

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

INVESTIGADORES CLINICOS

Disposición 690/2005

Apruébase la Guía de Inspecciones a Investigadores Clínicos.

Bs. As., 3/2/2005

VISTO el expediente 1-47-0000-010624-03-3 del registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO

Que la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.) creada por el Decreto N° 1490/92, tiene atribuciones, de acuerdo al artículo 8° inc. n), para “disponer, en base a sus competencias, la realización de todo tipo de controles, verificaciones e inspecciones que se considere adecuados”.

Que la Disposición A.N.M.A.T. N° 5330/97, que aprueba el “Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica”, prevé la realización de inspecciones con el objeto de evaluar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Investigación Clínica y los requerimientos regulatorios vigentes.

Que a tales fines la Disposición A.N.M.A.T. N° 5330/97 aprobó como Anexo III una planilla de “Inspecciones de la Autoridad Sanitaria (A.N.M.A.T.)”.

Que la experiencia adquirida desde 1997 en inspecciones realizadas por esta Administración Nacional a centros autorizados para la realización de Protocolos de Investigación, ha permitido la unificación de criterios y metodologías operativas que favorecen el desarrollo de las mismas.

Que otras Agencias Regulatorias han puesto en marcha guías operativas para el desarrollo de las inspecciones para los distintos actores que participan en el desarrollo de un ensayo clínico tales como, la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos de Norteamérica y la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA).

Que resulta conveniente contar en nuestro medio con Guías Operativas para los Investigadores Clínicos que intervienen en la ejecución de las investigaciones clínicas, destinadas a consolidar una Guía de Inspecciones a Investigadores Clínicos.

Que de esta manera no sólo se propende a controlar que los ensayos clínicos estén conducidos de acuerdo con los estándares de Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios vigentes, sino también asegurar que los derechos y el bienestar de los sujetos que participan en ellos se encuentren protegidos y que los datos obtenidos sean confiables.

Que a la fecha la Dirección de Evaluación de Medicamentos ha ensayado un proyecto de la Guía de Inspecciones a Investigadores Clínicos y una modificación a la planilla de inspecciones. Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y del Decreto 197/02.

Por ello,
EL INTERVENTOR

DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA DISPONE:

Artículo 1º — Apruébase la Guía de Inspecciones a Investigadores Clínicos que como ANEXO forma parte de la presente Disposición.

Art. 2º — Derógase el ANEXO III de la Disposición 5330/97 consistente en la planilla de “Inspecciones de la Autoridad Sanitaria (A.N.M.A.T.)”.

Art. 3º — Regístrese, comuníquese a quien corresponda, a CILFA, CAEME, COOPERALA, CAPEMVEL, CAPGEN. Dése a la Dirección Nacional de Registro Oficial para su publicación. Cumplido, archívese. — Manuel R. Limeres.

ANEXO

Guía de Inspecciones a Investigadores Clínicos
Disposición Nº 690
Expediente Nº 1-47-10624-03-3

INDICE

1. Objetivo
2. Alcance
3. Proceso de Inspecciones
 - 3.1. Selección de estudio
 - 3.2. Selección del Inspector
 - 3.3. Preparación de la Inspección
 - 3.4. Comunicación de la Inspección
 - 3.5. Conducción de la Inspección
 - 3.5.1. Generalidades de la Inspección
 - 3.5.2. Revisión de los Registros del Estudio
 - 3.5.3. Visita final de la Inspección
 - 3.6. Reporte de la Inspección
 - 3.7. Resultados
 - 3.8. Notificación del Resultado
 - 3.9. Acciones Posibles durante la Inspección
4. Glosario

Anexos Guía de Inspecciones a Investigadores Clínicos

- I. Documentos esenciales del Investigador antes, durante y después de la investigación
- II. Protección de los derechos, bienestar y seguridad de los pacientes/voluntarios sanos
- III. Protocolo
- IV. Circuito de la droga
- V. Planilla de Inspección

Guía de Inspecciones a Investigadores Clínicos

1. Objetivo

El objetivo de la “Guía de Inspecciones a Investigadores Clínicos”, es describir los procedimientos de las inspecciones que se realicen a los investigadores autorizados para llevar a cabo investigaciones en el marco de la Disposición A.N.M.A.T. 5330/97, con el objeto de controlar el cumplimiento de la misma, determinando si el(los) estudio(s) se condujo(eron) según los estándares de Buenas Prácticas Clínicas necesarios para asegurar la calidad e integridad de la información del estudio y la protección de los derechos y el bienestar de los sujetos, como así

también describir las acciones que pueden ser tomadas luego de las Inspecciones de las Buenas Prácticas Clínicas (BPCs).

2. Alcance

Las inspecciones realizadas por el cuerpo de inspectores de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) a los estudios clínicos abarcan a los investigadores en los lugares donde se realizan las actividades relacionadas con el estudio. Comprende los Ensayos Clínicos que deben solicitar autorización de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) por hallarse contemplados en el Título I, Capítulo II de la Disposición 5330/97: “Del ámbito de aplicación y alcances”

3. Proceso de Inspecciones

El proceso de inspecciones comprende la selección del estudio, del inspector, la preparación de la inspección y su agenda, comunicación, conducción, reporte, y el resultado de la inspección.

3.1. Selección del Estudio: El primer paso en el proceso de inspecciones es seleccionar los estudios a ser inspeccionados, para ello se aplicarán Criterios de Selección de Protocolo y de Centro.

3.1.1. Criterios de Selección de Protocolo, por:

3.1.1.1. Población vulnerable

3.1.1.2. Fase de investigación

3.1.1.3. Investigación con riesgo mayor

3.1.2. Criterios de Selección de Centro, por:

3.1.2.1. Alto reclutamiento

3.1.2.2. Por bajo/alto número de reportes de seguridad

3.1.2.3. Antecedentes del investigador

3.1.2.4. Elevado número de estudios

3.1.2.5. Cualquier información relevante recibida en los reportes de seguridad, y/o en los informes de avance, que a criterio de esta Administración amerite una inspección.

3.1.2.6. Denuncias

3.2. Selección del Inspector: El Director de la Dirección de Evaluación de Medicamentos selecciona el(los) inspector(es) que estará(n) a cargo de la conducción de la inspección. El(los) inspector(es) seleccionado(s) será(n) provisto(s) de toda la información necesaria para llevar a cabo la inspección. Esta información incluye como documentación mínima: protocolo, enmiendas, modelo de consentimiento informado (versión aprobada por la ANMAT), reportes de eventos adversos serios, informe de avances, resultado de inspecciones previas.

3.3. Preparación de la Inspección: El(los) inspector/res designados deberá(n):

3.3.1. Analizar la información suministrada por la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

3.3.2. Desarrollar un plan a ejecutar durante la inspección.

3.3.3. Confeccionar la Planilla de Inspección (Anexo V)

3.4. Comunicación de la Inspección:

3.4.1. Las inspecciones determinadas por la Dirección de Evaluación de Medicamentos aplicando los criterios de selección del punto 3.1.1 y los contemplados en el 3.1.2 exceptuándose los puntos 3.1.2.5 y 3.1.2.6, deben ser previamente anunciadas al patrocinador y/o investigador principal con una antelación de al menos 15 días corridos, para asegurar la disponibilidad del equipo de investigación y de la documentación al momento de la inspección.

3.4.2. Se comunicará al patrocinador y/o al investigador principal en forma fehaciente las fechas y horas establecidas para la inspección. Cualquier modificación de la fecha y horario sólo se justificará debido a causas de fuerza mayor, acaecidas a el/los inspector(es), o el investigador principal y/o patrocinador, tales como: imposibilidad de contar con la presencia de una de las partes ante lo cual no podría llevarse a cabo la inspección

3.4.3. Cuando una inspección es anunciada, el(los) inspector(es) debe(n) informar al patrocinador y/o investigador principal sobre la documentación que deberá estar disponible al momento de la inspección.

3.4.4. Las inspecciones con causa, entendiéndose como tales las comprendidas en el punto 3.1.2 Criterios de Selección de Centro, 3.1.2.5 y 3.1.2.6 pueden ser realizadas sin que medie anuncio previo.

3.5. Conducción de la Inspección: El (los) inspector(es) se presenta(n) en el centro con identificación otorgada por el Director de Dirección de Evaluación de Medicamentos, en día y hora comunicada.

3.5.1. Generalidades de la Inspección: Durante la visita inicial, luego de la presentación ante el investigador principal o en su ausencia, ante el(los) subinvestigador(es), y representante(s) del patrocinador, el(los) inspector(es), procederá(n) a:

3.5.1.1. Explicar la naturaleza y el propósito de la inspección.

3.5.1.2. Efectuar una breve reseña de los métodos y procedimientos que serán utilizados durante la inspección.

3.5.1.3. Requerir información sobre la distribución de funciones dentro del equipo del investigador (quién, qué, cuándo, dónde, cómo), respecto de:

3.5.1.3.1. Selección y randomización de los pacientes/voluntarios sanos del estudio.

3.5.1.3.2. Obtención del consentimiento informado.

3.5.1.3.3. Registro y análisis de los datos del estudio.

3.5.1.3.4. Registro, transcripción y reporte de los datos al patrocinador.

3.5.1.3.5. Recepción, devolución y administración de la droga del estudio.

3.5.1.4. Interrogar al investigador acerca de cuál/les han sido los documentos fuentes utilizados durante el ensayo clínico.

3.5.1.5. El(los) inspector(es) no cuestionará(n) el protocolo aprobado y limitará(n) su tarea a: 1) verificar el cumplimiento del protocolo aprobado por la Administración y sus enmiendas, 2) verificar que los derechos, y la seguridad de las personas participantes han sido resguardados, y 3) constatar la calidad e integridad de los datos.

3.5.1.6. El(los) inspector(es) deberá(n) mantener la confidencialidad acerca de la información que obtiene(n) en el marco de sus tareas.

3.5.2 Revisión de los Registros del Estudio: La revisión de los registros del estudio comprende:

3.5.2.1 Revisión de los documentos esenciales para determinar si las actividades del ensayo presentan la documentación requerida antes, durante y después de la investigación (Ver Anexo I).

3.5.2.2 Revisión de los consentimientos informados para garantizar que la seguridad, bienestar y derechos de los pacientes se hallan protegidos (Ver Anexo II).

3.5.2.3 Revisión de los datos para verificar que hallan sido registrados, analizados y reportados de acuerdo al protocolo, a las Buenas Prácticas de Investigación Clínica y a los requerimientos de la A.N.M.A.T. Esto supone una auditoría de los datos del estudio mediante la comparación de los datos fuente con la información enviada al patrocinador y/o la A.N.M.A.T. La auditoría de los datos fuente persigue como objetivo la verificación de la integridad de los datos. (Ver Anexos III y IV).

3.5.3 Cierre de la Inspección: El (los) inspector(es) realizará(n) un acta el último día de inspección donde consten las observaciones y hallazgos, resueltos y no resueltos durante la inspección. El acta de Inspección será redactada en forma clara, objetiva, no se utilizarán en su redacción términos valorativos, contendrá solamente observaciones enmarcadas en la Disposición A.N.M.A.T. 5330/97. Especificará los plazos para la presentación de las respuestas del investigador principal y/o patrocinador, si corresponde. Será firmada por el investigador principal, el/los subinvestigadores si corresponde, el representante del patrocinador y el(los) inspector(es). Se entregará una copia al investigador principal, y otra al representante del patrocinador. El original quedará en poder de la A.N.M.A.T y será adjuntado al expediente de inspección.

3.6. Reporte de la Inspección: El(los) inspector(es) completará(n) el Informe Técnico Final de Inspección.

Este será escrito en forma clara, con términos descriptivos y sobre observaciones significativas. Constarán en el mismo, las observaciones realizadas durante la inspección y detalladas en la(s) Acta(s) de Inspección así como las respuestas del investigador principal, y/o patrocinador, si corresponde. El(los) inspector(es) terminarán el Informe Técnico Final de Inspección con un resultado, pudiendo además, emitir recomendaciones sobre temas contemplados por las Buenas Prácticas de Investigación Clínica.

El Informe Técnico Final de Inspección se eleva a consideración del Director de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

3.7. Resultados Posibles:

3.7.1. Ninguna acción indicada (NAI): No se hallan condiciones o prácticas para objetar durante la inspección.

3.7.2. Indicación de acción voluntaria (IAV): Se realizan observaciones acerca de condiciones o prácticas durante la inspección que exigen acciones correctivas por parte del investigador principal, y/o del patrocinador, pero que no requieren que la Administración realice ninguna acción administrativa.

3.7.3. Indicación de acción oficial (IAO): Se requieren acciones por parte de la Administración.

Cuando como resultado final de una inspección se hubiera concluido en Indicación de Acción Oficial, la Dirección de Evaluación de Medicamentos, deberá recomendar a la Dirección Nacional las acciones a tomar las cuales pueden incluir: Restricciones al investigador para ese estudio, restricciones al investigador para realizar futuros estudios, cambio de investigador, intensificación de monitoreo, suspensión de la incorporación de pacientes, suspensión del estudio en el centro, suspensión de todos los estudios que se desarrollan en el centro, suspensión del estudio en todos los centros, notificación a la Dirección Nacional de Fiscalización Sanitaria del Ministerio de Salud y Ambiente, notificación a los colegios profesionales correspondientes, notificación a las autoridades y comités de Docencia e Investigación y Ética del centro y acciones administrativas y/o penales.

3.8. Notificación del Resultado: El resultado de la inspección puede ser informado a través de:

3.8.1. Visita de Cierre de Inspección al investigador.

3.8.2. Según lo dispuesto por el Reglamento de Procedimientos Administrativos, Decreto 1759/72 t.o 1991, artículo 41, por el Departamento de Mesa de Entradas de ANMAT.

3.9 Acciones motivadas por la Inspección:

Como consecuencia de las actividades y hallazgos de la inspección, en forma transitoria y cuando mediaren causas debidamente fundadas en desvío a la norma vigente, el(los) inspector(es) podrá(n) interrumpir la continuidad de estudio. Dicha medida debe ser comunicada en forma inmediata a la Dirección de Evaluación de Medicamentos. El inspector(es) cuando lo juzgue(n) necesario, podrá(n) solicitar copias de la documentación objeto de la inspección, como así también tomar muestras de la medicación en estudio.

4. GLOSARIO

Auditoría de los Datos del Estudio: Una comparación de los datos fuentes y registros asociados con el informe intermedio o final para determinar si los datos fuentes fueron informados en forma precisa, establecer si los estudios fueron llevados a cabo según el protocolo y las BPCs aplicables, obtener información adicional no provista en el informe, y establecer si en la obtención de los datos fueron utilizados procedimientos que pudieran invalidarlos.

Inspector: Persona designada por la A.N.M.A.T. para realizar inspecciones. Datos Fuente: Toda la información en registros originales y copias certificadas de los registros originales de hallazgos clínicos, observaciones u otras actividades en un estudio clínico necesaria para la reconstrucción y evaluación del estudio. Los datos fuente están contenidos en los documentos fuente y tienen como característica ser: atribuible, legible, exacto, contemporáneo, original. Documentos Esenciales: Documentos que individual y colectivamente permiten una evaluación de la conducción de un estudio y de la calidad de los datos generados, según Anexo I de esta Guía. Documentos Fuente: Documentos, datos y registros originales.

Población Vulnerable: Se considera población vulnerable a aquella integrada por individuos cuyo deseo de participar en un ensayo clínico puede ser mal influenciado por la expectación, justificada o no, de los beneficios asociados con su participación, o una venganza por parte de los miembros superiores de una jerarquía en caso de rehusarse a participar. Por ejemplo los miembros de un grupo con una estructura jerárquica, tal como estudiantes de medicina, odontología, farmacia-bioquímica y de enfermería, personal subordinado de hospital y laboratorio, empleados de la industria farmacéutica, miembros de las fuerzas armadas y personas que están detenidas/recluidas. Otras poblaciones vulnerables son las integradas por personas que padecen enfermedades incurables, personas en asilos, sin empleo o indigentes, pacientes en situaciones de emergencia, grupos étnicos de minoría, personas sin hogar, refugiados, menores y quienes no pueden dar su consentimiento.

ANEXO I

Documentos Esenciales del Investigador, antes, durante y después de la Investigación

A: Antes de Comenzar la investigación Clínica

1. Disposición A.N.M.A.T. 5330/97.
2. Declaración de Heisinki.
3. Manual del Investigador (última versión previa al inicio del estudio).
4. Modelo de Protocolo autorizado por el Comité de Docencia e Investigación, el Comité de Etica y la A.N.M.A.T.
5. Modificaciones al Protocolo (Enmiendas) previas al inicio autorizado por el Comité de Docencia e Investigación, el Comité de Etica y la A.N.M.A.T.
6. Modelo de Formulario de Registro Clínico Individual.
7. Modelo de Consentimiento Informado Escrito aprobado por el Comité de Etica y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.).
8. Modelo de Avisos de Reclutamiento aprobados por el Comité de Etica y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.).
9. Declaración Jurada por la cual el/los investigador/es se compromete/n expresamente a respetar la letra y el espíritu de las Declaraciones de Nuremberg y Helsinki, los derechos de los pacientes y a proteger a los sujetos en experimentación clínica y la Disposición A.N.M.A.T. 5330/97.
10. Aprobación del protocolo por el Comité de Docencia e Investigación/Comité de Etica del centro.
11. Aprobación de las Modificaciones al Protocolo (enmiendas) por el Comité de Docencia e Investigación/ Comité de Etica del centro.
12. Aprobación del Consentimiento Informado escrito por el Comité de Etica.
13. Aprobación de los avisos de reclutamiento por el Comité de Etica.
14. Aprobación del Comité de Etica de otros documentos (si aplica).
15. Lista de miembros y cargos del Comité de Etica.
16. Aprobación del Protocolo, el Modelo de Consentimiento Informado escrito y el centro por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.).
17. Aprobación de las Modificaciones (enmiendas) por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.).
18. Aprobación de los avisos de reclutamiento por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.).
19. Planilla de delegación de Funciones del Investigador Principal al equipo de Investigación.
20. Constancia de entrenamiento al equipo de investigación.
21. Currículum Vitae de todos los miembros del equipo de investigación.
22. Valores normales del laboratorio a utilizar en el estudio clínico.
23. Procedimientos de Laboratorio.
24. Instrucciones para el manejo y almacenamiento, fechas de vencimiento del producto de investigación
25. Procedimientos de ciego.
26. Plan de Monitoreo del centro.
27. Reporte de visita de inicio de Monitoreo.

B: Durante el desarrollo de la Investigación

1. Actualizaciones al Manual del Investigador.
2. Modelo de Modificaciones al Protocolo (Enmiendas) aprobadas por el Comité de Docencia e Investigación, el Comité de Etica y la A.N.M.A.T.
3. Modelo de Modificaciones (Enmienda) al Consentimiento Informado Escrito aprobadas por el Comité de Docencia e Investigación, el Comité de Etica y la A.N.M.A.T.
4. Modelo de Modificaciones (Enmienda) al Formulario de Registro Clínico Individual.
5. Modelo de Modificaciones (Enmienda) al Aviso de Reclutamiento aprobadas por el Comité de Docencia e Investigación, el Comité de Etica y la A.N.M.A.T.
6. Aprobación de las Mbdificaciones (Enmienda) al Protocolo por el Comité de Docencia e Investigación/ Etica del centro.

7. Aprobación de las Modificaciones (Enmienda) al Protocolo por otros Comités de Etica (si corresponde).
 8. Aprobación de las Modificaciones (Enmienda) al Modelo de Consentimiento Informado escrito por el Comité de Etica del centro.
 9. Aprobación de las Modificaciones (Enmienda) al Modelo de Consentimiento Informado escrito por otros Comités de Etica (si corresponde).
 10. Aprobación de las Modificaciones (Enmienda) al Aviso de Reclutamiento por el Comité de Etica del centro.
 11. Aprobación de las revisiones al Aviso de Reclutamiento por otros Comité de Etica (si corresponde).
 12. Aprobación del Comité de Etica de otros documentos.
 13. Aprobación de las Modificaciones al Protocolo (enmiendas) por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.).
 14. Aprobación de las Modificaciones (Enmiendas) de los Avisos de Reclutamiento por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.).
 15. Currículum Vitae de nuevos miembros del equipo de investigación.
 16. Declaración Jurada de los nuevos miembros del equipo de investigación.
 17. Actualizaciones en la lista de delegación de funciones.
 18. Actualizaciones de los valores normales de laboratorio.
 19. Modificaciones en los Procedimientos de Laboratorio.
 20. Comunicaciones relevantes (cartas, notas de reuniones, comunicaciones con el Comité de Docencia e Investigación, con el Comité de Etica y con la ANMAT, comunicaciones y cartas con el patrocinador).
 21. Consentimientos Informados firmados.
 22. Documentos fuentes.
 23. Formularios de Registro Clínico Individual firmados, fechados y completados.
 24. Documentación de las correcciones al Formularios de Registro Clínico Individual.
 25. Notificación realizada por el investigador al patrocinador de los eventos adversos serios de su centro.
 26. Notificación realizada por el investigador al Comité de Docencia e Investigación/Comité Etica de los eventos adversos serios de su centro.
 27. Notificación realizada por el investigador a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.) de los eventos adversos serios de su centro.
 28. Notificaciones de las informaciones de seguridad del producto realizadas por el patrocinador al investigador.
 29. Informes parciales presentados al Comité de Docencia e Investigación/Etica y a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.).
 30. Lista de pacientes/voluntarios sanos preseleccionados, randomizados y retirados del estudio por cualquier razón.
 31. Lista de Códigos de identificación de los pacientes/voluntarios sanos.
 32. Lista cronológica de enrolamiento de los pacientes/voluntarios sanos.
 33. Contabilidad del producto de investigación en el centro.
 34. Planilla de visitas de monitoreo.
 35. Informe del monitor al investigador.
- C. Después de la terminación del estudio
1. Contabilidad del producto de investigación.
 2. Documentos de destrucción del producto de investigación (si se destruye en el centro).
 3. Lista codificada de identificación de los sujetos completa.
 4. Informe Final presentado al Comité de Docencia e Investigación/Etica y a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.).
 5. Reporte de monitoreo de cierre.

ANEXO II

Protección de los Derechos, Bienestar y Seguridad de los Pacientes/Voluntarios Sanos

Para asegurar que se han respetado los derechos de los pacientes/voluntario sanos, el (los) inspector (es) controlarán toda vez que sea posible, el 100% de los consentimientos informados, Se verificará que:

1. El consentimiento informado sea el aprobado por la ANMAT, Comité de Ética, Comité de Docencia e Investigación, y que se encuentre vigente.
2. Si el paciente/voluntario sano no puede prestar por sí el consentimiento, deberá documentarse fehacientemente la representación legal esgrimida por el firmante, según lo establecido en el Código Civil.
3. Quien obtenga el consentimiento informado sea un miembro del equipo de investigación autorizado por el investigador principal para cumplir dicha función.
4. Que no se hayan realizado procedimientos relacionados al Protocolo previo a la firma del consentimiento informado.
5. Que la obtención del consentimiento informado conste en el documento fuente.
6. Que los consentimientos informados en sus distintas versiones si las hubiera, se encuentren firmados y fechados por el paciente o voluntario sano, el investigador autorizado para obtener el consentimiento y el testigo independiente.
7. Que el paciente haya retirado la copia del Modelo de Consentimiento Informado, (mediante la firma del paciente/voluntario sano/representante legal).

ANEXO III

1. Protocolo

El(los) inspector(es) deberá(n) comparar una copia del protocolo aprobado con el protocolo que se encuentra en el archivo del investigador y determinar si existe alguna diferencia respecto a:

- 1.1. Criterios de inclusión/exclusión.
- 1.2. Dosis.
- 1.3. Forma de administración.
- 1.4. Frecuencia de la dosis.
- 1.5. Procedimientos del ciego.

Si surgieran diferencias se deberá determinar si éstas fueron documentadas por medio de una enmienda al protocolo y si ésta fue aprobada por la A.N.M.A.T.

2. Verificación Registros original de Datos versus Modelo de Registro Clínico Individual.

- 2.1. Se comparará el registro original de los datos de los pacientes/voluntarios sanos con el formulario de registro clínico individual (FRCI) para verificar que el dato fuente, fue reportado en forma precisa y completa.
- 2.2. Se seleccionará una muestra representativa de los sujetos enrolados durante el tiempo total del estudio.
- 2.3. Si existieran eventos adversos serios, serán estos registros los primeros en ser seleccionados.
- 2.4. Si un problema significativo es observado en un área en particular, este aspecto será auditado en otros pacientes/voluntarios sanos.
- 2.5. Se confrontará el formulario de registro clínico individual con los documentos fuentes (historia clínica, métodos diagnósticos y cualquier otro registro que pudiera ser considerado documento fuente).
- 2.6. Se solicitará la acreditación de pago de estudios de diagnóstico o tratamiento requeridos por el protocolo, a nombre del investigador principal, centro o patrocinador, cuando los mismos se hubieran realizado fuera del centro autorizado por la ANMAT como constancia de que se ha mantenido la gratuidad para el paciente/voluntario sano.

ANEXO IV

Circuito de la Droga en Estudio:

Se verificará:

1. Etiquetado de acuerdo a requisitos regulatorios.

2. Condiciones de almacenamiento, de acuerdo al protocolo autorizado (temperatura/humedad).
3. Fecha de vencimiento.
4. Recepción por personal autorizado.
5. Utilización en pacientes/voluntarios sanos de acuerdo a la rama de randomización.
6. Concordancia de la Planilla de Contabilidad de la Droga versus Formulario de Registro Clínico Individual.
7. Devolución, si corresponde.
8. Destrucción de la droga en estudio, si corresponde.

ANEXO V
PLANILLA DE INSPECCION

PATROCINADOR:	DISPOSICION NO:
NOMBRE DE ENSAYO CLINICO:	
EXPEDIENTE ORIGINAL:	EXPEDIENTE DE INSPECCION:
FECHA DE LA(S) INSPECCION(ES):	FARMACO EN INVESTIGACION:
INSPECTOR(ES):	CENTRO:
REPRESENTANTES DEL CENTRO:	REPRESENTANTES DEL PATROCINADOR Y MONITOREO:

VERIFICACION DE DOCUMENTOS ESENCIALES

Item N°	Items Inspeccionados	Sí	No	NC.	Observ	Monitoreo
1.	Manual del Investigador - Fecha --/--/----					
2.	Declaración Jurada: <input type="checkbox"/> Disp. 5330/97 <input type="checkbox"/> Protocolo <input type="checkbox"/> Normas éticas <input type="checkbox"/> Investigador principal <input type="checkbox"/> Sub-investigadores					
3.	Fotocopia de la Declaración de Helsinki					
4.	Fotocopia Disposición ANMAT 5330/97					
5.	Copia de Disposición ANMAT autorizante del ensayo clínico					
6.	Copia de la autorización del centro.					
7.	Protocolo final, fechado --/--/----, autorizado por: <input type="checkbox"/> Doc e Invest Fecha --/--/---- <input type="checkbox"/> Com Etica del centro Fecha --/--/---- <input type="checkbox"/> Otro Comité de Etica Fecha --/--/---- <input type="checkbox"/> ANMAT Fecha --/--/----					
8.	Enmiendas. versión <input type="checkbox"/> Doc e Invest Fecha --/--/---- <input type="checkbox"/> Com Etica del centro Fecha --/--/---- <input type="checkbox"/> Otro Comité de Etica Fecha --/--/---- <input type="checkbox"/> ANMAT Fecha --/--/----- Enmiendas. versión --/--/---- <input type="checkbox"/> Doc e invest Fecha --/--/---- <input type="checkbox"/> Com Etica del centro Fecha --/--/---- <input type="checkbox"/> Otro Comité de Etica Fecha --/--/---- <input type="checkbox"/> ANMAT Fecha --/--/----					

	Enmiendas. versión --/--/----- <input type="checkbox"/> Doc e Invest Fecha--/--/----- <input type="checkbox"/> Com Etica del centro Fecha --/--/----- <input type="checkbox"/> Otro Comité de Etica Fecha --/--/----- <input type="checkbox"/> ANMAT Fecha --/--/-----					
9.	Consentimiento versión --/--/----- <input type="checkbox"/> Doc e Invest Fecha--/--/----- <input type="checkbox"/> Com Etica del centro Fecha --/--/----- <input type="checkbox"/> Otro Comité de Etica Fecha --/--/----- <input type="checkbox"/> ANMAT Fecha --/--/----- Consentimiento versión --/--/----- <input type="checkbox"/> Doc e Invest Fecha--/--/----- <input type="checkbox"/> Com Etica del centro Fecha --/--/----- <input type="checkbox"/> Otro Comité de Etica Fecha --/--/----- <input type="checkbox"/> ANMAT Fecha --/--/-----					
10.	Publicidad para reclutamiento versión <input type="checkbox"/> Cont Etica del centro Fecha --/--/----- <input type="checkbox"/> Otro Comité de Etica Fecha --/--/----- <input type="checkbox"/> ANMAT Fecha --/--/-----					
11.	Aprobación del Comité de Etica de otros documentos					
12.	Lista de miembros y cargos del Comité de Etica					
13.	Modelo de Formulario de Registro Clínico Individual					
14.	Códigos de randomización resguardados					
15.	Visitas de monitoreo (Cuadro adjunto)					
16.	Planilla de delegación de funciones (Cuadro adjunto)					
17.	Curriculum Vitae					
18.	Planilla de selección de pacientes/voluntarios sanos (Cuadro adjunto)					
19.	Eventos Adversos Serios e Informes de seguridad (Cuadro adjunto)					
20.	Laboratorio de análisis clínicos (Cuadro adjunto)					
21.	Plan de Monitoreo					
22.	Informes de Seguimiento periódicos (y Final si corresponde)					

Sí = El ítem se inspeccionó y no se hallaron deficiencias.

No = El ítem se inspeccionó y se hallaron deficiencias.

NC = No corresponde

Observaciones = Se formulan observaciones bajo el respectivo título al final.

OBSERVACIONES:

VERIFICACION REGISTROS ORIGINALES DE DATOS VERSUS MODELO DE FORMULARIO DE REGISTRO CLINICOS INDIVIDUALES

Documento Fuente: _____

Nº de Paciente: _____

Item Nº	Items Inspeccionados	Sí	No	NC.	Observ	Monitoreo
23.	Consentimiento Informado firmado en tiempo y forma					
24.	El ingreso al protocolo consta en Historia Clínica					
25.	Criterios de Inclusión/Exclusión documentados					

26.	La administración de la medicación del ensayo en cada visita consta en la historia clínica					
27.	Se encuentran documentados los procedimientos requeridos por el protocolo					
28.	Se encuentran todos los datos del FRCI en la historia clínica					
29.	Los Eventos Adversos fueron informados					
30.	El paciente aún continúa en el Ensayo Clínico					
31.	El seguimiento de seguridad y eficacia resultó adecuado					

OBSERVACIONES:

CIRCUITO DE LA DROGA EN ESTUDIO

Item N°	Items Inspeccionados	Sí	No	NC.	Observ	Monitoreo
32.	Remito de recepción de droga					
33.	Almacenamiento de la medicación adecuada					
34.	Fecha de Vencimiento					
35.	Planilla de contabilidad adecuada					
36.	Medicación etiquetada correctamente					
37.	Instrucciones adjuntas adecuadas					
38.	Prueba de extracción al azar coincidente con la planilla de contabilidad					
39.	La asignación de la hoja de randomización concuerda con el N° de randomización					
40.	La planilla de contabilidad concuerda con el FRCI					
41.	Devolución de medicación efectuada					
42.	Destrucción de la medicación efectuada					

OBSERVACIONES:

VERIFICACION DE LA OBTENCION DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Iniciales del Paciente	No. de inclusión	Fecha firma C.I	Observaciones	Monitoreo

OBSERVACIONES:

Cuadro Punto 15. VISITAS DE MONITOREO

Visita de Iniciación del estudio	Visita de cierre	Cantidad de visitas	Informes al investigador

OBSERVACIONES:

Cuadro punto 16. PLANILLA DE DELEGACION DE FUNCIONES

Incluye a todo el personal médico y no médico	Incluye la delegación de funciones de cada uno	Curriculum Vitae adecuado para la función	Entrenamiento documentado

Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No
----	----	----	----	----	----	----	----

OBSERVACIONES:

Cuadro Punto 18. PLANILLA DE SELECCION DE PACIENTES/VOLUNTARIOS SANOS.

Nº pacientes entrevistados	Nº pacientes que firmaron CI	Nº pacientes ingresados	Nº pacientes Discontinuados *	Nº pacientes en protocolo a la fecha

* Motivos de discontinuación 1: EAS, 2: Otros

OBSERVACIONES:

Cuadro Punto 19. EVENTOS ADVERSOS SERIOS E INFORMES DE SEGURIDAD

			Si es RAM		
Iniciales y Código	Evento y Fecha	Informe y Fecha Patrocinador	Informe y Fecha al CDEI	Informe y Fecha al Fecha al C. de Etica	Informe y Fecha al ANMAT

OBSERVACIONES:

Cuadro Punto 20. DATOS DEL LABORATORIO DE ANALISIS CLINICOS

Nombre del laboratorio	Valores Normales	Procedimientos de Laboratorio	Monitoreo
	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

OBSERVACIONES: