

Comité de Ética de la Investigación en Salud de OSEP

Procedimientos Operativos Estándar

El objetivo primario del CEIS-OSEP es garantizar la protección de las personas participantes en estudios científicos a través del análisis y revisión de los aspectos éticos del diseño y conducción del estudio, el reclutamiento de participantes para la investigación, el cuidado y protección de la confidencialidad de los participantes, el proceso de consentimiento informado y consideraciones comunitarias.

El CEIS-OSEP tiene la potestad de aprobar, solicitar modificaciones, desaprobar, interrumpir o suspender una investigación antes o durante su desarrollo y monitorear su conducción siguiendo las pautas contenidas en este documento.

Los protocolos de investigación que tienen patrocinio privado deben abonar un canon para su aprobación por el CEIS-OSEP.

Las decisiones del CEIS-OSEP sobre la evaluación de protocolos de investigación tienen carácter vinculante y sólo son apelables ante el Consejo Provincial de Ética de Investigación en Salud (COPEIS).

Una vez evaluada y aprobada una investigación, el Comité solicita al investigador principal la inscripción de la misma en el Registro Provincial de Investigaciones en Salud (REPRIS), dependiente del Ministerio de Salud, Desarrollo Social y Deportes de Mendoza.

En la página web de la obra social se encuentra la versión actualizada de los POEs junto con el cronograma anual de reuniones mensuales a partir de enero de cada año calendario.

Los canales de comunicación disponibles para patrocinadores, investigadores, participantes y público en general son el correo electrónico ceis@osep.mendoza.gov.ar y el teléfono (0261) 4615021 (Secretaría General).

Contenido

1. Procedimientos generales del CEIS-OSEP: página 4

- 1.1. Plazos del CEIS-OSEP
- 1.2. Envío, recepción y gestión de la documentación
- 1.3. Comunicación de las decisiones del CEIS-OSEP

2. Presentación de protocolos de investigación al CEIS-OSEP: página 5

- 2.1. Exenciones de evaluación del CEIS-OSEP
- 2.2. Presentación de estudios experimentales
- 2.3. Presentación de estudios observacionales
- 2.4. Presentación de documentación para el participante de una investigación

3. Presentación de documentación de estudios aprobados por el CEIS-OSEP: página 10

- 3.1. Presentación de sub-estudios, enmiendas, extensiones de un protocolo
- 3.2. Presentación de enmiendas de seguridad
- 3.3. Presentación de enmiendas de consentimiento informado
- 3.4. Presentación de cambios administrativos o enmiendas no sustanciales
- 3.5. Presentación de cambios en el Manual Operativo del Investigador
- 3.6. Renovación del período de aprobación de un protocolo
- 3.7. Notificación de incorporación de primer participante de un ensayo clínico

4. Dictamen tipo del CEIS-OSEP: página 14

5. Presentación de reportes de Eventos Adversos y Análisis de Seguridad: página 15

- 5.1. Información de seguridad
- 5.2. Reporte de Eventos Adversos

5.3. Reporte de Reacciones Medicamentosas Serias e Inesperadas

6. Informes del investigador: página 16

- 6.1. Informe de avance
- 6.2. Informe final
- 6.3. Informe de desvío mayor/violaciones al protocolo
- 6.4. Informe de desvío menor al protocolo

7. Monitoreo ético del CEIS-OSEP: página 19

- 7.1. Notificación de monitoreo
- 7.2. Informes de monitoreo y acciones ante hallazgos

1. Procedimientos generales del CEIS-OSEP

1.1. Plazos del CEIS-OSEP

Como plazo general, el CEIS-OSEP recibe documentación con una antelación mínima de 15 (quince) días de la próxima sesión programada y comunica sus decisiones en un mínimo de 15 (quince) días y un máximo de 30 (treinta) días posteriores a la reunión en la que fue tratada.

Puede considerarse el análisis de solicitudes en forma expeditiva cuando existen circunstancias debidamente justificadas que hacen necesario que el Comité se expida con más celeridad que la habitual, especialmente ante situaciones que afecten potencialmente la seguridad o los derechos de los participantes.

En este caso, por solicitud del investigador principal u observación del CEIS-OSEP, el presidente y/o el vicepresidente del Comité proceden a analizar los documentos y emiten un dictamen preliminar dentro de los 5 (cinco) días de presentada la solicitud y es refrendado por los miembros en la próxima reunión.

1.2. Envío, recepción y gestión de la documentación

Para presentar documentación de una investigación al CEIS-OSEP se requiere registrar la firma digital en cualquier autoridad de registro de forma gratuita. El registro de firma digital está disponible en OSEP los días lunes a viernes de 8.30 hs. a 13.30 hs. en el área de TICs de la obra social, para lo cual puede solicitarse un turno especial a la secretaría del Comité.

La documentación debe enviarse en formato pdf por correo electrónico a ceis@osep.mendoza.gov.ar con el asunto que corresponda, para lo cual el remitente debe declarar conjuntamente la dirección de correo electrónico en la que serán válidas todas las notificaciones que realice el CEIS-OSEP.

Siempre que recibe documentación, el Comité emite respuesta por la misma vía confirmado la recepción, con el detalle de los documentos presentados.

Los documentos de una investigación se reúnen en un expediente a través del Sistema de Gestión Documental Electrónica (GDE) y el número de expediente electrónico sirve como número de legajo de la investigación. Estos expedientes digitales son de trata reservada, de manera que queda garantizada la confidencialidad de los mismos y su visualización exclusiva por los miembros titulares del CEIS-OSEP.

Si la documentación remitida es incompleta o incorrecta, se comunica vía email al remitente, que podrá cumplir con los requisitos formales no cumplidos y comunicados por el CEIS-OSEP hasta 72 (setenta y dos) horas hábiles antes de la sesión programada.

La documentación física del Comité o aquella que fuera requerida a los investigadores (por ejemplo documentación de los miembros, acuerdos de confidencialidad, libros de actas, etc.) se archiva en un mueble con llave al que sólo acceden los miembros titulares, localizado en la sede del CEIS-OSEP.

La documentación presentada al Comité quedará resguardada durante 10 (diez) años posteriores a la finalización de la investigación.

1.3. Comunicación de las decisiones del CEIS-OSEP

Las decisiones del Comité se comunican:

- a) Al investigador principal: mediante el envío de una copia de los documentos emitidos por el CEIS-OSEP que se adjuntan al legajo electrónico de la investigación a la dirección de correo válida declarada.
- b) A la Dirección de Salud de OSEP: mediante minuta mensual continente de toda la actividad desarrollada.
- c) A la DICyT de Mendoza según lo dispuesto por la regulación correspondiente.
- d) A la ANMAT en forma regular según normativa vigente; y toda vez que el CEIS-OSEP considere que un evento no contemplado merece ser informado a la autoridad regulatoria nacional utilizando los canales administrativos dispuestos a tal fin.

2. Presentación de protocolos de investigación al CEIS-OSEP

2.1. Exenciones de evaluación del CEIS-OSEP

Se encuentran exentos de la evaluación ética por parte del CEIS-OSEP los estudios observacionales (no experimentales) que:

- a) No se realicen sobre seres humanos; por ejemplo metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios de utilización o costos de la obra social.
- b) Utilicen datos de dominio público; por ejemplo estadísticas vitales o información de enfermedades de notificación obligatoria.

c) Se realicen con datos o muestras biológicas almacenadas en los sistemas de información de la obra social siempre que no representen riesgo superior al mínimo y/o no se pueda determinar la identidad de los afiliados, es decir, se encuentren irreversiblemente anonimizados. Por ejemplo, estudios de prestaciones registradas en SISAO o características socio-demográficas de poblaciones de afiliados.

El CEIS-OSEP sugiere al investigador que realice una consulta ante cualquier duda sobre la necesidad de evaluación ética de su trabajo al email del Comité.

2.2. Presentación de estudios experimentales

El solicitante deberá adjuntar la siguiente documentación, en español en todos los casos:

- 1) Nota de solicitud de evaluación del protocolo.
- 2) Protocolo que contenga título, versión, fecha, patrocinador/solicitante o aval institucional, hipótesis, objetivos generales y específicos, pertinencia y trascendencia de la investigación, antecedentes/fundamentos que lo justifican, criterios de elegibilidad, diseño, descripción y cronograma de procedimientos del estudio, justificación ética, método de reclutamiento, plan de monitoreo de datos, plan de manejo de la seguridad, riesgos y beneficios para los participantes de la investigación y plan de análisis de resultados.
- 3) Aprobación de protocolo por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) cuando esté disponible (si corresponde).
- 4) Manual operativo del investigador u otras fuentes de información según corresponda.
- 5) Listado de investigadores que participarán en el estudio.
- 6) Currículum vitae del IP con la información referente a su experiencia en investigación clínica y entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas, o en su defecto nota compromiso del solicitante dejando constancia que se hará responsable de que el IP y su equipo sean entrenados, previo al inicio del estudio, sobre Buenas Prácticas Clínicas y las disposiciones regulatorias vigentes.
- 7) Número de inscripción del IP en el REPRIS.
- 8) Listado de efectores o sedes en los que se realizará el estudio, acompañado de una nota de su director al presidente del CEIS-OSEP aceptando la realización del estudio y la subrogación al Comité. En caso de estudios multicéntricos, debe agregarse listado de los centros externos en los que se desarrollará el protocolo.
- 9) Planilla de delegación de funciones.

- 10) Hoja de información para el participante y formulario de consentimiento informado con número de versión y fecha (ver punto 2.4).
- 11) Otra documentación destinada al participante, con número de versión y fecha (ver punto 2.4).
- 12) Planilla con datos económicos, con el detalle de los gastos estimados que demandará la investigación y quién es el responsable que afrontará los mismos.
- 13) Copia de la póliza de seguro de daños con que cuenta el protocolo y su correspondiente certificado de cobertura. Toda modificación posterior de la póliza deberá ser evaluada por el CEIS-OSEP. Las compañías de seguro habilitadas para proveer esas pólizas serán aquellas reconocidas por la Superintendencia de Seguros de la Nación.
- 14) Contrato celebrado entre las partes (si corresponde).
- 15) Comprobante de pago del canon (si corresponde).
- 16) Acuerdos de internación y traslados (si corresponde).
- 17) Declaración jurada de veracidad, cuyo texto debe indicar: "Declaro bajo fe de juramento que los datos consignados son exactos y que los archivos remitidos se corresponden con sus originales y son copia fiel de la documentación digitalizada, la que se encuentra disponible en soporte físico en caso de ser requeridos".

El asunto del email debe decir: Nombre de la investigación – Solicitud de evaluación de protocolo.

2.3. Presentación de estudios observacionales

El solicitante deberá adjuntar la siguiente documentación, en español en todos los casos:

- 1) Nota de solicitud de evaluación del protocolo.
- 2) Protocolo que contenga título, versión, fecha, patrocinador/solicitante o aval institucional, hipótesis (si corresponde), objetivos generales y específicos, pertinencia y propósito de la investigación, antecedentes/fundamentos que lo justifican, diseño, cronograma del estudio, justificación ética, criterios de inclusión/exclusión de participantes, variables a estudiar, estrategia de reclutamiento y selección, diseño muestral, versión preliminar de instrumento de recolección de datos (encuestas, entrevistas, observación, grupos de discusión, etc.), mecanismos de análisis de datos, plan de monitoreo de datos, citas y referencias bibliográficas, plan de análisis de resultados.
- 3) Explicitación de las medidas de protección de la confidencialidad de los participantes, tipo acceso a los datos y tiempo de almacenamiento.

- 4) Listado de investigadores que participarán en el estudio.
- 5) Currículum vitae del IP con la información referente a su experiencia en investigación y en Ética de la Investigación en Salud, o en su defecto nota compromiso del solicitante dejando constancia que se hará responsable de que el IP y su equipo sean entrenados, previo al inicio del estudio, sobre las disposiciones regulatorias vigentes.
- 6) Número de inscripción del IP en el REPRIS.
- 7) Listado de efectores o sedes en los que se realizará el estudio, acompañado de una nota de su director al presidente del CEIS-OSEP aceptando la realización del estudio y la subrogación al Comité. En caso de estudios multicéntricos, debe agregarse listado de los centros externos en los que se desarrollará el protocolo.
- 8) Planilla de delegación de funciones.
- 9) Hojas de información para el participante y formulario de consentimiento informado con número de versión y fecha (ver punto 2.4).
- 10) Otra documentación destinada al participante, con número de versión y fecha (ver punto 2.4).
- 11) Planilla con datos económicos, con el detalle de los gastos estimados que demandará la investigación y quién es el responsable que afrontará los mismos.
- 12) Contrato celebrado entre las partes (si corresponde).
- 13) Comprobante de pago del canon (si corresponde).
- 14) Declaración jurada de veracidad, cuyo texto debe indicar: "Declaro bajo fe de juramento que los datos consignados son exactos y que los archivos remitidos se corresponden con sus originales y son copia fiel de la documentación digitalizada, la que se encuentra disponible en soporte físico en caso de ser requeridos".

El asunto del email debe decir: Nombre de la investigación – Solicitud de evaluación de protocolo.

2.4. Presentación de documentación para el participante de una investigación

El CEIS-OSEP entiende por documentación para el participante de una investigación: a) consentimiento informado (CI): hoja de información para el participante y formulario de consentimiento; b) tarjetas, diarios, cuestionarios, escalas, fichas y cualquier otro instructivo sobre manejo de dispositivos destinados a la administración de la medicación o para controles diagnósticos; c) aviso de reclutamiento; d) programa de retención de participantes; e) otros documentos relacionados.

La hoja de información del CI debe contener, en lenguaje comprensible para el participante, los siguientes aspectos:

- Título de la investigación propuesta, entidad patrocinadora, institución de realización y datos completos del investigador principal y del médico reemplazante.
- Justificación, objetivos y procedimientos de la investigación con su naturaleza, extensión y duración.
- Información suficiente sobre las características de la investigación, sus diferencias con la práctica asistencial y, cuando corresponda, de las particularidades de la combinación entre investigación y asistencia médica.
- Enunciación de su derecho a no participar y su derecho a recibir adecuada y eficaz atención médica independientemente de su involucramiento en la investigación.
- Tratamiento propuesto y justificación del placebo si lo hubiera junto con sus criterios de utilización.
- Responsabilidades, riesgos, cargas y eventos adversos posibles que puedan corresponderle al participante.
- Beneficios esperados para el participante y para la sociedad.
- Beneficios y riesgos de los métodos alternativos existentes.
- Usos potenciales, incluyendo los comerciales, de los resultados de la investigación.
- Fuente de financiación del proyecto.
- Garantía de cuidado y asistencia, nombre de los responsables de brindarlos, incluyendo dónde concurrir ante un evento adverso y modo de contacto con los investigadores.
- Garantía de acceso a toda nueva información relevante para el individuo incluyendo una síntesis de los resultados finales de la investigación y nombre de la persona responsable de dar esa información.
- Libertad de negarse a participar o de retirar su consentimiento en cualquier fase de la investigación, sin dar explicaciones ni sufrir discriminación alguna, penalización o perjuicio.
- Garantía de protección de privacidad y respeto de la confidencialidad en el tratamiento de los datos personales.
- Garantía de cobertura de los gastos generados por la participación en la investigación y las compensaciones que recibirá el participante.

- Garantía de seguro para una indemnización por eventuales daños ocasionados por la investigación, nombre y dirección de la compañía aseguradora, el número de póliza, número de teléfono donde hacer el reclamo.
- Dirección y teléfono de la institución donde concurrirá el participante en el caso de presentar un efecto adverso.
- La constancia de aprobación del CEIS-OSEP y sus datos de contacto para cualquier duda del sujeto, de la siguiente forma: "En caso de preguntas relacionadas acerca de sus derechos como participante de un estudio de investigación en salud puede contactarse con el Comité de Ética de la Investigación de OSEP, sede en José Vicente Zapata 313 de la Ciudad de Mendoza, emailceis@osep.mendoza.gov.ar, teléfono (0261) 4615021 (Jorge Mutis)".

En caso de entregar bolsos, lapiceras u otros objetos al participante se requiere presentación mediante gráficos/fotos de los mismos para su notificación. El CEIS-OSEP no emite aprobación de los mismos, sólo email de recepción de la notificación.

Si se implementa un aviso de reclutamiento de participantes, debe especificarse el medio que se utilizará para su difusión (dónde, cómo, cuándo y por quién va a ser implementado).

Todo cambio en cualquiera de estos documentos conllevará la creación de una nueva versión, ya sea solicitado por la ANMAT, el CEIS-OSEP, el patrocinador u otra institución relacionada al marco de la investigación. Esto no aplicará cuando los únicos cambios realizados sean los de la personalización del documento que se encontraba en formato general (información de efector, centro e investigador principal) y debe explicitarse que los cambios incorporados se refieren a la personalización del documento.

3. Presentación de documentación de estudios aprobados por el CEIS-OSEP

La presentación de enmiendas al protocolo y al consentimiento informado, de protocolos de sub-estudios o de solicitudes de renovación del período de aprobación debe ser hecha por el investigador principal (IP) antes de implementar los cambios.

Toda nueva versión de documentación ya aprobada por el CEIS-OSEP y que se presente con modificaciones debe aclarar número de versión y fecha y acompañarse con una copia con control de cambios realizados en relación con la última versión aprobada por el CEIS-OSEP y el motivo que la origina.

Las addendas requieren aprobación del CEIS-OSEP y autorización de ANMAT antes de su implementación a menos que existiera la necesidad de implementarlas de inmediato para proteger la seguridad de los participantes.

3.1. Presentación de sub-estudios, enmiendas, extensiones de un protocolo

Al momento de presentar el protocolo un sub-estudio, una enmienda o extensión de un estudio ya aprobado por el CEIS-OSEP, el solicitante debe adjuntar la siguiente documentación:

- 1) Nota de solicitud de evaluación del sub-estudio, enmienda o extensión.
- 2) Protocolo del sub-estudio, enmienda o extensión en idioma español.
- 3) Listado de investigadores, efectores y/o centros (propios o externos) donde se llevará a cabo el sub-estudio.
- 4) Hojas de información para el participante y formulario de consentimiento informado con número de versión y fecha (ver punto 2.4).
- 5) Otra documentación destinada al participante, con número de versión y fecha (ver punto 2.4).
- 6) Contrato entre el investigador con el patrocinador y/o institución (si corresponde).
- 7) Comprobante de pago del canon (si corresponde).
- 8) Declaración jurada de veracidad, cuyo texto debe indicar: "Declaro bajo fe de juramento que los datos consignados son exactos y que los archivos remitidos se corresponden con sus originales y son copia fiel de la documentación digitalizada, la que se encuentra disponible en soporte físico en caso de ser requeridos".

El asunto del email debe decir: Número de legajo electrónico – Solicitud de evaluación de sub-estudio/enmienda/extensión (lo que corresponda).

3.2. Presentación de enmiendas de seguridad

Al momento de presentar una enmienda de seguridad al protocolo de un estudio ya aprobado por el CEIS-OSEP, el solicitante debe adjuntar la siguiente documentación:

- 1) Nota de solicitud de evaluación de la enmienda de seguridad.
- 2) Enmienda de seguridad en idioma español.
- 3) Resumen de los cambios efectuados al protocolo por la enmienda en idioma español.
- 4) Listado de investigadores y efectores y/o centros activos al momento de la presentación.
- 5) Hojas de información para el participante y formulario de consentimiento informado con número de versión y fecha (ver punto 2.4).

6) Otra documentación destinada al participante, con número de versión y fecha (ver punto 2.4).

7) Comprobante de pago del canon (si corresponde).

8) Declaración jurada de veracidad, cuyo texto debe indicar: "Declaro bajo fe de juramento que los datos consignados son exactos y que los archivos remitidos se corresponden con sus originales y son copia fiel de la documentación digitalizada, la que se encuentra disponible en soporte físico en caso de ser requeridos".

El asunto del email debe decir: Número de legajo electrónico – Solicitud de evaluación de enmienda de seguridad.

En caso de que la seguridad de los participantes amerite que el Comité se expida con celeridad, el IP puede solicitar una evaluación expedita de la documentación.

Las enmiendas de seguridad requieren aprobación del CEIS-OSEP y autorización de ANMAT antes de su implementación, a menos que existiera la necesidad de implementarlas de inmediato para proteger la seguridad de los participantes.

3.3. Presentación de enmiendas de consentimiento informado

Al momento de presentar una enmienda de un consentimiento informado (CI) ya aprobado por el CEIS-OSEP, el solicitante debe adjuntar la siguiente documentación:

1) Nota de solicitud de revisión del CI.

2) Enmienda con número de versión y fecha, en idioma español, en formato genérico y/o personalizado para cada uno de los centros e investigadores principales.

3) Comprobante de pago del canon (si corresponde).

El asunto del email debe decir: Número de legajo electrónico – Solicitud de evaluación de enmienda del CI.

Todo cambio en una enmienda al consentimiento informado conllevará la creación de una nueva versión, aún si los cambios son solicitados por la ANMAT, el CEIS-OSEP, el patrocinador u otra institución relacionada al marco de la investigación. Esto no aplicará sólo cuando los únicos cambios realizados sean los de la personalización del documento que se encontraba en formato general (información de centro e investigador principal) y debe explicitarse que los cambios incorporados se refieren a la personalización del documento.

Si una enmienda al CI contiene información de seguridad u otra que se considere de suma relevancia para el paciente, el CEIS-OSEP podrá solicitar que en la sección de Contactos,

se lo mencione de la siguiente forma: "En caso de preguntas relacionadas acerca de sus derechos como participante de un estudio de investigación en salud puede contactarse con el Comité de Ética de la Investigación de OSEP, sede en José Vicente Zapata 313 de la Ciudad de Mendoza, emailceis@osep.mendoza.gov.ar, teléfono (0261) 4615021 (Jorge Mutis)".

3.4. Presentación de cambios administrativos o enmiendas no sustanciales

Al momento de presentar un cambio administrativo o enmienda no sustancial al protocolo de un estudio ya aprobado por el CEIS-OSEP, el solicitante debe adjuntar la siguiente documentación:

1) Nota poniendo en conocimiento del CEIS-OSEP el cambio administrativo o enmienda no sustancial.

2) Cambio administrativo o enmienda no sustancial en idioma español.

El asunto del email debe decir: Número de legajo electrónico – Notificación de enmienda no sustancial/cambio administrativo.

La notificación puede requerir una evaluación a criterio del CEIS-OSEP.

3.5. Presentación de cambios en el Manual Operativo del Investigador

Debe remitirse al CEIS-OSEP cada nueva versión del Manual Operativo del Investigador luego de la aprobación inicial del protocolo con control de los cambios realizados respecto de la versión anterior, con número de versión y fecha.

El asunto del email debe decir: Número de legajo electrónico – Solicitud de evaluación de Manual Operativo del Investigador.

3.6. Renovación del período de aprobación de un protocolo

El período de aprobación de un protocolo por parte del CEIS-OSEP se extiende por un año. En caso de continuidad de la investigación, el IP de cada efector o centro debe solicitar la reaprobación anualmente, informando el estado del mismo:

a) Protocolos que requieren la aprobación de la ANMAT: a partir de la fecha de la disposición autorizante. Es obligación del patrocinador informar número y fecha de la misma.

b) Protocolos que no requieren aprobación por la ANMAT: a partir de la fecha de aprobación del CEIS-OSEP.

El IP debe solicitar la renovación de la aprobación mediante una nota acompañada por el informe de avance semestral y una copia del último consentimiento informado en uso, con número de versión y fecha y el comprobante de pago del canon (si corresponde).

Los estudios observacionales de bajo riesgo, es decir, los que presentan el mismo riesgo que la práctica médica de rutina, pueden ser eximidos de la reprobación anual. Esta situación será comunicada en el dictamen inicial.

El asunto del email debe decir: Número de legajo electrónico – Solicitud de renovación.

3.7. Notificación de incorporación de primer participante de un ensayo clínico

El IP podrá comenzar el enrolamiento una vez que se cumplieron los requisitos de la institución, patrocinador y ANMAT, la inscripción de la investigación en el REPRIS y pago del arancel correspondiente.

El IP debe notificar la incorporación del primer participante mediante una nota dentro de los primeros 5 (cinco) días de la fecha en que el primer participante firma el consentimiento informado.

El asunto del email debe decir: Número de legajo electrónico – Notificación de incorporación del primer participante.

4. Dictamen tipo del CEIS-OSEP

Una vez procesada la documentación y distribuida a los miembros del CEIS-OSEP para su análisis, se realiza la evaluación ética y metodológica en reunión ordinaria del Comité o en forma expedita, emitiéndose el correspondiente dictamen.

La decisión tomada queda registrada en el Libro de Actas de los dictámenes del Comité de acuerdo a lo establecido por el Reglamento Interno. La notificación de la misma al solicitante incluye:

- 1) Nombre completo del protocolo con número de versión y fecha.
- 2) Resolución del CEIS-OSEP, en español, consignando: aprobado, desaprobado o evaluado con solicitud de correcciones o aclaraciones; con la fundamentación correspondiente.

3) Listado de miembros del CEIS-OSEP que participaron en la evaluación y cargos en el Comité. En el caso de que uno de los miembros tuviera conflicto de intereses, aclaración de que no ha tomado parte del análisis ni de la votación y especificación de la razón del conflicto.

4) Detalle completo de la documentación evaluada, con número de versión y fecha: formularios de CI, póliza de seguro de daños, manual operativo del investigador, acuerdos de internación y/o traslado, documentación para ser utilizada con fines de reclutamiento, documentación para ser entregada a los participantes (si corresponde).

5) Nombre del investigador principal, mencionando que se ha evaluado el currículum vitae del mismo y que existen probanzas de que puede conducir el desarrollo del protocolo en cuestión con seguridad para los participantes del estudio.

6) Efector, sede o centro, con su dirección, mencionando la autorización de su director y que el mismo es adecuado para la ejecución del protocolo evaluado.

La documentación llevará la firma del Presidente del CEIS-OSEP o de quien se encuentre cumpliendo sus funciones.

5. Presentación de reportes de Eventos Adversos y Análisis de Seguridad

5.1. Información de seguridad

El investigador principal (IP) debe comunicar de forma inmediata al CEIS-OSEP cualquier información de seguridad relevante o de cambios al protocolo que aumente el riesgo para los participantes o que se haya hecho para eliminar peligros inmediatos para ellos.

Son responsabilidades del investigador:

- a) Comunicar al CEIS-OSEP un balance riesgo/beneficio del producto de investigación y con respecto a las indicaciones que se están estudiando, en forma de reporte semestral.
- b) Comunicar al CEIS cualquier cambio negativo y grave en el balance riesgo/beneficio del producto de investigación y con respecto a las indicaciones que se están estudiando en el país, antes del plazo establecido para el reporte semestral mencionado.
- c) Presentar al CEIS-OSEP los reportes del Comité de Seguridad de Datos del estudio clínico junto al reporte semestral mencionado, cuando se encuentren disponibles.

5.2. Reporte de Eventos Adversos

El IP debe informar al CEIS-OSEP todos los eventos adversos (EA) ocurridos en centros dados de alta por el Comité dentro de los 5 (cinco) días posteriores la toma de conocimiento de los mismos. En el caso de fallecimientos o eventos que amenacen la

vida, causen o prolonguen internación, los EA deben ser informados dentro de las 24 (veinticuatro) horas posteriores a su conocimiento.

Los EA serios e inesperados de otros centros deben ser enviados por el patrocinador o institución al CEIS-OSEP en los mismos plazos.

Los reportes iniciales de los EA deben ser seguidos por reportes detallados dentro de los 7 (siete) o 14 (catorce) días posteriores al inicial, en el formato que el patrocinador ha previsto para la comunicación de este tipo de información.

El CEIS-OSEP priorizará el criterio tomado por el IP en cuanto al grado de relación que pueda tener el evento adverso serio notificado.

La información se debe presentar obligatoriamente en español y ser completa y comprensible.

Toda comunicación de evento adverso serio que requiera evaluación ad hoc por parte del CEIS-OSEP será comunicada en la reunión plenaria más próxima y se consignará en el acta respectiva.

El patrocinador podrá comunicar al CEIS-OSEP los EA no serios en el formato que tenga establecido junto con el informe final de la investigación.

El asunto del email debe decir: Número de legajo de la investigación - Reporte de evento adverso/evento adverso serio.

5.3. Reporte de Reacciones Medicamentosas Serias e Inesperadas

Las reacciones medicamentosas serias e inesperadas (RAMSI) relacionadas a un producto de investigación deben ser comunicadas por el patrocinador a la ANMAT y por el IP al CEIS-OSEP dentro de las 24 (veinticuatro) horas de haber tomado conocimiento de ellas.

El IP deberá enviar un resumen único por producto en investigación de todas las RAMSI ocurridas en cualquiera de los centros que participan del estudio en las mismas fechas en que se presentan a ANMAT.

El asunto del email debe decir: Número de legajo de la investigación - Reporte de RAMSI

6. Informes del investigador

El investigador principal (IP) es responsable de remitir al CEIS-OSEP información sobre el avance del estudio y sobre cualquier contingencia que ocurra, ajena a lo establecido por protocolo, mediante los siguientes informes de: a) avance, b) finalización, c) desvío

mayor, d) desvío menor. Todos los informes del IP se adjuntarán al legajo electrónico del estudio.

6.1. Informe de avance

El IP de un estudio experimental debe informar los avances producidos durante su investigación en forma semestral a partir de la fecha de inicio efectivo del centro, consignando en forma precisa la información relativa al desarrollo del estudio.

En el caso de los estudios observacionales, el CEIS-OSEP exime al IP de presentar informes de avance, salvo que determine que existe mayor riesgo y vulnerabilidad de los participantes. En este último caso, podrá solicitar informes de avance semestrales o anuales a partir de la fecha de inicio efectivo de la investigación. En cualquier caso, se aclarará requerimiento o no de informes de avance en el dictamen correspondiente.

El asunto del email debe decir: Número de legajo de la investigación – Informe de avance

6.2. Informe final

Al término de un estudio observacional, el IP debe notificar al CEIS-OSEP de su finalización y presentar un informe escrito detallando los resultados de la investigación.

Al término de un estudio experimental, el IP debe informar al CEIS-OSEP lo ocurrido en su centro desde el inicio hasta la finalización de la participación del último de los participantes reclutados junto con el detalle de los resultados del estudio.

El asunto del email debe decir: Número de legajo de la investigación – Informe final

En el caso de estudios multicéntricos, el cierre definitivo del protocolo se hará cuando se adjunte al legajo electrónico el reporte final con los resultados y análisis globales.

6.3. Informe de desvío mayor/violaciones al protocolo

El IP debe presentar en forma inmediata a su toma de conocimiento un informe detallado de cualquier modificación al protocolo previamente aprobado por el CEIS-OSEP que altere el balance riesgo beneficio, comprometa la integridad de los datos del estudio y/o afecte la voluntariedad y la seguridad de los participantes del estudio.

La lista de ejemplos abajo citados sirve a los fines de guía, pero no contempla todos los posibles casos:

- Con relación al Consentimiento Informado: que el CI lo haya tomado una persona no autorizada para hacerlo, que el participante en la investigación firme una versión del CI

no aprobada por el CEIS-OSEP, la realización de un procedimiento del estudio previa a la firma del CI.

- En relación con los criterios de inclusión/exclusión: enrolar participantes que no cumplan con todos los criterios de inclusión y/o cumplan alguno de exclusión, enrolar participantes definidos como parte de la denominada población vulnerable (niños, embarazadas, personas con discapacidad, etc.) sin una previa aprobación para tal grupo; como así también enrolar participantes antes del inicio o después de terminado el estudio.
- En relación con la medicación del estudio: error en la entrega o dosificación de la misma.
- En relación a la medicación concomitante: uso de medicación prohibida.
- En relación a los procedimientos del estudio: que no se realicen aquellos que, en opinión del IP, comprometan la seguridad de los participantes.
- En relación a reporte de eventos adversos serios: aquellos que sean reportados fuera del tiempo estipulado por el CEIS-OSEP.

El asunto del email debe decir: Número de legajo de la investigación – Informe de desvío mayor

Según la gravedad de la desviación, el CEIS-OSEP podrá solicitar mayor información, citar al IP y/o a los miembros de su equipo, suspender transitoriamente al IP para otras investigaciones hasta tanto se resuelva la situación y/o considere satisfactorias las explicaciones dadas por el/los responsables/s de la desviación; solicitar informes de avance/monitoreo a todos los patrocinadores de estudios clínicos en los que estuvieran participando los presuntos responsables de la desviación; solicitar eventuales actuaciones que hubiera realizado o planee realizar la ANMAT al respecto; realizar un monitoreo con causa.

6.4. Informe de desvío menor al protocolo

El IP debe reportar junto al informe de avance semestral cualquier modificación al protocolo previamente aprobado por el CEIS-OSEP que no altere el balance riesgo beneficio, no comprometa la integridad de los datos del estudio ni afecte la voluntariedad y la seguridad de los participantes del estudio; por ejemplo olvido en la toma de la medicación del estudio, falta de devolución de la medicación del estudio por parte del paciente, entre otros.

En relación al programa y/o visitas del sujeto de investigación, será el IP quien determinará si las desviaciones en referencia a este último tópico constituyen una desviación mayor o menor, de acuerdo a las definiciones arriba citadas.

7. Monitoreo ético del CEIS-OSEP

El CEIS-OSEP determina el tipo de monitoreo que corresponde a un estudio de acuerdo a su duración y características, priorizando las investigaciones experimentales y aquellas que incluyan participantes con alguna vulnerabilidad, que serán monitoreadas al menos una vez al año mientras se desarrolla el protocolo.

El monitoreo puede incluir la revisión de la documentación del estudio, la información de seguridad, el proceso de obtención del consentimiento informado, así como las violaciones al protocolo. Se podrán realizar entrevistas y/o encuestas a las personas que participan en la investigación.

Los monitoreos del CEIS-OSEP pueden ser aleatorios (por selección al azar, sin causa) o con causa, cuando el Comité encuentre razones fundadas o por denuncias de eventos adversos y/o desvíos reiterados al protocolo.

En el caso de los ensayos clínicos, el CEIS-OSEP realizará el monitoreo inicial del servicio, sede o centro en que se desarrollará el protocolo después de la notificación de la incorporación del primer paciente.

El listado de personal autorizado para realizar la auditoría se encuentra disponible en la sede del CEIS-OSEP.

7.1. Notificación de monitoreo

Todas las notificaciones referidas a los monitoreos se realizan desde correo electrónico del Comité a la dirección de correo electrónico declarada como válida al inicio de la investigación.

El monitoreo se anunciará con suficiente antelación de modo de asegurar la disponibilidad de la documentación, del IP y de quien éste crea necesario siempre que sea parte del equipo de investigación. Cualquier modificación de la fecha y horario establecido sólo se justificará debido a causas de fuerza mayor, tal como imposibilidad probada de contar con la presencia de una de las partes.

Durante el monitoreo sin causa estarán presentes sólo el IP, personal del equipo que éste considere y el equipo de auditores del CEIS-OSEP; el patrocinador y/o su representante en la República Argentina podrán ser informados aunque no podrán participar en las mismas.

En los monitoreos con causa, el IP necesariamente deberá estar presente y los representantes de la ANMAT y del patrocinador podrán estar presentes si así lo consideran.

7.2. Informes de monitoreo y acciones ante hallazgos

El CEIS-OSEP remitirá por email el reporte de monitoreo al IP y éste será el responsable de reenviarlo al patrocinador, si así lo requiriera el mismo.

En el caso de los monitoreos con hallazgos, se realizará una reunión de cierre en la que se consensuarán con el IP las acciones correctivas/preventivas correspondientes y este consenso se volcará en el reporte.

El CEIS-OSEP podrá suspender la investigación en curso ante situaciones como el incumplimiento del IP de los requerimientos del Comité, su reticencia a facilitar la actividad de monitoreo, el incumplimiento de las obligaciones del patrocinador o por desvíos graves y/o reiterados al protocolo que hayan afectado la seguridad de los participantes.

En todos aquellos casos en los que por el tenor de los hallazgos el CEIS-OSEP considere que efectivamente se debe suspender el estudio, se realizará comunicación fehaciente al investigador principal in situ o dentro de las 24 horas de tomada la decisión según corresponda. A su vez, se comunicará al patrocinador, a la DICyT y a la ANMAT la decisión tomada por el CEIS-OSEP adjuntando los fundamentos de la misma dentro de los 5 (cinco) días hábiles de la suspensión.