



Sección Estudios Clínicos
XGFRB/JMM
Ref. EC421488/13

0697

ORD.: Nº _____/

ANT.: Res. Nº 4766 del 06/marzo/2013.

MAT.: Información de hallazgos realizados mediante visita de inspección con fecha 28, 29 y 30 de Enero de 2014.

SANTIAGO, 20 MAR, 2014

DE : JEFA (S) AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

A : DR. MARCELO DUCHEYLARD
VICE-PRESIDENTE COMITÉ ÉTICO-CIENTÍFICO PEDIÁTRICO
SERVICIO DE SALUD METROPOLITANO ORIENTE

Dada la Visita de Inspección de Rutina, del estudio clínico denominado: **"Estudio abierto, en 3 partes, para evaluar la farmacocinética del Carbonato de Lantano, comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de 8 semanas de tratamiento con Carbonato de Lantano y Carbonato de Calcio mediante un diseño cruzado, e investigar la eficacia y seguridad de 12 meses de tratamiento con Carbonato de Lantano en niños y adolescentes hiperfosfatémicos, de 6 meses de edad a menores de 18 años, con enfermedad renal crónica en diálisis"**, aprobado por el Comité Ético-Científico Pediátrico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente y autorizado por el Instituto de Salud Pública de Chile para el ingreso y uso provisional de los medicamentos, mediante la Resolución Nº 4766 del 06/marzo/2013; realizada en el centro **Hospital Luis Calvo Mackenna**, los días **28, 29 y 30 de Enero de 2014**, cuyo investigador principal es el **Dr. Francisco Cano**, informamos a usted los siguientes hallazgos, por ser de su competencia:

1. En Documento de declaración firmada del equipo, no se hace referencia a la Resolución exenta Nº1448 del 17/junio/2013 que modifica a la Resolución Nº1553 y otorga nuevas facultades a la Sección de Estudios Clínicos.
2. En documento Hoja de responsabilidades la función de evaluación de electrocardiograma no se encuentra delegada por el Investigador Principal, a pesar de tener 04 sujetos enrolados.
3. Se observa carta enviada por el Dr. Cano con fecha 09/octubre/2013, en la cual se detallan desviaciones de protocolo referentes a los Formularios de Consentimiento de todos los sujetos del estudio. Sin embargo, y considerando la naturaleza de las desviaciones al protocolo reportadas, es necesario un documento que indique la respuesta por parte del Comité a estas situaciones, y las medidas a tomar.
4. Presentan hojas impresas con el registro de control de temperatura de congelador para muestras biológicas, desde el 07/mayo/2013 al 02/agosto/2013, firmadas por Sra. Ibacache, con temperaturas entre $-16,7^{\circ}\text{C}$ y $-19,7^{\circ}\text{C}$. Sin embargo, los documentos no identifican al protocolo del estudio, ni mencionan la persona encargada de cada medición de temperatura realizada.
5. No presentan certificado de adquisición, mantención y/o calibración de centrífuga del estudio.
6. Se observan 8 newsletters del estudio, entre Diciembre/2012 y Octubre/2013, con aspectos del protocolo y enrolamiento de sujetos, los cuales se encuentran firmados por Dr. Cano dando cuenta



de su recepción y lectura. Sin embargo, Dr. Cano no menciona la fecha en la cual firma cada documento.

7. Presentan formulario de consentimiento versión 4.0 del 10/enero/2013 para el Sujeto 010-0005, el cual se encuentra firmado por Dr. Francisco Cano y Sra. María Luisa Ceballos como ministro de fe el 06/agosto/2013. Sin embargo, documento no presenta firma por parte de tutor legal de sujeto del estudio.
8. Las fichas clínicas de sujetos 010-0001 y 010-0002, no poseen información en detalle sobre invitación realizada a padres del sujeto para participar en el estudio, fecha y hora en que se explican y responden posibles dudas surgidas, la entrega de una copia del formulario de consentimiento a los padres del sujeto, y una revisión en extenso de los criterios de elegibilidad.
9. Ficha clínica no posee información detallada sobre motivos por los cuales se consideró falla en la selección del sujeto 010-0001.
10. En ficha clínica de sujeto 010-0001 y 010-0002, no es indicado el motivo por el cual no hubo participación de ministro de fe en el proceso de consentimiento informado Versión 4.0 del 10/enero/2013, ni la explicación de motivo por el cual el paciente re-consiente.

Además, le informamos los siguientes hallazgos, que son competencia del Instituto de Salud Pública de Chile:

1. Presentan notificación realizada por ICON Chile Ltda. al Instituto de Salud Pública, Referencia N° ND523705, realizada el 24/enero/2014, de apertura del centro. Sin embargo, la visita de inicio fue realizada el 09/abril/2013.
2. Formulario "IP Temperature Log", Número de Estudio: SPD405-207, Número de Sitio: 010, Modelo de Termómetro Número de serie 122257435, con registros de temperaturas de almacenamiento documentados por Sra. María José Ibacache y Sra. Erika Von Kunowsky, no indica la temperatura registrada durante las siguientes fechas: 29/abril/2013, 02/mayo/2013, 06/mayo/2013, 08/mayo/2013, 10/mayo/2013, 13/mayo/2013, 15/mayo/2013, 17/mayo/2013, 20/mayo/2013, 21/mayo/2013, 23 al 27/mayo/2013, 29/mayo/2013, 31/mayo/2013, 03 al 06/junio/2013, 11 al 13/junio/2013, 17/junio/2013, 19/junio/2013, 21/junio/2013, 26/junio/2013 al 02/julio/2013, 10/julio/2013, 18/julio/2013, 25 al 26/julio/2013, 30 al 31/julio/2013, 06/agosto/2013, 09/agosto/2013, 14 al 15/agosto/2013, 22/agosto/2013, 30/agosto/2013, 04/septiembre/2013, 23/septiembre/2013, 25 al 27/septiembre/2013, 03 al 04/octubre/2013, 09 al 11/octubre/2013, 17 al 18/octubre/2013, 24/octubre/2013, 29 al 30/octubre/2013 y 29/noviembre/2013.
3. Formulario "IP Temperature Log", presenta las siguientes excursiones de temperatura: de 5°C por debajo de la mínima los días 25 y 26/abril/2013, 28 y 30/mayo/2013 y 05, 07, 10, 12, 14, 18, 20, 24 y 25/junio/2013, de 3°C por debajo de la mínima los días 04, 05, 08, 09, 11, 12, 16 y 17/julio/2013 y los días 05, 06, 09, 10, 11, 12, 13, 16 y 24/septiembre/2013; y temperaturas de 5°C por sobre la máxima los días 25 y 26/abril/2013, 28 y 30/mayo/2013 y 05, 07, 10, 12, 14, 18, 20, 24 y 25/junio/2013; de 1°C por sobre la máxima los días 03, 06, 08, 09, 10 y 16/enero/2014, y de 2°C por sobre la máxima los días 07, 13, 14 y 15/enero/2014. Algunas de estas desviaciones de temperatura (de Julio a Septiembre/2013 y de Enero/2014) se encuentran descritas en 3 formularios estándar de Shire "Notification and Assessment of Temperature Excursion Affecting IMP Stored at Site", los cuales son firmados por Sra. María José Ibacache. Sin embargo, documentos no representan una pronunciación del Patrocinador respecto de las desviaciones del rango de temperatura.



Además, se encuentra correo electrónico impreso del 08/enero/2014, de Sra. Amy Tang, personal de Shire, y dirigido a Sra. Teresa de la Torre que, en inglés, señala: "Shire QA ha confirmado que poseen información de estabilidad para permitir la excursión. No hay impacto en el producto". Sin embargo, no se menciona, ni se adjunta la información a la que se hace referencia, y que tiene por fin justificar la excursión de temperatura del producto en investigación.

Le comunicamos que el resultado de la inspección es: **Indicación de Acción Voluntaria (IAV)**.

Además, le solicitamos que toda decisión y medida adoptada por parte del Comité de Ética, sea puesta en conocimiento a este Instituto.

Saluda atentamente a usted,



DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA (S)
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Distribución

- Comité Ético-Científico Pediátrico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente (Copia Informe de Inspección)
- Oficina de Bioética MINSAL
- Dr. Antonio Banfi Pacheco - Director Hospital de Autogestión en Red Dr. Luis Calvo Mackenna
- Subdepartamento Registros y Autorizaciones Sanitarias
- Sección Estudios Clínicos
- Gestión de Clientes

Ord. Nº 10-14
17/03/2014



INFORME DE INSPECCIÓN

I INFORMACIÓN GENERAL

Patrocinador / Solicitante ICON Chile Ltda. Shire Pharmaceutical Development Ltd.	Monitoreo Clínico ICON Chile Ltda.
Nombre de Ensayo Clínico "Estudio abierto, en 3 partes, para evaluar la farmacocinética del Carbonato de Lantano, comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de 8 semanas de tratamiento con Carbonato de Lantano y Carbonato de Calcio mediante un diseño cruzado, e investigar la eficacia y seguridad de 12 meses de tratamiento con Carbonato de Lantano en niños y adolescentes hiperfosfatémicos, de 6 meses de edad a menores de 18 años, con enfermedad renal crónica en diálisis". Protocolo N° SPD405-207.	
Referencia EC421488/13	Resolución RW N° 4766 del 06/marzo/2013
Fármaco en Estudio SPD405 (Carbonato de Lantano)	Centro Hospital Luis Calvo Mackenna Antonio Varas N° 360 Providencia, Santiago
Investigador Principal Dr. Francisco Cano	Investigadores Secundarios Dra. Ana María Lillo Dra. Marta Azócar
Monitor Clínico Sra. Teresa de la Torre	Inspectores Sr. Joaquín Márquez Sr. Raúl Gatica Sr. Nicolás Gutiérrez
Fecha de Inspección 28, 29 y 30 de Enero de 2014	Representantes del centro/patrocinador Dr. Francisco Cano, <i>Investigador Principal.</i> Sra. Teresa de la Torre, <i>ICON Chile Ltda.</i> Sra. Mabel Villalobos, <i>ICON Chile Ltda.</i> Sra. Alejandra Mancilla, <i>ICON Chile Ltda.</i> Sr. José Ramón González, <i>Shire Development LLC.</i>



II DOCUMENTACION.

Ítem Nº	Ítems Inspeccionados	Si	No	N/C N/A	Observaciones
1	Protocolo Protocolo Nº SPD405-207 Versión 1.0 11/abril/2012 Español e inglés	X			Se observa "Note to File" con fecha 24/enero/2013 enviado por Sra. Lisa Mantell, en el cual se establece que las decisiones respecto al sometimiento de la versión 2.0 del protocolo fueron tomadas en cada país. Se acordó presentar sólo la versión 2.0 tan pronto como fuera aprobada la versión 1.0. La versión 3.0 fue lanzada poco después del lanzamiento de la versión 2.0 y antes de que la versión 2.0 fuese aprobada en cualquiera de los países. Por lo tanto no se presentó la versión 2.0 y la versión 3.0 (que incluye todos los cambios incorporados en la versión 2.0) se presentó.
	Protocolo Nº SPD405-207 Versión 3.0 24/septiembre/2012 Inglés	X			Presentan "Páginas de firmas del Protocolo" en inglés y en español, para la versión 1.0 página 3 de 75 es firmada y fechada por Dr. Francisco Cano el 20/marzo/2013. Para la versión 3.0, página 3 de 85 es firmada y fechada por Dr. Francisco Cano el 09/octubre/2013.
2	Manual del Investigador SPD405, Fosrenol® (Carbonato de Lantano) Edición: 16.0 22/diciembre/2011 Inglés y español	X			Se observan 2 documentos "Acknowledgement of receipt of Investigator's Brochure" para la versión 16 y 17, firmados y fechados por Dr. Francisco Cano el 09/octubre/2013.
	SPD405 Edición: 16.0, Addendum #1 12/abril/2012 Inglés				
	SPD405, Fosrenol® (Carbonato de Lantano) Edición: 17.0 14/diciembre/2012 Inglés y español				

3	<p>Formulario de Consentimiento Informado</p> <p>Hoja de Información del Sujeto Adulto para Participar en un Estudio de Investigación: Parte 1 Versión 4.0 10/enero/2013</p> <p>Hoja de Información del Sujeto Adulto para Participar en un Estudio de Investigación: Parte 2 y Parte 3 Versión 4.0 10/enero/2013</p> <p>Anexo de Asentimiento de Participante Menor de Edad - Parte 1 Versión 1.0 08/junio/2012</p> <p>Anexo de Asentimiento de Participante Menor de Edad - Parte 2 y Parte 3 Versión 1.0 08/junio/2012</p>	X		
4	<p>Declaraciones firmadas del equipo</p> <p>Dr. Francisco Cano 22/enero/2014</p> <p>Dra. Ana María Lillo 22/enero/2014</p> <p>Dra. Marta Azócar 22/enero/2014</p> <p>Sra. María José Ibacache 22/enero/2014</p> <p>Sra. Erika Von Kunowsky 22/enero/2014</p>		X	<p>Presentan Declaración Simple en la cual el equipo de investigación se compromete a llevar a cabo el protocolo de investigación de acuerdo al Código de Núremberg (1947), Declaración de Hetsinki (1964 y sus modificaciones hasta 2008), Normas ICH-GCP (1996), pautas CIOMS (2002), "Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research (WHO, 2000), Norma Técnica N°57 (2001), Ley N°20.120 (2006) y los decretos 17, 30 y 114 que la complementan, Ley 20.584 (2012) y los decretos 31, 38 y 41 que la complementan, circular N°15 (2013), Ley N°19.628 (1999) y su última modificación en 2002, circular N°4 (2009), resolución</p>

				<p>N°1553 (2012) que reemplaza resolución 334/2011, resolución N°0441 (2012) y resolución N°1847.</p> <p>Firmada por el equipo de investigación el 22/enero/2014.</p> <p>Sin embargo, documento no hace referencia a la resolución exenta N°1448 del 17/junio/2013 que modifica a la resolución N°1553 y otorga nuevas facultades a la Sección de Estudios Clínicos.</p>
5	<p>Lista de Delegación de funciones actualizada</p> <p>Dr. Francisco Cano <i>Investigador principal</i></p> <p>Dra. Ana María Lillo <i>Investigadora secundaria</i></p> <p>Dra. Marta Azócar <i>Investigadora secundaria</i></p> <p>Sra. María José Ibacache <i>Coordinadora del estudio</i></p> <p>Sra. Erika Von Kunowsky <i>Coordinadora del estudio</i></p>	X		<p>Se observa documento "Site responsibility log" el cual establece las funciones asignadas por Dr. Francisco Cano a cada uno de los miembros del equipo de investigación, a partir del 09/abril/2013.</p> <p>Sin embargo, a Sra. María José Ibacache se le asignan responsabilidades que desarrollaría hasta el 10/septiembre/2013, pero posteriormente aparece nuevamente registrada con responsabilidades adicionales a las ya asignadas, cuya fecha de inicio es 10/septiembre/2013, la cual fue enmendada por Dr. Francisco Cano el 22/enero/2014, registrando nuevamente el 09/abril/2013 como fecha de inicio hasta hoy. Debido a lo expuesto, falta claridad respecto a la fecha de comienzo de las funciones 12, 13 y 14.</p> <p>Con respecto a Sra. Erika Von Kunowsky, aparece registrada con las funciones 5, 6, 7, 8 y 9 hasta el 10/septiembre/2013. Luego aparece nuevamente registrada con dichas funciones pero se agregan la 12, 13 y 14 desde la misma fecha de inicio hasta ahora, por lo que falta claridad respecto a la fecha de término de las funciones 5, 6, 7, 8 y 9.</p> <p>Presentan documento emitido, firmado y fechado por Dr. Francisco Cano el 24/enero/2014, que aclara la situación antes descrita en relación a las responsabilidades de Sra. María José Ibacache y Sra. Erika Von Kunowsky, confirmando que todas las responsabilidades fueron asignadas antes del enrolamiento del primer paciente.</p>

		X	<p>Presentan documento "Note to File", emitido con fecha 24/diciembre/2013 y firmado por Sra. Lisa Mantell de ICON, en el cual se registra el requerimiento de un cardiólogo para la evaluación de los electrocardiogramas, como parte del estudio.</p> <p>Establece que este profesional no necesita completar el entrenamiento específico del estudio y que no necesita ser incluido en la Hoja de Entrenamiento del Centro.</p> <p>No obstante lo anterior, en la Hoja de Delegación de Responsabilidades del Centro, no se encuentra asignada dicha función.</p> <p>Además, el estudio clínico comenzó en el centro el día 09/abril/2013 y se observan a la fecha 4 sujetos enrolados.</p>
6	<p>Currículum Vitae del Equipo de Investigación</p> <p>Dr. Francisco Javier Cano Schuffeneger Fecha: Abril/2013 Título profesional: Médico Cirujano Especialidad: Pediatría, Nefrología pediátrica.</p> <p>Dra. Ana María Lillo Fecha: Abril/2013 Título profesional: Médico Cirujano Especialidad: Pediatría</p> <p>Dra. Marta Azócar Fecha: Abril/2013 Título profesional: Médico Cirujano Especialidad: Pediatría</p> <p>Sra. María José Ibacache Fecha: Septiembre/2013 Título profesional: Enfermera</p>	X	

	Sra. Erika Von Kunowsky Fecha: Septiembre/2013 Título profesional: Enfermera				
7	Constancia de Entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas del equipo	X			Presentan certificados de entrenamiento en ICH-GCP, de Agosto/2012 emitidos por The Institute of Clinical Research, a Dr. Francisco Cano, Dra. Marta Azócar y Dra. Ana María Lillo.
		X			Se observa hoja de firmas con fecha 30/septiembre/2013, en la cual se deja constancia del entrenamiento en ICH-GCP a Dr. Francisco Cano, Dra. Ana María Lillo y Sra. María José Ibacache. Impartido por Sr. Andrés Collao (CRA), Sra. Teresa de la Torre (CRA) y Sra. Alejandra Mancilla (CRA Manager) de ICON. Se adjuntan las diapositivas correspondientes. Dicho entrenamiento consta principalmente, de los principios de ICH-GCP, las responsabilidades del Investigador, patrocinador, autoridades regulatorias, consentimiento informado y documentos fuente, con una duración de 2,5 horas.
8	Autorización del Director del Centro	X			Presentan carta emitida con fecha 13/junio/2012 por el Jefe de Servicio de Pediatría, Dr. Antonio Banfi, dirigida a Investigador Principal Dr. Francisco Cano, la cual establece: "Certifico estar en conocimiento y lo autorizo en su calidad de Investigador Responsable a realizar y conducir el estudio clínico (...) en las dependencias del Hospital Luis Calvo Mackenna, dado que existen los recursos físicos, humanos y administrativos necesarios para su realización."
		X			Presentan carta emitida con fecha 15/abril/2013 por el Director del Hospital Luis Calvo Mackenna, Dr. Antonio Banfi, dirigida a Investigador Principal Dr. Francisco

				<p>Cano, la cual establece: "Certifico estar en conocimiento y lo autorizo en su calidad de Investigador Responsable a realizar y conducir el estudio clínico (...) en las dependencias del Hospital Luis Calvo Mackenna, dado que existen los recursos físicos, humanos y administrativos necesarios para su realización, y dado que el Protocolo de la referencia fue aprobado previamente por el Comité Ético-Científico Pediátrico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente, con carta emitida en fecha 17 de Enero 2013".</p>
		X		<p>Se observa carta enviada por el Director del Hospital Luis Calvo Mackenna, Dr. Antonio Banfi con fecha 09/octubre/2013, al Comité Ético-Científico Pediátrico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente quien la recibe con fecha 17/octubre/2013, informando que delega las funciones de firma de Consentimiento Informado y Asentimiento a Dra. María Luisa Ceballos, en calidad de Ministro de Fe.</p>
		X		<p>Presentan carta emitida por Dr. Jorge Lastra, Director Hospital Luis Calvo Mackenna, con fecha 24/enero/2014, dirigida a Dra. Francisca Browne del Comité Ético-Científico, la cual establece la delegación en la Sra. Elena Escobar, secretaria de Dpto. de Pediatría Oriente, la función de firmar como ministro de Fe, los Consentimientos Informados y Asentimientos del estudio en referencia. Dicho documento fue recibido por parte del Comité Ético-Científico con fecha 28/enero/2014.</p>
9	<p>Aprobaciones por parte del Comité de Ética Científico Pediátrico del S. S. Metropolitano Oriente Vicepresidente: Dr. Marcelo Ducheylard</p>	X		

<p>Protocolo Protocolo N° SPD405-207 Versión 1.0 11/abril/2012 Español e inglés Aprobado: 17/enero/2013</p>				
<p>Formulario de Consentimiento Informado Hoja de Información del Sujeto Adulto para Participar en un Estudio de Investigación: Parte 1 Versión 4.0 10/enero/2013 Aprobado: 17/enero/2013</p> <p>Hoja de Información del Sujeto Adulto para Participar en un Estudio de Investigación: Parte 2 y Parte 3 Versión 4.0 10/enero/2013 Aprobado: 17/enero/2013</p> <p>Anexo de Asentimiento de Participante Menor de Edad - Parte 1 Versión 1.0 08/junio/2012 Aprobado: 17/enero/2013</p> <p>Anexo de Asentimiento de Participante Menor de Edad - Parte 2 y Parte 3 Versión 1.0 08/junio/2012 Aprobado: 17/enero/2013</p>	X			
<p>Otras aprobaciones: <u>Documentos aprobados el 10/octubre/2013:</u> - Bolsos térmicos color uva y azul oscuro, y cortador de pastillas "safe sound".</p>	X			

	Listado de miembros del Comité de Ética	X			En acta de aprobación de Protocolo con fecha 17/enero/2013, participaron los siguientes miembros del comité de ética: -Dra. Andrea Alba -Sra. Francisca Browne -Dr. Marcelo Ducheylard -Dr. Ricardo Erazo -Sr. Marcelo Gatica -Dra. Pamela Hernández
10	Comunicaciones con Comité de Ética/Instituto de Salud Pública	X			Presentan Resolución exenta RW N°4766/13, emitida por el ISP el 06/marzo/2013, en la cual se autoriza la importación del producto en investigación.
		X			Presentan hojas impresas de GICONA, una de notificación de una nueva versión del Manual del Investigador y la otra de notificación de apertura de centros.
		X			Presentan cartas emitidas por Dr. Francisco Cano a Comité Ético-Científico Pediátrico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente, adjuntando documentos necesarios para evaluación y eventual aprobación del estudio clínico, y dando respuestas ante solicitudes de dicho comité.
			X		Se observa carta enviada por el Investigador Principal con fecha 09/octubre/2013 y recibida por el Comité Ético-Científico Pediátrico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente con fecha 15/octubre/2013 en la cual se detallan desviaciones de protocolo referentes a los Formularios de Consentimiento de todos los sujetos del estudio: -Espacio para firma del Director de la Institución o Delegado en el campo de firma correspondiente al sujeto 010-0001 se encuentra firmado de forma errónea por Dr. Cano. -En los sujetos 010-0002, 010-0003, 010-

				<p>0004, 010-0006 ausencias de firmas del Director de la Institución o Delegado en el campo de firma correspondiente en el Formulario de Consentimiento y Asentimiento (cuando corresponde).</p> <p>-Además, aclara que el sujeto 010-0003 fue incluido 10 días después de haber terminado el período de screening.</p> <p>Documento posee timbre de recepción y firma del Comité de Ética Científico Pediátrico del S.S. Metropolitano Oriente con fecha 15/octubre/2013.</p> <p>Sin embargo, y considerando la naturaleza de las desviaciones reportadas, es necesario un documento que indique la respuesta por parte del Comité mencionado a estas situaciones, y las medidas a tomar.</p>
		X		<p>Para próximos estudios, notificar la apertura del centro en un plazo prudente (15 días corridos), de acuerdo a lo señalado en el punto 2.1 de la Circular ISP N°4/2009 y Resolución ISP N°1847/2012, ya que para este estudio, ICON Chile Ltda. notifica al Instituto de Salud Pública la apertura del centro mediante Memo de notificación de visita de inicio enviado con N° de referencia ND523705, vía GICONA el 24/enero/2014, sin embargo, la visita de inicio en el centro fue realizada el día 09/abril/2013.</p>
		X		<p>Se observa correo electrónico enviado por el Comité Ético-Científico Pediátrico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente con fecha 15/octubre/2013 en el cual hace referencia a modificar el Formulario de Consentimiento Informado en lo que respecta a la utilización de las muestras del sujeto de investigación y a la posibilidad de embarazo.</p>

		X		Se comunica mediante carta emitida por Dr. Cano el 17/octubre/2013 y recibida por el Comité Ético-Científico Pediátrico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente, desviación de protocolo ocurrida el 22/agosto/2013 referente a muestra de farmacocinética la cual fue realizada en visita 2.5 en lugar de realizarse en visita 2.6.
		X		Se comunica mediante carta emitida el 04/diciembre/2013 por el investigador principal y recibida por el Comité Ético-Científico Pediátrico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente en la misma fecha, la siguiente desviación de protocolo ocurrida con fecha 23/septiembre/2013: "Se indicó medicamento Cinacalcet, no autorizado en el estudio. Medida tomada por el centro: paciente fue discontinuada del estudio".
		X		Se comunica mediante carta emitida con fecha 03/enero/2014 por el investigador principal al Comité Ético-Científico Pediátrico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente, recibida el 07/enero/2014, las siguientes desviaciones de protocolo: -07/julio/2013: Paciente presenta hipercalcemia. Por protocolo correspondía disminuir la dosis. Medida tomada por el centro: se suspendió el carbonato de calcio por 9 días. -16/septiembre/2013: Laboratorio local informa fosfemia de 12.4 mg/dl. De acuerdo a protocolo paciente debió haber sido suspendido del estudio. Medida tomada por el centro: al constatar transgresión alimentaria de fácil manejo y por tratarse de un valor clínicamente no significativo, se consideró mantener al paciente en el estudio tomando las medidas correspondientes. En visita 3.2 se confirma que fosfemia disminuye a valores previos.

11	Laboratorio Clínico Laboratorio Hospital Luis Calvo Mackenna	X		Presentan certificado de participación en el Programa de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) de Laboratorios Clínicos, del año 2011 y 2012. Además, se observa documento Bio-Rad, "Certificate of Achievement", EQAS External Quality Assurance Services, de Laboratorio Hospital Calvo Mackenna, Laboratory 11746, el cual completó exitosamente el Programa de Evaluación de Calidad para Química Clínica Mensual, Ciclo 10: Julio/2011 - Junio/2012, firmado y timbrado por Sr. Andy Quintenz, de Laboratorios Bio-Rad, Estados Unidos.
		X		Presentan rangos de referencia de exámenes de laboratorio para bioquímica, hematología y endocrinología.
		X		Se observa currículum vitae de Dra. Carolina Salas Palma, Jefe (S) Laboratorio Clínico Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago, firmado el 22/mayo/2013.
	Laboratorio Hidalgo	X		Presentan currículum vitae de Sra. Elisa Agusti de Hidalgo, Lic. en Análisis Clínicos, Directora de Laboratorio Hidalgo, firmado el 04/enero/2014.
		X		Presentan documento de Shire Pharmaceutical "Manual de Laboratorio", Versión 2 del 22/junio/2013, que aplica para Laboratorios Hidalgo e Interlab Central Lab Services, donde se detallan procedimientos de toma de muestras, solicitud y envío de muestras.
		X		Presentan certificado de empresa TÜV Rheinland Argentina S.A., para Laboratorio Hidalgo S.A., Argentina, de auditoría realizada, verificándose el cumplimiento de los requisitos de la norma ISO 9001:2008. Certificado válido hasta el 04/enero/2013.

		X		Presentan reconocimiento del Colegio Americano de Patólogos, por la participación en el Programa de Educación en Anatomía Patológica y Estudios, con vigencia hasta el 29/marzo/2016.
	Interlab Central Lab Services	X		Presentan certificado otorgado por Instand e.V. a Interlab Central Lab Services el 25/enero/2013, de Programa de Evaluación de Calidad Externa para recuento diferencial de células sanguíneas, su diagnóstico, porcentaje y morfología. Además presentan certificado de RFB, Instituto de referencia bioanalítica otorgado a Interlab Central Lab Services en Octubre/2013 para química clínica, hematología, marcadores tumorales y endocrinología. También presentan acreditación otorgada por el Cuerpo de Acreditación Alemana para el Laboratorio Médico Interlab como Laboratorio de diagnóstico médico, válido hasta el 13/febrero/2016.
		X		Presentan rangos de referencia de exámenes de laboratorio para bioquímica, hematología y endocrinología.
	Nuvisan GmbH	X		Presentan certificación GLP del Laboratorio Nuvisan GmbH, donde se señala que el laboratorio se conduce de acuerdo a GLP y está incluido en el programa Nacional Alemán de Cumplimiento de GLP, siendo inspeccionado de forma regular.
	Almacenamiento de muestras biológicas	X		Presentan documento "Frozen Sample Log" que da cuenta de las muestras enviadas de cada sujeto (010-0002, 010-0003, 010-0004, 010-0006) con la fecha de congelación de la muestra (desde el 05/agosto/2013 al 19/diciembre/2013), y de

				envío de la muestra (02/septiembre/2013, 03/octubre/2013, 19/noviembre/2013 y 07/enero/2014). Se señalan como encargadas las coordinadoras Sra. Ibacache y Sra. Von Kunowsky.
		X		Presentan hojas impresas con el registro de control de temperatura de congelador para muestras biológicas, desde el 07/mayo/2013 al 02/agosto/2013, firmadas por Sra. Ibacache, con temperaturas entre -16,7°C y -19,7°C. Sin embargo, los documentos no identifican al protocolo del estudio, ni mencionan la persona encargada de cada medición de temperatura realizada.
Certificados de calibración, adquisición y/o mantención de equipos	X			Presentan Certificado de Servicios Generales/Equipos Médicos, Hospital Luis Calvo Mackenna, donde se señala: "Se informa que con fecha 26 de diciembre se realizó la mantención anual de Termómetro marca Veto perteneciente a Farmacia, Central de Mezclas N°001, este termómetro se encuentra en buen estado". Firmado por Jefe Equipos Médicos, Jefe Laboratorio Clínico, Hospital Luis Calvo Mackenna, con fecha 30/diciembre/2011.
	X			Presentan Hoja de Registro de Calidad del Hospital Luis Calvo Mackenna, de mantención preventiva realizada por Técnico Mauricio Acuña, de Jaña Equipos Médicos, en Noviembre/2013, de limpieza y mantención preventiva de equipo Balanza, marca Epel, modelo PH, realizándose limpieza y revisión de funcionamiento, equipo operativo.
	X			Presentan Hoja de Registro de Calidad del Hospital Luis Calvo Mackenna, de mantención preventiva realizada por Técnico Mauricio Acuña, de Jaña Equipos

				Médicos, en junio/2013, de limpieza y mantenimiento preventiva de 2 equipos Electrocardiógrafo, marca General Electric, modelo MAC1200ST, N°s de serie 550003316 y 55006080, realizándose limpieza y revisión de funcionamiento, equipo operativo.
		X		Presentan Hoja de Registro de Calidad del Hospital Luis Calvo Mackenna, de mantenimiento preventiva realizada por Técnico Mauricio Acuña, de Jaña Equipos Médicos, en septiembre/2013, de Monitor Multiparámetros marca Nihon Kohden, modelo BSM-230AK (Monitor de ECG, saturación, Temperatura, capnografía, Presión Sanguínea Invasiva y No-Invasiva), realizándose limpieza, medición de voltaje y verificación de funcionalidad, equipo operativo.
		X		Presentan documento "Traceable® Certificate of Calibration for Refrigerator/ Freezer Thermometer", Instrumentos Modelo: 06-664-11, FB50267 y 6001A, S/N: 122257435, Fabricante: Control Company, fecha de calibración: 09/mayo/2012, con vigencia hasta el 09/mayo/2014.
		X		Presentan factura N°0001332, emitida por la empresa Veto Instrumentación Industrial, por la compra de Termómetro digital ambiental de mínima y máxima -10°C A 50°C, el día 24/octubre/2013.
			X	No presentan certificado de adquisición, mantenimiento y/o calibración de centrifuga del estudio.
12	Producto en Investigación Manejo del producto en investigación	X		Presentan 10 documentos de envío de productos Calcichew 500mg y SPD405 250mg "Packing List" de la empresa World Courier, correspondientes a los números de

				<p>consigna de envío (IVRS) 10030, 13798, 14927, 15261, 15987, 16594, 16596, 17518, 17964, 18324, 19272 y 20241 de transporte desde la bodega al centro, recibidos en el centro desde el 25/abril/2013, al 28/enero/2014, los cuales se encuentran firmados por Sra. María José Ibacache. En ellos se señala la recepción en el centro de un total de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 25 frascos de Calcichew 500mg (lote OBT01588). - 155 cajas de SPD405 250mg (lote OTK01587).
	Constancia de entrenamiento de equipo a cargo	X		<p>Presentan documento "Site Training Log", versión 2.0 de 07/febrero/2011, el cual indica el siguiente entrenamiento impartido por Sr. Andrés Collao, Sra. Aneliya Metodieva y Sra. Teresa de la Torre, entre el 09/abril/2013 y el 24/enero/2014:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Protocolo y enmiendas: Dr. Francisco Cano, Dra. Ana María Lillo, Dra. Marta Azócar, Sra. María José Ibacache y Sra. Erika Von Kunowsky. -IDB: Dr. Francisco Cano, Dra. Ana María Lillo, Sra. María José Ibacache, Dra. Marta Azócar y Sra. Erika Von Kunowsky. -Proceso de Consentimiento al Sujeto: Dr. Francisco Cano, Dra. Ana María Lillo, Sra. María José Ibacache, Dra. Marta Azócar y Sra. Erika Von Kunowsky. -Retorno, contabilidad, re-abastecimiento, almacenamiento y recepción de producto en investigación: Dr. Francisco Cano, Dra. Ana María Lillo, Sra. María José Ibacache, Dra. Marta Azócar y Sra. Erika Von Kunowsky. -Traslado y administración del producto en investigación: Dr. Francisco Cano, Dra. Ana María Lillo, Sra. María José Ibacache, Dra.

				<p>Marta Azócar y Sra. Erika Von Kunowsky.</p> <p>-IVR: Dr. Francisco Cano, Dra. Ana María Lillo, Sra. María José Ibacache, Dra. Marta Azócar y Sra. Erika Von Kunowsky.</p> <p>-Procedimientos de laboratorio: Dr. Francisco Cano, Dra. Ana María Lillo, Sra. María José Ibacache, Dra. Marta Azócar y Sra. Erika Von Kunowsky.</p> <p>-Captura electrónica de datos/Completación de CRF: Sra. María José Ibacache y Sra. Erika Von Kunowsky.</p> <p>-Archivo del investigador del Centro: Dr. Francisco Cano, Dra. Ana María Lillo, Sra. María José Ibacache, Dra. Marta Azócar y Sra. Erika Von Kunowsky.</p> <p>-Documentos Fuente: Dr. Francisco Cano, Dra. Ana María Lillo, Sra. María José Ibacache, Dra. Marta Azócar y Sra. Erika Von Kunowsky.</p> <p>-Proceso de Reportes de EA/EAS: Dr. Francisco Cano, Dra. Ana María Lillo, Sra. María José Ibacache, Dra. Marta Azócar y Sra. Erika Von Kunowsky.</p> <p>-ICH/GCP: Dr. Francisco Cano, Dra. Ana María Lillo, Sra. María José Ibacache, Dra. Marta Azócar y Sra. Erika Von Kunowsky.</p> <p>-Procesamiento de consultas: Sra. María José Ibacache y Sra. Erika Von Kunowsky.</p> <p>-Uso de termómetro: Dr. Francisco Cano, Sra. María José Ibacache y Sra. Erika Von Kunowsky.</p> <p>-Medicamentos concomitantes prohibidos: Dr. Francisco Cano y Sra. María José Ibacache.</p>
--	--	--	--	---

				<p>-Planificación horaria del estudio/Procedimientos del estudio: Sra. María José Ibacache.</p> <p>-Registro de muestras de Farmacocinética: Sra. María José Ibacache.</p>
	Certificado de retiro		X	No se han realizado retiros ni destrucción de producto de investigación.
	Parámetros de almacenamiento Carbonato de Lantano: 15-25°C Carbonato de Calcio: < 30°C		X	Presentan formulario "IP Temperature Log", Número de Estudio: SPD405-207, Número de Sitio: 010, Número de serie 122257435, Ubicación: Medicamento mueble, con registros de temperaturas de almacenamiento, desde el 25/abril/2013 a la fecha, documentados por Sra. María José Ibacache y Sra. Erika Von Kunowsky. <p>Sin embargo, formulario no indica la temperatura registrada durante las siguientes fechas:</p> -29/abril/2013 -02/mayo/2013 -06/mayo/2013 -08/mayo/2013 -10/mayo/2013 -13/mayo/2013 -15/mayo/2013 -17/mayo/2013 -20/mayo/2013 -21/mayo/2013 -23 al 27/mayo/2013 -29/mayo/2013 -31/mayo/2013 -03 al 06/junio/2013 -11 al 13/junio/2013 -17/junio/2013 -19/junio/2013 -21/junio/2013 -26/junio/2013 al 02/julio/2013 -10/julio/2013

				<p>-18/julio/2013 -25 al 26/julio/2013 -30 al 31/julio/2013 -06/agosto/2013 -09/agosto/2013 -14 al 15/agosto/2013 -22/agosto/2013 -30/agosto/2013 -04/septiembre/2013 -23/septiembre/2013 -25 al 27/septiembre/2013 -03 al 04/octubre/2013 -09 al 11/octubre/2013 -17 al 18/octubre/2013 -24/octubre/2013 -29 al 30/octubre/2013 -29/noviembre/2013.</p>
		X		<p>Se observan excursiones de temperatura, de 5°C por debajo de la mínima los días 25 Y 26/abril/2013, 28 y 30/mayo/2013 y 05, 07, 10, 12, 14, 18, 20, 24 y 25/junio/2013, de 3°C por debajo de la mínima los días 04, 05, 08, 09, 11, 12, 16 y 17/julio/2013 y los días 05, 06, 09, 10, 11, 12, 13, 16 y 24/septiembre/2013; y temperaturas de 5°C por sobre la máxima los días 25 Y 26/abril/2013, 28 y 30/mayo/2013 y 05, 07, 10, 12, 14, 18, 20, 24 y 25/junio/2013 y de 1°C por sobre la máxima los días 03, 06, 08, 09, 10 y 16/enero/2014, y de 2°C por sobre la máxima los días 07, 13, 14 y 15/enero/2014</p> <p>Algunas de estas desviaciones de temperatura (de Julio a Septiembre/2013 y de Enero/2014) se encuentran descritas en 3 formularios estándar de Shire "Notification and Assessment of Temperature Excursion Affecting IMP Stored at Site", los cuales son firmados por Sra. María José Ibacache el 11/noviembre/2013, 07/enero/2014 y 17/enero/2014. Sin embargo, documentos</p>

				no representan una pronunciación del Patrocinador respecto de las desviaciones del rango de temperatura.
		X		Presentan Notas al archivo firmadas el 03/julio/2013 por Sr. Andrés Collao, CRA de ICON Chile Ltda, en las cuales señala que en las mediciones de temperatura del 26/abril/2013, 28 y 30/mayo/2013, la temperatura máxima fue indicada erróneamente como 30°C; y que durante los meses de abril a junio de 2013 el sitio midió la temperatura de forma semanal, por lo cual el 01/julio/2013 se re-entrenó al sitio en el uso del termómetro de mínima y máxima, aclarando que la medición debe realizarse de forma diaria.
		X		Presentan correos electrónicos impresos de Enero/2014, de comunicación entre Sra. Teresa de la Torre, monitora del estudio, y Sra. Amy Tang, de Shire, en los cuales se informa de la transferencia del Producto en Investigación Carbonato de Lantano, con el fin de prevenir nuevas excursiones de temperatura, a otro departamento dentro del hospital, sin mediar una exposición al exterior del mismo. Además, se encuentra correo electrónico impreso del 08/enero/2014 de Sra. Amy tang, personal de Shire, y dirigido a Sra. Teresa de la Torre que, en inglés, señala: "Shire QA ha confirmado que poseen información de estabilidad para permitir la excursión. No hay impacto en el producto". Sin embargo, no se menciona ni se adjunta la información a la que se hace referencia, con el fin de justificar la excursión de temperatura del producto en investigación.
		X		Presentan impreso correo electrónico de Enero/2014, de comunicación entre Sra. Teresa de la Torre, monitora de ICON Chile

				Ltda; y Sra. Irma Barrenechea, de World Courier, donde la primera solicita información respecto a las condiciones en las cuales es transportado el medicamento del estudio, y la documentación asociada; a lo cual se responde que la medicina del estudio es enviada a los centros médicos en cajas validadas entre 15-25°C, sin monitor de temperatura.
Contabilidad	X			<p>En archivador de medicación del estudio, presentan formulario "Balance Investigational Product Inventory Form Calcium Carbonate", Número de Sitio: 010, Investigador Principal: Dr. Francisco Cano, con registros de cantidad de frascos recibidos del producto en investigación, fecha de recepción, número de lote, fecha de expiración, cantidad dispensada, iniciales de sujeto a quien se le dispensa, e iniciales de persona encargada, balance teórico de producto a la fecha y balance físico de producto a la fecha, encargado del centro, y monitor de ICON que revisa la información. Se observan datos de recepción de producto en investigación en el centro en las siguientes fechas:</p> <ul style="list-style-type: none"> -25/abril/2013, 5 frascos. -04/julio/2013, 10 frascos. -19/agosto/2013, 10 frascos. <p>Recepción total de 25 frascos de Carbonato de Calcio, de los cuales se han dispensado 08 frascos a los sujetos del estudio, registrando finalmente la cantidad de 17 frascos no usados.</p> <p>La contabilidad ha sido efectuada y registrada por Sra. María José Ibacache.</p>
	X			En archivador de medicación del estudio, presentan formulario "Balance Investigational Product Inventory Form Lanthanum Carbonate", Número de Sitio:

				<p>010, Investigador Principal: Dr. Francisco Cano, con registros de cantidad de cajas recibidas del producto en investigación, fecha de recepción, número de lote, fecha de expiración, cantidad dispensada, iniciales de sujeto a quien se le dispensa, e iniciales de persona encargada, balance teórico de producto a la fecha y balance físico de producto a la fecha, encargado del centro, y monitor de ICON que revisa la información. Se observan datos de recepción de producto en investigación en el centro en las siguientes fechas:</p> <ul style="list-style-type: none"> -25/abril/2013, 5 cajas. -07/agosto/2013, 10 cajas. -19/agosto/2013, 10 cajas. -06/septiembre/2013, 10 cajas. -24/septiembre/2013, 20 cajas. -14/octubre/2013, 20 cajas. -05/noviembre/2013, 20 cajas. -11/noviembre/2013, 20 cajas. -17/noviembre/2013, 20 cajas. -28/enero/2014, 20 cajas <p>Recepción total de 155 cajas de Carbonato de Lantano, de los cuales se han dispensado 127 cajas a los sujetos del estudio, registrando finalmente la cantidad de 28 cajas no usadas.</p> <p>La contabilidad ha sido efectuada y registrada por Sra. María José Ibacache.</p>
		X		<p>Presentan formulario de registro del producto de investigación para los sujetos 010-0002, 010-0003, 010-0004, 010-0006 "Subject Investigational Product Dispensing Log Calcium Carbonate", que detalla la cantidad de frascos dispensados o retornados (y en qué visita), el N° de identificación de cada uno de ellos, su número de lote y fecha de expiración, la fecha en que fueron dispensados (o retornados) y también el responsable del</p>

				<p>proceso, detallando además el cumplimiento porcentual de la terapia.</p> <p>El proceso es realizado por Sra. Ibacache y supervisado por monitora del estudio, Sra. Teresa de la Torre.</p>
		X		<p>Presentan formulario de registro del producto de investigación para los sujetos 010-0002, 010-0003, 010-0004, 010-0006 "Subject Investigational Product Dispensing Log Lanthanum Carbonate", que detalla la cantidad de cajas dispensadas o retornadas (y en qué visita), el N° de identificación de cada uno de ellos, su número de lote y fecha de expiración, la fecha en que fueron dispensados (o retornados) y también el responsable del proceso, detallando además el cumplimiento porcentual de la terapia.</p> <p>El proceso es realizado por Sra. Ibacache y supervisado por monitora del estudio, Sra. Teresa de la Torre.</p>
		X		<p>En lugar de almacenamiento de la medicación del estudio, fue constatada la cantidad de 28 cajas de Carbonato de Lantano disponibles (ubicados en Laboratorio de Biología Molecular del Hospital) y 17 frascos de Carbonato de Calcio (ubicados en oficina personal del Dr. Cano), lo cual concuerda con los formularios disponibles en el centro.</p> <p>Además, se encuentran en la Oficina personal del Dr. Cano los medicamentos que han sido retornados por los pacientes, los cuales aún no han sido retirados.</p>
13	Plan de Monitoreo	X		<p>Detallado en documento "Site Initiation Visit Report", de fecha 25/abril/2013.</p>
	Visita de monitoreo	X		<p>Presentan carta de seguimiento, de fecha 26/abril/2013, de visita de inicio, que indica los temas revisados con el equipo de</p>

				investigación, sobre protocolo, manual del investigador para carbonato de lantano, procedimientos de visitas, reporte de eventos adversos serios, suministros del estudio, producto en investigación, archivo del investigador, frecuencia de monitoreo y consentimiento informado. Firmado por Sr. Andrés Collao, ICON Chile Ltda., y su recepción por Dr. Cano el 26/abril/2013.
		X		Presentan adecuada correspondencia archivada, sobre cartas de confirmación y seguimiento de visitas de monitoreo, realizadas en las siguientes fechas: -01 y 03/julio/2013. -06 y 08/agosto/2013. -10 y 11/septiembre/2013. -09 y 10/octubre/2013. -22 y 23/octubre/2013. -20, 22, 25 y 28/noviembre/2013. -10 y 12/diciembre/2013. -18, 19 y 23/diciembre/2013. -08, 09 y 10/enero/2014.
		X		De acuerdo a cartas de seguimiento de las visitas de monitoreo, el día 18/julio/2013 el patrocinador decidió detener las actividades de enrolamiento en el sitio hasta que la información del eCRF fuera completada. El 15/octubre/2013 el patrocinador autorizó la inclusión de un paciente adicional para el sitio, según carta de fecha 25/octubre/2013. En carta de fecha 06/noviembre/2013, se indica que el día 30/octubre/2013 el patrocinador decidió dejar al sitio enrolar un número ilimitado de pacientes, debiendo informar a ICON cuando los pacientes sean seleccionados/enrolados.
14	Curriculum Vitae de Monitor Clínico		X	No revisado.

<p>15</p>	<p>Visita de Inicio 09/abril/2013</p> <p>Personal ICON: -Sr. Andrés Collao</p> <p>Personal centro: -Dr. Francisco Cano -Dra. Marta Azócar -Dra. Ana María Lillo -Sra. María José Ibacache</p>	<p>X</p>		<p>Presentan documento "Site Initiation Visit Report", de sitio número: 010, protocolo N°: SPD405-207, fecha de visita: 09/abril/2013, el cual registra los temas tratados en la visita de inicio, con los siguientes tópicos: instalaciones, equipo, protocolo del estudio, proceso de consentimiento informado, entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas, plazos de reclutamiento, archivo del investigador, suplementos del estudio clínico (control de temperatura de producto en investigación, termómetro, kits de laboratorio), e instalaciones para almacenamiento del producto en investigación. Finalmente, el reporte se encuentra aprobado y firmado el día 25/abril/2013. Firmada su recepción por el investigador principal, el día 26/abril/2013.</p> <p>En la sección "B. Protocol/IDB/CRF review", en comentarios, se menciona que el sitio no participará en la parte 1 del estudio. Además, se señala en inglés: "La frecuencia de las visitas de monitoreo, procedimientos de monitoreo y requerimientos del equipo fueron revisados. Fue explicado que la primera visita de monitoreo se llevará a cabo dentro de 2 a 4 semanas desde el primer paciente enrolado o desde la visita de inicio, y las visitas subsecuentes serán cada 8-12 semanas. El investigador principal concordó con la frecuencia de monitoreo propuesta y también con los requerimientos durante las visitas".</p>
<p>16</p>	<p>Correspondencia de patrocinador con investigador</p>	<p>X</p>		<p>Presentan cartas y correos electrónicos impresos, de comunicación entre ICON, Shire y el centro, entre el 23/octubre/2012 y 15/enero/2014, sobre consultas referentes al protocolo, envío de documentación del estudio, información importante referente a guías para el manejo de hipofosfatemia, hipocalcemia e hipercalcemia en sujetos del</p>

				<p>estudio, monitoreo del reclutamiento de los pacientes en el centro, y un pronunciamiento por parte del Solicitante y del Patrocinador acerca de algunas problemáticas suscitadas en el centro.</p> <p>Las comunicaciones poseen firma y fecha de recepción por parte de equipo del centro.</p>
		X		<p>Se observan 8 newsletters del estudio, entre Diciembre/2012 y Octubre/2013, con aspectos del protocolo y enrolamiento de sujetos, los cuales se encuentran firmados por Dr. Cano dando cuenta de su recepción y lectura. Sin embargo, Dr. Cano no menciona la fecha en la cual firma cada documento.</p>
		X		<p>Presentan correo electrónico impreso del 08/noviembre/2013, en el cual Sr. Andrés Collao comunica al centro la asignación de una nueva monitora al centro: la Sra. Teresa de la Torre.</p>
17	Reporte de EAS		X	<p>No se han registrado Eventos Adversos Serios en el centro.</p>
18	Listado de sujetos enrolados Sujetos seleccionados: 6 Sujetos enrolados: 6 Sujetos aleatorizados: 4 Sujetos con falla de selección: 2 Sujetos discontinuados: 2	X		<p>Se observa documento "Informed consent log" de ICON, ICF v 4.0 de 10/enero/2013 el cual detalla el número de sujeto, fecha de aleatorización, revisión por parte del monitor, fecha de término del sujeto y comentarios. Se registran 4 sujetos aleatorizados entre 23/abril/2013 y 17/julio/2013. Posteriormente en el cuadro "comentarios" se observa las fechas de re-consentimiento de dichos sujetos. En el mismo documento se observa 2 fallas de selección, correspondientes a los sujetos 010-0001 y 010-0005.</p>
		X		<p>Presentan documento "Informed consent log" de ICON, Asentimiento versión 1.0 de 08/junio/2012 el cual detalla el número de sujeto, fecha de aleatorización, revisión por</p>

				parte del monitor, fecha de término del sujeto y comentarios. Se registran 4 sujetos aleatorizados entre 23/abril/2013 y 17/julio/2013. Posteriormente en el cuadro "comentarios" se observa las fechas de re-consentimiento de dichos sujetos.
19	Formulario de Reporte de Casos	X		Presentan documento "Electronic Case Report Form - Completion Guidelines", Shire Pharmaceutical Development Ltd., Protocolo Número: SPD405-207, Versión Fecha: 18/abril/2013.
		X		Se observa documento "Blank CRF Casebook", Estudio ZPD5207X405207, fecha 18/diciembre/2012, versión 10.0.
20	Historia Clínica de Sujetos Enrolados Consentimientos Informados Sujeto 010-0001	X		Presentan formulario de consentimiento versión 4.0 del 10/enero/2013 firmado por Madre de sujeto y por Dr. Francisco Cano el 30/abril/2013. Sin embargo, en espacio destinado a la firma del Director de la institución o delegado, se encuentra firma del Dr. Cano con fecha 30/abril/2013.
	Sujeto 010-0002	X		Presentan Formulario de Consentimiento informado versión 4.0 aprobado el 10/enero/2013, firmado por el sujeto y su madre, con fecha 28/mayo/2013 pero sin firma de la persona encargada de explicar el consentimiento ni del director de la institución o delegado. Posteriormente se observa un segundo Formulario de Consentimiento Informado, misma versión y fecha de aprobación que el anterior, firmado por el sujeto y su madre, por la persona encargada de explicar el Consentimiento Informado, Dra. Ana María Lillo y por el director de la institución o delegado, Dra. María Luisa Ceballos, con fecha 08/julio/2013.

		X		<p>Presentan anexo de Asentimiento versión 1.0, aprobado el 08/junio/2013, firmado por el sujeto pero no por la persona que obtiene el asentimiento ni por el director de la institución o delegado, con fecha 28/mayo/2013. Posteriormente se observa un segundo anexo de asentimiento firmado por el sujeto, por la persona que obtiene el Asentimiento Informado, Dra. Ana María Lillo, y por el director de la institución o delegado, Dra. María Luisa Ceballos, con fecha 08/julio/2013.</p>
	Sujeto 010-0003	X		<p>Presentan formulario de consentimiento versión 4.0 del 10/enero/2013 firmado por Madre de sujeto el 28/mayo/2013.</p> <p>Sin embargo, documento no se encuentra firmado por el Investigador encargado de explicar el consentimiento ni por el Director de la institución o su delegado como ministro de fe.</p> <p>Posteriormente, se observa mismo formulario versión 4.0 del 10/enero/2013, el cual es firmado por Madre de sujeto, Dra. Ana María Lillo co-investigadora y Sra. María Luisa Ceballos como ministro de fe el 11/julio/2013.</p>
		X		<p>Presentan formulario de asentimiento versión 1.0 del 08/junio/2013 firmado por sujeto el 28/mayo/2013.</p> <p>Documento presenta firma de madre de sujeto en el espacio destinado a la firma de la persona que obtiene el Asentimiento.</p> <p>Además, documento no se encuentra firmado por el Investigador encargado de explicar el Asentimiento ni por el Director de la institución o su delegado como ministro de fe.</p> <p>Posteriormente, se observa mismo</p>

				formulario versión 1.0 del 08/junio/2013, el cual es firmado por sujeto, Dra. Ana María Lillo, co-investigadora y Sra. María Luisa Ceballos como ministro de fe el 11/julio/2013.
Sujeto 010-0004	X			Presentan formulario de consentimiento versión 4.0 del 10/enero/2013 firmado por Madre de sujeto y por Dr. Francisco Cano el 23/abril/2013. Sin embargo, no se encuentra firmado el espacio destinado al Director de la institución o su delegado como ministro de fe. Posteriormente, se observa mismo formulario versión 4.0 del 10/enero/2013, el cual es firmado por Madre de sujeto, Dra. Ana María Lillo co-investigadora y Sra. María Luisa Ceballos como ministro de fe el 17/julio/2013.
		X		Presentan formulario de asentimiento versión 1.0 del 08/junio/2013 firmado por sujeto y por Dr. Francisco Cano el 23/abril/2013. Sin embargo, no se encuentra firmado el espacio destinado al Director de la institución o su delegado como ministro de fe. Posteriormente, se observa mismo formulario versión 1.0 del 08/junio/2013, el cual es firmado por sujeto, Dra. Ana María Lillo co-investigadora y Sra. María Luisa Ceballos como ministro de fe el 17/julio/2013.
Sujeto 010-0005			X	Presentan formulario de consentimiento versión 4.0 del 10/enero/2013 firmado por por Dr. Francisco Cano y Sra. María Luisa Ceballos como ministro de fe el 06/agosto/2013.

				<p>Además, presentan nota sin identificar nombre ni fecha de autoría, que señala: "El consentimiento se informó previo a la toma de exámenes, siendo autorizado por la madre, sin embargo se firma documento con fecha posterior."</p> <p>Sin embargo, formulario de consentimiento versión 4.0 del 10/enero/2013 de Sujeto 010-0005, no presenta firma por parte de tutor legal de sujeto del estudio.</p>
	Sujeto 010-0006	X		<p>Presentan formulario de consentimiento versión 4.0 del 10/enero/2013 firmado por Madre de sujeto y por Dr. Francisco Cano el 30/abril/2013.</p> <p>Sin embargo, en espacio destinado a la firma del Director de la institución o delegado, el Dr. Cano firma con fecha 30/abril/2013.</p> <p>Posteriormente, se observa mismo formulario versión 4.0 del 10/enero/2013, el cual es firmado por Madre de sujeto, Dra. Ana María Lillo co-investigadora y Sra. María Luisa Ceballos como ministro de fe el 12/julio/2013.</p>
		X		<p>Presentan formulario de asentimiento versión 1.0 del 08/junio/2013 firmado por sujeto y por Dr. Francisco Cano el 30/abril/2013.</p> <p>Sin embargo, en espacio destinado a la firma del Director de la institución o delegado, el Dr. Cano firma con fecha 30/abril/2013.</p> <p>Posteriormente, se observa mismo formulario versión 1.0 del 08/junio/2013, el cual es firmado por sujeto, Dra. Ana María Lillo co-investigadora y Sra. María Luisa Ceballos como ministro de fe el 12/julio/2013.</p>

Fichas clínicas	X		<p>Presentan Fichas clínicas de participación de sujetos en protocolo del estudio en el centro, que indican en su portada datos del sujeto y número de identificación en el hospital.</p> <p>Poseen archivados los formularios de consentimiento y asentimiento firmados, junto a la historia clínica y resultados de exámenes requeridos por el protocolo, evolución clínica en el estudio.</p>
	X		<p>Presentan carta emitida por Comité Ético-Científico Pediátrico del S.S. Metropolitano Oriente, con fecha 06/diciembre/2013 en la cual se indica que no se autoriza a Dr. Francisco Cano a colocar en la ficha clínica de cada sujeto, copia de su cédula de identidad, señalando: "...por tratarse de un dato especialmente sensible..."</p>
	X		<p>Se observa documento Note to File, el cual establece que no está permitido foliar las fichas clínicas de los pacientes en el Hospital Luis Calvo Mackenna, al ser una institución nacional pública. Está firmada y fechada por Dr. Francisco Cano el 22/enero/2014.</p>
Sujeto 010-0001	X		<p>Es acreditada la identidad y fecha de nacimiento de sujeto mediante certificado de nacimiento.</p>
	X		<p>Se encuentra Historia Clínica registrada por Dr. Cano y Dra. Ceballos el 13/agosto/2012, que indica que sujeto posee un deterioro progresivo de la función renal, con hidroureteronefrosis bilateral con compromiso de parénquima renal. Sujeto presentó acidosis metabólica e hiperkalemia, diagnosticándose Insuficiencia Renal Terminal, por lo que se realiza diálisis peritoneal.</p>

		X	<p>En hoja de evolución clínica, Dr. Cano menciona el 03/julio/2013 lo siguiente: "Se abre ficha para estudio de Lantano...Se confirma criterios de inclusión y exclusión. Se traspasa información de visita efectuada el 03/junio/2013. Se firma consentimiento informado. Se toma ECG. Se toman exs. V. 2.0" Además indica que se suspende Carbonato de Calcio.</p> <p>Posteriormente, el 13/junio/2013 Dr. Cano realiza control con exámenes, encontrando una fosfemia de 4.6mg/dL e indicando mantener sin Carbonato de Calcio.</p> <p>Luego, el 21/junio/2013, en nuevo control realizado por Dr. Cano con exámenes se encuentra una fosfemia de 5.2mg/dL, considerándolo screening failure, por lo que, señala: "se contacta a sponsor para evaluar su re-evaluación."</p> <p>Sin embargo, proceso de consentimiento, no posee información en detalle sobre invitación realizada a padres de sujeto a participar, fecha y hora en el que se explican dudas surgidas, la entrega de una copia del Formulario de Consentimiento a los padres del sujeto, y una revisión en extenso de los criterios de elegibilidad.</p> <p>Además, ficha clínica no posee información detallada sobre motivos por los cuales se consideró la falla en la selección del sujeto.</p>
		X	<p>En ficha clínica de sujeto, no es indicado el motivo por el cual no hubo participación de Ministro de Fe en el proceso de consentimiento informado Versión 4.0 del 10/enero/2013.</p>
	Sujeto 010-0002	X	<p>En ficha Clínica de sujeto 010-0002, proceso de consentimiento no posee información en detalle sobre invitación realizada a padres de sujeto a participar, y una revisión en extenso de los criterios de elegibilidad.</p>

		X	<p>En ficha clínica no se observa invitación a participar al estudio por parte de Dr. Francisco Cano.</p> <p>Además, no se observa registro de motivo por el cual no hubo participación de ministro de Fe en el proceso de consentimiento informado v 4.0 del 10/enero/2013.</p>
		X	<p>Presentan Historia clínica realizada en Abril/2012 por Dra. María Luisa Ceballos y por Dr. Francisco Cano, la cual describe lo siguiente:</p> <p>“El sujeto, escolar de 14 años portadora de Insuficiencia Renal Crónica secundaria a hipoplasia renal derecha, displasia renal izquierda. Enfermedad renal crónica confirmada a los 4 a 7 meses de edad.</p> <p>A los 5 años recibe trasplante renal donante vivo (madre), luego presentó rechazo agudo el cual se trató sin respuesta y en enero/2005 se confirma trombosis de arteria renal y pérdida de injerto. En enero/ 2006 se realiza nefrectomía del injerto.”</p>
		X	<p>Es acreditada la identidad del sujeto mediante copia de certificado de nacimiento.</p>
		X	<p>Se observa nota aclaratoria con fecha 23/enero/2013, en la cual Dr. Cano indica en el punto N°2: “Confirmo que durante el periodo de screening los criterios de inclusión y exclusión fueron evaluados y que la elegibilidad del paciente fue considerada y confirmada previo a su ingreso.”</p> <p>Sin embargo, no hay registro de una revisión detallada de dichos criterios.</p>
		X	<p>Se observan resultados de exámenes solicitados por el protocolo, los cuales se encuentran debidamente firmados y fechados por Dr. Cano indicando significancia clínica.</p>

		X		<p>Se observa en hoja N°1 de Evolución clínica la siguiente anotación realizada por Dr. Cano:</p> <p>*03/07/13 se abre ficha de estudio Lantano</p> <p>Se traspasa la información de la ficha clínica del hospital con la data v 2.0 del 05/06/13.</p> <p>Se firmó consentimiento y asentimiento informados.</p> <p>Se confirman criterios de inclusión y exclusión.*</p> <p>Se realizan ECG, examen físico y otros.</p> <p>Se informa fosfemia de 5.5 mg/dl.</p> <p>Se consulta a sponsor por valor de inclusión límite.</p> <p>14/06/13 se inicia CaCO3 500 mg x 3v/ día.</p> <p>18/06/03 control fosfemia 6.2</p> <p>Se adecua dosis CaCO3 a 500 mg x 4v/día*</p>
			X	<p>En ficha clínica de sujeto no es indicado el motivo por el cual no hubo participación de ministro de fe en el proceso de consentimiento informado Versión 4.0 del 10/enero/2013, ni la explicación de motivo por el cual el paciente re-consiente.</p>
21	Otros Seguro	X		<p>Presentan Seguro otorgado por Liberty Seguros, de Endoso de Responsabilidad Civil, N° de póliza 23006015 con vigencia desde el 01/junio/2012 al 31/diciembre/2014, para el desarrollo del estudio en el Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, a cargo del Dr. Francisco Cano.</p>
	Documentos regulatorios y/o internacionales	X		<p>En el archivo del investigador se encuentran los siguientes documentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Guía de Buenas Prácticas Clínicas (ICH-GCP) 1996. -Norma Técnica N°57, 2001. -Decreto N°114/10 exento que aprueba reglamento de la ley N°20.120. -D.S. N° 570/1998, Reglamento para la internación de las personas con enfermedades mentales y sobre los establecimientos que la proporcionan.

				<p>-Decreto N°41/2012, Reglamento sobre fichas clínicas.</p> <p>-Ley N° 20.584 de 2012.</p> <p>-Decreto N° 31/2012, Reglamento sobre entrega de información y expresión de consentimiento informado en las atenciones de salud.</p> <p>-Decreto N°30/2012 que modifica D.S.114 que aprueba Ley N°20.120.</p> <p>-Circular 04/2009 que actara y actualiza requisitos y condiciones de autorizaciones de uso de productos farmacéuticos sin registro sanitario para fines de investigación científica y sus modificaciones.</p> <p>-Resolución exenta N° 1847/2012 que aprueba Guía de Inspección de Estudios Clínicos Farmacológicos elaborados por ANAMED del ISP.</p> <p>-Resolución N° 0441/2012 que establece y actualiza el proceso de notificación de eventos adversos ocurridos en ensayos clínicos que se desarrollan en Chile.</p> <p>-Circular A 15/15 de 2013 sobre la emisión de Consentimiento de personas participantes de una investigación científica.</p> <p>-D.F.L N°251 de 193, Ley de Seguros.</p> <p>-Ley N°19.628 DE 2012, Protección de datos de carácter personal.</p> <p>-Ley N°20.120 sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma y prohíbe la clonación humana.</p> <p>-Ley N°20.584 que regula los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención de salud.</p> <p>-Resolución exenta N°381/2012 que aprueba norma general técnica N°140 sobre sistema nacional de Farmacovigilancia de productos farmacéuticos de uso humano.</p>
--	--	--	--	---

S: El ítem se inspeccionó y no se hallaron deficiencias.

No: El ítem se inspeccionó y se hallaron deficiencias.

N/C o N/A: No corresponde o no aplica.


III CONCLUSIONES.

De la Visita Inspectiva de Rutina realizada los días 28, 29 y 30 de Enero de 2014 en el sitio Hospital Luis Calvo Mackenna, en estudio indicado, se solicita aclarar los hallazgos no resueltos descritos en el Acta de Inspección de fecha 30/enero/2014:

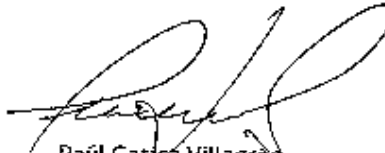
1. Se solicita actualizar la normativa indicada en Documento de declaración firmada del equipo, haciendo referencia a la resolución exenta N°1448 del 17/junio/2013 que modifica a la resolución N°1553 y otorga nuevas facultades a la Sección de Estudios Clínicos.
2. A Dr. Cano delegar la función de evaluación de electrocardiograma, la cual no se encuentra incorporada para el protocolo del estudio en el centro.
3. Referir la respuesta y las medidas a tomar indicadas por parte del Comité de Ética Científico Pediátrico del S. S. Metropolitano Oriente, respecto a carta que detalla desviaciones de protocolo, enviada por el Dr. Cano con fecha 09/octubre/2013.
4. Para próximos estudios, notificar la apertura del centro en un plazo prudente (15 días corridos), de acuerdo a lo señalado en el punto 2.1 de la Circular ISP N°4/2009 y Resolución ISP N°1847/2012, ya que para este estudio, ICON Chile Ltda. notifica al Instituto de Salud Pública la apertura del centro mediante Memo de notificación de visita de inicio enviado con N° de referencia ND523705, vía GICONA el 24/enero/2014, sin embargo, la visita de inicio en el centro fue realizada el día 09/abril/2013.
5. Indicar el protocolo del estudio, y la persona encargada de cada medición de temperatura realizada en documento de registro de control de temperatura de congelador para muestras biológicas.
6. Presentar certificado de adquisición, mantención y/o calibración de centrifuga del estudio.
7. Aclarar los siguientes problemas que han presentado con el almacenamiento del producto en investigación e indicar qué medidas han adoptado en cada situación:
-La temperatura de almacenamiento del producto en investigación no es registrada durante las siguientes fechas: 29/abril/2013, 02/mayo/2013, 06/mayo/2013, 08/mayo/2013, 10/mayo/2013, 13/mayo/2013, 15/mayo/2013, 17/mayo/2013, 20/mayo/2013, 21/mayo/2013, 23 al 27/mayo/2013, 29/mayo/2013, 31/mayo/2013, 03 al 06/junio/2013, 11 al 13/junio/2013, 17/junio/2013, 19/junio/2013, 21/junio/2013, 26/junio/2013 al 02/julio/2013, 10/julio/2013, 18/julio/2013, 25 al 26/julio/2013, 30 al 31/julio/2013, 06/agosto/2013, 09/agosto/2013, 14 al 15/agosto/2013, 22/agosto/2013, 30/agosto/2013, 04/septiembre/2013, 23/septiembre/2013, 25 al 27/septiembre/2013, 03 al 04/octubre/2013, 09 al 11/octubre/2013, 17 al 18/octubre/2013, 24/octubre/2013, 29 al 30/octubre/2013 y 29/noviembre/2013.

-Presentan desde Abril/2013 a la fecha, múltiples desvíos de mínimas y máximas en el registro del control de temperatura de almacenamiento del producto en investigación, las cuales no se encuentran justificadas por parte del patrocinador.

8. A Dr. Cano, firmar y fechar la recepción de newsletters del estudio recibidos en el centro.
9. Aclarar motivo por el cual formulario de consentimiento del Sujeto 010-0005 no presenta firma por parte de tutor legal de sujeto del estudio.
10. Registrar en ficha clínica de sujetos 010-0001 y 010-0002, la invitación realizada a padres de los sujetos a participar en estudio, fecha y hora en que se aclararon dudas, y si se hizo entrega de una copia del Formulario de Consentimiento a los padres de los sujetos.
11. Registrar en ficha clínica de sujetos 010-0001 y 010-0002, por parte del Investigador Principal, revisión en detalle de los criterios de inclusión y exclusión para participar del estudio.
12. Registrar en ficha clínica de sujeto 010-0001, por parte del Investigador Principal, información detallada sobre motivos por los cuales se consideró falla en la selección del sujeto.
13. Indicar en ficha clínica de sujetos 010-0001 y 010-0002, el motivo por el cual no hubo participación de ministro de fe en el proceso de consentimiento informado Versión 4.0 del 10/enero/2013, y la explicación del motivo por el cual ambos pacientes re-consienten.


Nicolás Gutiérrez Vivanco
Inspección de Ensayos Clínicos




Raúl Gatica Villagrán
Inspección de Ensayos Clínicos


Joaquín Márquez Meranteaux
Inspección de Ensayos Clínicos