

Comité de Ética en Investigación en Salud Fundación COIR

Procedimientos Operativos de Evaluación de Investigaciones Clínicas

Año 2017

**Versión # 02 (04-May-2017)
Vigencia a partir de 01-Jun-2017**

__04 / __05 / __2017__	__01 / __06 / __2017__	__01 / __06 / __2017__
Preparado por: Farm. Julio Banffi Planeamiento I&D	Autorizado por: Rosalina Vila Gerente	Revisado y Autorizado por: Jorge Ibarra Presidente

__01 / __06 / __2017__	__01 / __06 / __2017__	___ / ___ / _____
Otras Revisiones por: Jorge Ledesma	Otras Revisiones por: Ana Manuel Santos	Otras Revisiones por:

INDICE

1. DOCUMENTACIÓN.....	4
1.2. REQUISITOS GENERALES.....	4
2. OBLIGACIONES DE LOS INVESTIGADORES PRINCIPALES:.....	4
3. PROCESAMIENTO.....	5
3.1. <i>Recepción / Acuses</i>	5
3.2. <i>Control de la documentación</i>	5
3.3. <i>Remisión de la documentación a los miembros del CEIS</i>	5
3.4. <i>Retiro</i>	5
4. REQUISITOS ESPECÍFICOS.....	5
4.1. <i>Protocolo</i>	5
4.2. <i>Subestudio / Enmienda / Extensión</i>	7
4.3. <i>Enmienda de seguridad</i>	8
4.4. <i>Cambios administrativos / Enmiendas no sustanciales</i>	10
4.5. <i>Renovación del período de aprobación de un protocolo</i>	10
4.6. <i>Permiso de enrolamiento</i>	11
4.7. <i>Notificación de incorporación de primer paciente</i>	11
4.8. <i>Metodología de evaluación de documentos recibidos</i>	11
5. INVESTIGADORES Y CENTROS. ALCANCES.....	12
5.1. SUSPENSIÓN DE RECLUTAMIENTO DE PACIENTES.....	13
5.2. BAJA DE INVESTIGADOR PRINCIPAL Y/O CENTRO.....	14
5.2.1. <i>Con voluntarios reclutados activos</i>	14
5.2.2. <i>Sin voluntarios activos o reclutados</i>	14
5.2.3. <i>Por subrogación del centro a otro Comité de Ética</i>	14
5.3. CAMBIO ADMINISTRATIVO EN EL CENTRO.....	15
5.4. SUSPENSIÓN TRANSITORIA/DEFINITIVA DE INVESTIGADOR Y/O CENTRO.....	15
6. DOCUMENTACIÓN PARA EL VOLUNTARIO.....	16
6.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	16
6.2. ENMIENDA AL CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	18
6.3. TARJETAS, DIARIOS, CUESTIONARIOS, ESCALAS, FICHAS, INSTRUCTIVOS Y OTROS DOCUMENTOS QUE SE ENTREGAN A LOS VOLUNTARIOS.....	19
6.4. AVISO DE RECLUTAMIENTO DE VOLUNTARIOS.....	20
7. EVENTOS ADVERSOS.....	20
7.1. CLASIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS.....	20
7.1.1. <i>Notificación de eventos adversos de centros dados de alta por el CEIS</i>	21
7.1.2. <i>Eventos adversos serios e inesperados</i>	21
7.1.3. <i>Eventos adversos serios y esperados</i>	21
7.2. RAMSI (REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS SERIAS E INESPERADAS).....	21
7.3. EVENTOS ADVERSOS NO SERIOS.....	22
7.4. INFORMACIÓN RELEVANTE DE SEGURIDAD E INFORMES DE COMITÉS DE SEGURIDAD DE DATOS	22
7.5. PROCESAMIENTO Y EMISIÓN DE DOCUMENTOS POR EL CEIS.....	22

8. INFORMES DEL INVESTIGADOR.....	23
8.1. INFORME DE AVANCE.....	23
8.1.1. Estudios experimentales.....	23
8.1.2. Estudios observacionales.....	23
8.2. INFORME FINAL.....	23
8.3. INFORME DE DESVÍO/VIOLACIONES AL PROTOCOLO.....	24
8.3.1. Desvío mayor/violación.....	24
8.3.2. Desvío menor.....	24
9. MANUAL DEL INVESTIGADOR (BROCHURE).....	25
10. CIERRE DE PROTOCOLO.....	25
11. ANÁLISIS Y REVISIÓN DE CONTRATOS QUE VINCULAN AL INVESTIGADOR CON EL PATROCINADOR.....	26
11.1. RECEPCIÓN DE DOCUMENTACIÓN.....	26
12. AUDITORÍAS POR PARTE DEL CEIS.....	26
12.1. NOTIFICACIÓN DE AUDITORÍA.....	26
12.2. DOCUMENTACIÓN PARA LA AUDITORÍA.....	27
12.3. PROCESO DE AUDITORÍA.....	27
12.4. INFORMES DE AUDITORÍA.....	27
12.4.1. Auditorías sin hallazgos.....	27
12.4.2. Auditorías con hallazgos.....	27
12.4.3. Medidas a tomar frente a hallazgos.....	27
12.5. ARCHIVO DE DOCUMENTACIÓN.....	28
12.6. COSTO DE AUDITORIAS A CENTROS EXTERNOS.....	28
13. COMUNICACIÓN DE LAS DECISIONES DEL CEIS.....	28
13.1. AL INVESTIGADOR.....	28
13.2. AL DIRECTOR DE LA INSTITUCIÓN.....	28
13.3. AL COPEIS DE MENDOZA.....	28
13.4. A LA A.N.M.A.T.....	28
14. EVALUACIÓN PRELIMINAR DE PROTOCOLOS.....	28
14.1. PROCESAMIENTO Y EMISIÓN DE DOCUMENTOS POR EL CEIS.....	29
15. EVALUACIÓN INDEPENDIENTE DE PROTOCOLOS.....	29
15.1. PROCESAMIENTO Y EMISIÓN DE DOCUMENTOS POR EL CEIS.....	29
16. RELACIONES DEL CEIS CON EL CONSEJO PROVINCIAL DE EVALUACIÓN DE ÉTICA DE INVESTIGACIONES EN SALUD (COPEIS).....	29

1. Documentación

Al CEIS ingresan protocolos, enmiendas, solicitudes de extensión, cambios administrativos, formularios de consentimiento informado escrito y sus actualizaciones, procedimientos que se utilizarán para el reclutamiento de los voluntarios, información escrita que será provista a los voluntarios, folleto para el investigador y sus actualizaciones, información disponible sobre seguridad, reportes de eventos adversos, información sobre pagos o compensaciones disponibles para los voluntarios, solicitudes de alta de investigadores principales y centros, contratos (Acuerdo financiero entre el investigador/centro y el patrocinador), otras informaciones documentales que acrediten calificaciones de investigadores y/o centros, declaraciones juradas, solicitudes de bajas y/o cambios de investigadores principales y/o centros, informes de avance y finales, suspensiones o cancelaciones, notificaciones de desviaciones y otras documentaciones relacionadas que merecen tratamiento particular según sea el caso (por ejemplo, contratos).

1.2. Requisitos generales

La documentación debe llegar al CEIS acompañada por una carta de presentación, por duplicado, en la que debe estar claramente explicitado:

- Qué se solicita (evaluación, notificación, etc.).
- Detalle de los documentos presentados.
- Número y título del protocolo.
- Razón social del patrocinador, representante y/o solicitante.
- Datos de la persona solicitante (nombre y apellido, cargo, teléfono y mail).

NOTA 1: Es imprescindible la mención en la carta de presentación de un teléfono y mail de contacto.

NOTA 2: Datos completos y precisos son fundamentales para el correcto procesamiento de la documentación por parte del CEIS.

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

2. Obligaciones de los Investigadores Principales:

- Informes de avance/final.
- Informes de desviaciones mayores.
- Informes de eventos adversos serios.
- Notificación de fecha de inicio de centro.
- Notificación de fecha de incorporación de primer paciente.
- Todas las notificaciones mencionadas deben ser enviadas de acuerdo a los tiempos estipulados en las Normas de Procedimientos del CEIS vigentes.

3. Procesamiento

3.1. Recepción / Acuses

Envíos físicos: La documentación presentada se recibe en la recepción del CEIS y a modo de acuse, el duplicado de la carta de presentación se sella, fecha y firma con aclaración del receptor autorizado¹.

Envíos por e-mail: Se emite respuesta por la misma vía.

NOTA: El CEIS puede requerir mayor información en función del análisis de la documentación recibida.

3.2. Control de la documentación

Si la documentación recibida es incompleta o incorrecta, se comunica vía e-mail al remitente. Transcurridos 7 (siete) días hábiles sin respuesta se procederá a desestimar la solicitud.

3.3. Remisión de la documentación a los miembros del CEIS

Los miembros designados del CEIS reciben una copia de los Documentos de los protocolos que se discutirán durante la sesión de presentación, identificando el/los documentos que cada uno de los miembros recibió y tendrá la obligación de presentar en sesión para la discusión.

Toda la documentación se encuentra a disposición de todos los miembros del CEIS para su consulta durante la sesión o en cualquier momento que estimen conveniente.

3.4. Retiro

Una vez procesada la documentación, el CEIS emite un comunicado con la decisión tomada que estará disponible para ser retirada. EL CEIS NO ENVÍA DOCUMENTACIÓN.

La documentación se retira de la recepción de las oficinas del CEIS registrándose número de protocolo, nombre del solicitante, fecha de retiro, nombre y firma de la persona que retira.

La documentación que no fuera retirada por el solicitante (o su designado) dentro de los 60 días hábiles, pasa a archivo.

4. Requisitos específicos

4.1. Protocolo

4-1.1. Recepción de la documentación

Al presentarse un protocolo de ensayo clínico ante el CEIS debe realizarse 5 días hábiles antes de la fecha de sesión programada, tiempo que se tomará para evaluar que la documentación presentada cumpla con los siguientes requerimientos:

- Carta de solicitud (por duplicado) de evaluación y eventual aprobación de protocolo detallando toda la documentación que se adjunta:
- Protocolo versión español y/o en inglés, se puede enviar inicialmente la versión en inglés y luego en español tan pronto como la tengan disponible y siempre antes, durante o después con la comunicación al CEIS de aprobación de protocolo por la A.N.M.A.T. cuando esté disponible. El protocolo deberá contener como mínimo lo siguiente:

¹ El listado de personal autorizado se encuentra disponible en las oficinas del CEIS y en www.coir.org.ar.

Título, versión, Patrocinador/Solicitante, Hipótesis, objetivos, 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, manejo de la seguridad y plan de análisis de resultados.

- Manual del Investigador (Investigator's Brochure)² y/u otras fuentes de información según corresponda.
- Los investigadores principales deberán enviar CV con la información referente a su experiencia en Investigación Clínica y/o entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas. Solamente se envía una vez. Esta información debe ser oportunamente actualizada por los investigadores y quienes se desempeñen como subinvestigadores deberán tener disponible esta documentación.
- Carta compromiso del solicitante dejando constancia que se hará responsable de que el Investigador Principal y su equipo sean entrenados, previo al inicio del estudio, sobre Buenas Prácticas Clínicas y las disposiciones regulatorias vigentes, si corresponde, en caso de que el investigador principal no haya participado previamente en investigación clínica y/o entrenamiento previo en buenas prácticas clínicas.
- Hoja de Declaración Jurada del Investigador Principal original. No se aceptarán fotocopias o envíos por fax de Declaraciones Juradas del Investigador.
- Copia de la resolución de habilitación ministerial.

NOTA: Para emitir la correspondiente carta de aprobación, el CEIS tomará los datos del investigador del CV presentado y el nombre del centro de acuerdo a como figura en la Declaración Jurada, el cual deberá coincidir con su razón social.

- Carta del Director del centro de investigación al Presidente del CEIS aceptando la realización del estudio en su centro y la subrogación a este Comité.
- Hojas de información para el paciente y consentimiento informado (número y fecha de versión del mismo) en idioma español, en formato genérico y/o en forma optativa, personalizado para cada centro de investigación.
- Documentación para fines de reclutamiento (número y fecha de versión del mismo) en idioma español.
- Documentación a ser entregada a los pacientes (número y fecha de versión del mismo) en idioma español.
- Contrato entre el investigador/centro con el patrocinador en idioma español.

4-1.2. *Procesamiento y emisión de documentos por el CEIS*

Se realiza la evaluación ética y metodológica de la documentación por parte de los miembros asignados.

Las opiniones de los miembros se ponen a consideración de los miembros del CEIS durante el proceso de evaluación final que se realiza durante las sesiones del CEIS.

² No es necesario, en caso de estudios observacionales o si ya se hubiera remitido al CEI la última actualización con motivo de la presentación de otro protocolo.

Como resultado del proceso anteriormente descrito, el CEIS emite dentro de los 10-15 días posteriores a la sesión todos o algunos de los documentos siguientes:

- Carta por duplicado comunicando la resolución del CEIS y los documentos que se adjuntan:
- Formularios de aprobación de protocolo, en inglés y español, por duplicado, consignando: aprobado, aprobado sujeto a revisión, o no aprobado.
- Listado de miembros del CEIS.
- Plan de Monitoreo.
- Hojas de información para el voluntario y de consentimiento informado en formato genérico y/o personalizadas para los centros participantes (fechadas, foliadas y firmadas/validadas) siempre y cuando no hubiera ocurrido una desaprobación o se soliciten correcciones.
- Documentación para ser utilizada con fines de reclutamiento (fechados, foliados y firmada/validada) siempre y cuando no hubiera ocurrido una desaprobación se soliciten correcciones.
- Documentación para ser entregada a los pacientes (fechada, foliada y firmada/ validada) siempre y cuando no hubiera ocurrido una desaprobación o se soliciten correcciones.

4.2. Subestudio / Enmienda / Extensión

4.2.1 Recepción de la documentación

Al presentarse el protocolo de un subestudio / enmienda / extensión de un ensayo clínico debe realizarse 5 días hábiles antes de la fecha de sesión programada, tiempo que se tomará para evaluar que la documentación presentada cumpla con los siguientes requerimientos:

- Carta de solicitud (por duplicado) de evaluación y eventual aprobación del subestudio / enmienda / extensión de un ensayo clínico detallando toda la documentación que se adjunta:
- Protocolo del subestudio / enmienda / extensión de un ensayo clínico (versión en inglés y/o español)
- De corresponder, el contrato entre el investigador con el patrocinador y/o Institución.
- Hoja de Declaración Jurada del Investigador Principal original, para el caso de subestudio. No se aceptan fotocopias o envíos por fax de Declaraciones Juradas del Investigador.

NOTA: Para emitir la correspondiente “nota al investigador”, el CEIS tomará los datos del investigador del CV presentado y el nombre del centro de acuerdo a como figura en la Declaración Jurada, el cual deberá coincidir con su razón social.

- De corresponder, hojas de información para el paciente y consentimiento informado (número y fecha de versión del mismo) en idioma español, en formato genérico, y en forma optativa personalizado para cada centro de investigación e investigador principal, tal como se cita en el punto 9.
- De corresponder, documentación para fines de reclutamiento (con número y fecha de versión).
- De corresponder, documentación a ser entregada a los pacientes (con número y fecha de versión) en idioma español.

4.2.2 *Procesamiento y emisión de documentos por el CEIS*

Se realiza la evaluación ética y metodológica de la documentación por parte de los miembros asignados.

Las opiniones de los miembros se ponen a consideración durante el proceso de evaluación final que se realiza durante las sesiones del CEIS.

Como resultado del proceso anteriormente descrito, el CEIS emite dentro de los 4 días posteriores a la sesión todos o algunos de los documentos siguientes:

- Carta por duplicado comunicando la resolución del CEIS y los documentos que se adjuntan:
 - Formularios de aprobación del subestudio / enmienda / extensión de un ensayo clínico, en inglés y español, por duplicado, consignando: aprobado, aprobado sujeto a revisión, o no aprobado.
 - Listado de miembros del CEIS actualizado.
 - Plan de Monitoreo.

NOTA: Sólo se emiten a aquellos investigadores con los informes de avance al día. Al momento de la presentación del informe de avance pendiente, se emitirá la nota de aprobación correspondiente.

- Hojas de información para el voluntario y de consentimiento informado en formato genérico y/o personalizadas para los centros participantes (fechadas, foliadas y firmadas/validadas), siempre y cuando no hubiera ocurrido una desaprobación o se soliciten correcciones.
- Documentación para ser utilizada con fines de reclutamiento (fechada, foliada y firmada/validada), siempre y cuando no hubiera ocurrido una desaprobación se soliciten correcciones.
- Documentación para ser entregada a los pacientes (fechada, foliada y firmada/ validada), siempre y cuando no hubiera ocurrido una desaprobación o se soliciten correcciones

4.3. *Enmienda de seguridad*

4.3.1. *Recepción de la documentación*

Al momento de presentarse una enmienda de un ensayo clínico ya aprobado por el CEIS que requiere una rápida aprobación por razones de seguridad, el solicitante deberá adjuntar la siguiente documentación:

- Carta de solicitud (por duplicado) de evaluación y eventual aprobación de la enmienda de seguridad ad referendum (si corresponde) detallando toda la documentación adjuntada:
 - Enmienda de seguridad (versión en inglés y/o español)
 - Resumen de los cambios efectuados al protocolo por la enmienda (versión en español y, eventualmente, también en inglés).
 - Listado de investigadores y centros activos al momento de la presentación.
 - Hojas de información para el paciente y consentimiento informado (número y fecha de versión del mismo) en idioma español, en formato genérico y en forma optativa personalizado para cada centro de investigación³. Si presentara cambios respecto a una versión ya aprobada, **debe adjuntarse necesariamente una copia con control de cambios.**

³ El consentimiento en inglés puede ser adjuntado pero no reemplaza al redactado en español.

- De corresponder, documentación a ser entregada a los pacientes (con número y fecha de versión) en idioma español. Si presentara cambios respecto a una versión ya aprobada, **debe adjuntarse necesariamente una copia con control de cambios.**

4.3.2. Procesamiento y emisión de documentos por el CEIS

Se realiza la evaluación ética y metodológica de la enmienda en reunión ordinaria del CEIS, se realiza la evaluación de la documentación por parte de los miembros del CEIS emitiéndose el correspondiente dictamen.

Como resultado de proceso anteriormente descrito, el CEIS emite dentro de los 5 días posteriores a la recepción de la documentación o de la sesión todos o algunos de los documentos siguientes (según corresponda):

- Carta por duplicado comunicando la resolución del CEIS y los documentos que se adjuntan:
 - Formularios de aprobación de la enmienda de seguridad en inglés y español, por duplicado, consignando: aprobado, aprobado sujeto a revisión, o no aprobado.
 - Listado de miembros del CEIS actualizado.
 - Hojas de información para el voluntario y de consentimiento informado en formato genérico y/o personalizadas para los centros participantes (fechadas, foliadas y firmadas/validadas) siempre y cuando no hubiera ocurrido una desaprobación o se soliciten correcciones.
 - Documentación para ser entregada a los pacientes (fechados, foliados y firmada/validada) siempre y cuando no hubiera ocurrido una desaprobación o se soliciten correcciones.

NOTA: Las enmiendas de seguridad requieren aprobación del CEIS 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.

4.4. Cambios administrativos / Enmiendas no sustanciales

4.4.1. Recepción de la documentación

Al momento de presentarse un cambio administrativo o enmienda no sustancial al protocolo de un ensayo clínico ya aprobado por el CEIS, el solicitante deberá adjuntar la siguiente documentación:

- Carta (por duplicado) poniendo en conocimiento del CEIS el cambio administrativo enmienda no sustancial detallando toda la documentación que se adjunta:
 - Cambio administrativo o enmienda no sustancial (versión en inglés y/o español).
 - Hojas de información para el paciente y consentimiento informado (número y fecha de versión) en idioma español, en formato genérico y en forma optativa personalizadas para cada investigador, en caso de requerirse un cambio administrativo en el mismo.

4.4.2. Procesamiento y emisión de documentos por el CEIS

La notificación puede requerir una evaluación a criterio del CEIS.

Como resultado del proceso anteriormente descrito, el CEIS emite todos o algunos de los siguientes documentos:

- Carta de presentación sellada por el Comité como única forma de notificación.
- Carta por duplicado comunicando la resolución del CEIS y los documentos que se adjuntan cuando la documentación incluya hojas de información para el voluntario y de consentimiento informado en formato genérico y/o personalizadas o cualquier otra documentación que requiera evaluación por parte del CEIS con la consiguiente emisión de informe técnico. La misma se emitirá dentro de la semana posterior a la sesión.

NOTA: Los cambios administrativos y las enmiendas no sustanciales NO originan:

- Formularios de aprobación.
- Notas a los investigadores.
- Validación de consentimiento informado, salvo que existieran cambios en el mismo.

4.5. Renovación del período de aprobación de un protocolo

El período de aprobación de un protocolo por parte del CEIS se extiende anualmente, el Investigador principal del Centro debe solicitar la reaprobación anualmente informando el estado del mismo:

- Protocolos que requieren la aprobación de la A.N.M.A.T.: a partir de la fecha de la Disposición autorizante. **Es obligación del patrocinador informar número y fecha de la disposición autorizante.**
- Protocolos que no requieren aprobación por la A.N.M.A.T.: a partir de la fecha de aprobación del CEIS.

4.6. Permiso de enrolamiento

Los investigadores principales deberán, como condición sine qua non, solicitar al CEIS el permiso de enrolamiento antes de comenzar a reclutar pacientes.

El permiso de enrolamiento es distinto al alta del investigador y centro y se emite en función del cumplimiento efectivo de todas las obligaciones del investigador principal y del solicitante/patrocinador para con el CEIS a diferencia del alta que se otorga según currículum, declaración jurada y antecedentes del investigador principal en el CEIS.

El permiso de enrolamiento debe solicitarlo el investigador en cualquier momento a partir de la obtención del alta de investigador y centro mediante carta dirigida al CEIS. Este requisito aplica para los investigadores que participan de estudios experimentales, quedando exceptuados los observacionales.

El CEIS emite su respuesta a la solicitud de permiso de enrolamiento dentro de los 5 días hábiles de solicitado, comunicación que deberá buscar el investigador principal o delegado. No se enviará ningún otro tipo de notificación.

El investigador no podrá comenzar a enrolar pacientes sin haber obtenido el permiso de enrolamiento previamente por parte del CEIS.

4.7. Notificación de incorporación de primer paciente

Debe notificarlo el investigador principal mediante carta por duplicado dirigida al CEIS **dentro de los primeros cinco días** de ocurrido el hecho. Esta comunicación quedará adjuntada al legajo del estudio.

Se trata de la fecha en que el primer paciente firma el consentimiento informado.

Este requerimiento sólo aplica para los investigadores que realicen estudios experimentales cuyos centros hayan sido aprobados con plan de monitoreo.

4.8. Metodología de evaluación de documentos recibidos.

La documentación remitida por el investigador para la evaluación por parte del CEIS será tratada de la siguiente forma luego de la verificación de la completitud de la documentación:

- Se citará al investigador responsable, si no pudiera concurrir podrá designar un representante, para una breve presentación del protocolo durante la sesión programada a tal fin. En caso de no poder asistir en persona se podrá programar la metodología de teleconferencia.
- Durante la sesión programada de presentación se asignarán a los miembros evaluadores del comité los documentos recibidos previamente
- Los miembros evaluadores del comité podrán realizar preguntas al investigador responsable o a su representante por inquietudes que surjan en el momento.
- Los miembros evaluadores analizarán los documentos recibidos y emitirán su juicio al respecto de los mismos.
- Se programará sesión de evaluación en donde los miembros evaluadores del comité presentarán su opinión con respecto al documento asignado para su revisión. En caso de que alguno de los miembros evaluadores no pueda concurrir a la sesión de evaluación deberá enviar su devolución por medio de correo electrónico, lo que no se considerará como voto.

5. Investigadores y centros. Alcances

Para poder ser dado de alta, el investigador principal y los **sub-investigadores** deben cumplir con lo descripto en punto Documentación.

Para la aprobación/alta de investigadores principales/centros deben presentarse los siguientes documentos:

- Los investigadores principales deberán presentar CV con la información referente a su experiencia en Investigación Clínica y/o entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas con una antigüedad no mayor a 2 años. Esta información debe ser oportunamente actualizada por los investigadores y **sub-investigadores** deberán tener disponible la misma.

Ante la falta de antecedentes en investigación clínica y/o entrenamiento previo en buenas prácticas clínicas, se debe adjuntar carta compromiso del solicitante dejando constancia de que se hará responsable del entrenamiento/capacitación del Investigador Principal y su equipo previo al inicio del estudio sobre Buenas Prácticas Clínicas y Disposiciones regulatorias vigentes.

- Declaración jurada original según último formato actualizado. El CEIS no acepta fotocopias o envíos por fax de Declaraciones Juradas del Investigador. Para centros ubicados en la Capital y Gran Mendoza

deben obligatoriamente completar Planilla de delegación de funciones del equipo de investigación. La misma se encuentra en la última versión actualizada de la declaración jurada.

- Carta del Director del centro de investigación al Presidente del CEIS aceptando la realización del estudio en su centro y la subrogación a este Comité.

NOTA: Para emitir la correspondiente “nota al investigador”, el CEIS tomará los datos del investigador del CV y el nombre del centro de acuerdo a como figura en la Declaración Jurada. **Es importante que el mismo coincida con su razón social.**

- La aprobación/alta al investigador/centro de ningún modo implica la responsabilidad del CEIS en relación a eventuales desviaciones o actos derivados de situaciones de incompetencia que pudieren generar daños a los voluntarios. Tales acontecimientos quedan sujetos a la total y absoluta responsabilidad del investigador principal.

Dada la magnitud de lo expresado en el párrafo anterior, el investigador principal es el responsable de asegurar:

- La idoneidad del personal auxiliar por él designado.
 - El entrenamiento permanente de dicho personal.
 - La permanente actualización técnica y científica.
 - El control de calidad de los procedimientos.
 - La disponibilidad de los recursos materiales y de infraestructura necesarios para llevar adelante el protocolo.
 - La cobertura por daños y perjuicios generados por tales procedimientos, poniendo especial énfasis en aquellos de carácter invasivo.
 - El CEIS verificará si los investigadores son idóneos por formación profesional y capacitación en aspectos éticos y normativas para la conducción del estudio mediante el análisis de los antecedentes provistos.
 - El CEIS verificará que la institución es adecuada para la ejecución de la investigación mediante el análisis de la habilitación ministerial.
- Es obligación del investigador principal comunicar al CEIS la fecha de inicio efectiva de los centros; fecha a partir de la cual comenzará a correr el tiempo para los informes de avance que los investigadores tienen obligación de elevar al CEIS al menos anualmente, salvo que el CEIS establezca una frecuencia distinta para un caso en particular. La misma debe efectuarse a través de carta para cada protocolo en el que esté participando. Este dato quedará adjuntado al legajo del estudio.
 - Para el caso de estudios observacionales/epidemiológicos, de existir un investigador principal como coordinador médico general, solamente se debe adjuntar la declaración jurada del mismo. No es necesaria la presentación de las declaraciones juradas de todos los investigadores secundarios participantes del estudio. Será suficiente con la presentación de un listado de los mismos en el que se consigne claramente el nombre y apellido del investigador, la denominación del subcentro y su dirección.

NOTA: Hasta tanto el CEIS no cuente con la fecha de inicio efectiva de un centro, el investigador/centro dado de alta se considerara “no activo”. Si finalmente un centro no será iniciado o se determina que no participará del estudio, debe ser comunicado al CEIS para proceder a su baja formal.

5.1. Suspensión de reclutamiento de pacientes

En caso de determinarse la suspensión momentánea o definitiva del reclutamiento de pacientes en un ensayo clínico determinado o en un centro, se debe presentar la siguiente documentación:

- Carta por duplicado informando la suspensión del reclutamiento.
 - Motivo que generó la suspensión del reclutamiento junto a toda información adicional que aclare las razones de dicha suspensión.
 - Informe sobre el estado del estudio.

El CEIS se notifica sellando, fechando y firmando el duplicado de la carta de presentación.

El CEIS procederá a realizar una revisión global de la documentación enviada. Como resultado de la misma:

- Se archiva la documentación sin necesidad de notificación al remitente quedando a la espera de la reanudación del reclutamiento, de corresponder.
- Se notifica al remitente solicitando más información, aclaraciones o todo aquello que sea necesario para proseguir con el seguimiento de la situación planteada.

5.2. Baja de investigador principal y/o centro

La notificación puede realizarla el patrocinador mediante carta por duplicado de solicitud de baja en la que consten las razones que la originaron. Se debe aclarar si el centro ha sido iniciado, si hay pacientes activos o si no ha sido aún aprobado por la Autoridad Regulatoria (A.N.M.A.T) o la notificación puede realizarla el propio investigador principal a través de una carta por duplicado dirigida al CEIS enviando el formulario de informe final y completando el campo de observaciones con lo solicitado en cada una de las posibles situaciones que abajo se describen.

5.2.1. Con voluntarios reclutados activos

La solicitud de baja debe hacerse dentro de los 5 días de ocurrida.

Se debe informar los procedimientos que se seguirán para asegurar la continuidad del tratamiento/seguimiento de los voluntarios activos dentro o fuera del protocolo.

A su vez, de corresponder, se debe remitir para evaluación y eventual aprobación un anexo (enmienda) al consentimiento informado que informe el mencionado cambio a los voluntarios para que los mismos acepten o no seguir participando en el ensayo clínico.

En caso de tratarse de un cambio de investigador principal, también debe enviarse toda la documentación correspondiente para el alta del nuevo investigador. Dentro de los 5 días hábiles de recibida la solicitud de baja o cambio de investigador/centro, el CEIS emitirá la comunicación de aprobación. Se aclara que el nuevo investigador principal y/o nuevo centro no podrá ejercer

funciones de investigador principal/nuevo centro hasta tanto el CEIS no emita una resolución en relación a la solicitud mencionada.

Siempre que el centro haya reclutado pacientes, el investigador principal para el cual se solicita la baja debe enviar el correspondiente informe final por medio de carta duplicada al CEIS.

5.2.2. Sin voluntarios activos o reclutados

La solicitud de baja debe hacerse dentro de los 30 días de ocurrida. Debe mencionarse explícitamente en la carta por duplicado de presentación que no se han reclutado pacientes si la solicitud la envía el patrocinador.

Como acuse de recepción, el solicitante tendrá el duplicado de la carta de presentación de la solicitud de baja fechada y firmada por un responsable del CEIS.

5.2.3. Por subrogación del centro a otro Comité de Ética

Debe explicitarse si el centro ha sido iniciado y si se han reclutado o no pacientes:

- Si el centro no fue iniciado o si ha sido iniciado pero no se han reclutado pacientes:
 - El CEIS emitirá una carta de aceptación al patrocinador o su representante en la Argentina en la que dejará constancia que ha caducado la vigencia de todos los documentos aprobados por el CEIS destinados al paciente (por ejemplo, consentimientos informados y sus anexos o cualquier otro en los que figuren los datos del CEIS).
- Si el centro se ha iniciado y ha reclutado pacientes:
 - A la solicitud formal de baja se deberá adjuntar un anexo al consentimiento informado que se utilizará para comunicar a los pacientes la baja del CEIS y al mismo tiempo informar los datos del Comité de Ética que continuará con el monitoreo del estudio en el que está participando. A su vez, se deberá mencionar el procedimiento que se seguirá para realizar la comunicación ya que el CEIS, al emitir la carta de aceptación al patrocinador o su representante en la República Argentina dejará constancia que ha caducado la vigencia de todos los documentos aprobados por el CEIS destinados al paciente (por ejemplo, consentimientos informados y sus anexos y cualquier otro en los que figuren los datos del CEIS).
 - El investigador principal deberá enviar, vía carta duplicada el informe final correspondiente.
 - El CEIS sugiere, por la inmediatez que requiere esta comunicación, que se informe al paciente telefónicamente para evitar una visita no programada al centro al solo efecto de recibir esta información y que la firma del anexo antes mencionado se realice en la primera visita programada que tenga el paciente. Ambos procedimientos deben quedar debidamente registrados en la Historia Clínica.

5.3. Cambio administrativo en el centro

Los cambios administrativos (p. ej., número telefónico, razón social, etc.) se deben comunicar al CEIS mediante carta (por duplicado). Debe adjuntarse declaración jurada actualizada en caso de cambio de subinvestigadores, cambio de nombre, dirección y/o teléfonos del centro.

Como acuse de recepción, el solicitante tendrá el duplicado de la carta de presentación de la solicitud de baja fechada y firmada por un responsable del CEIS.

Si el cambio administrativo involucra información que debe conocer el voluntario, se debe adjuntar un anexo (enmienda) a las hojas de información para el voluntario y de consentimiento informado que lo comunique. El CEIS se expedirá dentro de los 5 días hábiles de recibida la notificación de cambio administrativo y solicitud de aprobación de enmienda.

5.4. Suspensión transitoria/definitiva de investigador y/o centro

El CEIS puede determinar la suspensión transitoria o definitiva de un investigador/centro frente a distintas situaciones:

- Por actuaciones realizadas por la A.N.M.A.T. u Organismos Regulatorios Internacionales.
- Por actuaciones realizadas por el CEIS u otros comités.
- Por actuaciones realizadas por el patrocinador/C.R.O.
- En todos los casos, el CEIS comunica en forma escrita su decisión al interesado junto a:
 - Los elementos que ha tomado en consideración para la decisión tomada.
 - La posibilidad de presentar el descargo correspondiente si ése fuera su deseo.

6. Documentación para el voluntario

Se entiende por documentación para el voluntario:

- Consentimiento informado.
- Enmienda al consentimiento informado.
- Tarjetas, diarios, cuestionarios, escalas, fichas y cualquier otro instructivo sobre manejo de dispositivos destinados a la administración de la medicación o para controles diagnósticos.
- Aviso de reclutamiento de voluntarios.
- Programa de retención de voluntarios.
- Ninguna podrá ser implementada antes de obtener resolución favorable del CEIS, excepto que para proteger la seguridad de los pacientes sea necesaria su implementación inmediata, tal como lo estipula la Disposición # 6677. La misma deberá ser presentada posteriormente para su aprobación.

6.1. Consentimiento informado

Los consentimientos informados a evaluar pueden ser:

- Genérico y/o personalizado junto a protocolo nuevo.
- Genérico y/o personalizado diferido.

- Personalizado cuyo genérico ya fue validado por el CEIS.
- Modificado por requerimiento del CEIS.
- Modificado por requerimiento de la A.N.M.A.T., otros comités u otra institución relacionada al marco de la investigación clínica (debe presentarse documento que acredite la modificación solicitada).
- Modificado por requerimiento del propio solicitante.
- Son requisitos del CEIS:
 - En confidencialidad, su mención en forma genérica.
 - En contactos, su mención en forma completa: teléfonos, fax, dirección, e-mail de la siguiente forma: *“En caso de preguntas relacionadas acerca de sus derechos como participante de un estudio de investigación clínica puede contactarse con el Comité de Ética en Investigación, teléfonos (0261) 4614091 de Lunes a Viernes de 9 a 15hs., e-mail: ceis@coir.org.ar, dirección: Montecaseros 1020, Ciudad, Mendoza, Argentina, M5500AYB”*.
- Se deberá consignar un número y una fecha de versión a todo formulario de consentimiento informado que se presente al CEIS:
 - Para la solicitud de evaluación y eventual aprobación de las hojas de información y de consentimiento informado se debe remitir al CEIS la siguiente documentación:
 - Carta de solicitud por duplicado detallando toda la documentación adjuntada.
 - Hojas de información para el voluntario y consentimiento informado (número y fecha de versión) en idioma español, en formato genérico y/o personalizado para cada uno de los centros e investigadores principales CEIS. Se deberá enviar UNA sola copia para su validación. En caso de requerirse validación de copias adicionales debe estar explicitado en la carta de presentación y adjuntarse dicha cantidad de copias.
 - Cuando se solicite aprobación de las hojas de información para el voluntario y consentimiento informado sobre las que el CEIS ya se haya expedido, es requisito del CEIS la presentación de una copia con control de cambios en la que figure el agregado, la eliminación y todas las modificaciones realizadas en cualquier parte del documento a evaluar, en caso de que se hayan generados cambios al mismo.
 - Todo cambio en las hojas de información para el voluntario y consentimiento informado conllevará la creación de una nueva versión, aun si los cambios son solicitados por la A.N.M.A.T., el CEIS, el patrocinador, u otra institución relacionada al marco de la investigación clínica. Esto no aplicará cuando los únicos cambios realizados sean los de la personalización del documento que se encontraba en formato general (información de centro e investigador principal). Debe explicitarse que los cambios incorporados se refieren a la personalización del documento
 - Todo consentimiento que es evaluado por primera vez tendrá tratamiento, sin excepción, en sesión programada y deberá presentarse para evaluación dentro de los 5 días hábiles previos a la misma.

- Los consentimientos previamente validados por el CEIS no requieren tratamiento en sesión programada, salvo que por el tenor de las modificaciones se lo considere necesario.
- Se deja constancia que un Formulario de Consentimiento Informado, en formato general, aprobado por un Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica, sólo puede utilizarse en centros dados de alta por el mismo.
- Una vez finalizado el proceso de evaluación/aprobación ética, el CEIS emite la siguiente documentación en el término de 5 días hábiles a contar a partir del día hábil posterior inmediato a la fecha de presentación:
 - Carta por duplicado comunicando la resolución del CEIS
 - Hojas de información y de consentimiento informado, validadas, fechadas, foliadas y firmadas.
- Sólo se resellaran documentos que mantienen la misma fecha y versión del previamente aprobado por el CEIS. Esto aplica para cualquier documentación para el voluntario para la que se lo requiera. Cualquier cambio que se realice, aunque sea de orden administrativo, deberá ser enviado para su aprobación. El documento deberá presentarse con cambio de versión, con cambio administrativo o como enmienda al consentimiento previamente aprobado.

6.2. Enmienda al consentimiento informado

- Una Enmienda al consentimiento informado a evaluar puede ser:
 - Genérica y/o personalizada.
 - Personalizada cuyo genérico ya fue validado por el CEIS
 - Modificada por requerimiento del CEIS
 - Modificada por requerimiento de la A.N.M.A.T., otros comités u otra institución relacionada al marco de la investigación clínica (debe presentarse documento que acredite la modificación solicitada).
 - Modificada por requerimiento del propio solicitante.
- Son requisitos del CEIS:
 - Si la Enmienda contiene información de seguridad u otra que se considere de suma relevancia para el paciente, el CEIS podrá solicitar que en la sección de Contactos, se mencione en forma completa: teléfonos, fax, dirección, e-mail del CEIS de la siguiente forma: *“En caso de preguntas relacionadas a los derechos de los pacientes participantes de un estudio de investigación clínica contactarse con el Comité de Docencia y Ética en Investigación, teléfonos (0261) 4614091 de Lunes a Viernes de 9 a 15hs., e-mail: ceis@coir.org.ar, dirección: Montecaseros 1020, Ciudad, Mendoza, Argentina, M5500AYB”*.
 - Se deberá consignar un número y una fecha de versión a toda enmienda al formulario de consentimiento informado que se presente al CEIS
- Para la solicitud de evaluación y eventual aprobación se debe remitir al CEIS la siguiente documentación:
 - Carta por duplicado de solicitud detallando toda la documentación adjunta.
 - Enmienda (número y fecha de versión) en idioma español, en formato genérico y/o personalizado para cada uno de los centros e

investigadores principales. Se deberá enviar UNA sola copia para su validación. En caso de requerirse validación de copias adicionales debe explicitarse en la carta de presentación y adjuntarse dicha cantidad de copia. Cuando se solicite aprobación de una nueva versión de enmienda al consentimiento informado, es requisito del CEIS la presentación de una copia con control de cambios en la que figure el agregado, la eliminación y todas las modificaciones realizadas en cualquier parte del documento a evaluar, en caso de que se hayan generados cambios al mismo.

- Todo cambio en una enmienda al consentimiento informado conllevará la creación de una nueva versión, aun si los cambios son solicitados por la A.N.M.A.T., el CEIS, el patrocinador, u otra institución relacionada al marco de la investigación clínica.
- 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).
- Se deja constancia que una enmienda al Formulario de Consentimiento Informado, en formato general, aprobada por un Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica, sólo puede utilizarse en centros dados de alta por el mismo.
- Una vez finalizado el proceso de evaluación/ aprobación ética, el CEIS emite la siguiente documentación en el término de 5 días hábiles a contar a partir del día hábil posterior inmediato a la fecha de presentación:
 - o Carta por duplicado comunicando la resolución del CEIS
 - o Enmienda sellada, fechada, foliada y firmada.
 - o NOTA: Las adendas al consentimiento informado requieren aprobación del CEIS 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.

6.3. Tarjetas, diarios, cuestionarios, escalas, fichas, instructivos y otros documentos que se entregan a los voluntarios

Son requisitos del CEIS:

- Consignar un número y una fecha de versión a todo material y/o documentación para los voluntarios que se presente al CEIS
- Para la solicitud de evaluación y eventual aprobación se debe remitir al CEIS la siguiente documentación:
 - Carta por duplicado de solicitud detallando toda la documentación adjunta.
 - Material y/o documentación para el voluntario con identificación de protocolo, versión, fecha y lo que corresponda según el documento. Se deberá enviar UNA sola copia para su validación. En caso de requerirse validación de copias adicionales debe explicitarse en la carta de presentación y adjuntarse dicha cantidad de copia
 - Cuando se solicite aprobación de material y/o documentación para los voluntarios,

- es requisito del CEIS la presentación de una copia con control de cambios en la que figure el agregado, la eliminación y todas las modificaciones realizadas en cualquier parte del documento a evaluar, en caso de que se hayan generado cambios al mismo.
- Todo cambio en el Material y/o documentación que se entrega a los voluntarios conllevará la creación de una nueva versión, aun si los cambios son solicitados por la A.N.M.A.T., el CEIS, el patrocinador u otra institución relacionada al marco de la investigación clínica. 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/investigador).
- El CEIS emite la siguiente documentación en el término de 5 días hábiles a contar a partir del día hábil posterior inmediato a la fecha de presentación:
 - Carta por duplicado comunicando la resolución del CEIS
 - Material y/o Documentación para el voluntario sellado, fechado y firmado en la primera hoja del documento.
 - Los bolsos, lapiceras u otros objetos que serán entregados al paciente, deben ser enviados al CEIS para su notificación. Se requiere presentación mediante gráficos/fotos de los mismos. El CEIS **NO** emite aprobación, sólo carta de notificación.

6.4. Aviso de reclutamiento de voluntarios

Para la solicitud de evaluación y eventual aprobación ética se debe remitir al CEIS la siguiente documentación:

- Carta por duplicado de solicitud de evaluación del modelo de aviso: detallando toda la documentación adjunta.
- Modelo de aviso con identificación de protocolo, versión, fecha y lo que corresponda según el documento. Se deberá enviar UNA sola copia para su validación. En caso de requerirse validación de copias adicionales debe explicitarse en la carta de presentación y adjuntarse dicha cantidad de copias.
- Especificar el medio que se utilizará para la difusión del aviso de reclutamiento de voluntarios: dónde, cómo, cuándo y por quién va a ser implementado.
- Cuando se solicite aprobación de nueva versión de avisos de reclutamiento de voluntarios ya aprobados, es requisito del CEIS la presentación de una copia con control de cambios en la que figure el agregado, la eliminación y todas las modificaciones realizadas en cualquier parte del documento a evaluar, en caso de que se hayan generados cambios al mismo.
- Todo cambio en un aviso de reclutamiento de voluntarios conllevará la creación de una nueva versión, aun si los cambios son solicitados por la A.N.M.A.T., el CEIS, el patrocinador u otra institución relacionada al marco de la investigación clínica. Esto no aplicará sólo cuando los únicos cambios realizados sean los de la personalización del documento que se encontraba en formato general (información del centro/investigador).
- El aviso de reclutamiento tendrá tratamiento, sin excepción, en sesión programada y debe presentarse al menos 5 días hábiles antes de la misma.

- El CEIS emite la siguiente documentación en el término de 5 días hábiles a contar a partir del día hábil posterior inmediato a la fecha de presentación:
 - Carta por duplicado comunicando la resolución del CEIS.
 - Material de reclutamiento sellado, fechado y firmado en la primera hoja del documento.

7. Eventos adversos

7.1. Clasificación de eventos adversos

Los eventos adversos pueden ser serios o no serios, esperados o inesperados y relacionados o no relacionados con la droga del estudio. A su vez, pudieron haber ocurrido en centros dados de alta por el CEIS o en centros no dados de alta por el CEIS.

7.1.1. Notificación de eventos adversos de centros dados de alta por el CEIS

El reporte de los eventos adversos serios al CEIS se realizará de la siguiente forma:

El investigador principal es el responsable del reporte de los siguientes Eventos Adversos

Serios utilizando como medio carta por duplicado de presentación.

7.1.2. Eventos adversos serios e inesperados

- El investigador principal debe comunicar los fallecimientos o eventos que amenacen la vida, relacionados o no relacionados, dentro de los 7 (*siete*) días hábiles a partir de la toma de conocimiento por parte del investigador principal.
- El investigador principal debe comunicar los eventos adversos serios inesperados y relacionados o no relacionados (diferentes a los mencionados en el ítem anterior) dentro de los 14 (*catorce*) días hábiles a partir de la toma de conocimiento por parte del investigador principal.
- Los reportes iniciales deberán ser seguidos por reportes detallados dentro de los 7 (*siete*) o 14 (*catorce*) días hábiles posteriores al inicial respectivamente.

7.1.3. Eventos adversos serios y esperados

- El investigador principal debe comunicar los eventos adversos serios esperados dentro de los 14 (*catorce*) días hábiles a partir de que toma conocimiento de los mismos.

NOTA: El CEIS podrá solicitar al patrocinador ampliar información en relación con los puntos 10.2.1 y 10.2.2.

- Los Eventos Adversos Serios de centros NO dados de alta por el CEIS deben ser enviados por el patrocinador al CEIS en formato digital (CD, por ejemplo) o formato papel.

7.2. RAMSI (reacciones adversas medicamentosas serias e inesperadas)

Las RAMSI relacionadas a un producto de investigación comunicadas por el patrocinador al investigador principal dentro de los 14 (catorce) días de haber tomado conocimiento de ellas, deben ser comunicadas por el investigador principal al CEIS junto con las desviaciones menores al momento de la presentación del informe de avance en soporte electrónico, CD/DVD/Flash.

La portada debe decir: RAMSI- Desviaciones /Nº protocolo/ nombre del I.P/Periodo.

El patrocinador deberá presentar al CEIS un resumen único por producto en investigación de todas las RAMSI ocurridas en cualquiera de los centros que participan del estudio en formato electrónico o por mail y en las mismas fechas en que se presentan a ANMAT.

La portada debe decir: RAMSI /Droga/ solicitante

NOTA: La recepción por parte del CEIS de reportes de eventos adversos distintos a los antes mencionados o en formato distinto al especificado anteriormente, carecen de valor, no serán archivados y podrán ser devueltos al patrocinador.

La información se podrá presentar tanto en español como en inglés a discreción del notificante.

Toda notificación de eventos adversos debe contener toda la información de manera completa y comprensible.

7.3. Eventos adversos no serios

El patrocinador los podrá comunicar al CEIS en el formato que tenga establecido junto con el informe final.

7.4. Información relevante de seguridad e informes de Comités de Seguridad de Datos

- El investigador principal debe comunicar de forma inmediata al CEIS cualquier información de seguridad relevante o de cambios al protocolo que aumenten el riesgo para los participantes o que se hayan hecho para eliminar peligros inmediatos para ellos.
- El patrocinador deberá comunicar al CEIS un balance riesgo/beneficio de la medicación en estudio y con respecto a las indicaciones que se están estudiando, en forma de reporte semestral.
- El patrocinador deberá comunicar al CEIS cualquier cambio negativo y grave en el balance riesgo beneficio de la medicación en estudio y con respecto a las indicaciones que se están estudiando en el país, antes del plazo establecido para el reporte semestral mencionado.
- El patrocinador, cuando se encuentren disponibles, deberá presentar al CEIS los reportes del Comité de Seguridad de Datos del estudio clínico junto al reporte semestral mencionado.
- El CEIS podrá emitir opinión luego de un pormenorizado estudio respecto al evento adverso que por seriedad y/o incidencia pudieran requerir su evaluación tanto por decisión propia como a requerimiento de la autoridad regulatoria o de las partes involucradas en la investigación.

- Toda comunicación de evento adverso serio que requiera evaluación *ad hoc* por parte del CEIS será comunicada en la reunión plenaria más próxima y se consignará en el acta respectiva.
- El CEIS priorizará el criterio tomado por el investigador principal en cuanto al grado de relación que pueda tener el evento adverso serio notificado.

7.5. Procesamiento y emisión de documentos por el CEIS

- El CEIS acusará recibo de la documentación recibida, de la siguiente manera:
 - Frente a envíos a través de e-mail., se realizará la devolución de un acuse de recibo al correo electrónico elegido por los investigadores principales.
 - Frente a envíos por correo del patrocinador o del investigador principal, estará disponible para retiro una copia (adjuntada por el notificante) de la carta de presentación de la documentación remitida. Esta documentación contendrá la fecha de su recepción y la firma del personal autorizado del CEIS
 - Frente a envíos por e-mail del patrocinador o del investigador principal, se emitirá una respuesta al momento de leer la documentación.
 - Se recuerda la importancia de colocar el asunto en los mails que se envían al CEIS de forma correcta:
 - *Tipo de documento/ N° protocolo / nombre del IP o del solicitante*

8. Informes del investigador

Los investigadores son responsables de remitir al CEIS información sobre el avance del estudio en su centro y sobre cualquier contingencia que ocurra ajena a lo establecido por protocolo mediante los siguientes documentos:

- Informe de avance.
- Informe final.
- Informe de desviaciones mayores/violaciones al protocolo.

8.1. Informe de avance

8.1.1. Estudios experimentales

El investigador principal debe informar los avances producidos durante su investigación, al menos anualmente a partir de la fecha de inicio efectivo del centro⁴, consignando en forma precisa la información que el CEIS solicita según documento diseñado especialmente por el CEIS o similar.

8.1.2. Estudios observacionales

El investigador principal debe informar los avances producidos en forma anual a partir de la fecha de inicio efectivo del centro⁵ mediante carta por duplicado.

4 Fecha que coincide con la de la visita de iniciación del centro realizada por el patrocinador.

5 Fecha que coincide con la de la visita de iniciación del centro realizada por el patrocinador.

Estos períodos podrán modificarse según el riesgo y vulnerabilidad de los pacientes expuestos para cada protocolo en particular.

8.2. Informe final

Al término del estudio, el investigador principal debe informar al CEIS lo ocurrido en su centro desde el inicio hasta la finalización de la participación del último de los pacientes reclutados, consignando en forma precisa lo que el CEIS solicita según documento diseñado especialmente por CEIS o similar.

Cuando todos los investigadores que participan del estudio enviaron sus informes finales, el CEIS procederá al cierre del protocolo y al archivo de la documentación. El reporte final del ensayo clínico con los resultados y análisis globales del estudio debe ser enviado en cuanto se encuentre disponible. De esta manera, el estudio se considerará definitivamente cerrado.

NOTA: Tanto los informes de avance como los informes finales deben ser enviados por los investigadores principales a través de cartas por duplicado. Los investigadores recibirán una confirmación de recepción por parte del CEIS de los correspondientes informes presentados. Los mismos quedarán guardados en el legajo del estudio

8.3. Informe de desvío/violaciones al protocolo

Desvío es toda alteración o modificación al protocolo previamente aprobado por el CEIS.

8.3.1. Desvío mayor/violación

- Es aquella que impacta en la seguridad del sujeto y/o altera el balance riesgo beneficio compromete la integridad de los datos del estudio y/o afecta la voluntariedad del sujeto en la participación del estudio.
- La lista de ejemplos abajo citados sirve a los fines de guía pero no contempla todos los posibles casos:
 - En relación al Consentimiento Informado: que el CI lo haya tomado una persona no autorizada para hacerlo, que el sujeto en investigación firme una versión del CI no aprobada por el CEIS, la realización de un procedimiento del estudio previa a la firma del CI.
 - En relación a los criterios de inclusión/exclusión: enrolar pacientes que no cumplan con todos los criterios de inclusión y/o cumplan alguno de exclusión, enrolar pacientes definidos como parte de la denominada población vulnerable: niños, embarazadas, prisioneros, sin una previa aprobación para tal grupo; como así también enrolar pacientes antes del inicio o después de terminado el estudio.
 - En relación a 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 investigador principal, comprometan la seguridad del sujeto de investigación.
 - En relación a reporte de eventos adversos serios: aquellos que sean reportados fuera del tiempo estipulado por el CEIS.

Los **Desvíos MAYORES/VIOLACIONES** deberán ser reportados por el Investigador principal dentro de los catorce días hábiles a través de carta por duplicado al CEIS.

El CEIS dará acuse en carta de presentación. El informe de la desviación quedará guardado en el legajo del estudio.

8.3.2. Desvío menor

Es aquella que no impacta en la seguridad del sujeto, no altera el balance riesgo/beneficio, no compromete la integridad de los datos del estudio y/o no afecta la voluntariedad del sujeto en la participación del estudio.

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

- Olvido en la toma de la medicación del estudio.
- Falta de devolución de la medicación del estudio por parte del paciente.

Los **DESVIOS MENORES** deberán ser reportados cada seis meses en forma de cuadro mediante carta por duplicado al CEIS.

El CEIS confirmará la recepción del reporte semestral en la carta de presentación del mismo.

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

- A su criterio, y según la gravedad de la desviación, el CEIS podrá:
- Solicitar mayor información.
- Citar al investigador y/o a los miembros de su equipo.
- Suspender transitoriamente al investigador para presentes y/o futuras investigaciones hasta tanto se resuelva la situación y/o considere satisfactorias las explicaciones dadas por el/los responsable/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 planea realizar la A.N.M.A.T. al respecto.
- Realizar una auditoría con causa.

9. Manual del investigador (Brochure)

Debe remitirse al CEIS cada nueva versión del Manual del Investigador luego de la aprobación inicial del protocolo con un resumen de los cambios realizados respecto de la versión anterior.

Debe enviarse junto a carta de presentación por duplicado. El CEIS confirmará la recepción del mismo en la carta de presentación.

Toda nueva versión del Manual del Investigador descarta la anteriormente archivada.

10. Cierre de protocolo

Cuando se encuentre disponible, el reporte final del ensayo clínico con los resultados y análisis globales deberá ser remitido al CEIS junto con una carta de presentación por duplicado.

Al momento de recibir el informe final del ensayo clínico emitido por el solicitante:

- Se emite un acuse de recibo de la documentación mediante el duplicado de la carta de presentación sellado fechado y firmado con aclaración del receptor autorizado.
- Se procede al archivo definitivo del ensayo clínico durante el tiempo que estipule la normativa vigente.

11. Análisis y revisión de contratos que vinculan al investigador con el patrocinador

11.1. Recepción de documentación

Los contratos pueden ser:

- Contratos marco por protocolo.
- Contratos por protocolo referidos específicamente al Centro y/o investigador principal.
- Enmiendas a los Contrato marco y a los referidos al centro.
- La documentación para la evaluación debe ser presentada de la siguiente manera:
 - Carta de presentación (por duplicado) indicando claramente protocolo y centros a los que aplica el contrato presentado.
 - Instrumento contractual a evaluar, en español.
 - Acreditación de personería.
 - Copia de póliza de seguro (en caso de que exista).

12. Auditorías por parte del CEIS

El CEIS emite junto a cada alta de investigador principal/centro un plan de monitoreo en el que se establece que el CEIS realiza auditorías:

- Aleatorias: La selección aleatoria de centros a auditar mensualmente y las actividades de auditoría se realizarán siguiendo los criterios establecidos en las Normas de Procedimientos de Auditorías del CEIS y serán comunicadas al investigador principal con tiempo suficiente como para permitir su necesaria y activa presencia junto a su equipo. El patrocinador y/o su representante en la República Argentina también podrán ser informados por los investigadores principales aunque no podrán participar en las mismas.
- Con causa: Serán determinadas siguiendo criterios establecidos en las Normas de Procedimientos de Auditorías del CEIS Toda auditoría con causa será comunicada al investigador principal, al patrocinador y a la A.N.M.A.T. junto a las causas que derivaron en la misma. El investigador principal necesariamente deberá estar presente y los

representantes de la A.N.M.A.T. y del patrocinador también podrán estar presentes.

12.1. Notificación de auditoría

Inicialmente todas las notificaciones referidas a las auditorías aleatorias o “sin causa” se harán vía correo electrónico, utilizando la dirección de correo que esté presente en la declaración jurada del investigador principal, con copia al patrocinador.

Se anunciarán al investigador principal con suficiente antelación, de modo de asegurar al momento de la auditoría, la disponibilidad de la documentación, del investigador principal y de quien éste crea necesario siempre que sea parte del equipo de investigación⁶.

Cualquier modificación de la fecha y horario sólo se justificará debido a causas de fuerza mayor acaecidas al auditor o al investigador principal, tal como imposibilidad de contar con la presencia de una de las partes, ante lo cual no podría llevarse a cabo la auditoría.

La notificación previa también vale para las auditorías “con causa”.

12.2. Documentación para la auditoría

El patrocinador deberá enviar al CEIS el protocolo vigente en formato electrónico y en español, a fin de poder confeccionar la documentación pertinente para la auditoría.

12.3. Proceso de auditoría

Durante la auditoría estarán presentes sólo el investigador principal y personal del equipo que éste considere y el equipo de auditores del CEIS

12.4. Informes de auditoría

12.4.1. Auditorías sin hallazgos

Una vez finalizada la visita de auditoría, el CEIS agregará al legajo del estudio el Reporte de Auditoría en un plazo no mayor a 20 días hábiles. El investigador recibirá un mail de notificación de que el Reporte de Auditoría se encuentra disponible para ser retirado del CEIS y será el responsable de reenviarlo al Patrocinador, si así lo requiriera el mismo.

12.4.2. Auditorías con hallazgos

En la reunión de cierre el equipo de auditoría consensuará con el investigador principal las acciones correctivas/preventivas de los hallazgos. Este consenso se volcará en el Reporte de Auditoría que el CEIS envía al investigador en los plazos y forma estipulados en el punto 15.4.1.

12.4.3. Medidas a tomar frente a hallazgos

Los auditores consensuarán con el equipo de investigación las acciones correctivas/ preventivas a implementar frente a los hallazgos. En todos aquellos casos en los que por el tenor de los hallazgos el CEIS considere que se deba suspender el enrolamiento de pacientes en el centro auditado, 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

⁶ El listado de personal autorizado se encuentra disponible en las oficinas del CEI.

patrocinador, a la DICYT y a la ANMAT la decisión tomada por el CEIS adjuntando los fundamentos de la misma dentro de los 5 (cinco) días hábiles de la suspensión.

12.5. Archivo de documentación

Toda documentación emitida por el CEIS referida a la auditoría, deberá ser archivada en la Carpeta del Investigador en la sección destinada a comité de ética.

12.6. Costo de auditorias a centros externos

El costo de las auditorias sobre centros externos Será presupuestado a parte del costo de evaluación.

13. Comunicación de las decisiones del CEIS

13.1. Al investigador

A través de las cartas que emite el CEIS para cada uno de los documentos evaluados y mediante la confirmación escrita.

13.2. Al Director de la Institución

13.2.1. Dictámenes surgidos en las sesiones del CEIS: mediante copia del acta que se confecciona al término de cada una de ellas.

13.2.2. Dictámenes resultantes de la evaluación de documentos que no requieren su paso por una sesión del CEIS: se comunicarán mediante copia de la minuta mensual continente de toda la actividad desarrollada.

13.3. Al CoPEIS de Mendoza

Se realizará según lo dispuesto por la Resolución 2583/09 y 2334/10.

13.4. A la A.N.M.A.T.

Las comunicaciones regulares se realizarán según normativa vigente y toda vez que el CEIS considere que un evento no contemplado en la normativa vigente merece ser formado a la autoridad regulatoria nacional, lo hará utilizando los canales administrativos dispuestos a tal fin por la misma.

14. Evaluación preliminar de protocolos

La factibilidad científico-ética de un protocolo puede ser analizada previamente a la presentación formal del mismo para su eventual aprobación.

Al momento de solicitarse la evaluación preliminar de un protocolo de ensayo clínico ante el CEIS, el solicitante deberá adjuntar la siguiente documentación:

- Carta de solicitud (por duplicado) de evaluación preliminar.
- Protocolo en formato digital (versión en inglés y/o español).

- Manual del Investigador (Investigator's Brochure)⁷ en formato digital (CD, DVD u otro medio de almacenamiento electrónico de información)

14.1. Procesamiento y emisión de documentos por el CEIS

Se realiza la evaluación de la documentación por parte del departamento técnico del CEIS, quien comunicará al solicitante el tiempo que considera necesario para realizar la tarea asignada. El CEIS emite sus conclusiones dentro de los 5 días hábiles de recibido el informe técnico mediante una carta (por duplicado) acompañada del mencionado informe.

El CEIS no emite certificados de aprobación.

15. Evaluación independiente de protocolos

La factibilidad científico-ética de un protocolo puede ser analizada sin compromiso de seguimiento del estudio por parte del CEIS

Al momento de solicitarse la evaluación independiente de un protocolo de ensayo clínico ante el CEIS, el solicitante deberá adjuntar la siguiente documentación:

- Carta de solicitud (por duplicado) de evaluación independiente sin seguimiento.
- Protocolo en formato digital (versión en inglés y/o español).
- Folleto del Investigador (Investigator's Brochure)⁸ en formato digital (CD, DVD u otro medio de almacenamiento electrónico de información).

15.1. Procesamiento y emisión de documentos por el CEIS

Se realiza la evaluación de la documentación por parte del departamento técnico del

CEIS emitiéndose el correspondiente informe técnico dentro de los 3 días hábiles de recibida la documentación.

El CEIS emite dentro de las 5 días hábiles de ocurrida la sesión programada las conclusiones derivadas del informe técnico y discutidas en su sesión programada mediante carta (por duplicado) acompañada del informe técnico.

El CEIS no emite certificados de aprobación.

16. Relaciones del CEIS con el Consejo Provincial de Evaluación de Ética de Investigaciones en Salud (CoPEIS)

- El CEIS comunicará sus decisiones al CoPEIS en los tiempos y forma que el CoPEIS establezca (ver punto 16.3 del presente POE).

⁷ No es necesario, en caso de estudios observacionales

⁸ No es necesario, en caso de estudios observacionales

- El CEIS recibirá y contestará mediante trámite expeditivo todo requerimiento que otro CEIS realice.