

**Programa Nacional
de
Acompanhamento BPL**

Programa Nacional de Acompanhamento BPL

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	3
AUTORIDADES NACIONAIS DE ACOMPANHAMENTO.....	4
ADMINISTRAÇÃO	4
CONSTITUIÇÃO DAS EQUIPAS INSPETORAS	6
CONFIDENCIALIDADE	6
PESSOAL E FORMAÇÃO	7
PROGRAMA NACIONAL DE ACOMPANHAMENTO	8
ÂMBITO E EXTENSÃO DO PROGRAMA	8
MECANISMO ATRAVÉS DO QUAL AS IE'S ENTRAM NO PROGRAMA.....	9
CATEGORIAS DE INSPEÇÕES/AUDITORIAS DE ESTUDO	10
AUTORIDADE DOS INSPETORES.....	11
PROCEDIMENTOS DE INSPEÇÃO E DE AUDITORIAS DE ESTUDO.....	12
SEGUIMENTO DAS INSPEÇÕES E DAS AUDITORIAS DE ESTUDO.....	12
RELATÓRIO ANUAL.....	14
PROCEDIMENTOS DE RECURSO.....	14

Introdução

Os Princípios OCDE de Boas Práticas de Laboratório (BPL), são constituídos por um conjunto de critérios normativos destinados ao estabelecimento de um sistema de qualidade aplicado ao processo organizativo e às condições sob as quais estudos não clínicos de segurança para o homem, o animal e o ambiente – realizados sobre substâncias que possam integrar, nomeadamente, produtos farmacêuticos, medicamentos veterinários e produtos similares, cosméticos, aditivos alimentares, aditivos para rações, pesticidas e produtos químicos industriais – são planeados, realizados, controlados, registados, objeto de relatório e arquivados.

Estes Princípios estão transpostos para o direito comunitário pelas Diretivas 2004/9/CE e 2004/10/CE (versões codificadas), tendo em atenção os Princípios OCDE de BPL, revisão de 1997.

Os Princípios BPL aplicam-se às IE's - Instalações de Ensaio (Laboratórios) que realizem os estudos acima mencionados, cujos resultados se destinem a ser submetidos às Autoridades Regulamentares, de acordo com o requerido pela legislação para o registo ou licenciamento de produtos farmacêuticos, produtos de proteção das plantas, aditivos alimentares e para rações, produtos cosméticos, medicamentos veterinários ou produtos similares e ainda para a regulamentação de produtos químicos industriais. Estas substâncias são frequentemente produtos químicos sintéticos, mas podem também ser de origem natural ou biológica e, em algumas circunstâncias, organismos vivos.

No Decreto-Lei n.º 95/2000, de 23 de maio, e no Decreto-Lei n.º 99/2000, de 30 de maio, de acordo com as Diretivas 2004/9/CE e 2004/10/CE são designadas como autoridades competentes para avaliação e verificação da conformidade com os Princípios BPL, o Instituto Português da Qualidade (IPQ) e o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED).

1. *Por Princípios BPL entende-se os “Princípios OCDE de Boas Práticas de Laboratório” revistos e adotados pelo Conselho da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) em 26 de novembro de 1997, que emendam formalmente o Anexo 2 da Decisão de 12 de maio de*

1981, ratificada pela Decisão do Conselho Europeu n.º 89/569/CEE, de 28 de julho, sobre a aceitação mútua de dados e resultados para avaliação dos Produtos químicos.

2. O Decreto-Lei n.º 95/2000” (Artigo 4º, n.º 1) estipula que “...qualquer laboratório nacional, público ou privado, que pretenda declarar aplicar as BPL no âmbito das atividades abrangidas pelo presente decreto-lei deve requerer às autoridades competentes, de acordo com as respetivas competências, o reconhecimento da aplicação das BPL”.

Autoridade Nacional de Acompanhamento – Área Farmacêutica

Administração

O Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED) foi criado em janeiro de 1993. Em julho de 2007, para melhor refletir a natureza das suas atribuições a sua designação foi alterada para INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

O INFARMED, I.P. é um Instituto Público, integrado no Ministério da Saúde, com autonomia administrativa e financeira e património próprio, regendo-se pelo regime jurídico das empresas públicas.

O INFARMED é a Autoridade Regulamentar para os medicamentos, de uso humano, cosméticos e produtos de saúde, estando-lhe atribuída a responsabilidade pelos assuntos respeitantes ao sistema BPL relativa a esta área, incluindo ainda os medicamentos veterinários.

Assim, todos os assuntos referentes às BPL para as áreas farmacêutica e cosmética, devem ser dirigidos a:

Programa Nacional de Acompanhamento BPL

AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I. P.
Parque de Saúde de Lisboa
Av. do Brasil, 53
1749-004 Lisboa
PORTUGAL
Tel. 351 21 798 73 52
Fax . 351 21 798 72 57
Elemento de Contacto: Dra. Celeste Freire

O INFARMED, I.P., Direção de Inspeção e Licenciamentos/Unidade de Inspeção, é responsável pela avaliação da conformidade com as BPL de uma IE, e da qualidade/aceitabilidade de uma auditoria de estudo, dentro da sua área de competência, bem como pelas ações que, face aos resultados das inspeções e/ou das auditorias de estudo possa ser necessário tomar.

Ao serviço responsável pelo Programa Nacional de Acompanhamento do INFARMED compete emitir os Certificados BPL que serão homologados pelo Conselho Diretivo.

O INFARMED, dando cumprimento ao ponto 4 do art. 4º, do DL 95/2000, de 23 de maio, emite o certificado de conformidade, no qual é identificado o domínio da atividade abrangida pelo reconhecimento.

O INFARMED com o objetivo de facilitar a comunicação entre os patrocinadores, as instalações de ensaio (IE) e as autoridades regulamentares, promovem a divulgação de informações sobre o programa nacional, nomeadamente:

- Informação geral sobre as instalações de ensaio incluída nos respetivo programa, indicando o domínio da atividade e o estatuto de conformidade.
- Lista anual contendo a informação supracitada, distribuída à Comissão Europeia que fará seguir a informação para os membros do “Grupo de Trabalho BPL da OCDE”.

Constituição das Equipas de Inspeção

A equipa de inspeção será sempre constituída por dois inspetor BPL do INFARMED podendo, quando aplicável, incluir peritos em áreas de competência técnica específicas.

Serão mantidos registos das IE's inspecionadas, das auditorias de estudo e das decisões sobre a conformidade com as BPL, respeitantes à sua área de competência.

Confidencialidade

No decurso das inspeções e auditorias de estudo, os inspetores têm acesso a informação confidencial, comercialmente sensível, podendo ser necessário retirar de uma IE documentos com valor comercial ou fazer referências pormenorizadas a esses documentos nos seus relatórios. Assim, são aplicáveis, não só aos inspetores, mas a todo o pessoal que se relacione com as BPL, as seguintes disposições:

- Os inspetores devem apresentar meios de identificação adequados;
- Os peritos contratados para realizar as inspeções e Auditorias de Estudo, devem assinar acordos de colaboração que abranjam nomeadamente aspetos de conflito de interesses, imparcialidade e confidencialidade;
- Os documentos solicitados (cópias) devem ser devidamente identificados;
- O acesso à informação e relatórios arquivados, é restrito e sujeito a autorização prévia.

De acordo com o artigo 3.º do Anexo ao DL 58/2008, de 9 de setembro, que ratifica o Estatuto Disciplinar dos Trabalhadores que Exercem Funções Públicas, é interdita a utilização de informações obtidas por qualquer membro do INFARMED, exceto no e para o exercício das suas funções. Assim, os funcionários e agentes públicos devem agir de modo a criar confiança do público na Administração Pública, particularmente no que respeita à sua imparcialidade.

- De acordo com o ponto 1, artigo 6º, do DL 95/2000, de 23 de maio, a informação comercialmente sensível, ou outra informação confidencial, só

pode ser comunicada à Comissão Europeia ou às Autoridades Nacionais Competentes, a não ser que tal se torne justificadamente indispensável para reforçar a aplicação deste decreto.

- Os relatórios das inspeções às IE's, bem como os das auditorias de estudo, só podem ser disponibilizados às Autoridades Regulamentares, sob pedido, e, quando aplicável, às IE's inspecionadas, ou relacionadas com as auditorias de estudo, e/ou aos patrocinadores do estudo.
- A disponibilização de documentos deve ser justificada e autorizada.
- Tal como disposto no ponto 2, do art. 6º, do DL 95/2000: “Não são confidenciais os nomes dos laboratórios submetidos a inspeção por uma autoridade competente, a sua situação no que se refere à conformidade com as BPL ou as datas em que tiverem sido efetuadas as inspeções ou as auditorias de estudo.”

Pessoal e Formação

O INFARMED tem uma inspetora com formação científica adequada e possuindo experiência prática, que é responsável pela gestão do programa BPL, e mais dois inspetores em formação.

Os inspetores devem estar familiarizados com os Princípios BPL e com os requisitos necessários para os complementar. Devem ser submetidos a um programa de formação adequado, tendo em atenção a sua qualificação e experiência. A formação deve incluir cursos específicos para inspetores BPL.

São de encorajar intercâmbios com as Autoridades de Acompanhamento de outros países da UE ou da OCDE, incluindo atividades de formação conjuntas, com o objetivo de promover a harmonização internacional da interpretação e aplicação dos Princípios BPL e do acompanhamento da conformidade com estes Princípios.

Os peritos contratados para a realização de inspeções e auditorias de estudo, devem assinar um protocolo que os obriga a declarar, antecipadamente, qualquer interesse que possam ter nas IE's ou nas entidades patrocinadoras

dos estudos. É expressamente proibida a utilização de peritos em que tais interesses estejam presentes.

Programa Nacional de Acompanhamento

De acordo com a parte A do anexo ao DL 95/2000, deve ser elaborado e tornado público o programa nacional de verificação do cumprimento das BPL: Programa Nacional de Acompanhamento.

O Programa Nacional de Acompanhamento certifica que as IE's implementaram adequadamente os Princípios BPL para a execução de estudos e estão em condições de assegurar a qualidade adequada dos dados resultantes dos mesmos.

Âmbito e Extensão do Programa

O âmbito e a extensão do Programa Nacional de Acompanhamento está definido nos DL 95/2000 e DL 99/2000, que designam o INFARMED como a autoridade competente para a área dos produtos farmacêuticos, medicamentos veterinários e produtos cosméticos. Estes decretos fazem ainda referência direta aos Princípios OCDE de BPL para o funcionamento do programa nacional de acompanhamento.

O Programa aplica-se a estudos de segurança de todas as substâncias químicas, incluindo estudos físico-químicos, toxicológicos e ecotoxicológicos, bem como a estudos de campo. De acordo com o ponto 2 do art. 2º do DL 99/2000, *“Exceto quando isentos por legislação específica, o presente diploma é ainda aplicável aos estudos não clínicos de segurança para a saúde e o ambiente, exigidos pela regulamentação para fins de concessão de licenças ou registo de produtos farmacêuticos, pesticidas, aditivos alimentares, aditivos para rações, cosméticos, medicamentos veterinários e produtos similares, bem como para regulamentação de produtos químicos industriais”*.

Para avaliação do grau de conformidade com as BPL, os inspetores devem ter em consideração a diversidade de instalações de ensaio (quer em termos de implantação física como de estrutura administrativa) bem como a variedade de tipos de estudos aos quais se podem aplicar os Princípios BPL.

Estes estudos envolvem muitas vezes ensaios com animais, que podem ter a duração de meses ou anos; ensaios físico-químicos que constituem estudos de curta duração e envolvem amostras de tamanho reduzido, utilizados na caracterização dos produtos acima referidos, para a obtenção de dados destinados a serem submetidos às autoridades regulamentares. Assim, torna-se evidente que a aplicação dos Princípios deve ter em atenção as diferenças entre um estudo toxicológico envolvendo ensaios com animais e a natureza mais rotineira dos estudos que envolvem unicamente ensaios físico-químicos.

“Os inspetores não devem preocupar-se com a conceção científica dos estudos nem com a interpretação das conclusões desses estudos no que respeita aos riscos para a saúde humana ou para o ambiente. Estes aspetos são da responsabilidade das autoridades regulamentares às quais os dados são apresentados para fins de regulamentação”, Anexo ao DL 95/2000.

As inspeções são conduzidas com o fim de determinar o grau de conformidade das instalações de ensaio, e dos estudos, com as BPL e, também, avaliar a integridade dos dados resultantes e assegurar que estes têm a qualidade adequada para a subsequente apreciação pelas autoridades regulamentares.

Na sequência das inspeções é elaborado um relatório onde é descrito o grau de conformidade das IE's com os Princípios BPL.

Mecanismo através do qual as IE's entram no Programa

“Qualquer laboratório nacional, público ou privado, que pretenda declarar aplicar as BPL no âmbito das atividades abrangidas pelo presente decreto-lei deve requerer às autoridades competentes, de acordo com as respetivas competências, o reconhecimento da aplicação das BPL”, ponto 1, do artigo 4.º, do DL 95/2000.

O requerente deve iniciar o processo pela submissão ao INFARMED de um requerimento solicitando o reconhecimento BPL.

Na sequência de um pedido poderão ser solicitados detalhes sobre a instalação de ensaio (planta das instalações, tipos de estudos realizados, pessoal, organigramas, etc.). Para a obtenção de informação adicional

Programa Nacional de Acompanhamento BPL

relevante, realiza-se sempre uma pré-inspeção que será normalmente efetuada até 3 meses após a receção do pedido.

É requisito obrigatório para a realização da inspeção, que o laboratório requerente esteja a realizar atividades/estudos em ambiente BPL, e/ou evidencie a realização de um estudo concluído.

As instalações de ensaio a desenvolver estudos em produtos químicos nas várias áreas podem ter interesse em entrar no Programa pelas seguintes razões:

- 1- A legislação em vigor requer que os estudos levados a efeito pela IE sejam realizados em conformidade com as BPL.
- 2- Os clientes da instalação de ensaio (patrocinadores) requerem que a mesma possua um Certificado de Conformidade com as BPL, passado pela autoridade nacional competente, ainda que a legislação não o especifique claramente.
- 3- A IE está interessada em contratos numa área para a qual a legislação requer conformidade com as BPL.

Nos casos apresentados em 2 e 3, a situação referente à continuidade no programa deve ser reavaliada anualmente.

Normalmente todas as instalações de ensaio incluídas no Programa, serão inspeccionadas de dois em dois anos.

O INFARMED pode retirar uma IE do Programa respetivo se concluir que os motivos para a sua inclusão no mesmo deixaram de se justificar.

O certificado de conformidade só é emitido, pelo INFARMED para as IE's que desenvolverem estudos em conformidade com os Princípios BPL.

Categorias de Inspeções/Auditorias de Estudo

As inspeções e as auditorias de estudo são realizadas nos seguintes casos:

- ◆ Programa Nacional de Acompanhamento
 1. Pré-inspeções – Realizadas aquando duma primeira solicitação, para avaliar se estão reunidas as condições para a realização da inspeção.

2. Inspeções (completas) englobando uma inspeção às instalações e uma auditoria de estudo incidindo sobre estudos terminados ou em curso.

3. Auditorias de Estudo, incidindo sobre estudos terminados ou em curso.

◆ Por solicitação das Autoridades Regulamentares, nacionais ou estrangeiras (estes pedidos são geralmente para a realização de auditorias de estudo):

1. Destas auditorias de estudo, pode resultar a necessidade de realização de uma inspeção.

2. Os pedidos específicos de uma autoridade regulamentar podem ser respondidos com a informação obtida numa inspeção completa recente e, neste caso, é desnecessária uma nova visita à instalação de ensaio.

3. Compete às Autoridades Regulamentares identificar e justificar a necessidade de realização da inspeção ou auditoria de estudo requerida.

A informação sobre a execução destas ações será fornecida, às instalações de ensaio, num máximo de duas semanas antes da visita prevista.

O INFARMED poderá, ocasionalmente, ou a pedido, convidar representantes oficiais de outras autoridades para participar, como observadores, numa inspeção ou auditoria de estudo. Nestes casos é indispensável obter o consentimento da instalação de ensaio ou do patrocinador do estudo.

Autoridade dos Inspetores

O facto de os inspetores pertencerem ao quadro permanente da autoridade designada (ao abrigo dos DL nº 95/2000 e DL nº 99/2000) para a monitorização das BPL, confere-lhes o poder legal para entrar nas instalações de ensaio que tenham solicitado o reconhecimento, realizar inspeções, recolher amostras e cópias de documentos e entrevistar o pessoal.

Nas circunstâncias em que, justificadamente, para obter dados importantes para a proteção da saúde pública ou do ambiente, os inspetores tenham que entrar nas instalações de ensaio contra a vontade da administração da mesma, as autoridades regulamentares podem, para este efeito, confirmar a nomeação dos inspetores.

Procedimentos de Inspeção e de Auditorias de Estudo

Os procedimentos para a condução de inspeções e auditorias de estudo, para a avaliação da conformidade com as BPL, estão de acordo com o Guia para a Condução de Inspeções a Laboratórios e Auditorias de Estudo, da série dos Princípios OCDE de BPL e com o anexo ao DL 95/2000.

Em cada secção destes procedimentos há uma declaração de objetivos bem como uma lista ilustrativa de itens específicos a serem considerados no decurso de uma inspeção ou auditoria de estudo. Estas listas não são exaustivas e não devem ser tomadas como tal.

As inspeções e auditorias de estudo serão sempre concluídas com uma reunião de encerramento, durante a qual a administração, a garantia da qualidade e outro pessoal (por designação da IE), são informados do resultado da inspeção/auditoria de estudo. Nesta reunião é apresentado um resumo dos desvios observados. Os representantes da instalação de ensaio são convidados a comentar estas observações.

Quer se trate de uma inspeção, ou auditoria de estudo, será sempre elaborado um relatório a enviar à IE. A instalação de ensaio, podendo apresentar comentários, deve responder referindo as ações corretivas aos desvios constatados e o respetivo prazo de implementação.

Para o seguimento do processo deve considerar-se não só o relatório mas também os comentários da IE.

Seguimento das Inspeções e das Auditorias de Estudo

- ◆ Se apenas forem constatados desvios menores, a autoridade de acompanhamento competente pode:
 - Emitir um certificado confirmando que a IE foi inspecionada, tendo sido verificado que o seu funcionamento está de acordo com os Princípios BPL. Este certificado deve incluir a data da inspeção e, se aplicável, o tipo de ensaios inspecionados. O certificado pode ser usado para fornecer informação às autoridades de acompanhamento de outros

Estados Membros e/ou à autoridade regulamentar que solicite uma auditoria de estudos com relatório detalhado.

- ◆ Se a inspeção, ou a auditoria de estudo, revelar pequenos desvios, será solicitada à IE a sua correção e que evidência da mesma seja fornecida à autoridade de acompanhamento BPL. Quando aplicável, deverão, também, ser apresentadas as ações preventivas implementadas para obviar a recorrência do desvio.

Eventualmente poderá ser necessária uma nova visita à IE, para avaliação das ações corretivas.

No final deste processo deverá ser elaborado um parecer que servirá de suporte à proposta a submeter ao Conselho Diretivo do INFARMED para decisão (avaliação, aprovação homologação) e, caso se aplique, emissão do certificado de conformidade.

- ◆ Se forem constatadas deficiências graves, a ação a desenvolver pelo Infarmed dependerá das circunstâncias particulares de cada caso e dos requisitos legais ou administrativos. As ações a serem tomadas podem incluir, numa lista não exaustiva:
 - Emissão de uma declaração detalhando as deficiências encontradas que possam afetar a validade de estudos terminados ou em curso. Neste caso, de acordo com o ponto 1, artigo 5.º, do DL 95/2000, a Comissão Europeia deverá ser imediatamente informada do facto.
 - Emissão, dirigida à Autoridade Regulamentar, de uma informação de que um determinado estudo não está em conformidade com as BPL. Neste caso, de acordo com o ponto 1, artigo 5.º, do DL 95/2000, a Comissão Europeia deverá ser imediatamente informada do facto.
 - Suspensão e/ou remoção da IE do Programa Nacional, ou de listas ou registos de IE's sujeitas a inspeções BPL. Neste caso, de acordo com o ponto 1, artigo 5.º, do DL 95/2000, a Comissão Europeia deverá ser imediatamente informada do facto.

- Requerer que seja anexa ao relatório do estudo uma declaração detalhando os desvios encontrados nesse estudo específico.
- Ação nos tribunais, quando requerido pelas circunstâncias e quando os procedimentos administrativos legais o permitam.

Antes do desenvolvimento de qualquer destas ações, deverá ter lugar um procedimento de consulta prévia com a instalação de ensaio.

Relatório Anual

De acordo com o disposto no artigo 8.º, do DL 95/2000, as Autoridades de Acompanhamento *“...deverão elaborar e enviar à Comissão Europeia, anualmente e até 31 de março, um relatório relativo à aplicação das BPL, que conterà, designadamente, a lista de laboratórios inspecionados, a data em que foi efetuada a inspeção, bem como os resultados das inspeções e auditorias de estudo”*.

Procedimentos de recurso

Problemas, ou diferenças de opinião, entre os inspetores e a IE serão, normalmente, resolvidos no decurso da inspeção, ou auditoria de estudo. No entanto, se os problemas persistirem, ou as diferenças não puderem ser resolvidas diretamente com o inspetor, a administração da IE pode recorrer das observações do inspetor:

As reclamações endereçadas ao INFARMED, durante a avaliação do processo, serão analisadas de acordo com o respetivo procedimento.

As IE's podem interpor recurso das decisões finais de concessão ou do tratamento das reclamações, em conformidade com o Código do Procedimento Administrativo, DL 442/91, de 15 de novembro, com a redação introduzida pelo DL 6/96, de 31 de janeiro.