaixo:

- a)** conceder o reconhecimento BPL ou a extensão do escopo do reconhecimento BPL ou manter o reconhecimento BPL (quando não forem encontradas não conformidades);
- b)** conceder o reconhecimento BPL ou a extensão do escopo do reconhecimento BPL ou manter o reconhecimento BPL, após a implementação das correções e das ações corretivas no prazo definido na NIT-Dicla-053;
- c)** não conceder o reconhecimento BPL ou a extensão do escopo de reconhecimento BPL ou não manter o reconhecimento BPL;
- d)** fazer advertência devido à NC (neste caso identificar a NC);
- e)** realizar inspeção BPL de acompanhamento para verificar a implementação de correções e de ações corretivas (neste caso identificar as NC);
- f)** reduzir o intervalo para a próxima inspeção (neste caso, indicar quando a próxima inspeção deve ser realizada e identificar as NC);
- g)** realizar a próxima inspeção no período normal;
- h)** suspender parcialmente o reconhecimento BPL, para determinada área de especialidade de estudos BPL devido a não conformidades (neste caso identificar as NC);



- i) suspender totalmente o reconhecimento devido a não conformidades (neste caso, identificar as NC);
- j) cancelar o reconhecimento BPL retirando a IT do programa Brasileiro BPL.

12.5.4 Terminada a reunião da equipe de inspeção, o inspetor líder deve conduzir a reunião final com a IT para, entre outros, apresentar à gerência da IT e demais funções chaves BPL as observações e as não conformidades identificadas, possibilitar que a IT discuta as ações corretivas e informar a recomendação sobre o reconhecimento BPL que será feita à Cgcre.

12.5.5 O inspetor líder deve coordenar a reunião e:

- a) fazer apresentação de algum membro da equipe, que não tenha participado da reunião inicial, destacando o compromisso de confidencialidade da equipe;
- b) relembrar os objetivos da visita, conforme já mencionados na reunião inicial;
- c) agradecer à IT a assistência e cooperação para com a equipe de inspeção;
- d) dar a palavra a cada inspetor BPL para que apresente as não conformidades identificadas e as evidências que não se configuraram não conformidades. Nesse momento, a equipe pode optar pela apresentação de todas as não conformidades pelo inspetor líder.
- e) informar a necessidade do preenchimento do Relatório de Resolução de Não Conformidades-BPL (RRNC-BPL), através do formulário FOR-Cgcre-033, contemplando as não conformidades encontradas durante a inspeção, bem como as propostas de correções e de ações corretivas e as evidências encaminhadas;
- f) informar à IT sobre os prazos;
- g) informar à IT sobre a necessidade de encaminhar as evidências com cópia para o GA;
- h) confirmar o escopo e os testes definidos na relação detalhada de estudos BPL;
- i) apresentar um resumo sobre a IT, considerando as observações de todos da equipe;
- j) apresentar a recomendação proposta;
- k) dar oportunidade para que a IT faça perguntas à equipe de inspetores ou que solicite a inclusão de informações no RIB;
- l) encerrar a inspeção;

12.5.6 As correções e ações corretivas podem ser definidas durante a reunião final ou pode ser concedido à IT um prazo de até 7 dias corridos para o envio das mesmas à equipe de inspeção. O inspetor líder deve esclarecer à IT sobre a sistemática para preenchimento do FOR-Cgcre-033 e para o aceite das ações corretivas. O formulário preenchido deve ser enviado via sistema Orquestra.

12.5.7 Caso a IT não concorde com determinada não conformidade ou com a recomendação proposta, o inspetor líder deve registrar o fato no RIB e solicitar que a gerência da IT encaminhe contestação ao gestor de acreditação do processo, em até 10(dez) dias corridos após o registro da NC, informando os motivos da não aceitação de determinada não conformidade e/ou ação corretiva.

13 RESOLUÇÃO DE NÃO CONFORMIDADES (RRNC-BPL)

13.1 Propostas de Correções e de Ações Corretivas

13.1.1 Os inspetores devem analisar a proposta de correções e de ações corretivas no prazo máximo de 15 dias após o recebimento do Relatório de Resolução de Não Conformidades-BPL (formulário FOR-Cgcre-033-RRNC-BPL) e devem informar à IT sobre a aceitação ou não das propostas em até 15 dias, acompanhadas da justificativa da recusa.



13.1.2 Ao analisar a proposta, os inspetores devem estar atentos para a necessidade de a IT avaliar o impacto da não conformidade em estudos BPL para se for o caso, interromper ou invalidar tais estudos BPL.

13.1.3 Toda essa sistemática deve ser realizada via sistema Orquestra.

13.2 Evidências de Correções e de Ações Corretivas

13.2.1 Tão logo receba da IT, por e-mail, as evidências que possam comprovar a implementação das ações, cada membro da equipe de inspeção deve analisá-las e dar continuidade ao preenchimento do RRNC-BPL.

13.2.2 O inspetor BPL deve avaliar se a documentação enviada pela IT corresponde exatamente ao que foi proposto e aprovado pela equipe e verificar se a documentação apresentada resolve a não conformidade. Caso a documentação não esteja adequada, o inspetor deve assinalar que as ações não são satisfatórias e apresentar a justificativa para a não aceitação da evidência no campo “análise do inspetor”. Caso falte algum documento ou registro, o inspetor não deve considerar a não conformidade eliminada.

13.2.3 O inspetor deve assinalar as ações que, embora aceitas, necessitam de uma verificação da eficácia da sua implementação, identificando o que deve ser verificado na próxima inspeção BPL.

13.2.4 O RRNC-BPL preenchido deve ser encaminhado à IT, via sistema Orquestra.

13.2.5 Caso permaneçam pendências, o processo se repetirá, até que o inspetor BPL considere sanadas todas as não conformidades, desde que dentro do prazo estabelecido no regulamento do reconhecimento BPL concedido à IT.

Nota 1 - A análise pode ser documental ou, quando necessário, pode ser feita a verificação da implementação no local, realizando uma inspeção de acompanhamento para confirmar a implementação de correções e ações corretivas. A inspeção de acompanhamento é necessária quando as evidências documentais não são suficientes para determinar o atendimento aos requisitos das BPL.

Nota 2 - Não deve ser cobrado da IT algo que não tenha sido acordado, a não ser que tenham sido verificadas falhas na análise das propostas de ações.

Nota 3 - Durante a inspeção de acompanhamento, deve ser preenchido um RIB com foco nas atividades realizadas para confirmar a implementação de ações corretivas para as não conformidades que foram verificadas na inspeção.

Nota 4 - Durante a inspeção de acompanhamento, deve ser preenchido o RRNC-BPL para registrar análise da implementação das correções e ações corretivas das não conformidades que são objeto da inspeção.

Nota 5 - Caso durante a inspeção de acompanhamento sejam observadas não conformidades diferentes e não derivadas daquelas já registradas, estas devem ser registradas no RIB. Neste caso, as novas não conformidades e suas respectivas correções e ações corretivas serão abordadas em um novo RRNC-BPL.



13.2.6 Caso a IT não tenha eliminado as não conformidades dentro do prazo estabelecido, o inspetor líder deve enviar o RRNC-BPL ao GA com cópia à IT e informar ao GA as não conformidades que não foram eliminadas totalmente. O GA irá notificar à IT sobre a possibilidade de sanções e concederá um prazo previsto na NIT-Dicla-053 para apresentar evidências de resolução das pendências que impedem o fechamento do processo.

14 PARECER DO INSPETOR LÍDER SOBRE O PROCESSO DE INSPEÇÃO BPL

14.1 O inspetor líder deve encaminhar o parecer através do preenchimento do FOR-Cgcre-415 para o GA no prazo de 15 dias do recebimento do RRNC-BPL de todos os membros da equipe de inspeção.

14.2 O parecer do inspetor líder deve conter considerações da equipe de inspeção sobre os fatos que aconteceram durante o processo de inspeção, bem como informações sobre a resolução das não conformidades. O parecer deve ser preenchido contemplando a análise crítica do processo, bem como recomendação da concessão, extensão ou manutenção do reconhecimento BPL.


14.2.1 O inspetor líder deve elaborar um parecer robusto, com informações que auxiliarão a Cgcre/Dicla na tomada de decisão sobre o processo que está sendo analisado.

15 INSPEÇÃO EXTRAORDINÁRIA

15.1 A inspeção e/ou auditoria de estudo extraordinárias na IT pode ocorrer nos seguintes casos:

- a)** tratamento de reclamações de terceiros sobre a conduta dos envolvidos nos estudos BPL;
- b)** solicitação dos Órgãos Reguladores, principalmente aqueles relacionados à saúde, meio ambiente e agricultura;
- c)** verificação das mudanças no reconhecimento, tais como alterações de grande porte nas instalações, substituição de todo ou grande parte do pessoal BPL etc.;
- d)** interrupção da suspensão;
- e)** inspeção para complementar uma já realizada anteriormente.

15.2 Os inspetores devem conduzir a inspeção e/ou auditoria de estudos extraordinárias de acordo com o procedimento definido nos itens desta norma. Caso contrário, a Cgcre fará uma orientação à equipe inspetora de como proceder uma inspeção extraordinária, a depender do caso.

| | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|-----------------|
|  | NIT-DICLA-044 | REV. 07 | PÁGINA 14/24 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|-----------------|

ANEXO A

VERSÃO BRASILEIRA DA PUBLICAÇÃO DA OCDE “*Number 3 - Guidance for GLP Monitoring Authorities – REVISED GUIDANCE FOR THE CONDUCT OF LABORATORY INSPECTIONS AND STUDY AUDITS, Paris 1995.*”

Nota - Por se tratar de tradução de documento em língua estrangeira, este Anexo não segue as prescrições da NIE-Cgcre-020.

Guia para as Autoridades de Monitoramento de BPL

ORIENTAÇÃO REVISADA PARA A CONDUÇÃO DE INSPEÇÕES DE LABORATÓRIO E AUDITORIAS DE ESTUDO



A.1 Introdução

O propósito deste documento é de proporcionar orientação para a condução de inspeções de instalações de teste e Auditorias de Estudo de forma que sejam mutuamente aceitáveis por países Membros da OCDE. Este documento preocupa-se principalmente com inspeções de instalações de teste, uma atividade que ocupa a maior parte do tempo dos Inspetores BPL. Uma inspeção de instalações de teste incluirá normalmente uma auditoria de estudo ou "revisão" como parte da inspeção, mas Auditorias de Estudo terão que ser conduzidas também de vez em quando a pedido, por exemplo, de um Órgão Regulamentador. Uma orientação geral para a condução de Auditorias de Estudo encontra-se no fim deste documento.

As inspeções de instalações de teste são conduzidas para determinar o grau de conformidade das instalações e estudos com os Princípios de BPL e para determinar a integridade dos dados de maneira a garantir que eles são de qualidade adequada para avaliação e tomada de decisão por parte de Órgãos Regulamentadores nacionais. Estas inspeções resultam em relatórios que descrevem o grau de aderência de uma instalação de teste em relação aos Princípios de BPL. As inspeções das instalações de teste devem ser conduzidas regular e rotineiramente para estabelecer e manter registros do estado de conformidade dessas instalações.

Esclarecimentos adicionais de muitos pontos deste documento podem ser obtidos por consulta aos documentos complementares de BPL (por exemplo, papel e responsabilidades do Diretor de Estudo).

A.2 Inspeções de Instalações de teste

As Inspeções para conformidade com Princípios de BPL podem acontecer em qualquer instalação de teste que gere dados de segurança para saúde ou meio ambiente com propósitos regulatórios. Os Inspetores podem ser requisitados a auditar dados referentes a propriedades físicas, químicas, toxicológicas ou ecotoxicológicas de uma substância ou preparação. Em alguns casos, os Inspetores podem necessitar do auxílio de especialistas em disciplinas específicas.

A ampla diversidade de instalações de teste (em termos de arranjo físico e estrutura de gerenciamento), assim como a variedade de tipos de estudos encontrados por Inspetores, faz com que estes usem o próprio bom-senso para avaliar o grau e a extensão da conformidade com os Princípios de BPL. Entretanto, Inspetores devem tentar uma abordagem consistente para avaliar se, no caso de uma instalação de teste ou estudo em particular, um nível adequado de conformidade com cada Princípio de BPL foi alcançado.

Nas seções seguintes, uma orientação é proporcionada nos vários aspectos da instalação de teste, incluindo o seu pessoal e procedimentos, que serão provavelmente examinados pelos Inspetores. Em cada seção, é explicado o propósito, assim como uma lista ilustrativa de itens específicos que poderiam ser considerados durante o curso de uma Inspeção de Instalações de teste. Estas listas não são restritivas e não devem ser consideradas como tais.

Os Inspetores não devem preocupar-se com o desenho científico do estudo nem com a interpretação dos resultados de estudos em relação aos riscos para a saúde humana ou ao meio ambiente. Estes aspectos são responsabilidade dos Órgãos Regulamentadores aos quais os dados são submetidos para fins regulatórios.

As Inspeções de Instalações de teste e Auditorias de Estudo perturbam inevitavelmente o trabalho normal numa unidade. Portanto, os Inspetores devem executar seu trabalho de maneira cuidadosamente planejada e, na medida do possível, respeitar a vontade da Gerência da Instalação de teste quanto ao cronograma de visitas em certas seções da unidade.



Os Inspetores, enquanto conduzem Inspeções de Instalações de teste e Auditorias de Estudo, terão acesso a informação confidencial e comercialmente valiosa. É essencial que eles assegurem que tal informação seja vista somente por pessoal autorizado. Suas responsabilidades, nesse sentido, deverão ser estabelecidas dentro de seu Programa Nacional de Monitoramento de Conformidade BPL.

A.3 Procedimentos de Inspeção

A.3.1 Pré-Inspeção

PROPÓSITO: Familiarizar o Inspetor com a Instalação de teste que será inspecionada em termos de estrutura de gerenciamento, *layout* dos edifícios e variedade de estudos.

Antes de conduzir uma inspeção de Instalação de teste ou auditoria de estudo, os Inspetores devem familiarizar-se com a unidade que será inspecionada. Qualquer informação existente a respeito da unidade deve ser revisada, incluindo relatórios prévios de inspeção, o *layout* da unidade, organogramas, relatórios de estudo, protocolos e currículos (CV) do pessoal. Tais documentos devem proporcionar informação sobre:

- a) tipo, tamanho e *layout* da unidade;
- b) a variedade de estudos possíveis de serem encontrados durante a inspeção;
- c) a estrutura de gerenciamento da Instalação.

Os Inspetores devem atentar, em particular, para quaisquer deficiências encontradas em inspeções prévias. Onde nenhuma Inspeção prévia tiver sido conduzida, uma visita de pré-inspeção pode ser feita para obter uma informação relevante.

As instalações de teste podem ser informadas da data e hora da chegada do Inspetor, do objetivo da sua visita e da duração esperada a priori. Isto permitiria à Instalação de teste assegurar que o pessoal e a documentação apropriados estejam disponíveis. Em casos em que documentos ou registros particulares devam ser examinados, pode ser útil identificá-los antes da visita, de modo que estejam imediatamente disponíveis durante a inspeção.

A.3.2 Reunião inicial

PROPÓSITO: Informar à Gerência e ao pessoal da unidade o motivo da Inspeção da Instalação de teste ou da Auditoria de estudo que está para acontecer, e identificar as áreas da unidade, estudo(s) selecionado(s) para auditoria, documentos e o pessoal que serão provavelmente envolvidos.

Os detalhes administrativos e práticos da Inspeção da Instalação de teste ou da Auditoria de estudo devem ser discutidos com a Gerência da unidade no começo da visita. Durante a reunião de abertura, os Inspetores devem:

- a) delinear o propósito e âmbito da visita;
- b) descrever a documentação que será requerida para a Inspeção da instalação de teste, tal como listas de estudos em andamento e concluídos, planos de estudo, procedimentos operacionais padrão, relatórios de estudo etc. O acesso a estes documentos e, se necessário, a logística para a cópia dos documentos relevantes devem ser acordados neste momento;
- c) esclarecer ou pedir informação quanto à estrutura de gerenciamento (organização) e pessoal da Instalação;
- d) pedir informação quanto à condução de estudos não sujeitos aos Princípios de BPL nas áreas da Instalação de teste onde estudos BPL estão sendo conduzidos;



- e) comunicar quais as partes da unidade a serem cobertas durante a Inspeção da Instalação de Teste;
- f) descrever os documentos e espécimes que serão necessários para Auditoria de Estudo, referentes aos estudos em andamento ou concluídos;
- g) indicar que haverá uma reunião final no término da inspeção.

Antes de prosseguir com a Inspeção da Instalação de teste, é aconselhável que o(s) Inspetor(es) estabeleça(m) contato com a Unidade de Garantia da Qualidade da Instalação de teste (GQ).

Como uma regra geral, enquanto inspecionarem uma unidade, é útil para os Inspetores serem acompanhados por um membro da GQ.

Os Inspetores podem requisitar que uma sala seja reservada para análise de documentos e outras atividades.

A.3.3 Organização e Pessoal

PROPÓSITO: Determinar se a Instalação de teste possui pessoal qualificado, recursos administrativos e serviços de apoio suficientes para a variedade e número de estudos realizados; se a estrutura organizacional é apropriada; e se a Gerência estabeleceu uma política referente a treinamento e acompanhamento da saúde do pessoal apropriado aos estudos realizados na unidade.

A Gerência será requisitada a fornecer alguns documentos, tais como:

- a) plantas das instalações;
- b) organogramas gerenciais e do corpo técnico da unidade;
- c) CV do pessoal envolvido no(s) tipo(s) de estudo(s) selecionado(s) para a Auditoria de estudo;
- d) lista(s) de estudos em andamento e concluídos com a informação sobre o tipo de estudo, datas de início e término, sistema-teste, método de aplicação do item de teste e nome do Diretor de Estudo;
- e) políticas de acompanhamento da saúde do pessoal;
- f) descrições de cargo do pessoal e programas de treinamento e registros;
- g) uma lista dos Procedimentos Operacionais Padrão (POP) da unidade;
- h) POP específicos relacionados aos estudos ou procedimentos a serem inspecionados ou auditados;
- i) lista(s) dos Diretores de Estudo e patrocinadores associados com o(s) estudo(s) sendo auditado(s).

O Inspetor deve verificar, em particular:

- a) listas de estudos em andamento ou concluídos para determinar a carga de trabalho assumida pela Instalação de teste;
- b) a identidade e qualificações do(s) Diretor(es) de Estudo, da Gerência da Unidade de Garantia da Qualidade e das outras pessoas;
- c) existência de POP para todas as áreas relevantes de testes.



A.3.4 Programa da Garantia da Qualidade

PROPÓSITO: determinar se são adequados os mecanismos utilizados para assegurar à Gerência que os estudos são conduzidos de acordo com os Princípios de BPL.

A chefia da Unidade da Garantia da Qualidade (UGQ) deverá mostrar a sistemática e os métodos para as inspeções feitas pela GQ e o monitoramento dos estudos, assim como a sistemática para registrar as observações feitas durante o monitoramento. Os Inspetores devem verificar:

- a) as qualificações da chefia da GQ e de todo pessoal da GQ;
- b) se a unidade da GQ funciona independentemente do pessoal envolvido nos estudos;
- c) como a unidade da GQ programa e conduz as inspeções, como ela monitora as fases identificadas como críticas num estudo, e quais recursos estão disponíveis para as inspeções da GQ e atividades de monitoramento;
- d) se, onde os estudos são de duração tão curta que o monitoramento de cada estudo é impraticável, existem esquemas de monitoramento em base amostral;
- e) a extensão e profundidade do monitoramento da GQ durante as fases práticas do estudo;
- f) a extensão e profundidade do monitoramento da GQ das operações de rotina da Instalação de teste;
- g) os procedimentos da GQ para verificar o relatório final de maneira a assegurar sua concordância com os dados brutos;
- h) se a Gerência recebe relatórios da GQ referentes a problemas que possam afetar a qualidade ou integridade de um estudo;
- i) as ações tomadas pela GQ quando não conformidades são encontradas;
- j) o papel da GQ, se houver, se estudos ou partes de estudos são feitos em laboratórios contratados;
- k) o envolvimento, se houver, da GQ na revisão e atualização de POP.

A.3.5 Instalações

PROPÓSITO: determinar se a Instalação de teste, seja interna ou externa, tem tamanho, projeto e localização adequados para atender às demandas dos estudos assumidos.

O Inspetor deve verificar se:

- a) o projeto permite um grau adequado de separação de modo que, por exemplo, itens de teste, animais, alimentos, espécimes patológicos etc. de um estudo não possam ser confundidos com aqueles de outro estudo;
- b) existem procedimentos de controle e monitoramento do ambiente e se eles funcionam adequadamente em áreas críticas, por exemplo, salas de animais e outros sistemas-teste biológicos, áreas de estocagem de item de teste, áreas de laboratório;
- c) o serviço geral de limpeza é adequado para as várias instalações e se existem, se necessário, procedimentos de controle de pragas.

A.3.6 Cuidados, Acomodação e Confinamento de Sistemas-teste Biológicos

PROPÓSITO: determinar se a instalação de teste, que utiliza animais ou outros sistemas-teste biológicos, tem instalações de apoio e condições para seu cuidado, acomodação e confinamento adequados, de maneira a prevenir estresse e outros problemas que possam afetar o sistema-teste e consequentemente a qualidade dos dados.



Uma instalação de teste pode desenvolver estudos que requerem uma diversidade de espécies animais ou vegetais, assim como sistemas microbianos ou outros sistemas celulares ou subcelulares. O tipo de sistema-teste utilizado determinará os aspectos referentes ao cuidado, acomodação ou confinamento que o Inspetor irá monitorar. Utilizando o seu bom senso, o Inspetor verificará, de acordo com os sistemas-teste se:

- a) há instalações adequadas para os sistemas-teste utilizados e para as necessidades dos testes;
- b) há mecanismos para colocar em quarentena animais e plantas sendo introduzidos na Instalação de teste e se estes mecanismos funcionam satisfatoriamente;
- c) há mecanismos para isolar animais (ou outros elementos de um sistema-teste, se necessário), claramente estando ou suspeitos de estar doentes ou portadores de doença;
- d) há um monitoramento e registros adequados de saúde, comportamento ou outros aspectos, conforme apropriados ao sistema-teste;
- e) o equipamento para manter as condições ambientais necessárias para cada sistema-teste é adequado, bem mantido, e eficiente;
- f) as jaulas de animais, prateleiras, tanques e outros recipientes, assim como o equipamento acessório, são mantidos suficientemente limpos;
- g) são executadas análises para verificar as condições ambientais e os sistemas de apoio, conforme necessário;
- h) existem instalações para remoção e disposição do lixo animal e restos dos sistemas-teste e se estas são operadas de modo a reduzir infestação de vermes, odores, perigos de doença e contaminação do ambiente;
- i) são proporcionadas áreas de armazenamento para alimentação animal ou materiais equivalentes para todos os sistemas-teste; se estas áreas não são utilizadas para a estocagem de outros materiais tais como itens de teste, produtos químicos ou desinfetantes para controle de pragas e se elas são separadas das áreas nas quais os animais são hospedados ou nas quais outros sistemas-teste biológicos são mantidos;
- j) o alimento e a maravalha estocados são protegidos de deterioração por condições ambientais adversas, infestação ou contaminação.

A.3.7 Equipamentos, Materiais, Reagentes e Espécimes

PROPÓSITO: determinar se a Instalação de teste tem equipamentos operacionais adequadamente localizados, em quantidade suficiente e com capacidade adequada para atender aos requisitos dos testes conduzidos na unidade e se os materiais, reagentes e espécimes são adequadamente identificados, utilizados e estocados.

O Inspetor deve verificar se:

- a) os equipamentos estão limpos e em bom estado de trabalho;
- b) foram mantidos registros quanto à operação, manutenção, verificação, calibração e validação dos equipamentos de medição e demais equipamentos (incluindo sistemas computadorizados);
- c) materiais e reagentes químicos são adequadamente identificados e armazenados a temperaturas apropriadas e se as datas de validade não estão sendo ignoradas. As etiquetas para os reagentes devem indicar sua fonte, identidade e concentração e/ou outra informação pertinente;
- d) espécimes são devidamente identificados por sistema-teste, estudo, natureza e data de coleta;
- e) equipamentos e materiais utilizados não alteram significativamente os sistemas-teste.

A.3.8 Sistemas-teste

PROPÓSITO: determinar se existem procedimentos adequados para o manuseio e controle da variedade de sistemas-teste requeridos pelos estudos executados na unidade, por exemplo, sistemas químicos e físicos, sistemas celulares e microbiológicos, plantas ou animais.



Sistemas Físico-Químicos

O Inspetor deve verificar se:

- a)** onde requerido nos planos de estudo, foi determinada a estabilidade de itens de teste e substâncias de referência e se as substâncias de referência especificadas no planejamento dos testes foram utilizadas;
- b)** em sistemas automatizados, dados gerados como gráficos, traçados de registradores ou impressos de computador são documentados como dados brutos e arquivados.

Sistemas-teste biológicos

Levando-se em conta os aspectos relevantes referidos acima quanto ao cuidado, acomodação ou confinamento de sistemas-teste biológicos, o Inspetor deve verificar se:

- a)** sistemas-teste estão de acordo com os planos de estudo;
- b)** sistemas-teste são adequadamente e, se necessário e apropriado, univocamente identificados durante todo o estudo; e se existem registros referentes ao recebimento dos sistemas-teste e se estes registros documentam totalmente o número de sistemas-teste recebidos, utilizados, substituídos ou descartados;
- c)** acomodação ou caixas de sistemas-teste são adequadamente identificadas com todas as informações necessárias;
- d)** há uma separação adequada dos estudos sendo conduzidos com as mesmas espécies de animal (ou os mesmos sistemas-teste biológicos), mas com diferentes substâncias;
- e)** há uma separação adequada de espécies de animal (e outros sistemas-teste biológicos) quer seja em espaço ou tempo;
- f)** o ambiente do sistema-teste biológico está de acordo com o especificado no plano de estudo ou em POP para aspectos tais como temperatura ou ciclos claro / escuro;
- g)** o registro do recebimento, manuseio, acomodação ou confinamento, avaliação do cuidado e saúde é apropriado aos sistemas-teste;
- h)** são mantidos registros escritos de exame, quarentena, morbidez, mortalidade, comportamento, diagnóstico e tratamento de sistemas-teste de animal e planta ou outros aspectos similares conforme apropriado a cada sistema-teste biológico;
- i)** há provisões para a disposição apropriada de sistemas-teste no término dos testes.

A.3.9 Itens de teste e itens de referência

PROPÓSITO: determinar se a Instalação de teste tem procedimentos destinados a (i) assegurar que a identidade, a potência, a quantidade e a composição dos itens de teste e itens de referência estão de acordo com suas especificações, e (ii) receber e armazenar adequadamente itens de teste e itens de referência.

O Inspetor deve verificar se:

- a)** existem registros escritos do recebimento (incluindo identificação da pessoa responsável), e para o manuseio, amostragem, uso e armazenagem de itens de teste e itens de referência;
- b)** recipientes de itens de teste e itens de referência são adequadamente identificados;
- c)** condições de armazenagem são apropriadas para preservar a concentração, pureza e estabilidade dos itens de teste e itens de referência;
- d)** existem registros escritos sobre a determinação da identidade, pureza, composição, estabilidade e para a prevenção de contaminação dos itens de teste e itens de referência, onde aplicável;
- e)** existem procedimentos para a determinação da homogeneidade e estabilidade de misturas contendo itens de teste e itens de referência, onde aplicável;



- f) recipientes com misturas (ou diluições) de itens de teste e itens de referência são identificados e são mantidos registros da homogeneidade e estabilidade de seu conteúdo, onde aplicável;
- g) quando o teste dura mais do que quatro semanas, são tomadas amostras de cada lote de itens de teste e itens de referência para fins analíticos e se estas amostras têm sido retidas por um tempo apropriado;
- h) procedimentos para misturar substâncias são estabelecidos para prevenir erros na identificação ou de contaminação cruzada.

A.3.10 Procedimentos Operacionais Padrão

PROPÓSITO: determinar se a Instalação de teste escreveu POP referentes a todos os aspectos importantes das suas operações, considerando que uma das mais importantes técnicas de gerenciamento para controlar operações da unidade é a utilização de POP escritos. Estes se referem diretamente aos elementos de rotina dos testes conduzidos pela Instalação de teste.

O Inspetor deve verificar se:

- a) cada área da Instalação de teste tem cópias de POP autorizadas e relevantes, imediatamente disponíveis;
- b) existem procedimentos para revisão e atualização de POP;
- c) quaisquer emendas ou mudanças nos POP foram autorizadas e datadas;
- d) arquivos históricos de POP são mantidos;
- e) POP estão disponíveis para, mas não necessariamente limitados, às seguintes atividades:
 - e.1) recebimento; determinação de identidade, pureza, composição e estabilidade; rotulagem; manuseio; amostragem; utilização e estocagem de itens de teste e itens de referência;
 - e.2) utilização, manutenção, limpeza, calibração e validação de equipamentos de medição, sistemas computadorizados e equipamento de controle de ambiente;
 - e.3) preparação de reagentes e dosagem de formulações;
 - e.4) registro de manutenção, relato, armazenamento e recuperação de registros e relatórios;
 - e.5) preparação e controle ambiental de áreas contendo os sistemas-teste;
 - e.6) recebimento, transferência, localização, caracterização, identificação e cuidado de sistemas-teste;
 - e.7) manuseio dos sistemas-teste antes, durante e ao término do estudo;
 - e.8) descarte de sistemas-teste;
 - e.9) utilização de agentes de controle de pragas e de limpeza;
 - e.10) operações do programa de Garantia da Qualidade.

A.3.11 Execução do Estudo

PROPÓSITO: verificar se planos de estudo escritos existem e se os planos e a condução do estudo estão em conformidade com os Princípios de BPL.

O Inspetor deve verificar se:

- a) o plano de estudo foi assinado pelo Diretor de Estudo;
- b) quaisquer emendas ao plano de estudo foram assinadas e datadas pelo Diretor de Estudo;
- c) a data da concordância ao plano de estudo pelo patrocinador foi registrada (onde aplicável);
- d) medidas, observações e exames foram realizados de acordo com o plano de estudo e POP relevantes;
- e) os resultados destas medidas, observações e exames foram registrados diretamente, prontamente, exatamente e legivelmente e foram assinados (ou rubricados) e datados;
- f) quaisquer mudanças nos dados brutos, incluindo dados armazenados em computadores, não mascararam entradas prévias, incluíram o motivo da mudança e identificaram a pessoa responsável pela mudança e a data em que isso foi feito;



- g) dados gerados ou armazenados por computador foram identificados e se os procedimentos para os proteger contra emendas não autorizadas ou perdas são adequados;
- h) os sistemas computadorizados utilizados dentro do estudo são confiáveis, exatos e foram validados;
- i) quaisquer acontecimentos imprevistos registrados nos dados brutos foram investigados e avaliados;
- j) os resultados apresentados nos relatórios do estudo (parcial ou final) são consistentes e completos e se eles refletem corretamente os dados brutos.

A.3.12 Relatório dos Resultados do Estudo

PROPÓSITO: determinar se os relatórios finais são preparados em conformidade com os Princípios de BPL.

Ao examinar um relatório final, o Inspetor deve verificar se:

- a) ele está assinado e datado pelo Diretor de Estudo para indicar sua aceitação da responsabilidade pela validade do estudo e confirmar se o estudo foi conduzido em conformidade com os Princípios de BPL;
- b) ele está assinado e datado por outros pesquisadores principais, se relatórios parciais forem incluídos;
- c) uma declaração da Garantia da Qualidade está incluída no relatório e se ela está assinada e datada;
- d) quaisquer emendas foram feitas pelo pessoal responsável;
- e) este lista a localização do arquivo de todas as amostras, espécimes e dados brutos.

A.3.13 Armazenamento e Retenção de Registros

PROPÓSITO: determinar se a Instalação de teste gerou registros e relatórios adequados e se são seguros o armazenamento e a retenção de registros e materiais;

O Inspetor deve verificar:

- a) se uma pessoa foi identificada como responsável pelo arquivo;
- b) instalações de arquivo para a armazenagem de planos de estudo, dados brutos (incluindo aqueles oriundos de Estudos BPL descontinuados), relatórios finais, amostras e espécimes e registros de formação e treinamento do pessoal;
- c) os procedimentos para recuperação de materiais arquivados;
- d) os procedimentos pelos quais o acesso aos arquivos é limitado a pessoal autorizado e registros são mantidos do pessoal que teve acesso a dados brutos, slides etc.;
- e) se um inventário é mantido dos materiais removidos dos arquivos e retornados a eles;
- f) se registros e materiais são retidos por um período requerido ou apropriado e se são protegidos de perda ou dano por fogo, condições ambientais adversas, etc.



A.4 Auditorias de Estudo

As inspeções de Instalações de teste incluirão geralmente, entre outros, Auditorias de Estudo, as quais contemplarão estudos em andamento ou concluídos. Auditorias de Estudo específicas são também frequentemente solicitadas por Órgãos Regulamentadores e podem ser conduzidas independentemente de Inspeções de Instalações de teste. Devido a grande variedade de tipos de estudos que podem ser auditados, apenas uma orientação geral é apropriada e os Inspetores e outras pessoas participando das Auditorias de Estudo necessitarão sempre utilizar seu bom senso quanto à natureza e extensão de suas verificações. O objetivo deve ser de reconstruir o estudo comparando o relatório final com o plano de estudo, POP relevantes, dados brutos e outro material arquivado.

Em alguns casos, os Inspetores podem necessitar auxílio de outros especialistas para conduzir uma Auditoria de estudo eficiente, por exemplo, onde há necessidade de examinar cortes de tecidos no microscópio.

Ao conduzir uma Auditoria de estudo, o Inspetor deve:

- a)** obter nomes, descrições de cargo e currículos retratando treinamento e experiência para o pessoal selecionado envolvido no(s) estudo(s) tais como o Diretor de Estudo e os pesquisadores principais;
- b)** verificar se há pessoal suficiente treinado nas áreas relevantes para o(s) estudo(s) realizado(s);
- c)** identificar itens individuais em termos de aparelho ou equipamento especial utilizado no estudo e analisar os registros de calibração, manutenção e utilização do equipamento;
- d)** revisar os registros referentes à estabilidade dos itens de teste, análises de itens de teste e formulações, análises de alimento etc.;
- e)** tentar determinar, pelo processo de entrevista, se possível, as cargas de trabalho das pessoas selecionadas que participaram no estudo, para definir se essas pessoas tiveram o tempo de realizar as tarefas especificadas no plano de estudo ou relatório;
- f)** obter cópias de toda documentação referente aos procedimentos de controle ou às partes formadoras do estudo, incluindo:
 - f.1)** o plano de estudo;
 - f.2)** os POP em uso na época que o estudo foi realizado;
 - f.3)** os livros de registros, cadernos de laboratório, arquivos, planilhas de trabalho, listagens de dados armazenados em computador etc.;
 - f.4)** verificar cálculos, onde apropriado;
 - f.5)** o relatório final.

Em estudos nos quais animais (por exemplo, roedores e outros mamíferos) são utilizados, os Inspetores devem acompanhar uma certa porcentagem de animais desde a sua chegada na Instalação de teste até a autópsia. Os Inspetores devem dar especial atenção aos registros referentes a:

- a)** peso de corpo de animal, entrada de alimento / água, formulação da dose e administração etc.;
- b)** observações clínicas e resultados de autópsia;
- c)** química clínica;
- d)** patologia.



A.5 Término da Inspeção ou Auditoria de estudo

Quando uma Inspeção de uma Instalação de teste ou uma Auditoria de estudo tiver sido concluída, o Inspetor deve estar preparado a discutir seus resultados com representantes da Instalação de teste numa Reunião final e deve preparar um Relatório de Inspeção por escrito.

Uma Inspeção de Instalação de teste de grande porte pode revelar um número de desvios menores em relação aos Princípios de BPL, mas, normalmente, estes não serão suficientemente sérios para afetar a validade de estudos liberados por aquela Instalação de teste. Em tais casos, é razoável que um Inspetor relate se a Instalação de teste está operando em conformidade com os Princípios de BPL de acordo com os critérios estabelecidos pela Autoridade de Monitoramento Nacional em BPL. Não obstante, detalhes das não conformidades ou erros detectados devem ser comunicados à Instalação de teste e deve-se procurar garantias da sua Alta Gerência de que ações serão tomadas para corrigi-los. O Inspetor pode precisar voltar à Instalação de teste após um período para verificar se aquela ação necessária foi tomada.

Se um desvio sério em relação aos Princípios de BPL for identificado durante uma Inspeção de uma Instalação de teste ou durante uma Auditoria de estudo a qual, na opinião do Inspetor, pode ter afetado a validade daquele estudo ou de outros estudos desenvolvidos na Instalação de teste, o Inspetor deve relatar o fato à Autoridade de Monitoramento BPL Nacional. A ação tomada por aquela Autoridade de Monitoramento ou Órgão Regulamentador, conforme apropriado, dependerá da natureza e extensão da não conformidade e das providências legais e/ou administrativas dentro do Programa de Conformidade com BPL.

Quando uma Auditoria de estudo for conduzida a pedido de um Órgão Regulamentador, um relatório completo dos resultados deve ser preparado e deve ser enviado pela Autoridade de Monitoramento ao Órgão Regulamentador.
