



CAPACITAR

AÇÕES DE FORMAÇÃO
E BENCHMARKING

AICIB | AGÊNCIA DE
INVESTIGAÇÃO
CLÍNICA
E INOVAÇÃO
BIOMÉDICA

Gestão e Manutenção do ISF

Daniela Boleixa
Clinical Site Manager

AGENDA

1. O que é o *Investigator Site File* (ISF)?
2. Que documentos podemos encontrar no ISF?
3. Quais os achados mais frequentes identificados nas visitas de monitorização relativamente ao ISF?
4. Que estratégias devemos adotar para evitar falhas de manutenção/atualização do ISF?
5. Arquivo do ISF
6. Conclusão

1. O que é o *Investigator Site File* (ISF)?



ISF

(Investigator Site File)

Um ou mais dossiers que se encontram no centro de investigação e que contêm documentos que demonstram que o centro e o Investigador cumprem com os requisitos regulamentares e as diretrizes ICH GCP, desde o início do estudo até ao seu encerramento.

Contém documentação que permite ao investigador/promotor avaliar a conduta, a gestão, integridade e conformidade do estudo. Neste sentido, a documentação que consta no ISF deve ser suficiente para reconstituir adequadamente todas as atividades realizadas, bem como as principais decisões tomadas relativamente ao estudo.

<https://ichgcp.net/8-essential-documents-for-the-conduct-of-a-clinical-trial>

1. O que é o *Investigator Site File* (ISF)?



ISF

(Investigator Site File)

Entre outros, o ISF contém **documentos essenciais**, que são aqueles que individualmente e coletivamente permitem avaliar a condução do estudo e a qualidade dos dados produzidos. Isto significa que cada documento que permite a reconstrução do curso dos eventos no estudo é um **documento essencial**.

A organização do ISF deve ser iniciada assim que o centro de investigação recebe a confirmação da alocação do estudo, por parte do promotor.

<https://ichgcp.net/8-essential-documents-for-the-conduct-of-a-clinical-trial>

1. O que é o *Investigator Site File* (ISF)?



ISF

(Investigator Site File)

- O promotor é responsável pela organização dos dossiers do investigador e pelo envio dos mesmos para os centros de investigação;
- Cada promotor organiza os dossiers de acordo com os seus procedimentos internos, daí ser frequente vermos os dossiers organizados de maneira distinta entre promotores;
- Poderão existir vários volumes de ISF para o mesmo estudo.

1. O que é o *Investigator Site File* (ISF)?



ISF

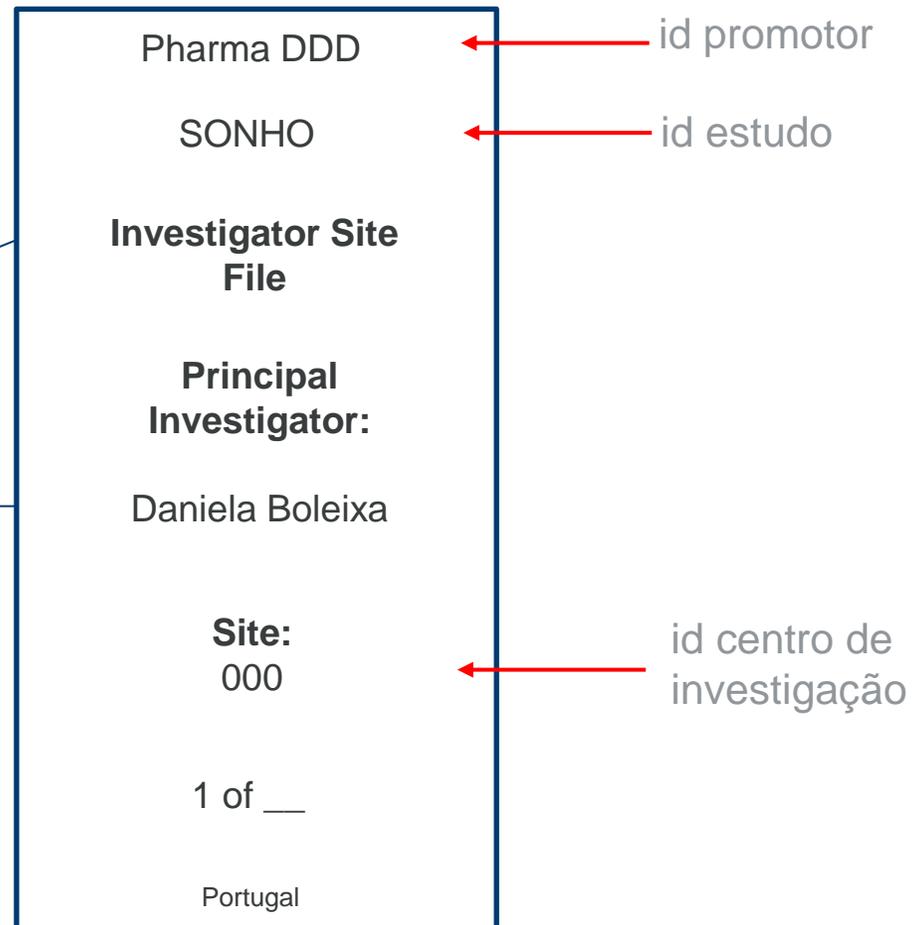
(Investigator Site File)

O Investigador Principal é o responsável:

- Pela manutenção/atualização do ISF, no entanto esta função pode ser delegada a outro elemento da equipa, como por exemplo, o coordenador do estudo;
- Por garantir que todos os documentos recolhidos antes do início do estudo e durante o mesmo, sejam devidamente arquivados no ISF;
- Por garantir que estes dossiers se encontrem disponíveis para visitas de monitorização, auditorias e inspeções.

1. O que é o *Investigator Site File* (ISF)?

Identificação dos ISFs



1. O que é o *Investigator Site File (ISF)*?

Organização dos ISFs

Investigator Site File (ISF)

Note: Site-specific study documents are filed in original in the Investigator Site File (unless moved to Trial Master File), all other study documents as copies.

Section	Contents	Folder No.
1	Contact Details Sponsor/ CTU/ Sites/ Laboratory/ Pharmacy/ etc.	
2	Study Team (per site) Investigator, Sub-investigator Functions and responsibility log/ Signed, dated CVs and qualification documents Staff training records	
3	Protocol and Protocol Amendments with signature page Approved valid protocol and amendments Superseded versions	
4	Signed Informed Consent Forms and Source documents of patients Consent obtained and dated prior to participation in trial Subject cards/ Advertisement/ Letters of invitations	
5	Enrolment Records Screening and enrolment log/ Patient identification log	
6	Investigational Medical Product/ Medical Device/ IB Drug accountability log (per site and per patient) Temperature log Handling instructions (storage, packaging, dispensing), if not in IB Shipping records Decoding procedures for blinded trials Pharmacy manual including certificate of analysis/ GMP IB/ Summary of product characteristic (incl. superseded versions)	
7	Safety/ AE/SAE/SUSAR/ Pregnancy Safety Notification guidelines AE/SAE/SUSAR forms including contact person and fax number Log of SAE Completed SAEs Emergency codes/ Code break instructions	
8	Laboratory Accreditation certificates of all tests used (GLP) Normal value references Logistics Special samples collected (PK, Genosample, etc.) Laboratory manual and CV of laboratory director	
9	Study related Material (administrative, etc.) Logistics	

Table of Contents Investigator Site File

1/2

2. Que documentos podemos encontrar no ISF?

São vários os documentos que podemos encontrar no ISF. Os documentos podem variar de acordo com os requisitos do estudo mas há documentos que são transversais:

- Informações de contacto do promotor;
- Protocolo e/ou Sinopse de protocolo;
- Cópia do formulário de consentimento informado (ou assentimento, quando aplicável) / cópia de informação ao participante;
- Acordos financeiros assinados pelas partes intervenientes;
- Revisão e aprovação do estudo pelas entidades de saúde competentes e/ou comissões de ética;
- Comunicação relevante das entidades de saúde competentes e/ou comissões ética;
- *Currículos* dos investigadores e certificados relevantes;
- Registos da equipa.

<https://ichgcp.net/8-essential-documents-for-the-conduct-of-a-clinical-trial>

2. Que documentos podemos encontrar no ISF?

Para além dos documentos referidos anteriormente podemos ainda encontrar no ISF:

- *Currículos* dos restantes elementos da equipa de investigação e certificados relevantes;
- Brochura do Investigador (quando aplicável);
- RCM do comparador (quando aplicável);
- Declarações de seguro (quando aplicável);
- Manual da Farmácia e procedimentos relacionados com a gestão do medicamento experimental (quando aplicável);
- CRF em branco e orientações de preenchimento;
- Cópia de PROs (*Patient Report Outcomes*) e instruções, quando aplicável;
- Procedimentos associados ao processamento e envio de amostras biológicas. Neste caso o estudo pode prever procedimentos em laboratórios centrais ou locais. Assim, no dossier devem constar:
 - Valores laboratoriais de referência e/ou intervalos dos testes;
 - Manuais de utilização;
 - Certificados de acreditação;
 - Currículo do responsável pela gestão das amostras;
 - Registos de amostras retidas, etc.

<https://ichgcp.net/8-essential-documents-for-the-conduct-of-a-clinical-trial>

2. Que documentos podemos encontrar no ISF?

Continuação....

- Outros manuais de apoio, como por exemplo: manual de ressonâncias, nos casos em que o protocolo do estudo prevê procedimentos neste âmbito;
- Informação de segurança: CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), SAE (*Severe Adverse Events*), *guidelines* e formulários para reportar estes eventos;
- Formulários de registo de gravidez (e *follow-up*);
- Relatórios de segurança;
- Registos de expedição de materiais relacionados com o estudo;
- Comunicação relevante com o promotor;
- *Source Data Agreement Form* (SDAF);
- *Electronic Medical Records* (EMR) *Questionnaire*;
- Políticas e Procedimentos locais relevantes;
- *Logs*;
- Relatório final do estudo.

<https://ichgcp.net/8-essential-documents-for-the-conduct-of-a-clinical-trial>

3. Quais os achados mais frequentes identificados nas visitas de monitorização.

- Deficientes práticas de arquivo de documentos essenciais no ISF;
- Falha na atualização de *Investigator Site File* com documentação requerida.

4. Estratégias para evitar falhas

- **Deficientes práticas de arquivo de documentos essenciais no ISF:**
 - Nos casos em que o investigador (ou outro elemento da equipa devidamente delegado) tenha dúvidas/dificuldades relativamente à secção de arquivo dos documentos pode e deve contactar o promotor;
 - Em muitas situações o próprio promotor adota estratégias de apoio aos centros de investigação enviando, juntamente com a documentação, notas relativamente à secção de arquivo desses documentos.

4. Estratégias para evitar falhas

- **Falha na atualização de *Investigator Site File* com documentação requerida:**
 - Estipular um dia da semana/mês para verificação, atualização e arquivo de documentação;
 - Colocar notas nos dossiers através de *post-its*, sobre os pendentes e fazer *follow-up*;
 - Nos casos em que não é possível arquivar no próprio dia a documentação enviada pelo promotor, colocar em local seguro, devidamente identificado e arquivar o mais rapidamente possível;
 - Identificar no dossier, através de notas, documentos que estejam obsoletos;
 - Criar tarefas/lembretes no email, que permitam pedir documentação atualizada, ex: currículo do investigador principal.

5. Arquivo

Identificação dos ISFs após encerramento do estudo



Pharma DDD

Estudo encerrado em __/__/____.

Os dossiers deverão ser arquivados até __/____.

(contactos do promotor)

5. Arquivo

- Os ISF que se encontram no centro de investigação devem ser conservados durante um período longo, se tal for exigido pela legislação local ou por acordo com o promotor;
- Em Portugal, a legislação para os estudos interventivos diz-nos que os dossiers devem ficar arquivados durante um período de **25 anos**. Para os estudos não interventivos (observacionais) não existe legislação, mas é recomendado um período não inferior a 5 anos (segundo as orientações GVP/GPP);
- Findo o período acima referido, o centro de investigação apenas pode destruir os dossiers após autorização do promotor.

Lei Portuguesa 21/2014, de 16 de abril

<https://www.pharmacoepi.org/resources/policies/guidelines-08027/#6>

5. Arquivo

- Os dossiers devem ser arquivados sob condições ideais de temperatura e humidade;
- O centro de Investigação pode mudar o arquivo dos dossiers, desde que seja devidamente documentado e o promotor informado por escrito desta mudança;
- O centro de Investigação pode igualmente recorrer a um arquivo externo desde que o mesmo cumpra com todos os requisitos de conservação;
- Durante o período de arquivo os dossiers devem estar disponíveis para possíveis inspeções.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-content-management-archiving-clinical-trial-master-file-paper/electronic_en.pdf

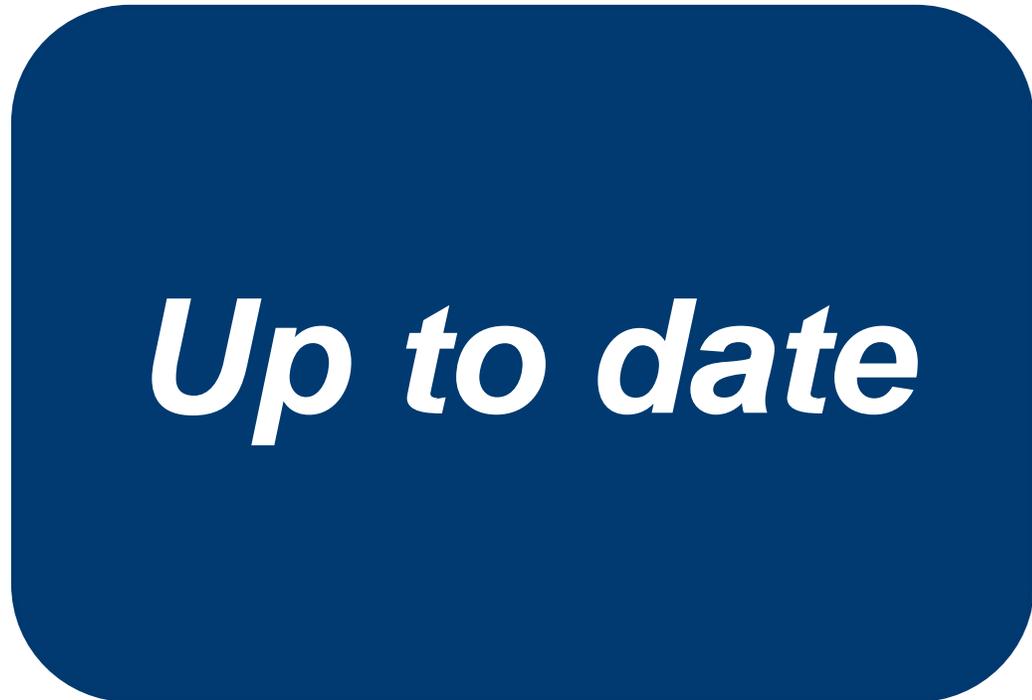
6. Conclusão

A responsabilidade pela organização, fornecimento e envio da documentação é do promotor.

A responsabilidade pela manutenção e atualização é do centro de investigação, nomeadamente do **Investigador Principal**.

- Nestes dossiers devem constar todos os documentos relacionados com o estudo e que permitam o rastreamento de todas as ações que decorrem ao longo do mesmo;
- Devem estar disponíveis para visitas de monitorização, auditorias e inspeções;
 - Devem ter acesso restrito.

6. Conclusão





Vamos Pensar?

Por cada centro de Investigação só pode existir um ISF.

- a) Verdadeiro
- b) Falso

No caso de atualização de documentos, as versões anteriores deverão ser descartadas e destruídas.

- a) Verdadeiro
- b) Falso

Obrigada!

Daniela Boleixa
Clinical Site Manager
daniela.boleixa@phagecon.pt



PHAGECON

PHARMACEUTICAL SERVICES AND CONSULTING

